

Trasplante de microbiota fecal en paciente con colitis ulcerosa e infección refractaria por *Clostridium difficile*: revisión de la literatura a partir de un caso clínico

Felipe Moscoso J.¹, Macarena Hevia L.¹ y Rodrigo Quera P.²,
Elisa Hernández C.³, Edmundo Aravena T.³, Tamara Pérez J.³,
Ricardo Estela P.³, Catalina Rojas T.¹ y Felipe Donoso G.¹

Fecal microbiota transplantation in patient with ulcerative colitis and refractory infection due to *Clostridium difficile*: review of the literature based on a clinical case

Clostridium difficile infection (CDI) is increasing both in the hospital environment as in the outpatient setting, and is associated with prior use of antibiotics, hospitalizations and inflammatory bowel disease (IBD), among others. It is also characterized by a high rate of recurrence with the usual antibiotic treatment, which increases with greater number of episodes, reaching up to 65%. In this context, the transplantation of fecal microbiota (FMT) emerges as recurrent CDI therapy, achieving success rates exceeding 90%, including in IBD patients, with minimum rates of recurrence. To achieve such efficiency, the colonization by the donated microbiota in the recipient is critical. The role of FMT is still unclear in IBD therapy not associated with CDI. Although there are great differences in the methodology of FMT, the process has been standardized even creating banks of frozen fecal samples, without reducing its effectiveness. FMT is a safe procedure, without serious adverse events, and accepted by the potential beneficiary population. There are few reported cases of refractory CDI management with FMT. Since 2012, the FMT in CDI and IBD publications have increased significantly, but in our country there are only few reports of this therapeutic strategy. We present a patient with ulcerative colitis and conventional antimicrobial management resistant CDI, which was successfully treated with FMT in a public hospital in Chile.

Key words: Fecal microbiota transplant, *Clostridium difficile*, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis.

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una conocida causa de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados y se ha convertido en la principal causa de infección nosocomial en algunos centros de Estados Unidos¹. Su frecuencia y mortalidad han ido en aumento en la última década² de la mano de la mayor complejidad de la atención en los hospitales.

Clostridium difficile es una bacteria gram positiva que forma esporas con diseminación de tipo fecal-oral. Su espectro clínico va desde la portación asintomática hasta el megacolon tóxico³. Los factores de riesgo para adquirir la enfermedad son la exposición al microorganismo, el uso previo de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones y algunas comorbilidades médicas⁴, dentro de las cuales se ha descrito

la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁵. Aunque la presencia de factores de riesgo es frecuente en pacientes con ICD, casos de pacientes sin antecedentes de uso de antibióticos o ICD en pacientes ambulatorios también han sido descritos⁶.

Aunque el tratamiento de la ICD es efectivo, el riesgo de recurrencia puede aumentar de manera progresiva alcanzando sobre 65% después de una segunda recaída⁷. El manejo farmacológico de las recurrencias incluye repetir el antibiótico (metronidazol/vancomicina) utilizado en el primer episodio de ICD y en episodios posteriores, el uso de vancomicina en descenso o en pulsos^{3,8}, asociar rifaximina^{8,9}, entre otros. Sin embargo, el uso de estas estrategias afectará aún más la diversidad de la microbiota lo que explica el mayor riesgo de recaída en episodios posteriores^{10,11}. El trasplante de la microbiota fecal (TMF)

¹Becado de Gastroenterología, Universidad de Chile-Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

²Servicio de Gastroenterología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

³Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

Recibido: 10 de octubre de 2014
Aceptado: 21 de octubre de 2014

Correspondencia a:

Dr. Felipe Moscoso Jara
Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile
Teléfono: [+56 9] 977594925
felipe.moscoso.j@gmail.com

Caso Clínico

ha sido sugerido como una estrategia efectiva en el tratamiento de la recurrencia de la ICD³.

El TMF en el contexto de la EII está bastante menos estudiado que para la ICD, sin embargo, desde el año 2012 el número de artículos publicados sobre el uso de esta estrategia en este grupo de pacientes ha aumentado considerablemente¹², siendo la mayoría de ellos en pacientes con EII que presentaban de manera concomitante una ICD recurrente. Aunque en Chile, esta estrategia ha sido utilizada en diferentes centros, existe sólo una publicación que describe este procedimiento terapéutico en un paciente con enfermedad de Crohn (EC) e ICD recurrente¹³. Comunicamos el caso de un paciente con colitis ulcerosa (CU) que se trató con TMF por una ICD refractaria en un hospital público de Chile.

Caso clínico

Hombre de 52 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo-2 y CU extensa diagnosticada el año 2005, en tratamiento irregular con sulfasalazina y prednisona. En enero de 2014 se hospitaliza en nuestro centro por cuadro de 8 meses de evolución caracterizado por deposiciones líquidas, 10-20 episodios/día, en algunas ocasiones con sangre. Se cataloga como crisis moderada por criterios de Truelove¹² y Mayo score (9 puntos por evaluación clínica y endoscópica), iniciando tratamiento con esteroides endovenosos. A las 24 h se recibe toxina CD positiva, iniciando terapia

con metronidazol oral. Se descartaron otros patógenos que pudieran causar reactivación de su CU, incluyendo citomegalovirus.

Aunque el paciente no presentó signos de compromiso sistémico, persistió con deposiciones líquidas 10-20 episodios/día sin sangre. Al día 12 se cambia terapia a vancomicina oral más metronidazol endovenoso. Dada la falta de respuesta clínica tras 7 días de terapia asociada y 19 desde su ingreso, se decide realizar un TMF. La preparación y realización del TMF se realizó según el protocolo de la Clínica Mayo¹⁴ (Figura 1), siendo el donante el hijo del paciente, a quien se le realizó un estudio antes del procedimiento acorde a los exámenes disponibles en nuestro hospital (Tabla 1).

Posterior al TMF, el paciente refirió sólo dolor abdominal durante tres días. Las deposiciones líquidas persistieron en promedio 8-12 episodios/día sin sangre, por lo que se realizó una PCR para CD al quinto día post-TMF para evaluar un nuevo TMF, resultando negativa. Se agregó mesalazina oral (4,5 g/día) y enemas de mesalazina e hidrocortisona, con reducción progresiva de prednisona (5 mg por semana), (Figura 2). Las deposiciones líquidas se mantuvieron en una frecuencia de 9-12 episodios/día, sin sangre, hasta el día 18 post-TMF, disminuyendo posteriormente a tres episodios/día de consistencia pastosa y luego formadas. La colonoscopia previa al alta evidenció edema desde recto a colon descendente, Mayo score 1, compatible con una CU en remisión.

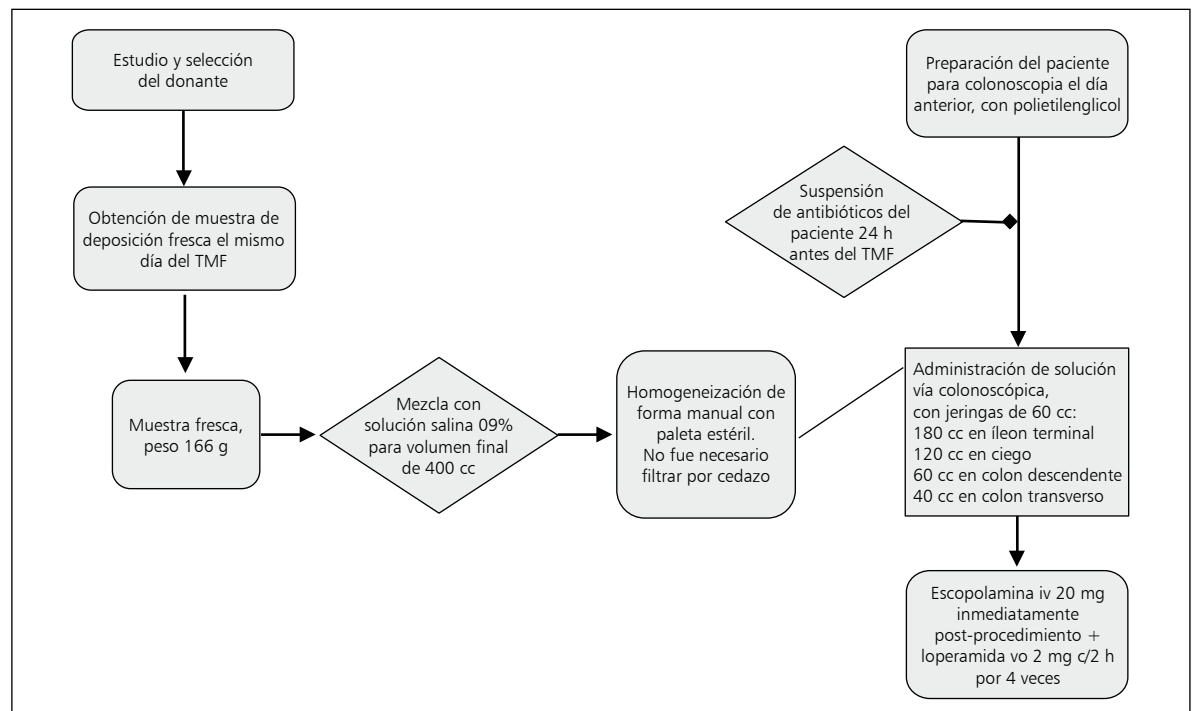


Figura 1. Esquema que describe la preparación y realización del trasplante de microbiota fecal (TMF).

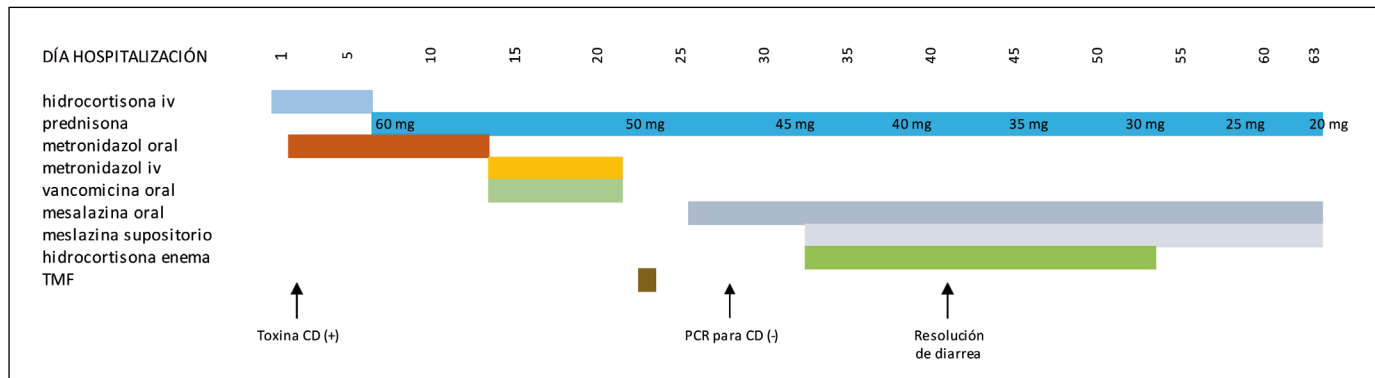


Figura 2. Línea de tiempo de tratamiento farmacológico, trasplante de microbiota fecal, estudio de *Clostridium difficile* y resolución de síntomas del paciente.

Discusión

La ICD es más frecuente en pacientes hospitalizados con CU y EC que en los hospitalizados sin EII, con prevalencias descritas de 37,3, 10,9 y 4,5 por 1.000 pacientes, respectivamente⁵. Además, la prevalencia de ICD en pacientes con CU ha aumentado a casi el doble entre los años 1998 a 2004, con una mortalidad 3,79 veces mayor que en los pacientes con CU sin ICD⁵. Esta misma tendencia ha sido descrita en pacientes ambulatorios con EII¹⁵. Por lo anterior, se sugiere descartar infección por CD ante cualquier brote de EII¹⁶, situación que se definió precozmente en nuestro paciente.

En general, con los tratamientos antibióticos habituales (metronidazol oral y endovenoso, y vancomicina oral) la ICD tiene una tasa de primera recurrencia de hasta 35%⁷ e incluso de 65% en aquellos que han presentado más de dos episodios de recurrencia^{3,17}, los que pueden presentarse varios años luego de la infección inicial^{13,18}.

Nuestro paciente presentó una primera ICD y fue considerado como refractario a la terapia a pesar de que no existe una definición clara al respecto en la literatura. Se trató inicialmente con metronidazol oral al considerarse como infección leve según los criterios de severidad publicados el 2013 en las guías de manejo de ICD de la *American College of Gastroenterology*³, y luego se modificó a metronidazol endovenoso más vancomicina oral al duodécimo día de terapia antibiótica al no observarse respuesta positiva, hecho que dista de lo recomendado por las guías mencionadas que sugieren cambio de esquema antimicrobiano al 5° a 7° en caso de falta de respuesta clínica. Recientemente se publicó el segundo consenso europeo de manejo de infecciones oportunista en EII, que no hace mayores diferencias en cuanto al manejo antimicrobiano de ICD en este grupo especial de pacientes¹⁶.

Tabla 1. Estudio realizado al donante de microbiota fecal

Estudio de donante previo al TMF
Serología virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Antígeno superficie anti virus hepatitis B
Anticuerpos anti virus hepatitis C
Sífilis (VDRL)
Serología citomegalovirus (CMV)
Serología virus Epstein Barr (EBV)
Coprocultivo
Estudio parasitológico de deposiciones
Ausencia de uso de antibióticos 3 meses previos
Ausencia de historia de diarrea crónica, síndrome de intestino irritable o cualquier patología orgánica gastrointestinal
Ausencia de inmunosupresión por antecedentes clínicos

Eiseman y cols., describieron el TMF por primera vez hace más de 50 años en cuatro pacientes con colitis pseudomembranosa¹⁹. Hasta la fecha, más de 500 pacientes con ICD han sido tratados con TMF¹¹. La disminución de la diversidad de la microbiota intestinal, específicamente bacteroidetes y firmicutes, se ha asociado a ICD²⁰. La racionalidad del TMF es la reintroducción de una comunidad completa y estable de microorganismos intestinales con el objetivo de reparar o reemplazar la microbiota nativa alterada para corregir el desbalance subyacente, a diferencia de los probióticos que solo apuntan a alterar la actividad metabólica e inmunológica de la microbiota residente sin la capacidad reemplazarla²¹.

Su principal aplicación ha sido en pacientes con ICD recurrente y se ha publicado una revisión sistemática el año 2011 de 317 pacientes en 27 series de casos que demuestra una resolución de 92% de los casos⁷. El único estudio randomizado controlado que

Caso Clínico

compara el TMF (infusión vía sonda nasogástrica) vs vancomicina evidencia 81 y 94% de resolución luego de una o dos infusiones de microbiota fecal, respectivamente, vs 31% de resolución con el uso de vancomicina²².

Existe gran heterogeneidad en el método de empleo de TMF, no existiendo consenso en su implementación, de manera que se han descrito múltiples metodologías en las que varían la preparación del material fecal, la relación con el donante, el volumen a infundir, la vía de administración y el número de sesiones. Sin embargo, en la revisión sistemática de TMF por ICD recurrente de Gough y cols., hay tendencia a una mayor efectividad con mayor volumen de infusión, múltiples sesiones y administración por vía colonoscópica o enema (93,4% vs endoscopia alta o sonda nasoyeyunal 76,4%)⁷. Otra revisión de 12 artículos comparó la efectividad del TMF vía colonoscópica vs sonda nasogástrica en ICD recurrente, reportándose resolución en 93,2 y 85,3% de los casos, respectivamente, sin lograr una diferencia estadísticamente significativa²³. En nuestro caso la infusión fue

administrada vía colonoscópica por la tendencia ya descrita, las preferencias del paciente y la posibilidad de infundir la solución desde íleon hacia los segmentos distales, en vez del limitado alcance de la solución en el caso de administración por enemas.

El 2012 se publicó la experiencia de un banco de material fecal estudiado y posteriormente congelado a disposición según se necesitara, señalando una tasa de éxito en el manejo de ICD recurrente de 92% para muestra fresca y 90% para muestra congelada. Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes trasplantados con o sin EII²⁴. Otros estudios han confirmado la efectividad de 90% con muestra congelada de donante no relacionado²⁵. Estos resultados son similares a las publicadas para donantes relacionados (miembro familiar o pareja, 93%) vs donante no relacionado (84%)⁷. En nuestro paciente, la elección del donante obedece a la disposición de ambos y al intento de lograr una mejor aceptación de la terapia. Su estudio fue limitado acorde a lo disponible en nuestro centro (Tabla 1). En la Tabla 2 se describe el estudio sugerido según Bakken y cols.²⁶

Tabla 2. Estudio sugerido del donante

Estudio sugerido del donante	
Pesquisa de enfermedades transmisibles en sangre	VIH <i>Human T-lymphocytic virus (HTLV)</i> Virus hepatitis A Virus hepatitis B Virus hepatitis C CMV <i>EBV</i> Sífilis (pruebas no treponémicas)
Pesquisa de enfermedades transmisibles en deposiciones	Antígeno <i>Helicobacter pylori</i> (si vía de infusión de TMF es digestiva alta) Coprocultivo para bacterias patógenas entéricas Toxina o PCR para <i>Clostridium difficile</i> Parasitológico seriado Antígeno para <i>Giardia lamblia</i> Antígeno para <i>Cryptosporidium</i> Tinción para <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i> y <i>Cryptosporidium</i>
Factores que pudiesen alterar la composición de la microbiota	Uso de antibióticos en los tres meses previos Inmunosupresores Inhibidores de bomba de protones en los tres meses previos
Riesgo de enfermedades transmisibles	Exposición a VIH o virus hepatitis Conducta sexual de alto riesgo Uso de drogas ilícitas Tatuajes o <i>piercings</i> dentro de 6 meses previos Infección concomitante conocida Viaje a zonas del mundo con enfermedades diarreicas endémicas o con alto riesgo de diarrea del viajero Estadía en cárcel o recinto penitenciario
Historia de comorbilidades gastrointestinales	Enfermedad inflamatoria intestinal Síndrome de intestino irritable, constipación crónica Poliposis o neoplasia maligna gastrointestinal

Adaptado de Bakken y cols., en referencia 25.

A pesar de la extensa evidencia a favor en la ICD, la literatura es muy escasa al evaluar el TMF en el subgrupo de pacientes con EII. Borody y cols., publicaron en 2008 una serie de 6 pacientes con CU (4) y EC (2) con ICD, demostrando resolución de la infección con estudio de toxina y cultivo negativos en todos los pacientes a las 8 semanas del TMF²⁷. Anderson publicó el 2012 una revisión sistemática que incluía 41 pacientes con EII tratados con TMF; de éstos, 15 (8 pacientes con CU, 6 con EC y uno no especificado) se trataron por ICD recurrente o refractaria con una evolución favorable post-TMF²⁸.

Se ha descrito también el uso de TMF para el manejo propio de las EII, no relacionada a ICD. La revisión sistemática de Anderson ya citada presenta 9 artículos con 26 casos de EII (19 CU, 6 EC y uno no especificado) sin ICD que mostraron reducción de síntomas en 19 de 25, suspensión de fármacos para el control de la enfermedad en 13 de 17 y remisión en 15 de 24 casos. En el único meta-análisis al respecto, a la fecha *in press*, se analizan 122 pacientes (79 CU, 30 EC y 4 EII no clasificables) de 18 estudios, sin ICD, reportándose una remisión clínica en 45% (54 de 119); el análisis de subgrupos adjudicó una tasa de remisión de 22% para los pacientes con CU y de 60,5% para EC¹².

Existe sólo un estudio randomizado, controlado y ciego, aún en desarrollo, publicado a la fecha por Moayyedi, en el que se randomizaron 53 pacientes con CU activa de manejo ambulatorio -sin ICD- a TMF por enema (50 ml) y a placebo una vez por semana, por seis semanas (grupos comparables en extensión y tratamiento médico de la enfermedad). No se encontraron diferencias en el desenlace primario (remisión clínica y endoscópica a la semana 7), sin embargo, 9 de 16 de pacientes lograron remisión al extender la terapia a 12 semanas²⁹. Se ha visto que los volúmenes y vía de administración son importantes en el resultado final, lo que pudo haber jugado un rol en los resultados observados, por lo que son variables a considerar en los próximos estudios.

Se desprende de estudio de Moyaedi que el número de sesiones de TMF es relevante. Así como en ICD bastaría con una o a lo más dos sesiones de TMF²², en la EII serían necesarias múltiples sesiones para lograr resultados positivos²⁹. En nuestro paciente, que persistió con diarrea los días post-TMF, se estudió PCR para CD al quinto día para evaluar persistencia de la infección y decidir una nueva sesión de TMF, siendo negativa.

La indicación de TMF en nuestro caso, fue la ICD considerada como refractaria al tratamiento habitual, no la CU como tal. La mejoría sintomática del paciente se presentó al día 18 post-TMF, identificándose una PCR para CD negativa precozmente. Lo anterior plantea el cuestionamiento sobre si esta terapia fue útil para manejar la infección o, además, para la CU.

La utilidad del TMF para el manejo de la propia EII es aún un tema no aclarado y probablemente falte definir de mejor manera cual es el volumen, vía de administración y el número de sesiones óptimo para lograr mejores resultados.

Desde el punto de vista microbiológico, se han estudiado los cambios de microbiota intestinal en el receptor y su semejanza con la microbiota del donante. El grupo de la Universidad de Minnesota recientemente comparó mediante análisis de ARN ribosomal la microbiota intestinal de pacientes con ICD antes y luego de recibir terapia con TMF, describiendo al tercer día del trasplante un cambio radical de la flora intestinal del receptor, quien presentaba una microbiota similar a la del donante y que se mantuvo sin cambios hasta al menos 4 meses post-TMF³⁰. Los mismos autores describieron hallazgos microbiológicos similares al realizar TMF con muestra congelada de material fecal³¹. Angelberger y cols., describieron también mediante análisis de ARN ribosomal los cambios de microbiota intestinal en 5 pacientes con CU moderada-grave, refractaria a tratamiento, sin ICD, sometidos a TMF. Tres pacientes lograron similitud a la microbiota del donante, pero sólo uno logró mantenerla estable hasta la semana 12 siendo el único que logró respuesta clínica y endoscópica³². Otros también han confirmado estos resultados en paciente con CU que fue sometido a dos TMF por dos episodios de ICD separadas por 18 meses³³. Estos resultados muestran que la microbiota del donante tiende a colonizar y establecerse en el tiempo con más eficacia en los pacientes con infección por CD sin EII que en aquellos con EII sin ICD, lo que podría explicar el diverso papel que pudiese tener la alteración de la microbiota fecal en estas dos patologías y, por tanto, las diferencias en la efectividad del TMF.

El TMF se considera un procedimiento seguro y de poco riesgo. Nuestro paciente sólo presentó dolor abdominal post-TMF, lo que está descrito como complicación junto a fiebre, distensión abdominal, vómitos y elevación de proteína C reactiva hasta 48 h posterior al procedimiento^{7,12,28}. Sin embargo, también se ha publicado un caso de bacteremia por *Escherichia coli* a las 24 h post-TMF indicado por ICD recurrente en un paciente con EC que previamente había presentado bacteremias por el mismo agente³⁴, así como un brote de CU descrito luego de TMF indicado por ICD recurrente³⁵. En el meta-análisis de Rubin y la revisión sistemática de Anderson no se reportaron efectos adversos serios^{12,28}.

El caso presentado es el segundo publicado en Chile de un paciente con EII y terapia con TMF para ICD. Sin embargo, en nuestro caso se trató de una infección refractaria al tratamiento y no a una infección recurrente, que es la situación clínica descrita con mayor frecuencia en pacientes que requieren TMF.

Caso Clínico

Artículos han definido ICD refractaria como la falta de respuesta clínica tras 7 días de terapia con vancomicina oral (125 mg cada 6 h) con o sin metronidazol intravenoso asociado³⁶, definición que fue utilizada en nuestro paciente. Recientemente Zainah y cols., mostraron que 8 de los 11 pacientes con ICD refractaria respondieron a TMF³⁶.

La aceptabilidad del método, por parte del paciente y del equipo médico, es un tema sensible por la naturaleza de éste. La percepción ante este tratamiento se ha estudiado en pacientes con CU y se ha visto que la mayoría de ellos lo acepta en caso necesario, siendo las infecciones, la higiene del método y la potencial descompensación de la enfermedad las principales preocupaciones³⁷.

En conclusión, recomendamos el uso de TMF en pacientes con EII que presentan ICD refractaria o recurrente por ser un procedimiento sencillo de ejecutar, de bajo costo, bajo riesgo y con excelentes resultados. Sin embargo, creemos que su uso no se puede generalizar a pacientes con EII sin ICD. Estudios deberán definir el posible rol del TMF en este grupo de pacientes, tal vez como terapia de mantención posterior a una inducción basada en terapias inmunes o en combinación con estas.

Agradecimientos

Agradecimientos al equipo de Gastroenterología del Hospital San Borja Arriarán, especialmente a la Dra. Catalina Rojas, Dr. Felipe Donoso y Dr. Edmundo Aravena que participaron en la realización de este procedimiento, y al policlinico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal encabezado por las Dras. Tamara Pérez y Elisa Hernández.

Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) está en aumento tanto en el ambiente hospitalario como ambulatorio, y se asocia a uso previo de antibióticos, hospitalización y enfermedades inflamatorias intestinales (EII), entre otros. Se caracteriza además por su alta tasa de recurrencia con el tratamiento antimicrobiano habitual, que aumenta con el mayor número de episodios alcanzando hasta 65%. En este contexto, el trasplante de microbiota fecal (TMF) surge como terapia para la ICD recurrente, logrando tasas de éxito superiores a 90%, incluyendo pacientes con EII, con mínimas tasas de recurrencia. Para lograr esa eficacia, la colonización por la microbiota donada en el receptor es fundamental. Aún no está claro el rol del TMF en la terapia de EII no asociada a ICD. Aunque existe gran heterogeneidad en la metodología del TMF, el proceso se ha ido estandarizando incluso hasta llegar a la creación de bancos de muestra fecal congelada, sin disminuir su efectividad. El TMF es un procedimiento seguro, sin eventos adversos graves y aceptado por la población potencialmente beneficiaria de él. Existen pocos casos publicados de manejo de ICD refractaria con TMF. Desde el 2012 el número de publicaciones sobre TMF en ICD y en EII ha aumentado considerablemente, sin embargo, en nuestro país los reportes sobre esta estrategia terapéutica son escasos. Presentamos el caso de un paciente con colitis ulcerosa e ICD refractaria al manejo antimicrobiano habitual, que se trató exitosamente con TMF en un hospital público de Chile.

Palabras clave: Trasplante de microbiota fecal, *Clostridium difficile*, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa.

Referencias

- 1.- Miller B, Chen L, Sexton D, Anderson D. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-90.
- 2.- Redelings M, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1417-9.
- 3.- Surawicz C, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan A, Curry S, Gilligan P, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98.
- 4.- Janarthanan S, Ditah I, Adler D, Ehrinpreis M. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-10.
- 5.- Nguyen G, Kaplan G, Harris M, Brant S. A National survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1443-50.
- 6.- Khanna S, Pardi D, Aronson S, Kammer P, Orenstein R, St Sauver J, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
- 7.- Gough E, Shaikh H, Manges A. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
- 8.- Venugopal A, Johnson S. Current state of *Clostridium difficile* treatment options. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (Suppl 2): S71-6.
- 9.- Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly C, Gerding D. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with

- vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-8.
- 10.- Tannock G, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 2010; 156: 3354-59.
- 11.- Petrof E, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology* 2014; 146: 1573-82.
- 12.- Colman R, Rubin D. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2014, [en prensa].
- 13.- Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D. Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 477-82.
- 14.- Patel N, Griesbach C, DiBaise J, Orenstein R. Fecal Microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* Infection: Mayo Clinic in Arizona experience. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 799-805.
- 15.- Issa M, Vijayapal A, Graham M, Beaulieu D, Otterson M, Lundeen, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51.
- 16.- Rahier J, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443-68.
- 17.- McFarland L, Surawicz C, Greenberg R, Fekety R, Elmer G, Moyer K, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.
- 18.- McFarland L, Surawicz C, Rubin M, Fekety R, Elmer G, Greenberg R. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 43-50.
- 19.- Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
- 20.- Russel G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow I. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010; 126: e239-42.
- 21.- Borody T, Campbell J. Fecal microbiota transplantation, techniques, applications and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803.
- 22.- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E, de Vos W, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- 23.- Postigo R, Kim J. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012; 40: 643-8.
- 24.- Hamilton M, Weingarden A, Sadowsky M, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-7.
- 25.- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson R, Kaplan J, Smith M, 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: 515-22.
- 26.- Bakken J, Borody T, Brandt L, Brill J, Demarco D, Franzos M, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) Workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
- 27.- Borody J, Wettstein A, Leis S, Hills L, Campbell J, Torres M. *Clostridium difficile* complicating inflammatory bowel disease: pre- and post-treatment findings. *Gastroenterology* 2008; 134 (4 Suppl 1): A-361.
- 28.- Anderson J, Edney R, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-16.
- 29.- Moayyedi P, Surette M, Wolfe M, Taraschi R, Kim P, Libertucci J. A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: S-159.
- 30.- Shankar V, Hamilton M, Khoruts A, Kilburn A, Unno T, Paliy O, et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome* 2014; 2: 13.
- 31.- Hamilton M, Weingarden A, Unno T, Khoruts, Sadowsky M. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes* 4; 2: 125-35.
- 32.- Angelberger S, Reinisch W, Makrsthathis 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: 1620-30.
- 33.- Bracea C, Gloor G, Ropeleski M, Allen-Vercoe E, Petrof E. Microbial composition analysis of *Clostridium difficile* infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 1133-7.
- 34.- Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 252-3.
- 35.- De Leon L, Watson J, Kelly C. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1036-8.
- 36.- Zainah H, Hassan M, Shiekh-Sroujeh L, Hassan S, Alangaden G, Ramesh M. Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory *Clostridium difficile* Infection. *Dig Dis Sci* 2014; 23 [en prensa].
- 37.- Kahn S, Vachon A, Rodríguez D, Goeppinger S, Surma B, Marks J, et al. Patient perceptions of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1506-13.