



Trasplante de microbiota fecal: revisión de la literatura y reporte del primer caso en el Hospital Central Militar

RESUMEN

Mujer en la novena década de la vida con hospitalización reciente por fractura de cadera. Acudió al servicio de urgencias por evacuaciones diarreicas y deshidratación moderada. Se le diagnosticó colitis pseudomembranosa por *C. difficile* y se inició tratamiento antibiótico con metronidazol y vancomicina sin mejoría a las 72 horas de hospitalización. Se le propuso efectuar trasplante de microbiota fecal que se realizó de manera exitosa en cinco sesiones en concomitancia con el tratamiento antibiótico, con curación de la enfermedad.

Palabras clave: colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, trasplante de microbiota fecal, trasplante fecal.

Myr. M. C. Michel Villatoro-Villar¹
Myr. M. C. Víctor Hugo Rodríguez-González²
Myr. M. C. Ana Cecilia Pardo-Pastor³

¹ Médico residente de la especialidad de Medicina Interna del Hospital Central Militar.

² Especialista en Medicina Interna, Jefe de la sala de Medicina de Mujeres del Hospital Central Militar.

³ Médico interno del Hospital Central Militar.

Transplantation of fecal microbiota: review of the literature and first case report at Hospital Central Militar

ABSTRACT

A nine decade female patient with recent hip fracture hospitalization came to the emergency department because of diarrhea and mild dehydration. The diagnosis was pseudomembranous colitis by *C. difficile* infection and the treatment was to start antibiotics such as metronidazole and vancomycin but after 72 hours of treatment without improvement, the fecal microbiota transplantation was proposed. This procedure was done with excellent results in five occasions concomitantly with the antibiotic treatment, achieving the cure of the disease.

Key words: pseudomembranous Colitis, *Clostridium difficile*, transplantation of fecal microbiota, fecal transplant.

Recibido: 23 de febrero del 2015

Aceptado: 4 de abril del 2015

Correspondencia: Myr. M. C. Michel Villatoro Villar
michelvillatorovillar@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Villatoro-Villar M, Rodríguez-González VH, Pardo-Pastor AC. Trasplante de microbiota fecal: revisión de la literatura y reporte del primer caso en el Hospital Central Militar. Rev Sanid Milit Mex 2015;69:242-248.



INTRODUCCIÓN

La colitis pseudomembranosa, ocasionada por *Clostridium difficile*, es una enfermedad que se desarrolla principalmente en pacientes hospitalizados; inicialmente se pensaba que tenía relación con el uso de antibióticos de amplio espectro; sin embargo, a raíz de múltiples investigaciones, ahora tenemos el conocimiento claro que el *C. difficile* coloniza a muchos de los pacientes hospitalizados aunque no estén en tratamiento con antibióticos. La enfermedad se manifiesta y al parecer el uso de los antibióticos es únicamente un factor de riesgo importante.^{1,2}

La colitis pseudomembranosa es una enfermedad no tan infrecuente, de manera tal que en estadísticas estadounidenses se estima una incidencia de 3 millones de nuevos casos anuales, aunado al importante impacto económico que implica, incrementando hasta un 30% los costos durante las hospitalizaciones; esto repercute claramente en la sustentabilidad de los sistemas de salud.^{3,4}

La mayor parte de los pacientes, de acuerdo con el motivo de su hospitalización, necesitan continuar el uso de antibióticos por tiempo prolongado, aumentando el riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa por *C. difficile* y dificultando el tratamiento de erradicación para dicha bacteria; esto contribuye a la perpetuación de la enfermedad, los días de estancia hospitalaria y somete al paciente a un riesgo más de presentar complicaciones graves.²

Clostridium difficile es el agente causal más común de colitis infecciosa en pacientes hospitalizados (94%), pero también se puede presentar en pacientes ambulatorios.⁵ El principal factor de riesgo para la infección por esta bacteria es la hospitalización.⁴ Las dos principales toxinas que determinan su patogenicidad son las toxinas A y B.⁶ Las complicaciones más graves relacionadas con esta bacteria incluyen: necesidad de terapia

intensiva, colectomía y muerte. La asociación con el uso de antibióticos se explica por la alteración en el bioma intestinal, lo que se conoce como disbiosis.⁷

El metronidazol y la vancomicina oral han constituido la base principal del tratamiento para la infección por *C. difficile* desde 1970. A pesar de su uso no se ha reportado resistencia a ambos antibióticos. Para el tratamiento de infección grave, la vancomicina es mejor que el metronidazol y en infección leve a moderada se han considerado equivalentes.⁸

En el 2011, la fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico, bactericida con pobre absorción gastrointestinal y con actividad contra bacterias grampositivas, fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. Se encontró que el porcentaje de curación entre fidaxomicina y vancomicina fue equivalente al 90% para ambos, pero el riesgo de recurrencia fue menor para la fidaxomicina que para la vancomicina (15 vs. 25%, respectivamente). Una desventaja del uso de la fidaxomicina es su alto costo comparado con la vancomicina.^{9,10}

El riesgo de recurrencia de la infección por *C. difficile* varía desde 20%, después del primer episodio, hasta 60% después de múltiples recurrencias. El trasplante de microbiota fecal se ha sugerido como útil en el caso de recurrencia de la infección por *C. difficile*; sin embargo no se ha investigado su utilidad como primera línea de tratamiento o bien en concomitancia con antibiótico que corresponde al tratamiento estándar.^{11,12}

La microbiota intestinal humana es el término usado colectivamente para describir el complejo ecosistema de aproximadamente 10^{14} células bacterianas que habitan en el tracto gastrointestinal y que realizan principalmente 4 funciones:

resistencia y eliminación de patógenos (con la producción de *bacteriocinas*), inmunomodulación, control de proliferación celular y diferenciación, nutrición y metabolismo.¹³

Los organismos predominantes en la microbiota fecal se dividen en siete grupos principales: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacterias*, *Fusobacterias*, *Verrucomicrobia*, *Cianobacterias* y *Actinobacterias*; de los cuales las especies predominantes son: *Firmicutes* y *Bacteroides* que comprenden el 70%.^{14,15,16}

De manera reciente a nivel mundial se ha redescubierto la importancia del bioma intestinal en la fisiopatología de muchas enfermedades, abarcando de infecciosas hasta inflamatorias como la enfermedad de Crohn.¹⁷ Se han realizado estudios con la aplicación de microbiota de individuos sanos en el tubo digestivo de pacientes con colitis pseudomembranosa ocasionada por *C. difficile*, inicialmente como segunda o tercera línea de tratamiento, en quienes persistían con evacuaciones diarreicas y aquellos que recaían a pesar del tratamiento antibiótico. Los resultados han sido muy alentadores evidenciando superioridad con respecto a la terapia estándar con antibióticos, con disminución importante en el número de evacuaciones diarreicas, días de estancia hospitalaria y porcentaje de remisiones.^{18,19,20}

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal tiene la finalidad de repercutir primeramente en la salud de los pacientes, buscando una mejoría temprana, mayor éxito en curación y menor número de remisiones.^{21,22} El trasplante de microbiota fecal consiste en la infusión de materia fecal de un individuo sano en el tracto gastrointestinal de una persona con una enfermedad específica, como es el caso de la colitis pseudomembranosa ocasionada por *C. difficile*.²³ La microbiota intestinal

juega un importante rol en la inmunidad, metabolismo energético y su desequilibrio puede predisponer al desarrollo de enfermedades.^{13,24}

El primer caso reportado de trasplante de microbiota fecal fue una observación realizada por el anatomista italiano Fabricius Acquapendente en rumiantes en el siglo XVII.²⁵ El primer uso de enemas con materia fecal en humanos para el tratamiento de colitis pseudomembranosa fue reportado en 1958 por Ben Eiseman. Desde 1958, más de 500 pacientes con colitis pseudomembranosa han sido tratados con trasplante de microbiota fecal con una tasa de curación acumulada de 95%.

Hasta 1989, la aplicación de enemas era el método más común.²⁶ La ruta de administración varía considerablemente entre las instituciones y puede ser nasoduodenal, transcolonoscópica o basada en enemas.²⁷ Surgen algunas cuestiones prácticas relacionadas con la administración nasoduodenal que disminuyen su uso, algunos pacientes pueden no favorecerla por administrar la materia fecal a través del intestino superior, el vómito y la infusión de menor microbiota en el tracto gastrointestinal superior pudiese ser no fisiológica y perturbar el equilibrio microbiano local.^{28,29} La colonoscopia ofrece la ventaja de permitir la evaluación directa de la mucosa del colon, la gravedad de la enfermedad y la exclusión de otra patología coexistente; además, el uso de la preparación intestinal que se realiza para la realización de la colonoscopia y previo al trasplante mediante polietilenglicol, teóricamente puede ayudar en el "lavado" de la microbiota del huésped y facilitar la "implantación" del trasplante.^{26,30}

La administración por enema es eficaz, barata y segura. Una revisión sistemática de 325 casos con uso de trasplante de microbiota fecal sugiere menor tasa de éxito para la administración por intestino superior (76%), en comparación con la colonoscopia (89%) y el enema (95%).^{25,29} Un



análisis reciente tuvo resultados similares, con una tendencia hacia el aumento de las tasas de resolución con la utilización del tubo digestivo inferior (91 vs. 82%).¹³

El trasplante de microbiota fecal ofrece una atractiva solución terapéutica de erradicación del *C. difficile*, agente causal de la colitis pseudomembranosa, a través del restablecimiento de la microbiota intestinal normal mediante la implantación de componentes de la materia fecal “perdidos” desde un donador sano.³¹ Con casi 100% de curación, muchas instituciones a nivel mundial han adoptado la terapia de manera más temprana, con un énfasis en convertir el trasplante de microbiota fecal como la primera línea de tratamiento.^{22,30,32}

El primer ensayo clínico en el que se utilizó el trasplante de microbiota fecal para infección por *C. difficile* recurrente fue publicado en enero del 2013³³ y mostró una clara superioridad del trasplante de microbiota fecal sobre el tratamiento antibiótico tradicional.

El trasplante de microbiota fecal debe considerarse un método seguro para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, altamente efectivo, y que se puede establecer con un simple protocolo. La mayoría de los estudios de trasplante de microbiota fecal se han realizado en pacientes con infecciones recurrentes o persistentes a pesar del tratamiento antibiótico estándar, con resultados que varían de 81 a 97% de éxitos en curación.^{22,33,34}

CASO CLÍNICO

Mujer de 84 años de edad que ingresó al servicio de urgencias con diagnóstico de fractura peritrocantérica de cadera izquierda, lo que motivó su hospitalización para la realización de osteosíntesis. Durante su estancia hospitalaria inició con síntomas respiratorios sugestivos de infección de

vías aéreas inferiores; se indicó tratamiento empírico con moxifloxacina por 14 días y se decidió su egreso hospitalario por mejoría clínica. 72 horas después de su egreso reingreso con un día de evolución de evacuaciones diarreicas (hasta en ocho ocasiones) con moco, sin sangre, de coloración verdosa, fétidas, además de síndrome febril de hasta 38°C y malestar general.

A su ingreso se encontró taquicárdica con 100 latidos por minuto y tensión arterial 100/60 mmHg, mucosas deshidratadas, abdomen doloroso a la palpación profunda en marco cólico, ruidos hidroaéreos aumentados en intensidad y frecuencia.

Los estudios de laboratorio a su ingreso fueron: leucocitos: 8 700/mcL; glucosa: 132 mg/dL; urea: 32.1 mg/dL; creatinina: 0.68 mg/dL; bilirrubina total: 0.92 mg/dL, sodio: 139 mmol/L; potasio: 3.3 mmol/L; cloro: 106 mmol/L; lactato 2.0 mmol/L.

Se inició hidratación parenteral y tratamiento empírico con metronidazol intravenoso 500 mg/8 horas.

El antecedente de la paciente de reciente hospitalización y el concomitante uso de antibióticos nos orientó a la realización de colonoscopia con la finalidad de reconocer a la colitis pseudomembranosa. El estudio endoscópico reportó los siguientes hallazgos: mucosa con edema, eritema y lesiones blanquecinas puntiformes en toda la mucosa de recto-sigmoides y abundantes pseudomembranas, compatible con colitis pseudomembranosa. Por una pobre respuesta al tratamiento y persistencia de las evacuaciones diarreicas se agregó al tratamiento antibiótico inicial vancomicina vía oral 125 mg/6 horas. Debido a la persistencia de las evacuaciones diarreicas, baja reserva funcional de la paciente y alto riesgo de deterioro clínico se comentó el caso de manera conjunta con los servicios

de Gastroenterología y Medicina Interna del Hospital, decidiéndose la realización del trasplante de microbiota fecal, en concomitancia con el tratamiento antibiótico con vancomicina y metronidazol. Se le explicó el procedimiento detalladamente, los riesgos y beneficios del mismo; la paciente aceptó y firmó el consentimiento informado. Se invitó como donadora a su hija, una mujer sana, sin comorbilidades y sin reciente uso de antibióticos en los 4 meses previos, a la que se le realizaron estudios de heces para reconocer procesos infecciosos.

El día 24 de enero de 2014 se realizó el primer trasplante de microbiota fecal en una paciente con colitis pseudomembranosa en el Hospital Central Militar. La técnica de aplicación fue la siguiente: se descartaron parásitos y bacterias patógenas en las heces de la donadora. El día de la donación, con un periodo de ventana de 6 horas, se hizo la dilución de las heces en solución salina a 0.9% y se aplicaron 150 cm³ del sobrenadante por vía rectal mediante enemas, cada 24 horas por cinco días en total sin incidentes ni complicaciones durante el procedimiento.

El resultado clínico de la primera sesión fue el cese de las evacuaciones diarreicas por 12 horas, posteriormente volvió a presentar dos evacuaciones. Para la segunda sesión la paciente tuvo disminución de la sintomatología general (dolor y distensión abdominal) y disminución en el número de evacuaciones diarreicas, así como una mejor consistencia y coloración de las heces. Para la tercera sesión la paciente evolucionó hacia la mejoría clínica ya sin evacuaciones diarreicas, sin respuesta inflamatoria sistémica, tolerando adecuadamente la vía oral y hemodinámicamente estable. Se realizaron un total de cinco sesiones de trasplante de microbiota fecal. Se decidió su egreso hospitalario por mejoría clínica. Se citó para revaloración tres semanas posteriores a su egreso durante las cuales no presentó recaída de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El trasplante de microbiota fecal es considerado actualmente como una opción de tratamiento para las infecciones recurrentes por *C. difficile*,^{1,13,15,18} sin embargo no se ha determinado su verdadera utilidad como terapia concomitante con antibióticos o su uso como primera línea de tratamiento. La aceptación de este tratamiento por los médicos y los pacientes está sujeta a una barrera cultural que impide su uso de manera amplia.³

Lo que se realizó en esta paciente fue trasplante de microbiota fecal en concomitancia con antibióticos (vancomicina y metronidazol) por 14 días, tiempo en que están recomendados para el primer episodio de infección por *C. difficile*.^{4,6,7} La justificación del trasplante de microbiota fecal fue el deterioro clínico y el alto riesgo de mortalidad que pudo significar la persistencia de la infección en la paciente.

La aplicación del trasplante de microbiota fecal en este caso clínico fue como una segunda línea de tratamiento y resultó ser exitosa con: disminución en el número de las evacuaciones diarreicas, menor tiempo de estancia hospitalaria y curación de la enfermedad. Esto es congruente con lo reportado en la literatura para el trasplante de microbiota fecal en infecciones recurrentes^{11,21,27,33} poniendo de manifiesto la alta probabilidad de que los resultados del uso del trasplante de microbiota fecal como terapia de rescate se trasladen a su uso como primera línea de tratamiento.

La vía por la cual se realizó el trasplante de microbiota fecal fue mediante enemas debido a que es la más utilizada al alcanzar un promedio de curación de 95%.^{25,29,30} Al colocar el trasplante de microbiota fecal en esta paciente, en el sitio con la mayor afección demostrado por colonoscopia que resultó ser el recto-sigmoides, fue más



fácil lograr un mayor grado de implantación de microbiota al sitio de colonización por *C. difficile*. Puede que esta vía no sea la más adecuada cuando se trate de afección en colon proximal, por lo que se deberá considerar la vía según cada caso particular y los sitios de mayor colonización por *C. difficile*.

Se ha recomendado que el trasplante de microbiota fecal se realice después del lavado intestinal con sustancias como el polietilenglicol o lavados con vancomicina;²⁵ sin embargo, puede no ser necesario. Cuando un paciente tiene abundantes evacuaciones diarreicas el lavado genera mayores molestias y puede aumentar la distensión abdominal. En esta paciente no fue necesario lavado intestinal o preparación.

CONCLUSIONES

Es factible la utilización de trasplante de microbiota fecal de manera concomitante con el tratamiento antibiótico con metronidazol y vancomicina para la erradicación de la infección por *C. difficile*; disminuye significativamente el número de evacuaciones diarreicas y de días en los que se logra la curación.

La ruta de aplicación dependerá del grado de afección del intestino y su localización, de manera que el método ideal debe ser elegido buscando alcanzar el sitio con mayores lesiones para poder aplicar el trasplante y obtener mejores resultados.

El trasplante de microbiota fecal es un tratamiento útil, de bajo costo, factible y viable, de tal forma que es accesible para cualquier sistema de salud, con excelentes resultados para tratar a pacientes con colitis pseudomembranosa ocasionada por *C. difficile*, con mínimos efectos adversos; disminuye el riesgo de los pacientes de complicaciones graves o de ser sometidos a procedimientos más invasivos como la colectomía.

El trasplante de microbiota fecal tiene una menor tasa de recaídas comparado con el tratamiento antibiótico estándar, lo que puede convertirla en poco tiempo en tratamiento de primera línea para la infección por *C. difficile*.

REFERENCIAS

1. Koenigsnecht MJ and Young VB. Fecal microbial transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: current promise and future needs. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(6):628–32.
2. Pacheco SM, Johnson S. Important clinical advances in the understanding of Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):42–8.
3. Ghantoji SS, Sail K, Lairson DR, Dupont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of Clostridium difficile infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010;74(4):309–18.
4. O’Keefe SJ. Tube feeding, the microbiota, and Clostridium difficile infection. *World J Gastroenterol* 2010;16(2):139.
5. Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O’Connor L, et al. Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013;369(13):1195–205.
6. Suárez MDA. Colitis pseudomembranosa: ¿nuevas toxinas? *Rev Gastroenterol Mex* 2010;1(75):120–3.
7. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile — more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932–40.
8. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302–7.
9. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422–31.
10. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281–9.
11. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent Clostridium difficile disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20: 43–50.
12. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997;24:324–33.
13. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin N Am* 2012;41(4):781–803.

14. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):354–60.
15. Vos WM De. Fame and future of faecal transplantations – developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. *Microb Biotechnol* 2013;6(4):316–25.
16. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365(18):1693–703.
17. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Alimentary pharmacology and therapeutics systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol* 2012; 36(6):503–16.
18. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1106–17.
19. Song Y, Garg S, Girotra M. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013;8(11):e81330.
20. Abbeele P Van Den, Verstraete W, El S, Geirnaert A, Wiele T Van De. Probiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microb Biotechnol* 2013;6(4):335–40.
21. Brandt LJ, Borody TJ. Endoscopic fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):655–7.
22. Minero-Alfaro JI, Villatoro-Villar M, Martínez-López H, Magaña-García A, Guerrero-Guerrero VH, Ordaz-García A, et al. Experiencia en trasplante de microbiota fecal en el Hospital Central Militar. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79(Supl 2):2, ID 130.
23. Johan S, Bakken TB. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(12):1044–9.
24. Agito MD, Atreya A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C difficile* infection: Ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013;80(2):101–8.
25. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(8):337.
26. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):79–84.
27. Karadsheh Z, Sule S. Fecal transplantation for the treatment of recurrent infection. *N Am J Med Sci* 2013;5(6):339–44.
28. 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* 2012; 55(12):1652–8.
29. Kronman MP, Nielson HJ, Adler AL, Giefer MJ, Wahbeh G, Singh N, Zerr DM, Suskind DL. Fecal microbiota transplantation via nasogastric tube for recurrent *C. difficile* infection in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;122(6):1–27.
30. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):994–1002.
31. Nice. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Interventional procedure guidance* 485. *Natl Inst Heal Care* 2014.
32. Richard A, Todd H. Fecal Microbiota Transplant: we know its history , but can we predict its future ? *Mayo Clin Proc* 2013; 88(8):782–5.
33. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368(5):407–15.
34. Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK, Orenstein R. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience. *Mayo Clin Proc* 2013;88(8):799–805.