

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL



Alumna: Lucía Conde San Gil

Tutor: Luis Rodríguez Domínguez

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Facultad de Farmacia

Área de Microbiología

Julio de 2019

ÍNDICE

1. ABSTRACT.....	1
2. RESUMEN.....	1
3. INTRODUCCIÓN	
3.1.Microbiota Intestinal.....	2
3.2.Trasplante de Microbiota Fecal (TMF).....	3
4. OBJETIVO DEL TRABAJO	4
5. MATERIAL Y MÉTODOS	4
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
6.1.El TMF en la Infección Recurrente por <i>Clostridium difficile</i>	5
6.2.El TMF en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn)	7
6.3.El TFM en el Síndrome del Intestino Irritable	9
7. CONCLUSIONES.....	10
8. BIBLIOGRAFÍA.....	10

1. ABSTRACT

Introduction: In the recent years there has been an increase in the number of studies to evaluate the possibility of using the faecal microbiota transplantation (FMT) as a therapy for different diseases. This has been due to the growing knowledge on the relationship between the gastrointestinal microbiota and health and, therefore, on the role of dysbiosis (the alteration of the microbiota composition or function) in the development of several diseases.

Objectives and Methodology: In the present work, a bibliographic search was carried out by using the point-Q searcher of the University of La Laguna Library to evaluate the possible therapeutic applications of FMT in some intestinal pathologies, particularly in the colitis by *Clostridium difficile* (CDI), in the Inflammatory Bowel Disease (including both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) as well as in the Irritable Bowel Syndrome.

Results, Discussion and Conclusions: In the three diseases studied the FMT technique has been effective in some of the cases, particularly in the treatment of CDI, in which the efficacy of this treatment is around 80-90% in those cases of patients unresponsive to antibiotics or with recurrent infection. In the other diseases the obtained results have not been so positive and additional studies are needed to drive out valid conclusions and to clarify technical aspects such as the best administration route, the sample preparation, or the safety profile, among others, with the aim of standardizing the process and to establish optimal treatment protocols.

2. RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha incrementado el número de estudios para evaluar la posibilidad de empleo del trasplante de microbiota fecal (TMF) como terapia en distintas enfermedades. Esto se debe al conocimiento creciente sobre la relación existente entre la microbiota gastrointestinal y la salud y, por tanto, el papel de la disbiosis (alteración de la composición de la microbiota o de su función) en la aparición de ciertas enfermedades.

Objetivos y Metodología: En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica, a través del punto Q de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna, para evaluar las posibles aplicaciones terapéuticas del TMF en algunas patologías intestinales, en particular en la colitis por *Clostridium difficile* (CDI), en la enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) y en el síndrome del intestino irritable.

Resultados, Discusión y Conclusiones: En las tres enfermedades estudiadas el TMF ha resultado eficaz en algunos de los casos, en particular en el tratamiento de la CDI, en la que la eficacia del tratamiento es del orden del 80-90% en los casos de pacientes que no responden al tratamiento con antibióticos o con infección recurrente. En las otras enfermedades, los resultados obtenidos no han sido tan positivos y se necesita llevar a cabo estudios adicionales y de calidad para sacar conclusiones válidas y esclarecer la influencia de aspectos técnicos tales como la vía de administración, la preparación de la muestra o el perfil de seguridad, con objeto de estandarizar el proceso y elaborar protocolos óptimos de tratamiento.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. La microbiota intestinal

El tracto digestivo del ser humano alberga una numerosa población de microorganismos, incluyendo comensales, simbiotes y algunos patógenos oportunistas (1). Este conjunto de microorganismos, conocido como microbiota gastrointestinal, establece una relación simbiótica con el ser humano que permite mantener las funciones inmunológicas, metabólicas y motoras normales, así como la correcta digestión y absorción de nutrientes (2), aunque también puede suponer un riesgo de aparición de enfermedades (1). Esta actúa, además, como una barrera de protección del intestino contra patógenos.

La microbiota intestinal posee un extenso genoma, o “microbioma”, (unas 150 veces más grande que el humano) que permite a su huésped realizar actividades metabólicas que no están codificadas por el genoma humano y que son beneficiosas para aquél. El desarrollo de técnicas metagenómicas complejas ha permitido el estudio de la composición de la microbiota intestinal y su relación compleja con la salud humana (2).

A pesar de que la microbiota intestinal humana varía mucho entre individuos, en general la componen más de 50 filos, en su mayoría bacterias anaerobias (1,2), aunque está constituida en un 90% por *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (**Figura 1** (3)) (1). La distribución de la población microbiana a lo largo del tracto gastrointestinal es heterogénea. En el estómago y duodeno la densidad bacteriana es baja, debido a la actividad antimicrobiana del jugo gástrico y de las enzimas pancreáticas. A partir del duodeno la densidad aumenta progresivamente hasta el colon (2).

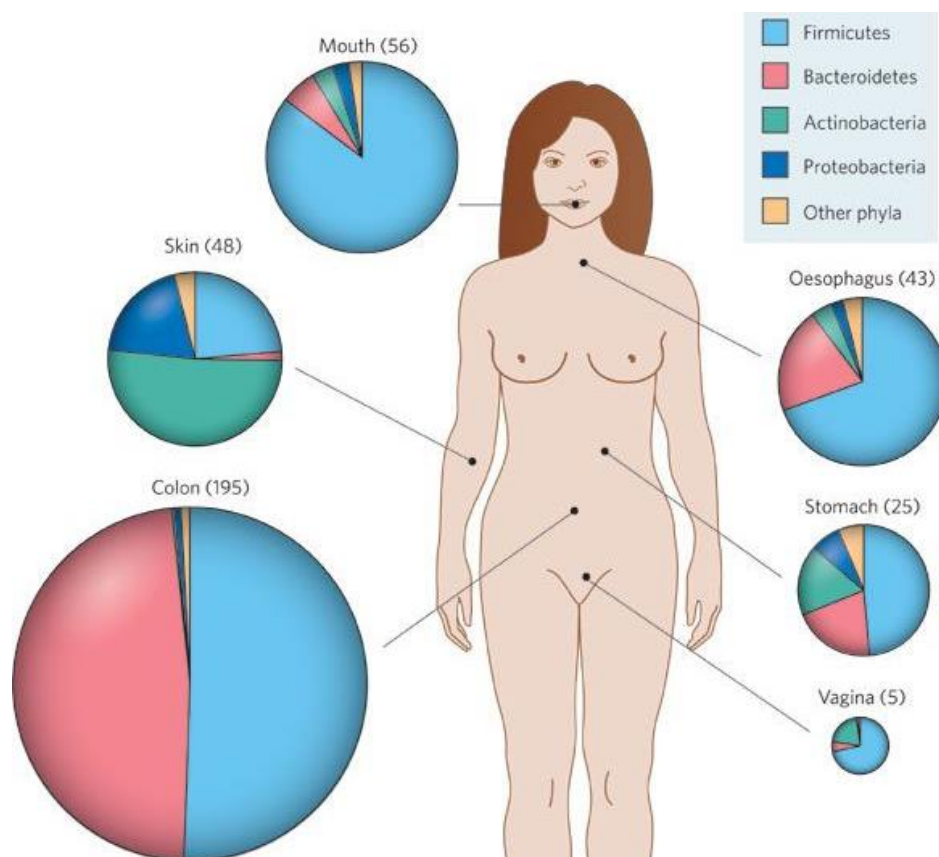


Figura 1. Distribuciones específicas de los distintos filos bacterianos en humanos sanos (3).

Se ha demostrado que una alteración en la composición o función de la microbiota (lo que se denomina como “disbiosis” (**Figura 2**)) puede modificar la sensibilidad visceral, la motilidad y permeabilidad intestinal, así como la respuesta inmune promoviendo un estado proinflamatorio (2,3). Estas alteraciones pueden originar o favorecer la aparición de ciertas enfermedades, entre ellas muchas gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias digestivas y esteatohepatitis no alcohólica (2).

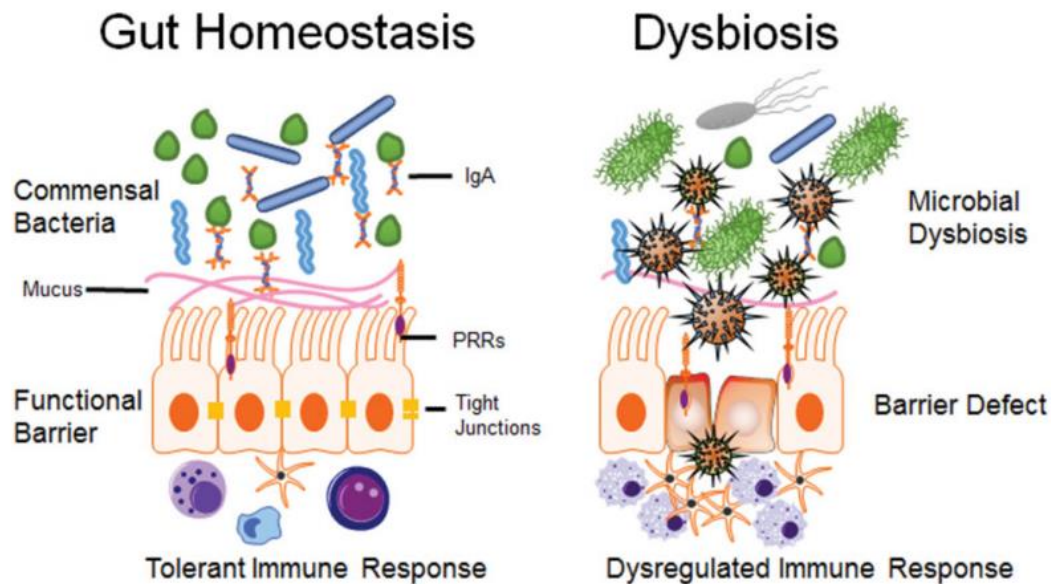


Figura 2. A la izquierda se encuentra un esquema del intestino en homeostasis, con una respuesta inmunitaria normal. A la derecha se presenta la situación de ‘disbiosis’ con una respuesta inmunitaria exagerada. Tomado de: Wang F, Roy S. Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids. *Toxicol Pathol.* 2017; 45(1):150-156

3.2. El trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es la técnica mediante la cual se infunde una suspensión del contenido fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un receptor con el fin de restaurar la microbiota intestinal protectora, revirtiendo así el proceso de disbiosis asociado a una patología presente en este último.

Aunque pueda parecer que el trasplante de heces es una novedad, a lo largo de la Historia hay varios precedentes del uso de esta técnica con finalidad terapéutica. Así, existe constancia de que ya en el siglo IV en China se empleó un procedimiento similar para tratar pacientes con diarrea grave o intoxicación alimentaria. A partir de ese momento, el trasplante de heces se ha utilizado en múltiples ocasiones hasta la fecha (4).

El conocimiento actual de la relación existente entre la microbiota intestinal (y sus cambios de composición) y varias enfermedades, ha hecho que se lleven a cabo múltiples ensayos clínicos para evaluar la posible eficacia terapéutica del TMF en distintas patologías (5).

Antes de efectuar un TMF es necesario realizar una verificación de algunas características de los donantes potenciales. Los donantes deben someterse a pruebas serológicas y

hematológicas, así como a análisis de muestras seriadas de heces, y además deben presentar un buen estado de salud (5,6).

Por otra parte, para que se trate a un paciente con TMF se debe realizar también una evaluación del estado del paciente para calcular el beneficio relativo que podría producir esta técnica en ese paciente en particular, así como los factores que afectarían a esta. También se debe aclarar cuál es el momento óptimo para emplear el tratamiento y su duración, mediante estudios clínicos, preclínicos y prospectivos.

En cuanto a la vía de administración, los métodos más usados son el TMF colonoscópico y mediante enema de retención. Aunque ambas presentan un perfil de eficacia y seguridad similar, la primera presenta riesgo de perforación y en la segunda las bacterias pueden no depositarse en un lugar cercano al colon. Además, se han desarrollado otros métodos como la endoscopia superior, vía nasogástrica o nasoyeyunal, y más recientemente se han empezado a usar cápsulas (5).

4. OBJETIVO DEL TRABAJO

El objetivo de este trabajo ha sido llevar a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada de las aplicaciones terapéuticas del TMF, en concreto en tres enfermedades gastrointestinales: la infección recurrente por *Clostridium difficile*, la enfermedad inflamatoria intestinal (la cual incluye la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn), y el Síndrome del Intestino Irritable.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de información se realizó mediante el buscador de recursos punto Q de la Biblioteca de la Universidad de La Laguna.

Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda fueron: FMT, Fecal Microbiota Transplantation, Fecal Transplantation, *Clostridium difficile* Infection, CDI, Microbiota, Gastrointestinal Microbiota, Gut Microbiota, Microbiota Intestinal Disease, Inflammatory Bowel Syndrome, Inflammatory Bowel Disease, CDI treatment, FMT protocol.

Para refinar los resultados solo se incluyeron artículos con fecha de creación en los últimos diez años, y se clasificaron según la materia, incluyendo algunas como: Human Microbiota, Irritable Bowel Disease, Fecal Microbiome, Gastrointestinal Diseases, Inflammatory Bowel Disease, Gut microbiota, Dysbiosis, *Clostridium difficile*, Feces. Además, se realizó la búsqueda en algunas de las principales colecciones como: Scopus, MEDLINE/PubMed, PubMed Central, Web of Science, Elsevier, SpringerLink y Directory of Open Access Journals.

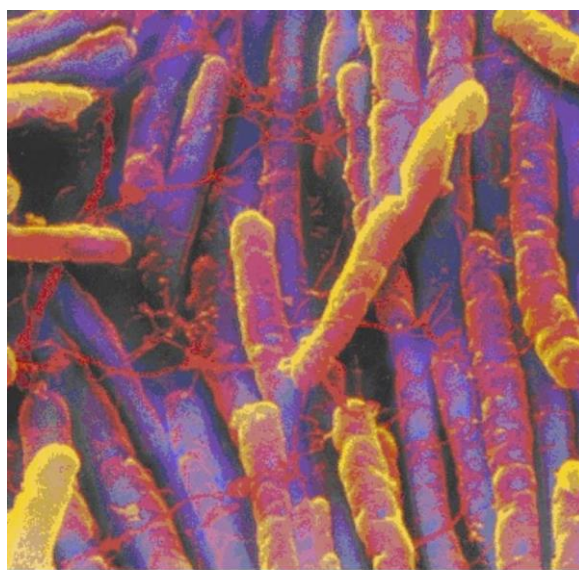
Se ha utilizado el gestor bibliográfico Mendeley Desktop y su plug-in para Microsoft Word como una ayuda para referenciar los artículos utilizados.

5. RESULTADOS

5.1. El TMF en la infección recurrente por *Clostridium difficile*

Una de las causas más frecuentes de disbiosis es la administración de antibióticos de amplio espectro, los cuales pueden provocar un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal normal y promover la proliferación de *Clostridium difficile* (Figura 3 (7)) en el intestino.

C. difficile es un bacilo grampositivo anaerobio estricto, formador de endosporas, con capacidad toxigénica. Inicialmente, esta infección no presentaba mayores problemas ya que respondía bien a los antibióticos y prácticamente no producía mortalidad. Sin embargo, hace 20 años que su incidencia se ha disparado, provocando mayor morbilidad y mortalidad (7). Esto se debe a la aparición de una cepa de *C. difficile* más tóxica y resistente a antibióticos (BI / NAP1 / 027). Esto presenta particular gravedad para pacientes vulnerables (1). La infección por *C. difficile* (ICD) presenta, además, una alta tasa de recurrencia, aumentando la probabilidad de episodios futuros con cada recurrencia. Esto ha hecho necesario el empleo de terapias alternativas a los antibióticos comunes, tales como metronidazol y vancomicina (2,3), ya que a pesar de presentar eficacia contra la infección, en casos de recurrencia aquélla disminuye por el desarrollo de resistencias a estos antibióticos (8). Una de estas nuevas terapias es el TMF (9).



Revista Médica Clínica Las Condes 2015;26:687-95

Figura 3. Microscopía electrónica de *Clostridium difficile* (7).

El tratamiento de la ICD recurrente mediante TMF está recomendado por directrices tanto Europeas como Norteamericanas, con distintas pautas de aplicación (10). Además, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) permite que un médico realice TMF para ICD en pacientes que no responden a la antibioterapia estándar (4).

Existe evidencia suficiente de que el TMF es útil (10), con un 80-90% de eficacia (9,11,12), para tratar pacientes con ICD que no responden a antibióticos o con infección recurrente tras la toma de éstos (13,14). A pesar de ello, su uso en la práctica se ha visto limitado debido a la variabilidad en torno a las cuestiones técnicas (8).

En cuanto a la preparación de la muestra, es tan efectivo el trasplante de heces congeladas como de heces recientes. Con las muestras liofilizadas se consigue un almacenamiento más fácil y presenta mayor facilidad de encapsulación (10), sin embargo, un pequeño ECA demostró que el TMF liofilizado es menos eficaz que el reciente (9,15).

No se ha establecido la mejor ruta de administración de TMF y existe contradicción en la información que brindan ciertos metaanálisis, por lo que se requieren estudios adicionales. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (10–12,16,17) determinaron que tanto la vía naso-duodenal como la colonoscópica pueden ser más efectivas que la administración vía enema (10), mientras que otro determinó que la tasa de resolución clínica fue mayor para las vías gastrointestinales inferiores (colonoscopia/enema) en comparación con la superior. Un ECA no mostró variaciones considerables entre la eficacia del TMF por cápsulas orales y por colonoscopia (9,17).

Muchos de los estudios emplean administraciones múltiples de TMF; sin embargo, algunos se basan en administraciones únicas que presentan tasas más bajas de resolución (9). Se ha de tener en cuenta el riesgo que existe en la aplicación de TMF múltiple por las distintas vías (10). A pesar de que existen pocos estudios y con una muestra de población escasa, parece que las cápsulas orales presentan una eficacia similar a las otras vías de administración (13,18). Sería interesante caracterizar en particular este tipo de vía ya que permitiría su comercialización y un uso más generalizado de la terapia del TMF (9).

Los efectos adversos del TMF se limitan a los síntomas post-procedimiento, que se resuelven en unas pocas horas e incluyen: hinchazón, dolor abdominal, flatulencia, diarrea y estreñimiento (6,18). A largo plazo los datos son escasos, pero se ha descrito el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes, trastornos gastrointestinales, neuropatía periférica y pérdida de peso (9,19–21). El número de eventos adversos graves, como muerte u hospitalización, no difiere en comparación con los tratamientos con vancomicina y placebo (9,10).

Resulta necesario estudiar con más profundidad aspectos de la técnica tales como qué tipo de donante es más eficaz (relacionado o no con el paciente), si la acumulación de heces de varios donantes presenta mayor eficacia, si la preparación previa intestinal mejora los resultados, los factores predictores del éxito/fracaso de la técnica, la seguridad relativa y la rentabilidad de cada tipo de administración (10). Con estas dudas resueltas se conseguiría determinar el medio óptimo de administración, evitar potencialmente la necesidad de procedimientos quirúrgicos y disminuir las tasas de mortalidad (13).

5.2. El TMF en la Enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn)

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos patologías: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) (**Figura 4**). Ambas causan inflamación crónica del tracto gastrointestinal y alteran la capacidad del organismo para digerir los alimentos y absorber los nutrientes. Comparten, además, algunos síntomas tales como dolor abdominal, diarrea, sangre en las heces, astenia, y pérdida de apetito y de peso. Otra característica de estas dos patologías es que evolucionan en brotes (fases activas e inactivas). Una de las principales diferencias entre ambas es la zona afectada: mientras que la CU causa lesiones en la pared del intestino grueso, la EC puede afectar a cualquier parte del aparato digestivo, desde la boca hasta el ano.

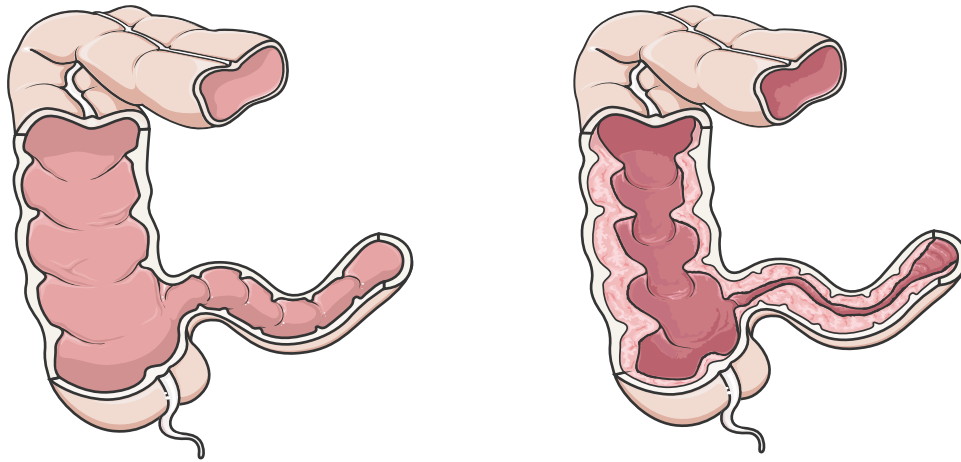


Figura 4. A la izquierda: colon sano; a la derecha: colon que presenta Enfermedad de Crohn. Tomado de: <https://smart.servier.com/>

Aunque la etiología exacta de esta enfermedad se desconoce, se cree que puede deberse a la interacción de factores genéticos, ambientales y a cambios en la microbiota intestinal (22). En relación con esto último, se piensa que una posible causa de las lesiones es una respuesta inmunológica anómala frente a la microbiota asociada a la mucosa intestinal, lo cual provoca inflamación crónica del intestino en personas genéticamente susceptibles. Se ha observado disbiosis como posible factor clave en el desarrollo de esta enfermedad (23), lo cual apoyaría esta teoría, sin embargo, cabe la posibilidad de que se trate de una asociación simple entre la respuesta inmunológica y la disbiosis (24).

El tratamiento de la EII se centra actualmente en mejorar la respuesta inmune mediante la supresión de la respuesta inflamatoria anormal (aminosalicilatos, corticoesteroides, inmunomoduladores y terapias biológicas), aunque todos ellos producen efectos secundarios y no todos los pacientes responden de manera óptima frente a los mismos. Aunque actualmente se sigue cuestionando si las variaciones en la composición de la microbiota intestinal son causa o consecuencia de la EII, se ha considerado el TMF como una posible medida terapéutica (23).

A pesar de que la investigación del TMF en estas enfermedades ha sido escasa, el resultado ha sido positivo en algunos casos, obteniéndose respuesta y remisión clínica en ciertos pacientes. Existen diferencias en la proporción de pacientes con EII que presentan remisión clínica, siendo mayor en los pacientes con EC (60.5% (24–26)) en comparación con los que presentaban CU (24.1% (24–26)). Sin embargo, las tasas de respuesta en los pacientes con EII fueron decrecientes a lo largo del tiempo (23,27).

Los métodos de preparación de TMF usados en los estudios son muy variados, esto puede provocar diferencias en la eficacia o seguridad del TMF (23). En los estudios realizados se incluyeron protocolos que usaban tanto heces frescas como congeladas. Un 60% de los pacientes en los que el TMF demostró ser eficaz fueron tratados con heces frescas, un 20% mediante protocolo de congelación y en el 20% no existe constancia del tipo de material fecal utilizado. Además, en estos estudios no hubo correlación entre la eficacia y el número de sesiones de TMF realizadas.

En cuanto a las vías de administración utilizadas en estos estudios, se incluyen la administración vía enema, nasogástrica o nasoyeyunal, instilación colonoscópica e instilación gastroscópica (24–26,28–32). Además, algunos ensayos clínicos estudian actualmente el uso de cápsulas (33).

En los estudios se utilizaron tanto donantes anónimos como familiares del paciente (24–26,28–32). En general, parece preferible que los donantes no estén relacionados con el paciente puesto que los familiares podrían presentar también disbiosis. Se ha comprobado que el TMF a partir de ciertos donantes tiene más probabilidades de lograr la remisión, lo que sugiere que la microbiota particular de cada donante tiene un impacto importante en el resultado clínico (23), por ello se considera muy importante el examen riguroso de las heces del donante (24).

Los cambios en la microbiota intestinal hacia un patrón más similar al de la microbiota de los donantes parece relacionarse con la respuesta clínica positiva de los pacientes al TMF. Sin embargo, no todos los estudios demuestran una asociación entre los cambios en la flora intestinal y los resultados clínicos (23).

En general, el TMF fue bien tolerado por los pacientes. Los efectos adversos informados con mayor frecuencia fueron: dolor abdominal, cólicos, elevación de la proteína C reactiva (marcador de infección), distensión abdominal, flatulencia, aumento de la frecuencia de las deposiciones y fiebre a los pocos días del trasplante (24,29,30,34,35). Muchos se resolvieron por sí mismos y algunos parecen estar relacionados con la vía de administración. Falta información sobre la seguridad a largo plazo (23), que permita evaluar los efectos inmunológicos o la aparición de infecciones latentes.

La veracidad de los resultados y la comparación de los datos se ve limitada por la falta de investigación publicada y la calidad metodológica de esta, ya que existe heterogeneidad en las poblaciones de estudio y en el protocolo empleado (24). Todos los resultados observados son en cierta medida complejos y contradictorios, lo que sugiere una interacción dinámica entre las microbiota del donante y el huésped, lo que puede afectar al resultado del TMF en pacientes con EII. Se necesitan más investigaciones mediante ECAs para la comprensión de estas dinámicas, así como estandarizar los protocolos para usarlos en la práctica diaria.

El futuro del TMF puede involucrar el perfil microbiano de los pacientes (estudios que evalúen el estado de la mucosa antes y después del TMF (24)) y los tratamientos microbianos individualizados. Se debe prestar atención tanto a los avances farmacéuticos como a la interacción entre la microbiota del paciente y la del donante, para esclarecer el papel del TMF en pacientes con EII (23).

5.3. El TMF en el Síndrome del Intestino Irritable

El síndrome del intestino irritable (SII), comúnmente conocido como colon irritable, es un trastorno funcional crónico del tubo digestivo cuyos síntomas más habituales son dolor abdominal crónico, hinchazón abdominal y hábitos intestinales alterados (diarrea y/o estreñimiento). El tratamiento del SII sigue siendo un reto debido a la heterogeneidad del trastorno y a la falta de métodos terapéuticos con buenos resultados.

La patogenia del SII es compleja y aún no se comprende por completo. La evidencia demuestra que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante detectándose con frecuencia alteraciones en su composición (36). Teniendo en cuenta la disbiosis como causa posible de esta patología, una opción que se ha considerado para modular la microbiota intestinal en los pacientes de SII ha sido el TMF (37).

Un número limitado de estudios han examinado el papel terapéutico del TMF en el SII (36). En uno de ellos, los síntomas apenas se redujeron después de tratar con antibióticos, sin embargo, se redujeron significativamente después del tratamiento mediante TMF. A pesar de ello, la mejoría de los síntomas no persiste (37,38), y las tasas de curación en algunos de los estudios son muy similares entre grupos control (tratados con heces propias) y los grupos tratados con TMF de heces de donantes sanos (37,39).

Ningún ensayo clínico ha comparado la eficacia de las distintas rutas de administración del TMF en el SII. Se desconoce también si es más eficaz el uso de administraciones únicas o múltiples (36).

Los ECAs publicados sobre esta materia son muy pocos y no presentan la información necesaria para sacar conclusiones. A pesar de que los ensayos iniciales parecían prometedores (37,40,41), los más recientes muestran resultados decepcionantes y presentan una importante variabilidad en los protocolos empleados (36). Ninguno de estos estudios informó de efectos adversos graves, lo cual puede deberse al pequeño tamaño de la muestra (37,42). Por tanto, todavía se necesitan ECAs de TMF de mayor tamaño de muestra, controlados con placebos verdaderos y análisis de subgrupos que consideren la microbiota de donantes y de receptores, antes de concluir la eficacia real del TMF en el SII (37). Se necesita un consenso sobre el uso de TMF para poder ver las diferencias entre subgrupos de pacientes (clasificados según la sintomatología y el diagnóstico) y el efecto del TMF (36).

6. CONCLUSIONES

1. El trasplante de microbiota fecal (TMF) está ya considerado como una técnica terapéutica de eficacia probada en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, con un 80-90% de resultados positivos en aquellos pacientes que no responden a la antibioterapia o que desarrollan una infección recurrente tras la toma de antibióticos
2. A pesar de lo anterior, el uso en la práctica del TMF se ha visto limitado debido a la variabilidad que se produce en los resultados como consecuencia de variaciones en aspectos técnicos. Es por ello que se necesita llevar a cabo más estudios que aclaren cuál es el protocolo óptimo a seguir.
3. Resulta, asimismo, necesario profundizar en el estudio de la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal para llegar a comprender cuál es el papel de la microbiota en el desarrollo de la misma. El empleo del TMF en algunos de los pacientes afectados por esta patología ha dado resultados positivos; sin embargo, el limitado número de casos estudiados hace que estos resultados no sean del todo fiables.
4. Al igual que ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal, la patogenia del llamado síndrome del intestino irritable es muy compleja y no se conoce aún el papel exacto de la microbiota intestinal en el desarrollo de la misma. Los estudios realizados sobre el efecto del TMF en esta enfermedad son aún muy escasos y, aunque pueden parecer prometedores, no aportan todavía la información necesaria para sacar conclusiones válidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cong J, Zhang X. How human microbiome talks to health and disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(9):1595-1601.
2. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54(3):255–262.
3. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*. 2017; 449(7164):811–8.
4. Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014; 10(4):230–237.
5. Bhutiani N, Schucht JE, Miller KR, McClave SA. Technical Aspects of Fecal Microbial Transplantation (FMT). *Current Gastroenterology Reports*. 2018; 20(7):30
6. Woodworth MH, Neish EM, Miller NS, Dhere T, Burd EM, Carpentieri C, et al. Laboratory Testing of Donors and Stool Samples for Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55(4):1002-1010
7. Sabah SR. Diarrea asociada a antibióticos. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015; 26(5):687–95
8. Reigadas E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L, Marín M, et al. Fecal

- microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results. *Rev Española Quimioter*. 2018; 31(5):411-418.
9. Chai J, Lee CH. Management of Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Update. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2018; 7(3).
 10. Moayyedi P, Yuan Y, Baharith H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* -associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Medical Journal of Australia*. 2017; 207(4):166–172.
 11. 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):407–415.
 12. 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):609–616.
 13. Heath RD. Fecal Microbiota Transplantation and Its Potential Therapeutic Uses in Gastrointestinal Disorders. *Northern Clinics of Istanbul*. 2017; 5(1):79–88.
 14. Rossen NG, MacDonald JK, De Vries EM, D’Haens GR, De Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World Journal of Gastroenterol*. 2015; 21(17):5359-5371
 15. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, Jun G, Hanis CL, Shah M, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(7):899-908;
 16. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibb S, Dinoi G, Costamagna G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(9):835-843.
 17. 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):500-508.
 18. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(11):1515-1522;
 19. 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. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(7):1079-1087;
 20. Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Matter Transplantation. *Open Forum Infect Dis* vol 2. 2015; 2(1)
 21. Tariq R, Smyrk T, Pardi DS, Tremaine WJ, Khanna S. New-Onset Microscopic Colitis in an Ulcerative Colitis Patient After Fecal Microbiota Transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(5):751-752
 22. Confederación ACCU España. ¿Qué es la enfermedad inflamatoria intestinal? Available from: <https://www.accuesp.com/crohn-y-colitis/la-enfermedad/que-es>.
 23. D’Odorico I, Di Bella S, Monticelli J, Giacobbe DR, Boldock E, Luzzati R. Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*.

- 2018; 19(6)
24. Colman RJ, Rubin DT. Fecal Microbiota Transplantation as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(12):1569-1581
 25. Suskind D, Wahbeh G, Vendetoulli H, Singh N, Crohn's SM. Tu1754 Fecal Microbial Transplant in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(5):S-834
 26. Zhang F, Wang M, Cui B, Huang G, Ji G, et al. Standard fecal microbiota transplantation through mid-gut is an effective therapy of refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(S4): 9-17
 27. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017; 11(10):1180-1199
 28. Damman C, Brittnacher M, Hayden H, Radey M, Hager K, Miller S. Single colonoscopically administered fecal microbiota transplant for ulcerative colitis-a pilot study to determine therapeutic benefit and graft stability. *Gastroenterology*. 2014; 146(5):S-460;
 29. Kump PK, Gröchenig H.-P, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Martin Hoffmann K, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(10):2155-2165
 30. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56(6):597-601;
 31. Landy J, Al-Hassi HO, Mann ER, Peake ST, McLaughlin SD, Perry-Woodford ZL, et al. PWE-078 A Prospective Controlled Pilot Study of Fecal Microbiota Transplantation for Chronic Refractory Pouchitis. *Gut*. 2013; 62(1):A162.1-A162;
 32. Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Mo1228 Fecal Microbiota Transplantation Induces Early Improvement in Symptoms in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(5):591-592
 33. Zhang M, Sun K, Wu Y, Yang Y, Tso P, Wu Z. Interactions between Intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2017; 8:942
 34. Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(10):1620-1630
 35. Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Hildebrand F, Machiels K, Van den Broeck K, et al. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012; 142(5):S-360
 36. Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, Christensen AH, Petersen AM. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(22):4112-4120.
 37. Schmulson M, Bashashati M. Fecal microbiota transfer for bowel disorders: efficacy or hype? *Curr Opin Pharmacol*. 2018; 43:72–80.
 38. Morken MH, Valeur J, Norin E, Midtvedt T, Nysæter G, Berstad A. Antibiotic or bacterial therapy in post-giardiasis irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(11):1296-1303

39. Holster S, Brummer RJ, Repsilber D, König J. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome and a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2017; 152(5):101-102
40. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *American Journal of Gastroenterology*. 2014; 109(11):1831-1832
41. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2016; 66(5):980-982
42. Abadi ATB. Fecal microbiota transplantation against irritable bowel syndrome? Rigorous randomized clinical trials are required. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017; 8(4):208-209