

Integrando el trasplante fecal en la práctica clínica

362

Integrating fecal transplant into clinical practice

 Marco Antonio González Fuenmayor, MD¹  Priscila Natalí Farfán Inga, MD²  Estefanía Belén Sánchez Bonilla, MD³  Cristian Gabriel Herrera Alomoto, MD⁴  Jessica Karina Minta Minta, MD⁵  Manuel Mesías Jara Zúñiga, MD⁶  Estefanía Carolina Guichay Villa, MD⁷  Jesy Ximena Vega Quispe, MD⁸  Tannia Alexandra Sánchez Pachucho, MD⁹

¹Médico Residente en Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Especialidades San Juan.

²Médico General Universidad Estatal de Cuenca.

³Médico Residente Servicio de Neonatología Hospital General Ambato IESS.

⁴Médico Residente en Neonatología. Hospital General de Latacunga.

⁵Médico Residente Servicio de Ginecología. Hospital José María Velasco Ibarra.

⁶Médico General. Hospital Básico de Colta Dr. Publio Escobar.

⁷Médico General Universidad Católica de Cuenca.

⁸Médico General Universidad Nacional de Chimborazo.

⁹Médico General Universidad Técnica de Ambato.

Autor de correspondencia: Marco Antonio González Fuenmayor. Médico Residente en Unidad de Cuidados Intensivos Hospital de Especialidades San Juan. República de Ecuador. marcogonzalezfuenmayor@gmail.com

Received/Recibido: 07/21/2021 Accepted/Aceptado: 10/15/2021 Published/Publicado: 11/12/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6234097>

Resumen

En años recientes, el trasplante fecal (TF) ha ganado un elevado volumen de interés y rápida aceptación. Actualmente el TF se define como la infusión de heces provenientes de un individuo sano a un paciente con disbiosis intestinal, la cual se ha identificado como un componente central en la etiopatogenia de numerosos trastornos gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal y la infección por *Clostridium difficile*, entre otros. Además, la disbiosis intestinal se ha propuesto como un elemento fisiopatológico contribuyente a numerosas enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la inflamación de bajo grado como la obesidad, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y múltiples trastornos neuropsiquiátricos y autoinmunes. La

corrección de los desbalances en la microbiota intestinal es el mecanismo de acción fundamental del TF, mediante la introducción de microbios que puedan restablecer la funcionalidad intestinal normal. Aunque la popularidad de este procedimiento se encuentra en ascenso, hasta la fecha aún no se dispone de pautas estandarizadas para la preparación de la materia fecal o su administración y las medidas de seguridad pertinentes; además de numerosas incógnitas por responder en relación a los resultados a largo plazo relacionados con esta intervención. Por ende, en esta revisión se ofrece una perspectiva actual de la integración del TF en la práctica clínica contemporánea.

Palabras clave: Trasplante fecal, microbiota intestinal, disbiosis intestinal, infección por *Clostridium difficile*.

In recent years, fecal transplant (FT) has garnered increased interest and quick acceptance. Currently, FT is defined as the infusion of feces from healthy individuals into patients with gut dysbiosis, which has been identified as a central component in the pathogeny of numerous gastrointestinal disorders, such as irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, and *Clostridium difficile* infections. Moreover, dysbiosis has been proposed as a pathophysiologic element, contributing to multiple chronic non-communicable diseases related to low-grade inflammation such as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, cancer, and several neuropsychiatric and autoimmune disorders. Correction of the imbalances in the gut microbiota is the fundamental mechanism of action of FT, via the introduction of microorganisms which may reestablish normal intestinal function. Although the popularity of this alternative is rising, to date, no standardized guidelines have been designed for the preparation or administration of the stool, not the necessary safety measures; along with abundant unknowns regarding the long-term outcomes of this intervention. Thus, this review offers an up-to-date perspective for the integration of FT into current clinical practice.

Keywords: Fecal transplant, gut microbiota, gut dysbiosis, *Clostridium difficile* infection.

En años recientes, el trasplante fecal (TF) ha ganado un elevado volumen de interés y rápida aceptación. Actualmente, el TF se define como la infusión de heces provenientes de un individuo sano a un paciente con disbiosis intestinal presumida¹. Esta condición se define como un desequilibrio persistente de la microbiota intestinal con tendencia a un perfil proinflamatorio y patogénico, y se ha identificado como un componente central en la etiopatogenia de numerosos trastornos gastrointestinales como el síndrome de intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la infección por *Clostridium difficile* (ICD), entre otros². Además, se ha propuesto como un elemento fisiopatológico contribuyente a numerosas enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la inflamación de bajo grado, como la obesidad, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y múltiples trastornos neuropsiquiátricos y autoinmunes³.

La corrección de los desbalances en la microbiota intestinal es el mecanismo de acción fundamental del TF, mediante la introducción de microbios que puedan restablecer la funcionalidad intestinal normal⁴. En el TF, las heces son transportadas a través de un endoscopio, una vía nasoentérica, o cápsulas para la ingestión, ofreciendo un margen de versatilidad para distintos tipos de pacientes⁵. Aunque la popularidad de este procedimiento se encuentra en ascenso, hasta la fecha aún no se dispone de pautas estandarizadas para la preparación de la materia fecal o su administración y las medidas de seguridad pertinentes; además de numerosas incógnitas por responder en relación a los resultados a largo plazo relacionados con esta intervención⁶.

La necesidad de concretar estas directrices se ha tornado apremiante a la luz de los resultados promisorios que ha exhibido el TF. Por ejemplo, el TF se ha asociado con mejoría significativa de los síntomas de SII aproximadamente 3-6 meses luego de la primera intervención⁷. Además, se ha reportado que, en una proporción significativa de pacientes, el TF parece incrementar la probabilidad de remisión de EII⁸. Por otro lado, en el tratamiento de la ICD recurrente, el manejo con TF ha demostrado ser más eficaz que el placebo y el uso de antibióticos⁹. Con estos hallazgos en plena vista, se hace urgente la facilitación de la introducción de la TF en el proceder médico cotidiano. Por ende, en esta revisión se ofrece una perspectiva actual de la integración del TF en la práctica clínica contemporánea.

Indicaciones para el trasplante fecal

Hasta la fecha, la evidencia más robusta para el uso de TF es referente al tratamiento de la ICD. En una revisión sistemática y meta-análisis de Quraishi y cols.¹⁰ que incluyó 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 30 series de casos, el TF mostró ser más efectivo que el tratamiento con vancomicina, alcanzando remisión en hasta 92% de los casos. Además, se ha reportado que el TF se asocia con remisión clínica del 91% de los pacientes con ICD recurrente severa en los cuales ha fracasado la terapia médica óptima¹¹. La guía clínica práctica para el tratamiento de la ICD, publicada por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Epidemiología Sanitaria actualmente en vigencia, recomienda el uso de TF en pacientes con 3 o más recurrencias de ICD¹². Por otro lado, las guías de consenso europeo sobre el uso de TF auspician su implementación luego de un primer episodio si la ICD es severa y refractaria al tratamiento antibiótico inicial¹³.

No obstante, también se ha recomendado su implementación en los casos de recurrencia de ICD leve a moderada luego de un curso de tratamiento antibiótico estándar, en los casos de ICD recurrente moderada que no responde al tratamiento estándar luego de 1 semana, y los casos de ICD recurrente severa que no responde al tratamiento estándar en 48 horas¹⁴. Además, se ha observado que las indicaciones para TF podrían ser flexibilizadas en casos puntuales para implementarlo en primera instancia en sustitución del tratamiento

antibiótico; por ejemplo, cuando es imposible administrar antibióticos al paciente o los efectos adversos son intolerables o como sustituto de la intervención quirúrgica en pacientes gravemente enfermos o inestables¹⁵.

La experiencia clínica con otros cuadros es menos rica, limitando la formulación de recomendaciones clínicas. En este sentido, el uso del TF en la EII y el SII se basa esencialmente en el fundamento fisiopatológico de la disbiosis intestinal como promotora de estos trastornos¹⁶. No obstante, la eficacia para estas entidades parece ser menor en comparación con la ICD. En una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 4 ECA con pacientes con crisis de colitis ulcerosa, se encontró remisión en 28% de los pacientes tratados con TF en comparación con 8% en el grupo de placebo¹⁷. La evidencia estudiando el TF en los pacientes con enfermedad de Crohn es mucho más preliminar, aunque los resultados parecen similares a los obtenidos con la colitis ulcerosa¹⁸. Es importante destacar además que se ha sugerido que el uso de TF se ha asociado con inducción de crisis de EII cuando se ha utilizado en el tratamiento de la ICD. Este punto persiste en debate, pues debe sopesarse en contraposición con la elevada frecuencia propia de la ICD en los pacientes con EII¹⁹.

Finalmente, en relación al SII, aunque el TF ha demostrado eficacia en reportes de casos puntuales²⁰ y en ECA aislados²¹, en una revisión sistemática y meta-análisis por Myneedu y cols.²² no se logró determinar alguna efectividad significativa para este procedimiento en este contexto. Es notorio que el TF no parece mejorar la gravedad de los síntomas de SII o la calidad de vida de los pacientes. Estos hallazgos son reflejo fiel del carácter multifactorial de la etiopatogenia del SII, donde aún persisten numerosos aspectos por esclarecer (23). Otras indicaciones para el TF se encuentran aún en estadios estrictamente experimentales, como la esteatohepatitis no alcohólica, la encefalopatía hepática, la obesidad y varios trastornos neuropsiquiátricos²⁴.

Selección de donantes y procesamiento de muestras para el trasplante fecal

Con el objetivo de asegurar la obtención de muestras fecales con contenido microbiológico útil para su uso en la TF, se han propuesto numerosos criterios de selección para este proceso, aunque esto no se encuentra protocolizado formalmente por ninguna institución. Entre los criterios sugeridos, se encuentra la edad entre 18-65 años y la exclusión de pacientes con índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² o desnutrición moderada-severa, antecedentes de uso de antibióticos en los últimos 6 meses o diarrea en los 3-6 meses precedentes, uso de drogas u otros factores de riesgo recientes para VIH o hepatitis viral, o de haber visitado regiones tropicales en los últimos 3 meses, historia de ICD y diagnósticos previos de síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes o con inmunosupresión, cualquier enfermedad gastrointestinal, neoplasias, y síndromes con dolor crónico, como la fibromialgia²⁵. Además, se ha sugerido la realización de un screening general con una batería de pruebas de laboratorio. Estas incluyen un

hemograma completo, pruebas de funcionalidad hepática, proteína C-reactiva y velocidad de sedimentación globular, además de serología para *Treponema*, hepatitis A, B y C, VIH, *Entamoeba histolytica* y *Strongyloides stercoralis*. En las heces, se sugiere la detección de Norovirus, Rotavirus, microsporidios, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* y *Clostridium difficile*²⁶.

Las muestras de heces a trasplantar pueden ser provenientes de donantes particulares—familiares, hermanos, conyugues o amigos—o de bancos de heces especializados. En años recientes, la segunda alternativa ha repuntado en popularidad debido a que ofrece menores costos y mayor facilidad logística, con menos retrasos²⁷. Además, el uso de bancos de heces facilita la realización de TF con muestras de distintos donantes, lo cual incrementa la diversidad de la microbiota introducida, y se ha relacionado con mayor mejoría en algunos cuadros, como en la colitis ulcerosa²⁸. El procesamiento adicional por congelación de las heces obtenidas de bancos universales no parece afectar la efectividad del TF, asociándose a frecuencias de remisión similares a las obtenidas mediante el uso de heces frescas provenientes de donantes particulares en el tratamiento de la ICD²⁹.

Los otros aspectos comunes al procesamiento de las heces en ambas modalidades son similares. Los donantes deben presentar las muestras en el mes siguiente a la realización de las pruebas de screening, entregadas en bolsas plásticas colectoras, la muestra debe tener un volumen mínimo de 50 g³⁰. A continuación, las heces son diluidas en solución salina y mezcladas manualmente en una bolsa estéril, para luego sacudirla o licuarla. Procede la filtración a través de gasa estéril y húmeda de 5 capas, para luego entregarse para su administración en las próximas 4 horas³¹. Pueden prepararse cápsulas de microbiota fecal a partir del material procesado si este es concentrado y subsecuentemente pipeteado para sellarse en cápsulas dobles ácido-resistentes. Estas cápsulas pueden almacenarse por hasta 6 meses³².

Procedimiento trasplante fecal y manejo clínico de seguimiento

La ejecución de la terapia con TF debe seguir una serie de pautas para alcanzar la máxima efectiva. Entre estas, es notable el tratamiento previo con antibióticos para ICD durante al menos 3 días, y que debe ser descontinuada 24-48 antes de la administración de las heces³³. El TF puede realizarse a través del tracto gastrointestinal superior, mediante la ingestión de cápsulas, vías nasoentéricas, o esofagogastroduodenoscopia; o directamente al colon, a través de colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, o enema. La colonoscopia se considera la alternativa de elección, con una eficacia que oscila entre 84-93% en el tratamiento de la ICD³⁴. Cuando se realiza a través de colonoscopia, se recomienda la preparación del colon para facilitar la visualización; excepto en los casos con íleo severo. Las dosis de TF no han sido estandarizadas, pero se ubican

entre 50-100 g de materia fecal diluida en 250-500 ml totales de líquido a infundir³². Las posibles complicaciones de la intervención corresponden a las de la colonoscopia, incluyendo la perforación intestinal, hemorragia, infecciones, fiebre transitoria, eventos cardiovasculares y reacciones adversas a la medicación sedativa³⁵.

Las vías de administración a través del tracto gastrointestinal superior han mostrado eficacia de 81-86%, y los principales riesgos son los vómitos y la aspiración. La administración por cápsulas se ha asociado con la menor probabilidad de complicaciones³⁶. Es importante señalar que no se ha determinado una dosis específica para la administración de heces en cápsulas, pero el promedio descrito es de aproximadamente 1,6 g de materia fecal por cápsula³⁷. Estas alternativas podrían ser especialmente útiles en los pacientes con íleo severo, o que por otros motivos no pueden o no desean recibir colonoscopia u otro método por vía inferior³⁶.

Otros efectos adversos propios del TF son la distensión abdominal y la diarrea durante las primeras 24 horas, ambos suelen ser autorresolutivos. La mayoría de los pacientes logran la regularización de su patrón de defecación entre 1-2 semanas del TF (38). La prueba de reacción en cadena de polimerasa para la toxina de *Clostridium difficile* puede persistir positiva hasta 30 días luego del TF. Esto debe ser considerado para evitar confusiones durante el seguimiento. Asimismo, es importante tomar en cuenta que una proporción importante de pacientes desarrolla SII posterior a la ICD, lo cual podría explicar la persistencia de las heces líquidas en algunos casos³⁹. No se ha determinado un período de seguimiento estandarizado, pero en la práctica, típicamente se realiza a las 4-8 semanas del TF, mediante la prueba fecal para *Clostridium difficile*. La persistencia posterior a este período se considera indicativa de fracaso de la TF⁴⁰.

Conclusiones

A pesar de los beneficios y perfil clínico del TF, sigue siendo considerada una intervención de segunda línea para el tratamiento de la ICD, mientras que su uso para otras enfermedades aún no ha sido concretado. Gran parte de estas limitaciones pueden ser atribuidas a la escasa experiencia clínica controlada con entidades diferentes a la ICD, y las incertidumbres relacionadas con su seguimiento. Asimismo, los resultados o posibles complicaciones a largo plazo aún son desconocidas. No obstante, se espera que a medida que se organiza y estandariza el uso del TF, se facilite la investigación y recopilación de datos clínicos. El TF se encuentra aún en estadios primordiales, pero el futuro en investigación en esta área luce promisorio.

Referencias

1. Chin SM, Sauk J, Mahabamunuge J, Kaplan JL, Hohmann EL, Khalili H. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017;15(4):597-9.
2. Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Suppl* 2012. 2018;109:459-76.
3. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models: *Inflamm Bowel Dis.* mayo de 2016;22(5):1137-50.
4. Sadowsky MJ, Khoruts A. Faecal microbiota transplantation is promising but not a panacea. *Nat Microbiol.* 24 de 2016;1:16015.
5. Gundacker ND, Tamhane A, Walker JB, Morrow CD, Rodriguez JM. Comparative effectiveness of faecal microbiota transplant by route of administration. *J Hosp Infect.* agosto de 2017;96(4):349-52.
6. Kim KO, Gluck M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clin Endosc.* 31 de marzo de 2019;52(2):137-43.
7. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *J Dig Dis.* agosto de 2019;20(8):401-8.
8. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane IBD Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 13 de noviembre de 2018;11:CD012774.
9. 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. *Cheungpasitporn W, editor. PLOS ONE.* 23 de enero de 2019;14(1):e0210016.
10. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):479-93.
11. Fischer M, Sipe B, Cheng Y-W, Phelps E, Rogers N, Sagi S, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes.* 2017;8(3):289-302.
12. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 de 2018;66(7):987-94.
13. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66(4):569-80.
14. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology.* julio de 2015;149(1):223-37.
15. Vindigni S, Surawicz C. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(1):171-85.
16. Zhang S-L, Wang S-N, Miao C-Y. Influence of Microbiota on Intestinal Immune System in Ulcerative Colitis and Its Intervention. *Front Immunol.* 2017;8:1674.

17. Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL, Andrews JM. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):213-24.
18. Bak SH, Choi HH, Lee J, Kim MH, Lee YH, Kim JS, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory Crohn's disease. *Intest Res.* 2017;15(2):244-248.
19. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, et al. Inflammatory Bowel Disease Affects the Outcome of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016;14(10):1433-8.
20. Hocquart M, Pham T, Kuete E, Tomei E, Lagier JC, Raoult D. Successful Fecal Microbiota Transplantation in a Patient Suffering From Irritable Bowel Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infections. *Open Forum Infect Dis.* 1 de octubre de 2019;6(10):ofz398.
21. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut.* 18 de diciembre de 2019;gutjnl-2019-319630.
22. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* octubre de 2019;7(8):1033-41.
23. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7621-7636.
24. Heath RD, Cockerell C, Mankoo R, Ibdah J, Tahan V. Fecal Microbiota Transplantation and Its Potential Therapeutic Uses in Gastrointestinal Disorders. *North Clin Istanbul.* 2017;5(1):79-88.
25. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2013;108(2):177-85.
26. McCune VL, Struthers JK, Hawkey PM. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents.* marzo de 2014;43(3):201-6.
27. Edelstein C, Daw JR, Kassam Z. Seeking safe stool: Canada needs a universal donor model. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 6 de diciembre de 2016;188(17-18):E431-2.
28. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25 de 2017;389(10075):1218-28.
29. 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.* 12 de enero de 2016;315(2):142-9.
30. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* diciembre de 2011;9(12):1044-9.
31. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* noviembre de 2011;53(10):994-1002.
32. 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.* 5 de noviembre de 2014;312(17):1772-8.
33. Allegretti JR, Kassam Z, Osman M, Budree S, Fischer M, Kelly CR. The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(1):18-29.
34. Sofi AA, Silverman AL, Khuder S, Garborg K, Westerink JMA, Nawras A. Relationship of symptom duration and fecal bacteriotherapy in *Clostridium difficile* infection-pooled data analysis and a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* marzo de 2013;48(3):266-73.
35. Obi O, Hampton D, Anderson T, Leung P, Abdul MKM, Chandra G, et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of Resistant *C. difficile* Infection Using a Standardized Protocol: A Community Hospital Experience: 2172. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2014;109(Suppl 2):S629.
36. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* diciembre de 2012;55(12):1652-8.
37. Allegretti JR, Fischer M, Papa E, Elliott RJ, Klank J, Mendolia G, et al. Su1738 Fecal Microbiota Transplantation Delivered via Oral Capsules Achieves Microbial Engraftment Similar to Traditional Delivery Modalities: Safety, Efficacy and Engraftment Results From a Multi-Center Cluster Randomized Dose-Finding Study. *Gastroenterology.* abril de 2016;150(4):S540.
38. Kelly BJ, Tebas P. Clinical Practice and Infrastructure Review of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection. *Chest.* 2018;153(1):266-77.
39. Liubakka A, Vaughn BP. *Clostridium difficile* Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv Crit Care.* 1 de julio de 2016;27(3):324-37.
40. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* abril de 2013;108(4):478-98; quiz 499.