

Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible (UNIDES)

Facultad de ciencias medicas

Escuela de medicina



Trabajo monográfico de investigación para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Trasplante de microbiota fecal para erradicar enterobacterias resistentes a carbapenémicos

Autores:

Adan Alexander Solano Salazar

Jordán José Macareño Castro

Tutor:

Dr. Jorge Luis Espinoza MD PhD

- Especialista en Hematología y Oncología
- Especialista en Medicina de Emergencias

Trabajo monográfico de investigación para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Título: Trasplante de microbiota fecal para erradicar enterobacterias resistentes a carbapenémicos

Adan Alexander Solano Salazar ¹, Jordán José Macareño Castro

¹ Affiliation 1; alexander_sol94@hotmail.com

² Affiliation 2; jordanjosemacarenocastro@gmail.com

Tutor:

Dr. Jorge Luis Espinoza MD PhD

- Especialista en Hematología y Oncología
- Especialista en Medicina de Emergencias

Recibido en Managua, Nicaragua a los 29 días del mes de octubre de 2020

Dedicatoria y agradecimientos

Esta investigación cuya especial e importante finalidad, va con el culminar de nuestra primera etapa profesional, así mismo a los nuevos logros académicos, lo dedicamos a:

Nuestros familiares, por su sacrificio y voluntad incondicional en nuestra carrera, por su perseverancia y por ser el principal motivo de nuestro esfuerzo.

A nuestros maestros, y solo aquellos quienes se interesaron por sembrar la semilla del conocimiento en nosotros, los que dieron sus consejos y que por su personalidad fueron ejemplos a seguir y una motivación extra.

Mencionaremos de manera muy especial a nuestro tutor, Dr. Jorge Luis Espinoza, un orgullo de la medicina nicaragüense, excelente ser humano, quien nos compartió su experiencia y conocimiento, dichos elementos que fueron fundamentales para la culminación de este trabajo de investigación científica.

Lista de acrónimos

Nota: los acrónimos incluidos están descritos en inglés

CRE: enterobacterias resistentes a carbapenémicos

VRE: enterococos resistentes a vancomicina

CDI: infección por *Clostridium difficile*

rCDI: infección recurrente por *Clostridium difficile*

FMT: trasplante de microbiota fecal

MNC-A: not metallo enzyme carbapenemase

IMI: imipenem-hydrolyzing β -lactamase

SME: *Serratia marcescens* enzyme

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

GES: Guiana extended spectrum

NDM: New Delhi metalobetalactamase

IMP: active-on-imipenem

VIM: Verona integron-mediated metallo- β -lactamase

SPM: Sao Paulo metalo-beta-lactamase

OXA: oxacilinase

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

MDRO: organismos multidrogorresistentes

COVID-19: enfermedad por el coronavirus 2019

Contenido

Sumario:	5
1. Introducción	6
2. Carbapenemasas y resistencia a carbapenémicos	7
3. Microbiota Intestinal	8
4. Trasplante de microbiota fecal	10
4.1 Selección de donantes	12
5. Materiales y métodos	12
5.1 Selección de estudios y extracción de datos	12
5.2 Estudios incluidos	13
6. Resultados	13
6.1 Estudios randomizados	13
6.2 Estudios no randomizados	13
7. Discusión	15
8. Conclusiones	17
9. Anexos	18
Anexo A: Indicaciones para la realización de TMF	18
Anexo B: Criterios de exclusión para el donante de microbiota fecal	1
Anexo C: Estudios microbiológicos (en sangre y heces) al donante de trasplante de microbiota fecal	2
Anexo D: Ventajas y desventajas de varios métodos de administración de trasplante de microbiota fecal	3
Referencias	1

Sumario

Las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos (CRE) son un grupo de gérmenes que producen carbapenemasas que les hace resistentes a los antibióticos carbapenémicos. Las CRE son un problema de salud global, no solamente porque se han detectado en prácticamente todos los continentes, sino porque suelen causar infecciones graves y muy difíciles de tratar ya que los carbapenémicos constituyen la última alternativa disponible para infecciones graves. El trasplante de microbiota fetal consiste en la transferencia, con fines terapéuticos, de gérmenes fecales de un individuo sano a un paciente que tiene una grave alteración de la microbiota intestinal o padece de una infección intratable, tal como infección por *Clostridium difficile*. Estudios recientes han explorado el uso del trasplante de microbiota fecal (FMT) en varios entornos clínicos y los datos preliminares sugieren que esta novedosa modalidad terapéutica es también efectiva para erradicar CRE. **Objetivos:** fue determinar, con base a la evidencia disponible, la eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) para erradicar las cepas de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE). **Métodos:** Realizamos una revisión sistemática de las publicaciones en las que se utilizó FMT para descolonizar las cepas CRE para lo cual se realizó una búsqueda exhaustiva, siguiendo los criterios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), en diferentes bases de datos hasta octubre de 2020. Nueve estudios (dos randomizados y siete no randomizados) cumplieron los criterios de inclusión (un total de 202 pacientes), los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) Pacientes con CRE o con cualquier infección por CRE. 2) Diagnóstico confirmado por cultivo de heces, PCR. 3) Realización de FMT, precisión diagnóstica de CRE y eficacia de FMT para erradicar CRE. Los criterios de exclusión fueron: 1) Experimentación animal. 2) Estudios donde la presencia de CRE no fue confirmada por medios moleculares. 3) Estudios con poca población e impacto (menos de 10 casos). 4) Estudios clínicos sin resultados definitivos. 5) Estudios en curso. Sin embargo, debido a la significativa heterogeneidad metodológica y clínica entre los estudios identificados y al pequeño número de pacientes reclutados en cada estudio, no fue posible realizar un metaanálisis, por tanto, el presente estudio constituye una revisión sistemática. **Resultados:** Las cepas más frecuentes identificadas en los estudios publicados fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* y *Enterobacter cloacae*, siendo las carbapenemasas encontradas: KPC, OXA-48 y NDM. Las vías de administración utilizadas fueron: sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, enema, colonoscopia, gastroduodenoscopia. En general, el FMT fue bien tolerado en todos los grupos, siendo los eventos adversos leves y transitorios, incluidos estreñimiento, dolor abdominal y fiebre. Se logró una descolonización efectiva en más de la mitad de los participantes y en cada estudio alrededor de dos a cinco pacientes requirieron una infusión fecal adicional, que fue efectiva para descolonizar estas cepas. **Conclusión:** el trasplante de microbiota fecal parece ser seguro y eficaz para erradicar la colonización por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. No se identificaron estudios en que el FMT haya sido utilizado para el tratamiento de infecciones activas por CRE.

Palabras clave: bacterias multiresistentes; carbapenem; trasplante de microbiota fecal; Superbacterias; infecciones oportunistas; Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.

1. Introducción

Las enterobacterias son patógenos comunes en los hospitales y en la comunidad, muchos de ellos causantes de infecciones de gran relevancia clínica tal como infección de vías urinarias, infecciones intestinales, neumonía, entre otras. Debido al uso indiscriminado de antibióticos, muchas enterobacterias han adquirido resistencia a múltiples antibióticos, siendo de especial relevancia, la enterobacterias resistentes a meticilina, y enterobacterias resistentes a betalactámicos, incluyendo carbapenémicos. Las enterobacterias cuando son resistentes a antibióticos potentes y versátiles como los carbapenémicos constituyen un problema de salud pública global, no solo por la gravedad de las infecciones que provocan, sino porque los carbapenémicos son la última alternativa disponible para tratar infecciones graves, pueden tener consecuencias devastadoras, especialmente en los individuos más vulnerables.(1, 2) Las infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE) provocan a estadías más prolongadas, costos de atención médica más altos y una mayor mortalidad que las infecciones susceptibles a los carbapenémicos.(3, 4).

Las enterobacterias son microorganismos gramnegativos y en los últimos años se han convertido en un problema para el sistema de salud en muchas regiones del mundo, debido a su creciente resistencia a los antibióticos actuales, entre los que destacan los carbapenémicos. Son un grupo de medicamentos utilizados en infecciones graves, en un informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se informó que en los Estados Unidos la proporción de CRE fue de 1,2% en 2001 y aumentó a 4,2% para 2012. La mortalidad atribuible a este tipo de infección varía entre 18 y 60%, siendo mayor en pacientes con bacteriemia.(5)

Los primeros informes de resistencia a los carbapenémicos ocurrieron a principios de la década de 1990 mediante la detección aislada de cepas CRE. En el año 2001, se publicó el primer informe de un aislado de *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa (KPC)* en los Estados Unidos(6, 7) y es en la actualidad la enzima carbapenemasa predominante en ese país (7). Las enzimas KPC también se han extendido a nivel mundial, son las carbapenemases predominantes en Colombia, Argentina, Brasil, Italia, Grecia, Israel y China y también están presentes en muchos otros países.(7) Yong et al. notificó por primera vez *NDM* en un paciente sueco que regresaba de la India en 2009, endémica en el subcontinente indio con un número significativo de casos en varios países europeos, otras partes de Asia y el Medio Oriente.(7)

Poiré et al. describieron la primera *oxacilinasa hidrolizante de carbapenémicos (OXA-48)* de un aislado clínico en Turquía en 2004, son endémicas en el Medio Oriente, India y África del Norte.(8) y en la última década, debido en parte a los viajes internacionales y al turismo médico, la incidencia de CRE ha aumentado notablemente en todo el mundo (**Figura 1**).



Figura 1: Distribución global de varias carbapenemasas en CPE (enterobacterias productoras de carbapenemasas). Las carbapenemasas se han detectado en la mayoría de las regiones de todo el mundo. Los KPC son las carbapenemasas más comunes y prevalecen principalmente en China, Estados Unidos, Italia y la mayoría de las regiones de América del Sur; Los NDM prevalecen principalmente en China, Pakistán, India y Bangladesh, y están muy extendidos por todo el mundo; Los IMP prevalecen principalmente en Japón y Taiwán, China; Los VIM prevalecen principalmente en Grecia; OXA se refiere principalmente a OXA-48, y prevalece principalmente en Turquía, Marruecos y países europeos (Francia, Alemania, Países Bajos, Italia, Reino Unido, etc.); y diversas carbapenemasas diseminadas localmente en Europa. (9)

2. Carbapenemasas y resistencia a carbapenémicos

La resistencia a los carbapenémicos puede estar mediada por tres mecanismos principales: producción de enzimas, bombas de flujo y mutación de la porina, siendo la producción de enzimas (carbapenemasas) el principal mecanismo de resistencia. Las CRE se encuentran entre los patógenos resistentes a los antibióticos más desafiantes que surgieron en el entorno clínico en los últimos tiempos, por su capacidad para propagarse rápidamente en entornos sanitarios y causar infecciones asociadas con una alta morbilidad y mortalidad para las cuales las opciones de tratamiento disponibles son muy limitadas.(10) Como lo muestra un estudio realizado en 17 hospitales ubicados en Nanjing, sureste de China, se recolectaron 97 *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (CRE) y se analizaron las características epidemiológicas, ninguna de las 97 cepas fueron susceptibles a los antibióticos β -lactámicos.(11)

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las β -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros β -lactámicos. Además, presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de β -lactamasas disponibles. Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalo- β -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores.(12) (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de las carbapenemasas.

Clase	Enzimas	Bacteria más común
A	NMC-A IMI (IMI-1, IMI-2) SME (SME-1, SME-2, SME-3) KPC (KPC-2, KPC-3) GES (GES-2, GES-4, GES-5, GES-6)	Enterobacterias Reportes raros en <i>P. aeruginosa</i>
B	NDM, IMP, VIM, SPM, CcrA	<i>P. Aeruginosa</i> Enterobacterias <i>Acinetobacter spp</i>
C	OXA	<i>Acinetobacter spp</i>

¹ MNC-A (not metallo enzyme carbapenemase), IMI (imipenem-hydrolyzing β -lactamase), SME (*Serratia marcescens* enzyme), KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), GES (Guiana extended spectrum), NDM (New Delhi metalobeta-lactamase), IMP (active-on-imipenem), VIM (Verona integron-mediated metallo- β -lactamase), SPM (Sao Paulo metalo-beta-lactamase), OXA (oxacilinase)

Los factores de riesgo asociados con un aumento de las infecciones por CRE incluyen enfermedad crítica, comorbilidad, quimioterapia, trasplante de órganos o células madre, el uso de dispositivos invasivos o ventilación mecánica y el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro.

El tratamiento de las CRE depende del sitio de la infección, el estado clínico del paciente, el patógeno aislado y el perfil de resistencia. Dada la complejidad de estas infecciones, el tratamiento debe basarse en pruebas de sensibilidad in vitro, normalmente, el tratamiento se ha basado en regímenes de combinación con colistina junto con otros agentes como polimixinas, tigeciclina, fosfomicina o carbapenem doble, aunque se ha informado de resistencia a estos agentes.(13) Se han aprobado para uso clínico nuevos agentes con actividad contra determinados patógenos resistentes a los carbapenémicos, como los nuevos inhibidores de β -lactámicos / β -lactamasas aztreonam-avibactam, ceftazidima-avibactam y meropenem-vaborbactam, y otros agentes como plazomicina, cefiderocol, eravacyclina, entre otros, se encuentran en diversas etapas de desarrollo. (14)

3. Microbiota Intestinal

El microbioma intestinal, como lo definió el biólogo molecular Joshua Lederberg, es la totalidad de microorganismos, bacterias, virus, protozoos y hongos, y su genética colectiva material presente en el tracto gastrointestinal (GIT). Está compuesta por todos las bacterias, comensales y patógenas que residen en el TGI. En la última década, el intestino se ha explorado la microbiota en busca de posibles interacciones entre el microbio y el huésped intestinal, incluidos los efectos sobre el metabolismo, las respuestas inmunes y neuroendocrinas. La microbiota intestinal juega un papel importante en la absorción de nutrientes y minerales, síntesis de enzimas, vitaminas y aminoácidos y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Esta se divide en muchos grupos llamados phyla.

30 of 30

Composición

En general, la microbiota intestinal se compone principalmente de cuatro filos principales que incluyen *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*.⁽¹⁴⁾ Además, se pueden encontrar *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia* y a medida que se viaja desde el esófago distalmente al colon, el *Streptococcus* parece ser el género dominante en el estómago distal, duodeno y yeyuno. El *Helicobacter* es el género dominante presente en el estómago y determina la totalidad del paisaje microbiano de la flora gástrica, es decir cuando *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) habita el estómago como comensal, hay una rica diversidad constituida por otro género dominante como *Streptococcus* (la mayoría dominante), *Prevotella*, *Veillonella* y *Rothia*.

La diversidad se reduce una vez que *H. pylori* adquiere un patógeno fenotípico. El intestino grueso constituye más del 70% de todos los microbios que se encuentran en el cuerpo y la flora intestinal que generalmente se discute en el contexto del estado de enfermedad e implica en general la flora colónica (especialmente los derivados de datos metagenómicos en heces). Tradicionalmente, se ha implicado la proporción de *Bacteroidetes* en predisposición a estados patológicos, sin embargo, la variabilidad significativa incluso en individuos sanos que se ha observado en estudios recientes hace que la relevancia de esta relación sea discutible, además de los géneros *Dephylla Firmicutes* y *Bacteroidetes*, el colon humano también alberga patógenos primarios, por ejemplo, especies como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibriocólera* y *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Bacteroides fragilis*, pero con poca abundancia (0,1% o menos de microbioma intestinal completo). La abundancia *Dephyllum Proteobacteria* es marcadamente bajo; y su ausencia junto con una gran abundancia de géneros característicos como sugieren *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcusuna* en la microbiota intestinal sana. Además de esta longitudinal diferencia, también existe una diferencia axial de la luz a la superficie mucosa del intestino, mientras que *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus* son los predominantes géneros microbianos luminales (se pueden identificar en las heces), sólo *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *la akkermansia* (detectados en la capa mucosa y criptas epiteliales del intestino delgado) que tiene una alta abundancia de *Bacteroides*; Enterotipo 2, que tiene gran abundancia de *Prevotella*; y enterotipo 3 que tiene una gran abundancia de *Ruminococcus*.⁽¹⁵⁾

Función de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal proporciona esenciales capacidades para la fermentación de sustratos digestibles como fibras dietéticas y moco intestinal endógeno, la fermentación apoya el crecimiento de especies microbianas cíalistas que producen cadena corta ácidos grasos (AGCC) y gases, los mayores AGCC producidos son acetato, propionato, y butirato.

El butirato es la principal fuente de energía para colonocitos humanos, pueden inducir apoptosis de células de cáncer de colon y puede activar gluconeogénesis intestinal, que tiene efectos beneficiosos sobre la glucosa y la energía homeostasis. Además, el butirato es esencial para el consumo de grandes cantidades de oxígeno por las células epiteliales a través de la β oxidación, generando un estado de hipoxia que mantiene el oxígeno en equilibrio en el intestino, previniendo la disbiosis de la microbiota.

El propionato se transfiere al hígado, donde regula la gluconeogénesis y señalización de saciedad a través de la interacción con los receptores de ácidos grasos intestinales.

Acetato: el SCFA más abundante y un metabolito esencial para el crecimiento de otras bacterias: llega al periférico tejidos donde se utiliza en colesterol metabolismo y lipogénesis, y puede desempeñar un papel en la regulación central del apetito. La producción de gas por la microbiota colónica puede ejercer consecuencias clínicas para el anfitrión, por ejemplo, una

característica de IBS es la producción excesiva de gas y flatos, y se asocia con hinchazón y distensión abdominal.

La ausencia de reciclaje de hidrógeno bacteriano puede conducir a neumatosis *Cystoides intestinalis* que se caracteriza por la producción excesiva de gas y la presencia de quistes llenos en la pared colónica, en este caso, una ausencia de bacterias metanogénicas y acetógenas hace que el individuo produzca entre 5 y 10 veces más gas de lo habitual. La microbiota intestinal puede sintetizar ciertas vitaminas, en particular vitamina K y vitaminas del grupo B, incluida la biotina, cobalamina, folatos, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y tiamina. Estas vitaminas son claramente importantes para el metabolismo bacteriano.(5)

Metabolismo de fármacos y xenobióticos

La capacidad del microbioma intestinal para metabolizar los xenobióticos y las drogas se reconocieron por primera vez a más de 40 años atrás. Un creciente cuerpo de evidencia ahora proporcionó información suficiente sobre el papel de la microbiota en el metabolismo xenobiótico, que podría haber profundo impacto en la terapia para diversas enfermedades en futuro.(5)

Protección antimicrobiana

El requisito de una microbiota intestinal sana para la homeostasis pone al sistema inmunológico de la mucosa intestinal en una situación desafiante en la que necesita ser tolerante para los comensales beneficiosos y, sin embargo, previenen el crecimiento excesivo de los patógenos residentes. Uno de los más simples de mecanismos de protección antimicrobiana es la presencia de la capa de moco de dos niveles, que mantiene los microbios luminales lejos del contacto epitelial, predominantemente en el intestino grueso. El moco está constituido por una variedad de glicoproteínas de mucina que son secretadas en el intestino por células caliciformes y se extienden hasta 150 μm del epitelio colónico. La capa interna es más densa y no contiene ningún organismo, mientras que la capa exterior más dinámico y proporciona glucanos como fuente de nutrición para los organismos. Aparte de la mucina, glucoproteínas, las células caliciformes también producen factores como factor trefoil y la molécula similar a la resistina β que puede estabilizar polímeros de mucina y así mantener la integridad de la barrera. Al contrario del intestino grueso, donde el moco juega un papel importante, las proteínas antimicrobianas juegan un papel más importante en el intestino delgado ya que el moco su capa aquí es discontinua e inadecuada. La microbiota intestinal, a través de sus componentes estructurales y metabolitos, se ha demostrado que induce la síntesis de proteínas antimicrobianas (AMP).(5)

Immunomodulación

La microbiota intestinal contribuye a la immunomodulación intestinal en conjunto con el innato y el adaptativo sistema inmune. Los componentes y los tipos de células del sistema inmunológico que participan en el proceso immunomodulador incluye el intestino asociado tejidos linfoides (GALT), efector y regulador de células T, células B (plasmáticas) productoras de IgA, grupo 3 innato, células linfoides y macrófagos residentes y células dendríticas en la lámina propia. El papel de la microbiota intestinal en la configuración de un GALT está implícito en el desarrollo deficiente de las placas de Peyer y folículos linfoides aislados que son marcado por la abundancia de células B IgE + en lugar de las células B IgA + que se ven normalmente.(5)

4. Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (FMT), es la transferencia de una suspensión fecal (debidamente procesada), procedente de un donante sano, cuyo objetivo principal es la homeostasis de la microbiota del individuo receptor (paciente), indicada principalmente por la presencia de una microbiota alterada (disbiosis).(16, 17) Históricamente el FMT se remonta al siglo IV en China, durante la dinastía Dong-Jing. Un médico de esa época, trataba a pacientes

que presentaron intoxicaciones alimentarias y diarreas leves, según informes, estas personas fueron curadas con administración oral de heces. Otro médico chino, en el siglo XVI administraba heces de niños para tratar afecciones gastrointestinales como vómitos, estreñimiento y diarrea, con resultados satisfactorios. Los chinos nombraron a este preparado de heces como “La sopa amarilla”, las infusiones se fermentaban y administraban por vía oral.(18) Después de tanto tiempo, a la medicina moderna le costó decidirse, para poder emplear este novedoso método y curar otros problemas, y es entonces que hace sesenta años se empleó para tratar la infección por *Clostridium difficile*, siendo así en 1958 *Eiseman y colaboradores*, trataron a cuatro pacientes con infusiones fecales a través de enemas.(19) Actualmente se cuentan con los medios necesarios para realizar un trasplante de microbiota fecal, desde captación de donantes, receptores hasta procesamiento de las heces y cribado microbiológico, como se muestra en la (figura 2)

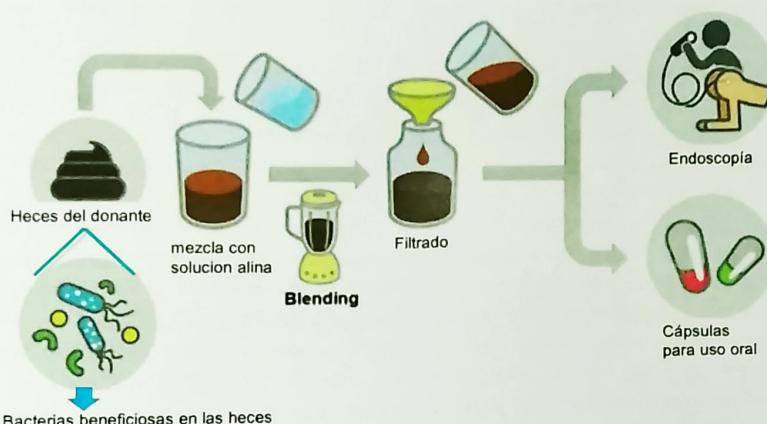


Figura 2

Procedimiento de trasplante fecal.

Una vez definida la condición del paciente, revisar indicaciones en (Anexo A).(16) El primer paso consiste en la selección de donantes sanos, cumpliendo con los criterios de exclusión relativos o absolutos, seguido de un cribado microbiológico con el fin de detectar una microbiota ideal para ser transplantada y detectar condiciones que podrían no ser favorables para el receptor (Anexo B y C)(20-23) El siguiente paso es el procesamiento de las heces, centrifugar 50-300 g de heces con una mezcla de solución salina(24) y filtrar para quitar los residuos, almacenándose bajo congelación(20, 21, 25, 26). Para la preparación del receptor, se emplean protectores gástricos, antibioticoterapia, evacuación del colon, con previo ayuno la noche anterior, se administra FMT (Enemas, sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal o cápsulas) (anexo D), luego loperamida para contener las heces transplantadas (27-34).

Por la historia antes contada, no es nada raro que recientemente se estén realizando ensayos clínicos en busca de solucionar uno de los más grandes problemas en la medicina moderna, como lo es la resistencia antimicrobiana. Parece ser que el TMF una opción segura y eficaz para erradicar cepas resistentes a múltiples fármacos. La mayor experiencia clínica del uso de la FMT se ha obtenido en la erradicación de la infección por *Clostridium difficile*, en la cual se ha demostrado que el FMT heterólogo suele ser más eficaz que el FMT autólogo (91% vs 63% de curación clínica respectivamente).(35) También se ha empleado para erradicar Enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y en Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), por ejemplo, un estudio piloto prospectivo multicéntrico realizado en Francia, ocho pacientes con colonización del tracto digestivo, un mes después del FMT, dos pacientes estaban libres de colonización CRE; un paciente más estaba libre de VRE a los tres meses.(36) Actualmente hay un creciente uso de FMT para Enterobacterias productoras de BLEE (BLEE-EB), en otro estudio se trataron a 15 pacientes. El (20%) pacientes fueron negativos para BLEE 1, 2 y 4

semanas después del primer trasplante, mientras que el (40%) fueron negativos después del segundo trasplante. La comparación de la microbiota fecal al inicio y 4 semanas después de FMT reveló que hubo una restauración de la diversidad microbiana y un cambio microbiano hacia la composición del donante.(37) De manera similar se está utilizando para la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), ya que también se ha considerado una creciente amenaza, el FMT se ha vuelto una opción para tratar esta cepa; por ejemplo, en un estudio se recolectaron cinco casos donde hubo una tasa de respuesta clínica del 100% en la que todos los síntomas resultantes de la enterocolitis por MRSA desaparecieron y el MRSA en las heces se eliminó claramente.(38)

Aunque el FMT tiene resultados bastante alejados y pese a lo versátil que es el procedimiento, todavía no existen protocolos estandarizados y bien definidos, en lo que concierne a la selección de donantes, indicaciones del FMT, procesamiento de las heces, ruta de administración, dosis de infusiones fecales y seguimiento posterior a este procedimiento.

4.1 Selección de donantes

El donante de heces puede estar emparentado o no con el receptor, también puede ser alogénico o autólogo.(32, 35, 39) Algunos estudios afirman que no hay diferencias respecto a la eficacia del FMT, si el donante está relacionado o no con el receptor(25), otros refutan que el FMT es más eficaz si el receptor está relacionado(20), en cambio el FMT heterólogo parece ser más eficaz en la mayoría de los casos(27). Antes del FMT, se deben seleccionar de manera minuciosa y acuciosa quien será el donante, cumpliendo con los criterios de exclusión absolutos y relativos. (anexo A) (16, 21, 22), también con los exámenes complementarios a los que debe someterse el donante(23). (Anexo B)

5. Materiales y métodos

Este estudio se realizó siguiendo la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes).(40) Usamos la base de datos PubMed para buscar artículos enumerados hasta octubre de 2020, utilizando los siguientes términos de búsqueda: trasplante de microbiota fecal para CRE, FMT para CRE, FMT para Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.

5.1 Selección de estudios y extracción de datos

Tres investigadores independientes (JLE, JMC, ASS) seleccionaron los estudios prospectivos. Los títulos y resúmenes se examinaron durante una selección primaria y los estudios potencialmente elegibles se sometieron a revisión de texto completo. Las discrepancias con respecto a la inclusión o exclusión de estudios se resolvieron mediante una revisión y discusión adicionales. Los criterios de elegibilidad para la inclusión fueron los siguientes: 1) Pacientes con CRE o con cualquier infección por CRE. 2) Diagnóstico confirmado por cultivo de heces, PCR. 3) Realización de FMT, precisión diagnóstica de CRE y eficacia de FMT para erradicar CRE. Los criterios de exclusión fueron: 1) Experimentación animal. 2) Estudios donde la presencia de CRE no fue confirmada por medios moleculares. 3) Estudios con poca población e impacto (menos de 10 casos). 4) Estudios clínicos sin resultados definitivos. 5) Estudios en curso.

5.2 Estudios incluidos

Se identificaron un total de 869 títulos en la primera ronda de recuperación de datos y 487 de ellos se excluyeron rápidamente porque sus títulos eran claramente irrelevantes, a pesar de que tenían las palabras clave descritas anteriormente. Después de buscar títulos y resúmenes, se excluyeron 352 artículos porque algunos eran informes de casos, otros eran actas de congresos, algunos eran artículos de revisión, algunos incluían solo pacientes con cáncer gástrico y, en algunos estudios no se estudió la coinfección. Los 30 artículos restantes se sometieron a revisión de texto completo y, finalmente, 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y luego fueron revisados sistemáticamente. Debido a la diversidad clínica excesiva, la heterogeneidad metodológica sustancial entre los estudios, así como al pequeño número de pacientes incluidos, no fue posible realizar un metaanálisis.

6. Resultados

Después de revisar exhaustivamente la literatura siguiendo el método arriba descrito, encontramos un total de nueve artículos que cumplen con los criterios de selección. De ellos, 2 artículos fueron estudios randomizados y 7 fueron estudios no randomizados. Para facilitar la presentación de los datos en el presente trabajo, haremos la descripción y la discusión dividiendo los estudios en randomizados y no randomizados. Revisar (tabla 2 y tabla 3) al final de los anexos.

6.1 Estudios randomizados

Un ensayo aleatorizado multicéntrico internacional incluyeron 39 pacientes entre febrero de 2016 y junio de 2017, con una edad media de 64, rango (56-72), divididos en dos grupos, un grupo control (17) y un grupo de intervención (22) la colonización inicial por tipo carbapenemasa fue OXA (7), NDM (4) total 11 (28%), siendo los gérmenes *E. coli* 30 (77%), *Klebsiella pneumoniae* 14 (36%), *Enterobacter cloacae* 1 (3%), *Citrobacter freundii* 1 (3%). El análisis reveló que 8 de 6 (50%) pacientes que habían recibido FMT y 3 de 13 (23%) pacientes en el grupo de control lograron la descolonización (OR 3,3; 95% 0,7-16,8). (41)

En otro estudio multicéntrico, incluyó 26 pacientes de rango de edad (63-64). La CRE mayormente encontrada *Klebsiella pneumoniae* y la carbapenemasa OXA-48 fue la más detectada. De ellos, 16 pacientes recibieron FMT y 10 no recibieron tratamiento previo. De los 16 pacientes portadores tratados con FMT, en nueve de ellos las CRE fueron no detectables al final del estudio mientras que solo tres (3 de 9) del grupo sin tratamiento previo se consideraron descolonizados. (42)

6.2 Estudios no randomizados

Un estudio realizado en Israel de cohorte intervencionista prospectivo (un solo centro terciario) incluyó 39 pacientes con CRE, de los cuales 15 recibieron FMT. La edad media fue de 58,2 años (rango 21,8-81,3). *KPC* el germen más común (7/15) y bla KPC fue el gen carbapenemasa más común (9/15), seguido por bla OXA-48 (5/15). El FMT erradicó a los portadores de CPE en el 60% (9/15) de los participantes después de un mes. Nueve de los 13 participantes (69,2%) que recibieron FMT completo (2 días consecutivos tomando 15 cápsulas de FMT cada uno) lograron la erradicación de la ECP, un mes después del procedimiento. A los 6 meses, se realizaron 12/15 participantes nuevamente y 8/12 fueron negativos; 13/10. Los participantes que recibieron el FMT completo fueron reexaminados y 8/10 fueron negativos (9/10 negativos para CPE colonizador). Los autores concluyeron que la descolonización de CPE con la ayuda de FMT probablemente esté mediada por cambios de composición y cambios funcionales en la microbiota. (43)

Un estudio prospectivo (un solo centro) realizado en Francia incluyó 10 pacientes con colonización por bacterias multiresistentes. Cuatro pacientes se sometieron a FMT antes o después (seis) de un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas para tratar neoplasias hematológicas. Edad media 48 (rango, 16-64) años. Diez pacientes fueron sometidos a FMT. En siete de ellos había colonización intestinal sin infección sistémica por ECP (*Escherichia coli*, n = 1; *Citrobacter freundii*, n = 2; *Klebsiella pneumoniae*, n = 1) o *CP-Pseudomonas aeruginosa* (n = 1) o *VRE* (n = 2), y tres después de haber experimentado infecciones sistémicas por *PC-Pseudomonas aeruginosa*. Tres pacientes requirieron un segundo trasplante del mismo donante debido al fracaso inicial del procedimiento. Con una mediana de seguimiento de 13 (rango, 4-40) meses, se logró la descolonización en siete de los diez pacientes. Este estudio confirmó que el FMT es efectivo y parece ser seguro aun en pacientes inmunodeprimidos, incluyendo pacientes que habían recibido trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.(44)

En un estudio prospectivo (de un solo centro) realizado en Polonia incluyó 20 pacientes con una mediana de edad de 51 (rango, 22-77) se sometieron a FMT. El hallazgo microbiológico de Enterobacteriaceae resistente a carbapenémicos; *K. pneumoniae* NDM1 + (n = 14), *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (n = 3), *K. pneumoniae* (BLEE +; n = 2), *Escherichia coli* BLEE + (n = 11), *Pseudomonas aeruginosa* (MBL; n = 2), *P. aeruginosa* (n = 2), *Enterobacter cloacae* (n = 2). Trece pacientes (52%) estaban colonizados por al menos dos cepas diferentes de ARB. La descolonización completa de ARB se logró en 15/20 (75%) de los participantes. En 17 pacientes, se utilizó qPCR para investigar si se erradicaron los BRA con un gen que codifica la carbapenemasa. Los resultados fueron negativos en 9/17 (53%) individuos al mes y en 8/9 (89%) participantes a los 6 meses. Los resultados para cada caso de colonización por ARB se analizaron por separado. Pacientes que recibieron antibióticos en los primeros 7 días después de FMT (11/25 [44%] casos).(45)

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Francia, los autores incluyeron 17 pacientes con una mediana de edad de 73 (rango, 64,3-79,0). De ellos, ocho pacientes tenían CRE y nueve pacientes portaban enterococos resistentes a la vancomicina. Una semana después de FMT, tres de ocho pacientes estaban libres de colonización por CRE y tres de nueve pacientes estaban libres de colonización por VRE. Después de tres meses, cuatro de ocho pacientes estaban libres de colonización por CRE y siete de ocho pacientes estaban libres de colonización por ERV.(46)

En Francia también se realizó otro estudio retrospectivo (un solo centro) de casos y controles, incluyendo 10 casos y 20 controles con una mediana de edad de 59,9 (rango, 21-88). La colonización por CPE se documentó en 4 casos y 12 controles, CPE / A (*Enterobacteria productora de carbapenemases / Acinetobacter*). El día 14 después del FMT, 8/10 pacientes tratados (80%) cumplieron los criterios de aclaramiento de CPE / A. En el grupo de control, 2/20 (10%) fueron negativos para la detección de CPE / A digestivo en el día 14 post-documentación. La tasa de éxito general de FMT alcanzó el 53,8% (8/15). La tasa de éxito después de un primer FMT fue del 40% (4/10). Cinco de los 6 pacientes tratados sin éxito se sometieron a un segundo FMT, después del cual la tasa de éxito por paciente alcanzó el 80% (n = 8).(47)

Un estudio de cohorte prospectivo, abierto, no controlado (un solo centro) realizado en Corea del Sur incluyó un total de 35 participantes. *Klebsiella pneumoniae* (n = 14) fue la enterobacteria más común de la ECP que coloniza el intestino y *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (n = 14) fue la subclase de carbapenemasa más común. La descolonización se logró en 15 (42,9%) de los participantes dentro de un mes, mientras que 20 (57,1%) y 23

(65,7%) participantes la mostraron dentro de tres y seis meses, respectivamente. Sin embargo, en nueve participantes se observó recolonización.(48)

En un estudio realizado en Inglaterra se incluyeron 20 pacientes, incluyendo pacientes con enfermedades hematológicas (N = 11) y pacientes con infecciones urinarias recurrentes (N = 9). Hubo una reducción de la estancia hospitalaria en ambos grupos (mediana antes de FMT = 70 ± 35 días, mediana después de FMT = 28 ± 26 días), en total se detectaron 8 cepas CRE, las más frecuentes fueron *Citrobacter freundii*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Las carbapenemas OXA-48 más encontradas seguidas de NDM. En los pacientes hematológicos, nueve de ellos fueron diagnosticados con MDRO y en los pacientes con infecciones urinarias recurrentes el germen identificado fue BLEE. Como resultado del FMT, en siete de los 17 pacientes se consiguió una completa descolonización por MDRO.(49)

7. Discusión

En estudio hemos realizado una revisión sistemática de los estudios clínicos en que el trasplante de microbiota fecal (FMT) fue utilizado como estrategia para erradicar CRE. Ciertamente hay varios estudios, incluyendo un meta análisis, en donde se ha evaluado la eficacia y seguridad de este procedimiento para erradicar *Clostridium difficile*, sin embargo, el presente trabajo constituye el primero que se realiza sobre el tema: FMT para erradicar CRE.

Notamos que las CRE más comunes encontradas en el grupo de estudios aleatorizados fueron, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter freundii*. En cambio, en el grupo de estudios no aleatorizados se encontró que, *Klebsiella pneumoniae* fue la más encontrada, seguido de *Escherichia coli*, CPE/A, *Citrobacter freundii* y *Enterobacter cloacae*. Merece hacer mención de una cepa que tiene mucho impacto, debido a su relevancia clínica es la *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemas, que fue identificada en algunos de los estudios no aleatorizados. Las carbapenemas más frecuentes identificadas en los estudios consultados fueron OXA-48, KPC, NDM.

Durante las últimas décadas, las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, han sido consideradas mundialmente como una grave amenaza para la salud pública.(50) En una reciente revisión, donde se determinó la prevalencia de las CRE, constatan que de 1.468 aislamientos de estudio, *Klebsiella pneumoniae* fue el organismo CRE aislado más común en este estudio (830 aislamientos, 56,5%) seguido de *Escherichia coli* (249 aislamientos, 17%), complejo de *Enterobacter cloacae* (136 aislamientos, 9,3%), *Klebsiella aerogenes* (63 aislados, 4,3%), *Proteus mirabilis* (41 aislados, 2,8%), *Citrobacter koseri* (37 aislados, 2,5%) y *Citrobacter freundii* (34 aislados, 2,3%).(2) Vemos en la distribución de los estudios incluidos, que se han enfrentado a diferentes especies de CRE con diversos genes codificadores, no están lejanas de la evidencia que se tiene hasta estos días.(51)

El FMT no solo ha demostrado ser eficaz, sino que también es un procedimiento bastante seguro. En ambos grupos los eventos adversos fueron leves y transitorios, los cuales varían desde diarreas, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, flatulencias, distención abdominal. No hubo eventos adversos graves, sin embargo, algunos pacientes presentaron dichos eventos, pero secundario a los fármacos empleados en cada estudio o directamente relacionado con la enfermedad de base. Se han reportado que los eventos adversos que aparecen posterior al FMT, podrían estar relacionados más con la ruta de administración que con el procedimiento, por ejemplo, si se realiza por colonoscopia o sonda nasogástrica.(52) En un ensayo clínico realizado para erradicar *Clostridium difficile*, los investigadores no reportaron ningún efecto adverso, la ruta de entrega fue a través de materia fecal encapsulada.(53) Este procedimiento ha demostrado ser seguro hasta para pacientes inmunodeprimidos, con una tasa de curación de 78% y aplicándose una segunda infusión mejora hasta un 89%.(54) Pese a esto, se

debe tener mucha precaución al emplear este procedimiento en este grupo de pacientes si están gravemente inmunodeprimidos.(55)

En la tasa de erradicación de estas cepas (CRE), el FMT ha demostrado ser efectivo, en el grupo de estudios randomizados, un mes después de ser realizado el trasplante, la mitad de pacientes se declararon descolonizados, y de 5 a 7 meses ya estaban descolonizados completamente. En el grupo de estudios no randomizados, la tasa de erradicación completa se obtuvo al mes, otros alcanzaron en la primera semana después del FMT. Hay evidencia suficiente de que este procedimiento es muy eficaz, implementándose en pacientes colonizados por enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), como sucedió en un ensayo clínico, se incluyeron a 8 pacientes, tres de siete estaban descolonizados en el primer mes y siete de ocho pacientes estaban descolonizados a los tres meses.(56) Hay que enfatizar tres aspectos fundamentales que podrían determinar la eficacia del trasplante, factores que son objeto de discusión, el primero es la dosis empleada, en los estudios incluidos presentan una debilidad, ya que no se especifica claramente qué dosis fue necesaria. Sin embargo, las dosis varían de un estudio a otro, lo estandarizado para la infección por Clostridium difficile (50-60 g de heces agradados a 250-300 ml de solución salina 0,9%) (57), debido a que el FMT ha sido mayormente estudiado para Clostridium difficile, es necesario delinear protocolos estandarizados que puedan abarcar el manejo de otros MDRO, ya que parece ser eficaz y seguro. La mayoría de estudios incluidos, prepararon las heces centrifugadas agregadas a solución salina.

El segundo punto es el almacén de heces, la estabilidad en almacenamiento y el almacenamiento congelado son factores limitantes en el acceso a FMT, tomando en cuenta, que es necesario preservar el microbioma a trasplantar, en investigaciones venideras se tiene la intención de trabajar con heces liofilizadas, brindando grandes beneficios desde reducción del número de capsulas y la estabilidad de almacenamiento, se ha demostrado en estudios preliminares que es más efectivo, revelando una eficacia de erradicación de 85% con una sola infusión derivadas de 60 gramos de heces.(58) Las heces liofilizadas demostraron ser efectivas en otro estudio, con doble encapsulación, con una tasa de éxito de 87,8% (59), esto podría marcar cuántas infusiones fecales serán necesarias, es un tema de controversia y todavía no existe un consenso, es importante mencionar pese a que la liofilización seguido de encapsulación es un método de FMT muy efectivo, sin embargo, es un proceso costoso, eso podría justificar el por qué se han empleado las heces congeladas en los estudios incluidos y la necesidad de una segunda infusión fecal.

El tercer punto, la ruta de administración, que desempeña un papel importante, este también es un tema discutido ampliamente, ya que muchos aprueban y otros no, algunas de las vías más empleadas (sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, sonda nasoyeyunal, colonoscopia, enema y capsulas), en ambos grupos incluidos en este estudio, utilizaron como principal ruta la vía oral, siendo por sonda nasogástrica principalmente, seguido de sonda nasoduodenal, en menor proporción capsulas y enemas. Lo cierto es que los estudios de esta revisión, se dirigieron a esta ruta (sonda nasogástrica y nasoduodenal) por el bajo costo y que no es necesario sedar al paciente, sin embargo, hay debate sobre esto, puesto que muchos de los efectos adversos, aunque son leves y transitorios, a veces escasos, se deben a la ruta de administración y no al FMT como tal, sin embargo, revisiones resientes aseguran que sin importar cuál sea la ruta, no hay diferencias respecto a la efectividad del trasplante.(29, 60)

Es de mucha relevancia hacerse esta pregunta: ¿Qué tan efectivo es el FMT a largo plazo? Y caemos en algo fundamental, el seguimiento del paciente posterior al FMT. En esta revisión, ambos grupos coincidieron en que la media de seguimiento es de 6 meses, incluso hasta 13 meses, con resultados muy alentadores. En la actualidad se han hecho pocos estudios relacionados al seguimiento de pacientes posterior al FMT a largo plazo, sin embargo, un estudio reunió a 84 pacientes, divididos en dos grupos, quienes recibieron FMT y los que recibieron antibioticoterapia (metronidazol y vancomicina), la media de seguimiento fue de

3,8 años, consecuentemente los resultados fueron mejores quienes se sometieron al FMT que los que recibieron antibióticos.(61)

Ante el progreso que se está dando para tratar las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, todavía no se sabe cuál será el impacto que causarán estas cepas y otras MDRO ante la emergente crisis sanitaria de la *COVID-19* ya sea durante o después de ésta. Se sabe que el uso excesivo de antibióticos es un factor de riesgo importantísimo para desarrollar infecciones por organismos multidrogorresistentes, sumado a eso la escasez de personal de salud y la falta de equipo de protección personal que se vive en muchas regiones, podría ser un factor potencial para tener mayores problemas al momento de abordar estas infecciones.(62, 63) Ante lo que se vive se podría plantear lo siguiente: ¿El SARS-Cov-2 está contribuyendo a empeorar las resistencias a los antibióticos? En caso que así sea ¿Será porque estamos haciendo un uso excesivo de antibióticos para tratar posibles sobreinfecciones bacterianas en los pacientes con COVID-19? O será que además de lo antes mencionado ¿Estamos más centrados en el SARS-Cov-2 y nos estamos descuidando de nuestro enemigo silencioso? ¿Es posible que en un futuro estemos más conscientes que la resistencia a los antibióticos es una amenaza? ¿Estaremos lo suficientemente preparados para hacer frente a los MDRO después de la COVID-19 con el poco arsenal que tenemos?

El presente estudio no está exento de debilidades. Fortalezas y debilidades de las que debemos destacar el reducido número de pacientes lo cual denota el incipiente desarrollo de esta terapia para la erradicación de CRE. Indudablemente, debido a la problemática que implica las infecciones por CRE y motivado por los resultados alentadores de los estudios incluidos en esta revisión, en los próximos años veremos más publicaciones en el tema, probablemente incluyendo un mayor número de pacientes.

8. Conclusiones

El presente estudio constituye la primera revisión sistemática sobre el uso de FMT para erradicar CRE. Aunque el número de pacientes tratados hasta el momento es pequeño, los datos disponibles indican que el procedimiento es seguro y efectivo, en la mayoría de los casos para erradicar CRE. No se identificaron estudios en que el FMT haya sido utilizada para el tratamiento de infecciones activas por CRE.

cuántas infusiones fecales serán necesarias, es un tema de controversia y todavía no existe un consenso, es importante mencionar pese a que la liofilización seguido de encapsulación es un método de FMT muy efectivo, sin embargo, es un proceso costoso, eso podría justificar el por qué se han empleado las heces congeladas en los estudios incluidos y la necesidad de una segunda infusión fecal.

El tercer punto, la ruta de administración, que desempeña un papel importante, este también es un tema discutido ampliamente, ya que muchos aprueban y otros no, algunas de las vías más empleadas (sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, sonda nasoyeyunal, colonoscopia, enema y capsulas), en ambos grupos incluidos en este estudio, utilizaron como principal ruta la vía oral, siendo por sonda nasogástrica principalmente, seguido de sonda nasoduodenal, en menor proporción capsulas y enemas. Lo cierto es que los estudios de esta revisión, se dirigieron a esta ruta (sonda nasogástrica y nasoduodenal) por el bajo costo y que no es necesario sedar al paciente, sin embargo, hay debate sobre esto, puesto que muchos de los efectos adversos, aunque son leves y transitorios, a veces escasos, se deben a la ruta de administración y no al FMT como tal, sin embargo, revisiones resientes aseguran que sin importar cuál sea la ruta, no hay diferencias respecto a la efectividad del trasplante.(29, 60)

Es de mucha relevancia hacerse esta pregunta: ¿Qué tan efectivo es el FMT a largo plazo? Y caemos en algo fundamental, el seguimiento del paciente posterior al FMT. En esta revisión, ambos grupos coincidieron en que la media de seguimiento es de 6 meses, incluso hasta 13 meses, con resultados muy alentadores. En la actualidad se han hecho pocos estudios relacionados al seguimiento de pacientes posterior al FMT a largo plazo, sin embargo, un estudio reunió a 84 pacientes, divididos en dos grupos, quienes recibieron FMT y los que recibieron antibioticoterapia (metronidazol y vancomicina), la media de seguimiento fue de 3,8 años, consecuentemente los resultados fueron mejores quienes se sometieron al FMT que los que recibieron antibióticos.(61)

Ante el progreso que se está dando para tratar las enterobacterias resistentes a carbapenémicos, todavía no se sabe cuál será el impacto que causarán estas cepas y otras MDRO ante la emergente crisis sanitaria de la *COVID-19* ya sea durante o después de ésta. Se sabe que el uso excesivo de antibióticos es un factor de riesgo importantísimo para desarrollar infecciones por organismos multidrogoresistentes, sumado a eso la escasez de personal de salud y la falta de equipo de protección personal que se vive en muchas regiones, podría ser un factor potencial para tener mayores problemas al momento de abordar estas infecciones.(62, 63) Ante lo que se vive se podría plantear lo siguiente: ¿El SARS-Cov-2 está contribuyendo a empeorar las resistencias a los antibióticos? En caso que así sea ¿Será porque estamos haciendo un uso excesivo de antibióticos para tratar posibles sobreinfecciones bacterianas en los pacientes con COVID-19? O será que además de lo antes mencionado ¿Estamos más centrados en el SARS-Cov-2 y nos estamos descuidando de nuestro enemigo silencioso? ¿Es posible que en un futuro estemos más conscientes que la resistencia a los antibióticos es una amenaza? ¿Estaremos lo suficientemente preparados para hacer frente a los MDRO después de la COVID-19 con el poco arsenal que tenemos?

El presente estudio no está exento de debilidades Fortalezas y debilidades de las que debemos destacar el reducido número de pacientes lo cual denota el incipiente desarrollo de esta terapia para la erradicación de CRE. Indudablemente, debido a la problemática que implica las infecciones por CRE y motivado por los resultados alentadores de los estudios incluidos en esta revisión, en los próximos años veremos más publicaciones en el tema, probablemente incluyendo un mayor número de pacientes.

8. Conclusiones

El presente estudio constituye la primera revisión sistemática sobre el uso de FMT para erradicar CRE. Aunque el número de pacientes tratados hasta el momento es pequeño, los datos disponibles indican que el procedimiento es seguro y efectivo, en la mayoría de los casos para erradicar CRE. No se identificaron estudios en que el FMT haya sido utilizada para el tratamiento de infecciones activas por CRE.

9. Anexos

Anexo A. Indicaciones para la realización de FMT

Condición
CDI e la enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad inflamatoria intestinal
Infección por <i>Clostridium difficile</i> (CDI) e infección recurrente por <i>Clostridium difficile</i>
Síndrome metabólico
Síndrome de intestino irritable
Colitis ulcerosa
Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)

¹ Indicaciones para realizar FMT (16)

Anexo B: Criterios de exclusión para el donante de microbiota fecal

	Criterios absolutos	Criterios relativos
Infeciosos		
	<ul style="list-style-type: none">• Infección por VIH, hepatitis B y C• Riesgo de transmisión (en los últimos 12 meses) de VIH, hepatitis B y C• Conductas sexuales de riesgo• Uso de drogas ilícitas• Tatujos o piercings en los últimos 6 meses• Historial actual o anterior de encarcelamiento• Enfermedad transmisible actual• Factores de riesgo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.• Viajar en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarréicas endémicas o alto riesgo de diarrea del viajero.	<ul style="list-style-type: none">• Cirugía mayor previa en el sistema digestivo• Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2• Enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple, enfermedad del tejido conectivo• Enfermedades atópicas (asma, eccema, patologías eosinofílicas del gastrointestinal)• Síndromes de dolor crónico (fibromialgia, síndrome de fatiga crónica)
Comorbilidades gastrointestinales		
	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad inflamatoria intestinal• Síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica• Historia de malignidad gastrointestinal o poliposis.	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome del intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica• Historia de malignidad gastrointestinal o poliposis.
	Factores que pueden alterar la microbiota intestinal	
	<ul style="list-style-type: none">• Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.• Uso de medicamentos immunosupresores: glucocorticoides, inhibidores de calcineurina, agentes biológicos• Uso de tratamiento antineoplásico	<ul style="list-style-type: none">• Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.• Uso de medicamentos immunosupresores: glucocorticoides, inhibidores de calcineurina, agentes biológicos• Uso de tratamiento antineoplásico
	Receptor específico	<p>Ingestión reciente del alérgeno al que el receptor es alérgico</p>

Anexo C: Estudios microbiológicos (en sangre y heces) al donante de trasplante de microbiota fecal

Análisis de sangre

- HAV IgM, HBV HBsAg, serologías anti-HBc (IgG e IgM), antiHBs IgM, VHC IgG
- Serología del VIH tipo 1 y 2 (ELISA)
- Sífilis: RPR y FTA-ABS

Análisis de heces

- Glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxinas A y B de *C. difficile*
- Antígeno de Giardia, rotavirus y *Cryptosporidium*
- Examen microscópico de Cyclospora, Isospora, Cryptosporidium y parásitos
- Cultivo bacteriano Antígeno fecal de *Helicobacter pylori* (para administración en el tracto gastrointestinal superior)

Anexo D: Ventajas y desventajas de varios métodos de administración de trasplante de microbiota fecal

Método	Ventajas	Desventajas
Oral/Nasogástrico/Nasoduodenal / Nasoyeyunal	Evita la sedación Bajo costo	Malestar de la colocación de la sonda Riesgo de vómitos y aspiración. Incapacidad para evaluar la mucosa o tomar biopsias
Colonoscopia	Capacidad para evaluar la mucosa y tomar biopsias. Ruta más eficaz para el tratamiento de Clostridium recurrente infección por difficile (CDI)	Invasor Generalmente requiere sedación Riesgos estándar de la colonoscopia (p. Ej., Malestar, perforación, sangrado) Costoso
Enema	Menos invasivo Se puede administrar en la oficina o en casa. Sin riesgo de sedación	Las heces del donante no llegan a todo el colon y se limitan al colon del lado izquierdo Menos eficaz que otras rutas para rCDI
Cápsula	Bajo costo Puede repetirse más fácilmente Menos invasivo Puede administrarse en un consultorio Sin riesgo de sedación	Caro, pero elimina el costo de la endoscopia Menos eficaz que la colonoscopia para la rCDI Gran carga de cápsulas Riesgos de vómitos y aspiración.

Tabla 2. Datos demográficos de los participantes para los estudios incluidos

1er autor, año, país, referencia	Número de pacientes	Edad media %	Condición/ comorbilidad/ severidad	Sitio de infección	Cepa CRE	Métodos diagnósticos
Hummel, B. D., De Lastours (2018) Suiza, Francia	39	65 (57-72)	Moderado-severo	Tracto digestivo	E. coli NDM, E. coli OXA, <i>Citrobacter freundii</i> , NDM, <i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA	espectrómetro de masas (MALDI-TOF), se sembraron heces en medio (CHROMagar ESBLE® Chromagar), secuencia de PCR
Haszai Bar-Yossef, Shaqed, Carasso (2020) Israel	15	58,2 (21-81,3)	Leve-moderado	Tracto digestivo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPC, OXA-48), E. coli (NDM, OXA-48), <i>Enterobacter cloacae</i> & <i>Citrobacter freundii</i> (KPC), <i>Enterobacter hormechai</i> (KPC), <i>Klebsiella oxytoca</i> (KPC), <i>Serratia marcescens</i> (KPC)	Mediante hisopos rectales, secuencia de PCR para CPE, se utilizó extracción de ADN PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (K182001, ThermoFisher)
Siefano Leo, Vladimir Lazzaric (2020) Suiza, Francia, Israel, Holanda	26	63-64	Moderado-severo	Tracto digestivo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> OXA-48	Extractor automatizado de ácidos nucleicos MagCore HF16, QuBit dsDNA BR, inspección con FastQC, cultivo de heces
Giorgia Bantpaglia, Florent Malard, Francia (2019)	10	48 (16-64)	Moderado-severo	Tracto digestivo	CP- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cultivo de heces

Tabla 2. Datos demográficos de los participantes para los estudios incluidos

1er autor, año, país, referencia	Número de pacientes	Edad media %	Condición/ comorbilidad/ severidad	Sitio de infección	Cepa CRE	Métodos diagnósticos
Juttner, B. D., De Lastours (2018) Suiza, Francia	39	65 (57-72)	Moderado-severo	Tracto digestivo	E. coli NDM, E. coli OXA, Citrobacter freundii, NDM, Klebsiella pneumoniae OXA	espectrómetro de masas (MALDI-TOF), se sembraron heces en medio (CHROMagar ESBL® Chromagar), secuencia de PCR
Taggai Bar-Yoseph, Shaqed Zarasso (2020) Israel	15	58.2 (21,8-81,3)	Leve-moderado	Tracto digestivo	Klebsiella pneumoniae (KPC, OXA-48), E. coli (NDM, OXA-48), Enterobacter cloacae & Citrobacter freundii (KPC), Enterobacter hormaechei (KPC), Klebsiella oxytoca (KPC), Serratia marcescens (KPC)	Mediante hisopos rectales, secuencia de PCR para CPE, se utilizó extracción de ADN PureLink™ Genomic DNA Mini Kit (K182001, ThermoFisher)
Stefano -eo, Vladimir -azarevic (2020) Suiza, Francia, Israel, Holanda	26	63-64	Moderado-severo	Tracto digestivo	Klebsiella pneumoniae OXA-48	Extractor automatizado de ácidos nucleicos MagCore HF16, QuBit dsDNA BR, inspección con FastQC, cultivo de heces
Jiorgia Battipaglia, Torent Malard, Francia (2019)	10	48 (16-64)	Moderado-severo	Tracto digestivo	CP-Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae	Cultivo de heces

Łarosław Bilinski, Jawel Jrzesiowski 2017) Polonia	20	51 (22- 77)	Moderado- severo	Tracto digestivo	E. coli ESBL + OXA-48 – extended- spectrum oxacillinase-48, Klebsiella pneumoniae NDM1, <i>P. aeruginosa</i> (CR), Enterobacter cloacae (CR), <i>E. coli</i> (BLEE)	Prueba cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), secuenciador de escritorio Illumina MiSeq, frotis rectal
Dinh A, Fessi I. (2018) Francia	17	73 (IQR: 64,3- 79,0)	Moderado- severo	Tracto digestivo	Klebsiella pneumoniae, <i>E. coli</i>	Hisopos rectales, PCR Xpert CarbaR y Xpert VanA / VanB de Cefeda, chromID VRE y chromID CARBA SMART de bioMérieux®, Marcy l'Etoile
Nadia SAÏDANI, Jean- Christophe -AGIER 2018) Francia	30	59,9 (21- 88)	Moderado- severo	Tracto digestivo, tracto urinario, cavidad nasal y faringe	CPE/A, <i>Escherichia coli</i> (OXA, NDM)	frotis rectal, medios selectivos cromID CARBA SMART (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia), análisis MALDI-TOF MS, las C1M se determinaron utilizando el método de prueba E (Biomerieux), β CARBA ™ (Bio-Rad, Marques-la-Coquette, Francia)
Hyey Sang KilLee Jae Corea del sur	35	66,5	Leve- moderado	Tracto digestivo	Klebsiella pneumoniae (KPC)	Se realizó cultivo de heces, extracción de ADN, amplificación por PCR y secuenciación de ARNr 16s.
Zohma Jhani , Benja min H Mullish 2020) Inglaterra	20	ND	Moderado- severo	Tracto digestivo y urinario	E. coli BLEE (meropenem resistant), <i>E.</i> <i>coli</i> (NDM), <i>Citrobacter freundii</i> (OXA 48), <i>K. pneumoniae</i> (OXA-48),	Hisopos rectales, cultivo de heces

Tabla 3. Característica de los estudios: procedimiento FMT y resultados

1er autor, año, país, referencia	Preparación del paciente	Preparación de las heces	Ruta de entrega del FMT	Número de infusiones fecales	Seguimiento (semanas/ meses)	Respuesta clínica	Reacciones adversas
Huttnner, B. D., De Lastours (2018) Suiza, Francia	sulfato de colistina, neomicina durante cinco días, antes de FMT	Sin lavado intestinal. Cápsulas derivadas de 15-30 g de materia fecal.	Sonda nasogástrica	Una vez	6 meses	En general (28%) pacientes fueron colonizados con ECP. Según el análisis ITT, 9/22 (41%) pacientes asignados al brazo de intervención fueron negativos para BLEE / ECP en V4, mientras que en el brazo de control 5/17 (29%) pacientes fueron negativos (OR para un éxito de descolonización de 1,7; IC del 95%: 0,4 a 6,4).	experimentaron menos de un efecto adverso posiblemente relacionado con los fármacos del estudio, dos efectos adversos graves.
Haggai Bar-Yoseph, Shaqed Carasso (2020) Israel	administración de inhibidor de la bomba de protones y luego ayuno durante doce horas antes del FMT. Recibieron 15 cápsulas fecales congeladas por día durante dos días.	Se pipeteó una suspensión fecal en cápsulas selladas con ácido de tamaño 0 (650 µl por cápsula), que se colocaron en cápsulas de tamaño 00, se sellaron y se almacenaron a -80°C hasta su uso.	---	Dos veces	6 meses	Se eligieron 39 portadores de CPE, de los cuales 15 fueron incluidos y recibieron TMF. Klebsiella pneumoniae fue la especie de CPE más común (7/15). KPC fue la carbapenemasa más común (9/15), seguida de OXA-48 (5/15). El TMF erradicó el 60% del ECP después de un mes, el 69,2% de los participantes completaron el FMT (dos días) y lograron la erradicación después de un mes. A los 6 meses, se realizaron 12/15 participantes nuevamente y 8/12 fueron negativos. Los participantes que recibieron TMF completo fueron reexaminados y 8/10 fueron negativos (9/10 negativos para CPE).	fiebre, dolor de cabeza, mareos
Stefano Leo , Vladimir Lazarevic (2020) Suiza, Francia, Israel, Holanda	administración durante 5 días de sulfato de neomicina, sulfato de colistina cuatro veces al día. En el segundo día de tratamiento con antibióticos, se realizó FMT sin evacuar el intestino	Filtrado y centrifugado, suspendido en solución salina no bacteriostática (5 ml por g de heces). Para la preparación de cápsulas, el concentrado obtenido de la suspensión inicial de heces (6 ml de solución salina por g de heces), se congelaron a 80 °C	Sonda nasogástrica	en dos centros administran FMT dos veces y en el otro centro una vez	1 mes y después a los 6	9 (de 16) portadores de ESBL-E / CPE tratados con TMF y tres (de 9) portadores de ESBL-E / CPE sin tratamiento previo se consideraron descolonizados. Las predicciones metagénomicas para BLEE y ECP fueron 72% compatibles con el cribado fenotípico. Los genes putativos de BLEE y carbapenemasa eran más abundantes al inicio del estudio que en cualquier punto de muestreo posterior en 10 de 16 casos	ND

Giorgia Battipaglia Florent Malard, Francia (2019)	Cuatro pacientes se sometieron a FMT como estrategia de descolonización antes del alo-TCMH, con un intervalo medio desde el FMT hasta el trasplante de 28 (rango, 9-46) días. Seis pacientes se sometieron a FMT después de un alo-HSCT, con una mediana de tiempo desde el alo-HSCT hasta el FMT de 163 (rango, 98-344) días.	ND	Sonda nasogastrica, enema	la mayoría de las personas solo tenían 1 FMT, 3 tenían 2 y 1 tenían 3	13 (rango, 4-40) meses.	diez pacientes se sometieron a TMF: siete por ECP (Escherichia coli, n = 1; Citrobacter freundii, n = 2; Klebsiella pneumoniae, n = 1), o CP- Pseudomonas aeruginosa (n = 1) o VRE (n = 2), y tres después de haber experimentado infecciones sistémicas por CP- Pseudomonas aeruginosa. Se descolonizaron siete de cada diez pacientes	Un paciente presentó estreñimiento
Jaroslaw Bilinski, Paweł Grzesiowski, ki (2017) Polonia	El día anterior al FMT se realizó un lavado intestinal con macrogoles. Cada participante y un participante durante 12 horas y se administró un inhibidor de la bomba de protones la noche anterior al FMT.	Cada producto FMT se obtuvo de 100 g de heces.	Sonda nasogastrica	Los primeros tres pacientes se sometieron a FMT en un solo día, el resto se sometió a FMT en dos días consecutivos .	La eficacia de FMT se evaluó mediante hisopos rectales obtenidos 1 semana, 1 mes y 6 meses después de FMT.	El ARB colonizador intestinal incluyó K. pneumoniae NDM1 + (n = 14), K. pneumoniae positivo para β -lactamasa de espectro extendido (BLEE +, n = 2), BLEE de Escherichia coli + (n = 11), metalo- β -lactamasa de Pseudomonas aeruginosa (MBL; n = 2), car-P- aeruginosa resistente a bapenem (n = 2), Enterobacter cloacae resistente a carbapenem (n = 2), VRE (n = 2) y otras cepas ARB. Trece participantes (52%) fueron colonizados. La descolonización completa de ARB se logró en (60%) FMT de 1 mes y en (93%) de 6 meses la descolonización completa de ARB se logró en (75%) después una infusión adicional.	Leve y transitorio
Dinh A, Fessi H. (2018) Francia	dos días antes del inhibidor de la bomba de protones, un día antes del lavado intestinal con sonda nasoduodenal con solución X-prep®	material de microbiota fecal (70-100 g de heces mezcladas con 250 ml de solución de NaCl al 0,9% / glicerol al 10%)	Sonda nasogastrica	Una vez	dos frotis de rectales 24 h, los días 7, 14, 21 y 28 y cada mes durante los tres meses.	Una semana después de TMF, 3 de cada 8 pacientes estaban libres de colonización de CRE y 3 de 9 fueron VRE. Después de 3 meses, 4 de 8 pacientes estaban libres de colonización por CRE y 7 de 8 eran ERV.	No se reportó ningún evento adverso. Un paciente del grupo VRE murió de insuficiencia cardíaca.

<p>Nadia SAÏDANI, Jean-Christophe LAGIER (2018) Francia</p> <p>ocho días antes de la descolonización nasofaringea de FMT con gluconato de clorhexidina al 0,12%, cinco días antes de realizar el lavado intestinal de FMT, 5 días de colistina 6 MUI cada 6 h, (gentamicina o amikacina) 200 mg cada 6 h. Un día antes del FMT, el paciente recibió un segundo lavado intestinal y un inhibidor de la bomba de protones (pantoprazol 40 mg dos veces al día), que se siguió durante 48 horas.</p> <p>300-400 mL de una mezcla preparada a partir de 50 g de heces diluidas en NaCl al 0,9% en ayunas, tras administración oral, administración de tratamiento antiemético (metoclopramida 10 mg) e instilación de una solución de 150 mL de bicarbonato de sodio. 1,4% de sodio</p> <p>Sonda nasogástrica, gastrostomía</p> <p>Aproximadamente 6 pacientes se sometieron a más de un FMT</p> <p>Frotis rectal el dia 3, dia 7, dia 14 y dia 21, el seguimiento fue de 6 meses.</p> <p>El dia 14 después del FMT, (80%) cumplieron los criterios de aclaramiento de CPE / A. En el grupo control, (10%) fueron negativos para la detección de CPE / A digestivo en el dia 14 posterior a la documentación.</p> <p>El dia 14 después del TMF, pacientes tratados (80%) cumplieron los criterios de aclaramiento de CPE / A. En el grupo control, (10%) fueron negativos para la detección de CPE / A digestivo en el dia 14 posterior a la documentación. La tasa de éxito general de TMF alcanzó el 53,8% (8/15). La tasa de éxito después de un primer TMF fue del 40%. Cinco de los 6 pacientes tratados sin éxito se sometieron a un segundo TMF, después de lo cual la tasa de éxito por paciente alcanzó el 80%. 6 meses después del TMF, pacientes tratados (90%) dieron negativo para CPE / A digestivo (incluida la descolonización espontánea).</p>	<p>No se reportaron eventos adversos</p>	
<p>Hyé Seong, Sang KilLee, Jae Corea del sur (2020)</p> <p>Cada paciente ayunó durante 12 horas antes del FMT, los que utilizaron la colonoscopia como herramienta, el lavado intestinal se realizó el día antes del FMT y los que utilizaron gastroduodenoscopia recibieron un inhibidor de la bomba de protones la noche antes del FMT y luego dos veces al día a la hora el FMT</p> <p>Las heces fueron recolectadas por el donante inmediatamente después de una hora se llevaron al banco de heces, cada donante produjo 100 g de heces.</p> <p>Gastroduodenoscopia, colonoscopia</p> <p>nueve pacientes recibieron una segunda infusión fecal</p>	<p>No se reportó ningún evento adverso.</p> <p>4 pacientes para CPE, 19 para VRE y 12 para CPE y VRE combinados. Klebsiella pneumoniae (n = 14) fue la enterobacteria más común de la ECP que coloniza el intestino y Klebsiella pneumoniae carabapenemase (n = 14) fue la subclase de carabapenemasa más común. La descolonización de MDRO se logró para (42,9%) participantes dentro de un mes, mientras que (57,1%) y (65,7%) participantes la mostraron dentro de tres y seis meses</p>	

<p>eliminarán los subproductos alimentarios de gran tamaño. Luego, se añadió glicerol como una cantidad del 10% del volumen total de solución de heces y se almacenó a -70 ° C hasta que se administró FMT.</p> <p>Se suspendieron los antibióticos 24 horas antes del FMT, se evacuó el colon con polietilenglicol el día anterior, se administró un inhibidor de la bomba de protones la noche anterior y la mañana anterior al traspante, se colocó una sonda nasogástrica la noche siguiente</p> <p>heces se Sonda nasogástrica</p> <p>6 meses Una vez</p> <p>Se incluyeron 20 pacientes, divididos en dos grupos. Hematología del grupo 1 (N = 11) y UTI recurrente del grupo 2 (N = 9). Hubo una reducción de la estancia hospitalaria en ambos grupos (mediana antes de FMT = 70 ± 35 días, mediana después de FMT = 28 ± 26 días), en total se detectaron 8 cepas CRE, las más frecuentes fueron <i>Citrobacter freundii</i>, <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i>. Las carbapenemásmas OXA-48 más encontradas seguidas de NDM. En el grupo 1, 8 pacientes fueron diagnosticados con MDRO y en el grupo 2, 9 pacientes fueron diagnosticados con infección del tracto urinario BLEE. En total (N = 17), 7 de 17 pacientes fueron descolonizados por MDRO.</p> <p>Sin efectos adversos graves. Los efectos adversos leves fueron diarrea, estreñimiento autolimitado</p>	

Referencias

1. Satlin MJ, Chen L, Patel G, Gomez-Simmonds A, Weston G, Kim AC, et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE epicenter of the United States. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(4).
2. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *Jama*. 2016;316(11):1193-204.
3. Bartsch S, McKinnell J, Mueller L, Miller L, Gohil S, Huang S, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the United States. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(1):e8, e9- e16.
4. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. Outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(1):54-60.
5. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*. 2018;361.
6. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(4):1151-61.
7. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(9):785-96.
8. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in 7 US communities, 2012-2013. *Jama*. 2015;314(14):1479-87.
9. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: detection and antimicrobial therapy. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:1823.
10. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8(1):1-11.
11. Zhou H, Zhang K, Chen W, Chen J, Zheng J, Liu C, et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae collected from 17 hospitals in Nanjing district of China. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9(1):1-10.
12. Monge KMM. Carbapénicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. *Revista médica de Costa Rica y centroamérica*. 2013;70(608):599-605.
13. Livorsi DJ, Chorazy ML, Schweizer ML, Balkenende EC, Blevins AE, Nair R, et al. A systematic review of the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the United States. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2018;7(1):55.
14. Cresci GA, Izzo K. Gut Microbiome. *Adult Short Bowel Syndrome*: Elsevier; 2019. p. 45-54.
15. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(29):8787.
16. Ferre-Aracil C, Aguilera-Castro L, Rodríguez-de-Santiago E, García-García-de-Paredes A, López-Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015;107(7):399-401.
17. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology Clinics*. 2017;46(1):171-85.
18. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(11):1755.
19. GS B, AJ K. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958;44(5):854-9.
20. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(7):1079-87.
21. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(12):1044-9.
22. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;78(2):240-9.
23. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(5):407-15.
24. Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation & therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1003-32.

25. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(10):994-1002.
26. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(4):500-8.
27. McFarland LV, Surawicz CM, Vindigni SM. Clostridium difficile infections: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4:284-305.
28. Park H, Laffin MR, Jovel J, Millan B, Hyun JE, Hotte N, et al. The success of fecal microbial transplantation in Clostridium difficile infection correlates with bacteriophage relative abundance in the donor: a retrospective cohort study. *Gut microbes*. 2019;10(6):676-87.
29. Nowak A, Hedenstierna M, Ursing J, Lidman C, Nowak P. Efficacy of routine fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent Clostridium difficile infection: a retrospective cohort study. *International journal of microbiology*. 2019;2019.
30. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(2):142-9.
31. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent Clostridium difficile infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Digestive and Liver Disease*. 2016;48(3):242-7.
32. Mullish B, Ghani R, McDonald J, Marchesi J. Faecal microbiota transplant for eradication of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a lesson in applying best practice? Re: 'A five-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A Randomized Clinical Trial'. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(7):912-3.
33. Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases*. 2020;8(2):9.
34. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory Clostridium difficile infection: a meta-analysis? *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2017;88(4):322-9.
35. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent Clostridium difficile infection: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2016;165(9):609-16.
36. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepainteur M, Bouchand F, Lepeule R, et al. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *Journal of Hospital Infection*. 2017;95(4):433-7.
37. Singh R, de Groot PF, Geerlings SE, Hodiamont CJ, Belzer C, Ten Berge IJ, et al. Fecal microbiota transplantation against intestinal colonization by extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: a proof of principle study. *BMC research notes*. 2018;11(1):1-6.
38. Wei Y, Gong J, Zhu W, Guo D, Gu L, Li N, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant Staphylococcus aureus enterocolitis. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):265.
39. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*. 2018;67(12):2107-15.
40. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015;4(1):1.
41. Huttner B, De Lastours V, Wassenberg M, Maherak N, Mauris A, Galperine T, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(7):830-8.
42. Leo S, Lazarevic V, Girard M, Gaïa N, Schrenzel J, de Lastours V, et al. Metagenomic Characterization of Gut Microbiota of Carriers of Extended-Spectrum Beta-Lactamase or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Following Treatment with Oral Antibiotics and Fecal Microbiota Transplantation: Results from a Multicenter Randomized Trial. *Microorganisms*. 2020;8(6):941.
43. Bar-Yoseph H, Carasso S, Shklar S, Korytny A, Even Dar R, Daoud H, et al. Oral capsulized Fecal microbiota transplantation for eradication of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae colonization with a metagenomic perspective. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
44. Battipaglia G, Malard F, Rubio MT, Ruggeri A, Mamez AC, Brissot E, et al. Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*. 2019;104(8):1682-8.

45. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria: results of a prospective, single-center study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(3):364-70.
46. Dinh A, Fessi H, Duran C, Batista R, Michelon H, Bouchand F, et al. Clearance of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae vs vancomycin-resistant enterococci carriage after faecal microbiota transplant: a prospective comparative study. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(4):481-6.
47. Saïdani N, Lagier J-C, Cassir N, Million M, Baron S, Dubourg G, et al. Faecal microbiota transplantation shortens the colonisation period and allows re-entry of patients carrying carbapenamase-producing bacteria into medical care facilities. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;53(4):355-61.
48. Seong H, Lee SK, Cheon JH, Yong DE, Koh H, Kang YK, et al. Fecal Microbiota Transplantation for multidrug-resistant organism: Efficacy and Response prediction. *Journal of Infection*. 2020.
49. Ghani R, Mullish BH, McDonald JA, Ghazy A, Williams HR, Brannigan ET, et al. Disease prevention not decolonization—a model for fecal microbiota transplantation in patients colonized with multidrug-resistant organisms. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
50. Patel G, Bonomo R. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Frontiers in microbiology*. 2013;4:48.
51. Park S-H, Kim J-S, Kim H-S, Yu J-K, Han S-H, Kang M-J, et al. Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Seoul, Korea. *Journal of Bacteriology and Virology*. 2020;50(2):107-16.
52. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS one*. 2016;11(8):e0161174.
53. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Jama*. 2014;312(17):1772-8.
54. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(7):1065.
55. Krajicek E, Fischer M, Allegretti JR, Kelly CR. Nuts and bolts of fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(2):345-52.
56. Davido B, Batista R, Fessi H, Michelon H, Escaut L, Lawrence C, et al. Fecal microbiota transplantation to eradicate vancomycin-resistant enterococci colonization in case of an outbreak. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(3):214-8.
57. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(5):761-7.
58. Hecker MT, Obrenovich ME, Cadnum JL, Jencson AL, Jain AK, Ho E, et al., editors. *Fecal microbiota transplantation by freeze-dried oral capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection*. Open forum infectious diseases; 2016: Oxford University Press.
59. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, Graizer CT, Newman KM, Kabage AJ, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(6):940.
60. 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.
61. Jalanka J, Hillamaa A, Satokari R, Mattila E, Anttila VJ, Arkkila P. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(3):371-9.
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020.
63. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.