



International Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology

Research Article

Open Access

Trasplante de microbiota intestinal, un paradigma en remisión (por reducir a 8 páginas)

Álvaro Zamudio-Tiburcio^{1*}, Héctor Bermúdez-Ruiz² and Pedro Antonio Reyes-López³

¹Gastroenterology Department. Intestinal Microbiota Transplant Unit, Hospital Trinidad. Ciudad de México

²Endoscopy Service. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Intestinal Microbiota Transplant Unit. Hospital Trinidad. Ciudad de México

³Research Department. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Ciudad de México

***Corresponding Author:** Álvaro Zamudio-Tiburcio, Gastroenterology Department. Intestinal Microbiota Transplant Unit, Hospital Trinidad. Ciudad de México, Tel: +52 (55) 2155-3877; + 52 (55) 1085-2760; Ext. 138. Cell Phone: (55) 1005-7690; Email: alzati58@hotmail.com

Received Date: Mar 26, 2019 / **Accepted Date:** Apr 11, 2019 / **Published Date:** Apr 13, 2019

Abstract

In the history of humanity, the first TMF was made in the 4th century BC. C. During the Dong-jin Chinese dynasty, the physician Ge Hong described the oral administration of a suspension prepared from human feces in patients with food poisoning or severe diarrhea with good results. In the sixteenth century, during the Ming Dynasty, Li Shi Zhen described in the book of traditional Chinese medicine Ben Cao Gang Mu (Compendium of Materia Medica), the prescription of faecal suspensions (fermented or fresh) and dried faeces for the treatment of diseases abdominals that occur with diarrhea, fever, pain, vomiting and constipation. For aesthetic reasons, doctors labeled these preparations as "yellow soup." The Italian doctor Fabricius Aquapendente, in the seventeenth century, referred to IMT as transfaunation and used it in veterinary medicine. The TMI was used by German soldiers to treat bacterial dysentery during World War II. In the year 1958, Eisman et al. They publish the first article in which four patients with pseudo-membranous colitis were treated with TMF (1). The IMT has generated a change in the perspective of the treatment of multiple diseases. Mark Smith says "We have more than 130 samples ready to use", who after graduating in Microbiology at the Massachusetts Institute of Technology has set up OpenBiome, where faeces, mixed with glycerol so they do not spoil, are stored cold (2). Our group was the first to carry out the TMI in Mexico, in patients not carrying *Clostridium difficile*, as reported in the Journal Surgery and Surgeons. Vol.86: No. 3. 2018. Zamudio TA, Bermúdez RH, Lezama GH, Guevara OM, Solares EI, Sosa LF. BREAKING PARADIGMS. INTESTINAL MICROBIOTE TRANSPLANT. PRELIMINARY REPORT. <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.017>

Keywords: Fecal microbiota transplantation (FMT); Intestinal microbiota (IM); Intestinal microbiota transplantation (IMT). Microbiota microbioma

Cite this article as: Álvaro Zamudio-Tiburcio, Héctor Bermúdez-Ruiz, Pedro Antonio Reyes-López. 2019. Trasplante de microbiota intestinal, un paradigma en remisión (por reducir a 8 páginas). Int J Clin Gastro Hepato. 1: 12-21.

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. Copyright © 2019; Álvaro Zamudio-Tiburcio

Literatura mundial

La lactancia materna constituye factor importante en la modificación de la composición de la microbiota neonatal [3]. La leche humana proporciona al niño inmunoglobulinas, citoquinas, probióticos y prebióticos que modulan la colonización de microorganismos [4,5]. En el pezón y los conductos, el bebé está expuesto a nuevos microorganismos: *estafilococos*, *corinebacterias*, *lactobacilos*, *micrococos* y *bifidobacterias* [6,7]. Los estudios comparativos de la microbiota intestinal en niños amamantados y con fórmulas artificiales establecen que la leche humana es potente inductor de la maduración inmunológica [8]. Las concentraciones de citoquinas de TGF- β en la leche materna generalmente son elevadas, el aumento de esta biomolécula mejora la maduración intestinal en el recién nacido y tiene función inmunorreguladora que induce tolerancia inmune hacia los microorganismos comensales maternos y la respuesta inflamatoria a la microbiota intestinal en desarrollo [9,10]. La inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmune no permite que el neonato tenga sistema inmune maduro [11,12]. Los microorganismos comensales juegan papel muy importante y representan uno de los primeros estímulos inmunogénicos que enfrenta el recién nacido [13]. Su reconocimiento es responsabilidad del Toll Like Receptor (TLR), después de lo cual se activan una serie de señales bioquímicas dentro de las células dendríticas y los macrófagos que conducen a la tolerancia inmune, es decir, la ausencia de la magnitud y la calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y

microambiente, que incluye la acción de las citoquinas (proteínas secretadas por el sistema inmunitario), que actúan, también como mediadores de la respuesta inmune [14]. Las citoquinas involucradas en el proceso regulador son: Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e interleucina 10 (IL-10). Una microbiota intestinal sana puede definirse por la presencia de grupos de microorganismos que potencian el metabolismo del huésped, le confieren resistencia a las infecciones, a procesos inflamatorios, al desarrollo de neoplasias o autoinmunidad, favorecen las funciones endocrinas o colaboran con la función neurológica a través del denominado eje intestino-microbiota-cerebro.

Aunque parezca extraño, el TMI no es un concepto terapéutico nuevo. Tanto entre los remedios populares como entre el conocimiento de la medicina humana y veterinaria primitiva hay datos muy antiguos que se refieren a él de manera más o menos directa. O las indicaciones dadas por los beduinos en el desierto norteafricano a los soldados en la Segunda Guerra Mundial en cuanto a la ingesta de heces de dromedario para tratar la disentería [15]. Las interacciones entre los microorganismos, el epitelio y los tejidos linfoides intestinales son diversas y continuas, por lo que constantemente remodelan los mecanismos locales y sistémicos de inmunidad adaptándolos al entorno microbiano [16]. La célula epitelial juega papel importante en el sistema inmune. La activación de los mecanismos de defensa depende en primer lugar de rápido reconocimiento de riesgo a través de receptores innatos que detectan componentes estructurales comunes a bacterias o virus, pero ausentes en la célula eucariótica. La activación de estos sensores por invasión bacteriana genera inmediatamente

señales que convergen en la migración de factores de transcripción (NF-kappa B y otros) al núcleo celular, donde activan la expresión de genes responsables de la síntesis de proteínas proinflamatorias [38]. Citoquinas y enzimas inducibles capaces de generar mediadores inflamatorios. De esta forma, las células epiteliales emiten señales capaces de atraer y activar leucocitos, aumentar el flujo sanguíneo, aumentar la permeabilidad capilar, etc. Los enterocitos actúan cual células presentadoras de antígeno, lo que sugiere que su función no se limita a la defensa, sino que también en el parte inicial de respuestas tipo adquiridas (expansión de clones de linfocitos específicos y generación de anticuerpos) [17].

Algunas experiencias en otros padecimientos

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La gravedad y la prevalencia de la EII en la sociedad occidental han motivado crecimiento exponencial de la actividad investigadora en este campo en las últimas décadas. Cada vez son más los hallazgos procedentes de la experimentación animal y clínica que intentan responder al porqué y al cómo de la EII. La hipótesis más extendida es que, en individuos genéticamente predispuestos, factores tanto endógenos como exógenos originarían desregulación del sistema inmunológico en la mucosa intestinal. Diversas líneas de evidencia sitúan a la microbiota intestinal como uno de los principales factores que alteran este complejo equilibrio fisiológico. Prácticamente todos los modelos de EII requieren la presencia de bacterias intestinales para que se desencadene la cascada pro inflamatoria [18]. En términos generales, se produce disminución en la diversidad microbiológica con un descenso de los microorganismos pertenecientes a los filos «beneficiosos» *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. En contrapartida, se incrementa de forma significativa el número de representantes de los grupos perjudiciales *Enterobacteria* y *Actinobacteria*, [19] *Escherichia coli*, *Mycobacterium* spp, *Campylobacter* spp,

Salmonella spp. Son ejemplos de patógenos con nombre familiar que pertenecen a estos 2 últimos grupos. Bennet [20] decidió ser conejillo de indias al auto-implantarse enema de retención como tratamiento de la CU que padecía. Su experiencia se publicó en enero de 1989 en la revista *Lancet*. Seis meses después del TMF, Bennet se encontraba asintomático y sin necesidad de medicación alguna. En conclusión, la evidencia disponible es insuficiente para recomendar el TMI en EII, y este sólo debe plantearse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados. A raíz de la creciente evidencia disponible sobre la interacción entre la microbiota fecal y el sistema inmunológico, nervioso y metabólico del humano, numerosos autores han explorado el papel del TMI más allá de la esfera de la gastroenterología [21]. Vrieze et al [86]. fueron los primeros en analizar la eficacia del TMI en 18 pacientes con síndrome metabólico. Aleatorizaron a los participantes a recibir por sonda naso-duodenal una infusión de microbiota fecal autóloga o procedente de personas con un IMC<23. Observaron que en el grupo «alogénico» (n=9) se produjo un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico. En la actualidad existen más de 10 estudios registrados en marcha en esta línea de investigación.

En el año 2011 el equipo australiano de Borody publicó 3 casos de TMI en pacientes con estreñimiento crónico y esclerosis múltiple. Según este grupo, todos ellos presentaron mejora e incluso curación de la sintomatología digestiva y neurológica con un periodo de seguimiento post-TMI que osciló entre los 2 y los 15 años. Un caso de un niño de 6 años con síndrome de distonía mioclónica y diarrea crónica tratado con éxito ha sido notificado por este mismo departamento. En la literatura también se recogen casos aislados con resultados esperanzadores en la enfermedad de Parkinson, síndrome de fatiga crónica y autismo.

El trasplante de microbiota fecal se ha utilizado por cincuenta años para tratar diferentes

enfermedades además de la diarrea grave causada por *Clostridium difficile*. Este trabajo tiene el objetivo confirmar que el trasplante de microbiota intestinal logra reducir el impacto negativo de enfermedades tales como diarrea severa, síndrome de colon irritable, ansiedad, alergias, síndrome metabólico y otros y que no solo está indicado para la diarrea grave causada por *C. difficile*. Estados Unidos de América, se ha convertido en el país pionero en trasplantes fecales [87]. Cho determinó el interés que tiene el microbioma en la salud humana, el cual ha florecido en la última década con el advenimiento de nuevas tecnologías para interrogar comunidades microbianas complejas. Descifrar el metagenoma y su información genética agregada también se puede utilizar para comprender las propiedades funcionales de la comunidad microbiana. El microbioma y el metagenoma probablemente tengan funciones importantes en la salud y la enfermedad; su exploración es una frontera en genética humana [88]. La inducción de respuestas inmunitarias adquiridas es un fenómeno que ocurre principalmente en las estructuras foliculares de la mucosa intestinal. Los antígenos procesados se presentan a los linfocitos T en el estado "ingenuo" y se activa la expansión de los clones más estrechamente relacionados con el antígeno. La expansión clonal de células T da linfocitos auxiliares (células Th) de diferentes fenotipos: Th1, Th2 o T reguladora (células Th3, Tr1 o CD4CD25). Las células T reguladoras desempeñan papel central en la tolerancia inmune porque secretan citoquinas [89]. En condiciones normales, la mucosa intestinal contiene pocas células T activadas de fenotipo Th1, y predominan las células T reguladoras. Este contexto de inmunotolerancia permite la exposición continua a una carga antigénica abrumadora (bacterias de la flora, alimentos), sin provocar reacciones inflamatorias que dañarían el tejido intestinal. La interacción con el mundo microbiano en el intestino parece ser mecanismo primario en la conformación de estado inmuno regulador activo mediado por células T reguladoras.

Sugerencias personales

La prioridad en el TMI es la selección de un excelente donador, a quien se le realicen todos los estudios necesarios, que eviten transmitir algún padecimiento. Para seleccionar al receptor, debe tratarse de utilizarse toda la metodología terapéutica existente, antes de emprender el (TMI). Preferimos utilizar las vías yeyunal o colónica, por las razones ya expuestas. La cantidad de microbiota a trasplantar creemos debe ser por lo menos 500 mililitros, incluyendo el diluyente. El TMI es un procedimiento inocuo y las complicaciones, de presentarse, suelen ser reversibles. No esperamos curaciones totales, aunque la respuesta se magnifica, las correcciones suelen ser entre el 40 al 70 % de mejoría. La literatura reporta que en algunos pacientes se requieren dos o varios trasplantes, para mejorar su status clínico. En nuestros pacientes no ha habido necesidad, más que de un trasplante, hasta la fecha, en la que llevamos 2 años, de seguimiento. La literatura también reporta que hay reversión del (TMI) generalmente al año. No hemos notado aún esta circunstancia. Los resultados de mejoría manifestados por los pacientes han fluctuado entre 2 días a 2 semanas a partir de la fecha en que se hizo el trasplante. Nuestra casuística no es muy elevada, ya que nos resulta bastante caro el (TMI), dado la base de los estudios de laboratorio realizados al donador.

Discusión

Los efectos adversos del TMI son escasos y leves. Hay que tener en cuenta que no son pocos los procedimientos hechos en todo el mundo, y que ya se dispone de periodos bastante prolongados de seguimiento. Por supuesto, los diferentes medios de administración pueden producir complicaciones que les son propias, como las relacionadas con la colonoscopia, complicaciones de la sedación o efectos adversos de los medicamentos. Sin embargo, en términos generales se trata de un procedimiento bien tolerado y seguro para el receptor. En los

primeros días pos-trasplante puede aparecer diarrea en las 3 primeras horas después de la infusión. Otros efectos secundarios descritos son flatulencia [45], dolor abdominal, estreñimiento [46], vómitos, prurito, parestesias, catarro, elevación de la proteína C reactiva, cefalea, aparición de ampollas en la lengua y fiebre pasajera, esta sobre todo en infusiones vía tracto digestivo alto [47]. Se ha comunicado la posible transmisión de infección diarreica aguda auto limitada por norovirus [48]. Se ha descrito también la posible relación entre la instilación de material fecal y la aparición de brote de colitis ulcerosa (CU), en un único caso. En una serie de 18 pacientes, una mujer de 88 años con enfermedad renal crónica en régimen de diálisis peritoneal falleció 3 días después del TMI a consecuencia de una peritonitis. Los autores no descartan por completo que el uso de la sonda nasogástrica para el TMI contribuyera a la muerte [49]. El resto de fallecimientos acaecidos en los más de 800 casos tratados en todo el mundo se han relacionado con la comorbilidad que suelen padecer los pacientes candidatos y no con el procedimiento en sí. Los buenos resultados y la difusión mediática en el último lustro han suscitado el interés en un gran número de grupos de trabajo. Ante este nuevo escenario, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha decidido estrechar la vigilancia y exigir mayor protocolización a los centros interesados en ofrecer TMI [50]. La expectación también ha llegado a los pacientes, motivando la aparición de prácticas que ponen en serio peligro la salud. Son muchas las páginas de Internet que ofrecen información sobre cómo llevar a cabo «autotrasplante casero» con el uso de enemas; de hecho, se ha notificado el caso de un varón de 36 años con CU auto-tratado con malos resultados [51]. A pesar de ser procedimiento generalmente bien tolerado y relativamente inocuo, es honesto y sensato reconocer que la ciencia no ha hecho más que empezar a descubrir el complejo mundo de la microbiota. El TMI realizado en los estudios de práctica clínica altera este micro-ambiente de una forma poco o nada selectiva. La modificación de este agente clave en la homeostasis del organismo

de una forma tan poco dirigida conlleva quizá una serie de alteraciones biológicas que tan sólo son parcialmente conocidas. A pesar de que en situación de enfermedad el resultado a corto plazo suele ser positivo, el riesgo de sesgo de publicación, la ausencia de grandes cohortes con seguimiento a muy largo plazo y los vacíos de conocimiento condicionan que no pueda descartarse una asociación potencial entre el TMI y patologías de naturaleza inflamatoria, infecciosa, autoinmune e incluso neoplásica. Veamos la experiencia en el mundo con otro tipo de padecimientos,

Conclusiones

El TMF ya ha conseguido ser la primera aplicación clínica de la manipulación de microbiota. Es posible que esté abriendo una puerta por la que en los años venideros ingresen no solamente la aplicación del propio TMI a cuadros extra-digestivos, sino también el uso de procedimientos similares en otros órganos y sistemas, como por ejemplo la piel. Es un procedimiento que cuenta entre sus cualidades positivas su aplicabilidad casi universal, su moderado coste y su eficacia demostrada en ciertas indicaciones. En la zona de sombra se sitúan 2 elementos. El primero es su potencial naturaleza desagradable, que como hemos visto parece preocupar más a los médicos que a los pacientes. Se diría que el procedimiento ha caído en gracia en las redes sociales (más de 730.000 menciones en Google julio de 2014, constantes consultas de los pacientes), lo que con seguridad juega a su favor. El segundo elemento de preocupación es la posible detección de efectos no deseados del TMI en el seguimiento de los pacientes. Nada nos asegura que el trasplante de microbiota procedente de un obeso o de una persona con intestino irritable no vaya a producir un «contagio» de estas entidades al donante. Sin embargo, es necesario moverse por el principio del bien mayor, es decir, tener en cuenta que los beneficios que esperamos del procedimiento superan con amplitud los riesgos conocidos. En tesitura similar se verían, salvando las distancias, los

primeros que decidieron trasfudir sangre, trasplantar córneas o, en tiempos pasados, contratar amas de cría. Creemos que nuestro papel debe ser disponer del procedimiento, ofrecerlo a pacientes con indicaciones en las que su eficiencia está comprobada (enfermedad por *C. difficile*) y probablemente ir abriendo camino en otras indicaciones, en las que otras alternativas terapéuticas existentes no carecen de riesgos, cuidando por supuesto al máximo la seguridad del paciente.

Interest Conflicts.

The authors declare no affiliation or participation in organisms with financial interest.

Ethics Approval.

This paper does not include studies with human subjects or animals realized by the authors.

Informed Consent

We have a letter for Informed Consent with knowledge of the participating persons.

Referencias

1. Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. 2012. Should we standardize the 1,700- year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol.* 107: 1755. Ref.: <https://bit.ly/2uOMiGa>
2. INFO@OPENBIOME.ORG
3. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. 2013. Mom knows best: the universality of
4. maternal microbial transmission. *Plos Biol.* 11: 1001631. Ref.: <https://bit.ly/2Kisp4H>
5. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. 2013. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science.* 339: 548-554. Ref.: <https://bit.ly/2G5XC7c>
6. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. 2011. Humannutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 474: 327-336. Ref.: <https://bit.ly/2D4clh1>
7. Consortium HMP. 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 486: 207-214. Ref.: <https://bit.ly/2OWw9I3>
8. Colditz GA, Sellers TA, Trapido E. 2006. Epidemiology -identifying the causes and preventability of cancer? *Nature Rev Cancer.* 6: 75-83. Ref.: <https://bit.ly/2D37j14>
9. Sierra Salinas C, Recio MI, Blasco-Alonso J, et al. 2018. Trasplante de microbiota fecal en niño con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy precoz. *Ann Pediat.* Septiembre. 89: 135-194. Ref.: <https://bit.ly/2FVmcG6>
10. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. 2006. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 118: 511-521. Ref.: <https://bit.ly/2U4FDBM>
11. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. et al. 2013. Mom knows best: the universality of
12. maternal microbial transmission. *Plos Biol.* 11: 1001631. Ref.: <https://bit.ly/2Kisp4H>
13. Laitinen K, Hoppu U, Hämäläinen M, et al. 2006. Breast milk fatty acids may link innate and adaptive immune regulation: analysis of soluble CD14, prostaglandin E2, and fatty acids. *Pediatr Res.* 59: 723-727. Ref.: <https://go.nature.com/2VrgAKQ>
14. Keubler LM, Buettner M, Hager C, et al. 2015. A multihit model: colitis lessons from the interleukin-10-deficient mouse. *Inflamm Bowel Dis.* 21: 1967-1975. Ref.: <https://bit.ly/2G6LsuO>
15. Chung H, et al. 2012. La maduración inmune intestinal depende de la colonización con una microbiota específica del hospedador. *Celda.* 149: 1578-1593.
16. Ferreri AJ, et al. 2012. *La erradicación de Chlamydomydia psittaci* con doxiciclina como tratamiento de primera línea para el linfoma de los anexos oculares: resultados finales de un ensayo internacional de fase II. *J Clin Oncol.* 30: 2988-2994.
17. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. 2010. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J*

- Gastroenterol. 107: 1079-1087. Ref.: <https://go.nature.com/2UBGsGH>
18. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, et al. 2013. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*. 4: 125-135. Ref.: <https://bit.ly/2I56Qmf>
19. Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. 2013. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 13: 321-335. Ref.: <https://bit.ly/2YWdlgy>
20. Mizoguchi A. 2012. Animal models of inflammatory bowel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 105: 263-320. Ref.: <https://bit.ly/2UL6KGE>
21. Alkasir A, Li J, Li X, et al. 2017. Protein Cell. 8: 90-102. Ref.: <https://bit.ly/2VqnPCF>
22. Bennet JD, Brinkman M. 1989. Treatment of ulcerative colitis by Implantation of normal colonic flora. *Lancet*. 1: 164. Ref.: <https://bit.ly/2I6h9qo>
23. Sha S, Liang J, Chen M, et al. 2014. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 39: 1003-1032. Ref.: <https://bit.ly/2I7IGIU>
24. Eisman B, Silen W, Bascom GS, et al. 1958. "Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis". *Surgery*. 44: 854-859. Ref.: <https://bit.ly/2YSybxn>
25. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. 2013. Fecal Microbiota Transplantation. Indications, Methods, Evidence and future Direction. *Curr Gastroenterol*. 15: 337. Ref.: <https://bit.ly/2FRmRZq>
26. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. 2010. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol*. 44: 567-570. Ref.: <https://bit.ly/2UnBLAU>
27. Mello M, Kanatzar A, Brandt LJ. 2011. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant (FMT) for recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI). *Am J Gastroenterol*. 106: 149-150. Ref.: <https://go.nature.com/2UBGsGH>
28. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. 2003. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis*. 36: 580-585. Ref.: <https://bit.ly/2liARys>
29. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, 2012. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 107: 761. Ref.: <https://bit.ly/2X0hChl>
30. doi: 10.1038/ajg.2011.482
31. Brandt LJ, Reddy SS. 2011. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol*. 45: 159-167.
32. Yoon SS, Brandt LJ. 2010. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol*. 44: 562-566. Ref.: <https://bit.ly/2I6SfHb>
33. Vindigni SM, Surawicz CM. 2017. Fecal microbiota transplantation. *Gast Clin. March*. 46: 171-185. Ref.: <https://bit.ly/2YSHKMN>
34. Rowan K. 2012. "Poop Transplant May combat Bacterial Infection. *LiveSciences*. 20: 10-20.
35. Brandt S, Borody TJ, Campbell J. 2011. Endoscopic fecal Microbiota transplantation "First-line" treatment for severe *Clostridium Difficile* infection. *Journal of Clinic Gastroenterol*. 2011 September. 45: 655-657. Ref.: <https://bit.ly/2VtG3mQ>
36. Borody TJ, Warren EF, Leis RN, et al. 2003. Treatment of Ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J. Clin Gastroent*. 37: 42-47. Ref.: <https://bit.ly/2WWvsBb>
37. Anderson JL, Edney KW. 2012. Systemic Review. Faecal Microbota Transplantatoin in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 36; 503-516.
38. Colman RJ, Rubin DT. 2014. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J of Crohn's and Colitis*. December. 8: 1569-1581.
39. Guarner F. 2011. Microbiota intestinal y Enfermedades Inflamatorias del Intestino.

- Gastroenterol Hepatol. 34: 147-154. Ref.: <https://bit.ly/2OTVF0g>
40. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. 2011. Metabolic syndrome: definitions and controversies. BMC Med. 2011 5; 1-13.
41. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 444: 1027-1031. Ref.: <https://bit.ly/2Kj6x9y>
42. Peto J. 2001. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. Nature. 411: 390-395. Ref.: <https://bit.ly/2Ic80N9>
43. Lofgren JL, Whary MT, Ge Z, et al. 2011. Lack of commensal flora in *Helicobacter pylori* -infected INS-GAS mice reduces gastritis and delays intraepithelial neoplasia. Gastroenterology. 140: 210-220. Ref.: <https://bit.ly/2P4qJe9>
44. Fox JG, Wang TC. 2007. Inflamación, atrofia y cáncer gástrico. J Clin Invest. 117: 60-69.
45. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, et al. 1994. Mortalidad por cáncer en portadores de fiebre tifoidea y paratifoidea crónica. Lanceta. 343: 83-84.
46. Welton JC, Marr JS, Friedman SM. 1979. Asociación entre el cáncer hepatobiliar y el estado de portador de fiebre tifoidea. Lanceta. 1: 791-794.
47. María Argelia Escobar-Sánchez, Serrano C, Ortiz C, et al. 2009. Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado. Patología. 47: 60-63. Ref.: <https://bit.ly/2uRaJ5I>
48. Bernstein C, et al. 2011. Carcinogenicidad del desoxicolato, un ácido biliar secundario. Arch Toxicol. 85: 863-871. Ref.: <https://bit.ly/2U1xcat>
49. Quante M, et al. 2012. El ácido biliar y la inflamación activan las células madre de cardia gástrica en un modelo de ratón de la metaplasia tipo Barrett. Célula cancerosa. 21: 36-51.
50. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 490: 55-60. Ref.: <https://bit.ly/2YZ8yLj>
51. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. 2014. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology. 146: 1500-1512. Ref.: <https://bit.ly/2II5BPf>
52. Lewin RA. 2001. More on merde. Perspect Biol Med. 44: 594-607. Ref.: <https://bit.ly/2D4NcCJ>
53. Gough E, Shaikh H, Manges AR. 2011. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 53: 994-1002. Ref.: <https://bit.ly/2Gb7ZGM>
54. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, et al. 2013. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. Anaerobe. 19: 22-26. Ref.: <https://bit.ly/2P25sBx>
55. Rohlke F, Stollman N. 2012. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. Ther Adv Gastroenterol. 5: 403-420. Ref.: <https://bit.ly/2POegrJ>
56. You DM, Franzos MA, Holman RP. 2008. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. Ann Intern Med. 148: 632-633. Ref.: <https://bit.ly/2G1ThAM>
57. Postigo R, Kim JH. 2012. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: A review and pooled analysis. Infection. 40: 643-648. Ref.: <https://bit.ly/2Gb9voj>
58. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. 2013. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium Difficile*. N Engl J Med. 368: 407-415. Ref.: <https://bit.ly/2I9qPOX>
59. Owens C, Broussard E, Surawicz C. 2013. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. Trends Microbiol. 21: 443-445. Ref.: <https://bit.ly/2U7r3JU>
60. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. 2013. Transient flare of ulcerative Colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 11:1036-1038. Ref.: <https://bit.ly/2KnNRpd>
61. Borody TJ, Khoruts A. 2012. Fecal microbiota transplantation and Emerging applications. Gastroenterology & Pathology. 9: 88-96. Ref.: <https://go.nature.com/2I932Rb>

62. Schwartz M, Gluck M, Koon S. 2013. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol.* 108: 1367. Ref.: <https://bit.ly/2P1D82f>
63. Swaminath A. 2014. The power of poop: Patients getting ahead of their doctors using self-administered fecal transplants. *Am J Gastroenterol.* 109: 777-778. Ref.: <https://go.nature.com/2G9Wlfo>
64. Ratner M. 2014. Fecal transplantation poses dilemma for FDA. *Nat Biotechnol.* 32: 401-402. Ref.: <https://bit.ly/2uTPLDI>
65. Floch MH. 2010. Fecal bacteriotherapy, fecal transplant, and the microbiome. *J Clin Gastroenterol.* 44: 529-530. Ref.: <https://bit.ly/2Kmyg9m>
66. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, et al. 2011. Microbiota restoration natural and supplemented recovery of Human microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 9: 27-38. Ref.: <https://bit.ly/2Z09wa3>
67. Bauer MP, Van Dissel JT. 2009. Alternative strategies for *Clostridium Difficile* Infection. *Int. J. Antimicrob Agent.* 33: 51-56. Ref.: <https://bit.ly/2UPJOBf>
68. Aroniadis OC, Brandt LJ. 2013. Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol.* 29: 79-84. Ref.: <https://bit.ly/2UMkv7C>
69. Halkjær SI, Boolsen AW, Günther S, et al. 2017. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? *World J Gastroenterol.* 14; 23: 4112-4120. Ref.: <https://bit.ly/2Kir8dR>
70. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. 2015. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology.* 149: 223-237. Ref.: <https://bit.ly/2UJKmgH>
71. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. 2016. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World journal of gastroenterology.* 22: 361-368. Ref.: <https://bit.ly/2UqBwF7>
72. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, et al. 2014. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 20: 1119-1125. Ref.: <https://bit.ly/2Is1YY1>
73. Kelsen JR, Kim J, Latta D, et al. 2011. Recurrence rate of *Clostridium difficile* infection in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 17: 50-55. Ref.: <https://bit.ly/2UovLIg>
74. Choi HH, Cho YS. 2016. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *ClinEndosc.* 49: 257-265. Ref.: <https://bit.ly/2SZJDYC>
75. Satokari R, Fuentes S, Mattila E, et al. 2014. Fecal transplantation Treatment of Antibiotic-Induced, Noninfectious Colitis and Long-Term Microbiota Follow-Up. Case report *Medicine.* Article ID 913867: 7. Ref.: <https://bit.ly/2Kjb3EN>
76. Álvaro Zamudio-Tiburcio, Héctor Bermúdez-Ruiz, Pedro Antonio Reyes-López, et al. 2018. Pseudomembranous enterocolitis cured with three intestinal microbiota transplantations. *Gastroenterol Hepatol Endosc.* 3: 1-4.
77. Ana García-García-de-Paredes, Rodríguez SE, Aguilera CL, et al. 2015. Fecal microbiota transplantation. *Gastroenterol Hepatolog.* 38: 123-34.
78. Ananthaswamy A. 2011. Faecal transplant cases symptoms of Parkinson's. 2796: 8-9.
79. Gomez Chavarria M, Morales GMR. 2017. Comunicación bidireccional de la Microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la Enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién.* Abril-Junio. 22: 53-71. Ref.: <https://bit.ly/2FUflNq>
80. Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. et al. 2016. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 14: 131-147. Ref.: <https://bit.ly/2WVjiZi>
81. Mirza A, Mao-Draayer Y. 2017. The gut microbiome and microbial Translocation in multiple sclerosis. *Clinical Immunology.* 183: 213-224. Ref.: <https://bit.ly/2Uq6oFS>
82. Lacy BE, Mearin F, Chan L, et al. 2016. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 150: 1393-1407. Ref.: <https://bit.ly/2UJUYMz>

83. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. 2013. Gut bacterial Microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect.* 19: 305-13. Ref.: <https://bit.ly/2IiwaVn>
84. Borody TJ, Rosen D, Torres J, et al. 2011. Myoclonus-dystonia (M-D) mediated by GI microbiota diarrhoea treatment improves M-D symptoms. *Am J Gastroenterol.* 106: 352.
85. Román E. 2016. Mesa redonda de Gastroenterología: trastornos funcionales gastrointestinales. *Rev Esp Pediat.* 72; 113-117.
86. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. 2016. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 150: 1456-1468. Ref.: <https://bit.ly/2YSnbzU>
87. Vandeplass Y, Abkari A, Bellaiche M, et al. 2015. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61: 531-537. Ref.: <https://bit.ly/2VuXMdn>
88. Borody TJ, Finlayson S. 2012. The GI microbiome and its role in chronic fatigue syndrome: A summary of bacteriotherapy. *J Aust Coll Nutr Env Med.* 31: 3-8. Ref.: <https://bit.ly/2YZ9D5R>
89. Cani PD, Knauf C. 2016. How gut microbes talk to organs: The role of Endocrine and nervous routes. *Molecular metabolism.* 5: 743-752. Ref.: <https://bit.ly/2uWEeD7>
90. American Society for Microbiology. 2014. "Altering gut bacteria might mitigate lupus, study suggests." *ScienceDaily.* ScienceDaily.
91. Alkasir R, Li J, Li X, et al. 2017. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell.* 8: 90-102. Ref.: <https://bit.ly/2VqnPCF>
92. Scheperjans F. 2016. Can microbiota research changes our understanding of Neurodegenerative diseases? *Nurodegenerative diseases management.* 6: 81-85. Ref.: <https://bit.ly/2KmY9Wn>
93. Holvoet T, Boelens J, Joossens M, et al. 2015. Tu2025 Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome with Bloating: Results From a Prospective Pilot study. *Gastroenterology.* 148: 963-964. Ref.: <https://bit.ly/2uVzVs0>
94. Vrieze A, van Nood E, Holleman F, et al. 2012. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 143: 913-967. Ref.: <https://bit.ly/2Z0jwQD>