



Experiencia en trasplante de microbiota fecal en el Hospital Central Militar

RESUMEN

Antecedentes: el trasplante de microbiota fecal consiste en la infusión de materia fecal de un individuo sano en el tubo digestivo de otro con una enfermedad específica, como la colitis pseudomembranosa ocasionada por *Clostridium difficile*. Se está redescubriendo actualmente la importancia de la microbiota intestinal en el inicio de enfermedades.

Objetivo: evaluar la viabilidad y factibilidad del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de pacientes con colitis pseudomembranosa.

Material y métodos: estudio piloto al que se incluyeron pacientes que aceptaron el procedimiento junto con el tratamiento antibiótico convencional con metronidazol y vancomicina para la erradicación de *C. difficile*. Las variables evaluadas fueron: cantidad de evacuaciones diarreicas, días en los que se logró la remisión y los cambios endoscópicos en la mucosa colónica. Se realizaron colonoscopias para el diagnóstico, trasplante y seguimiento.

Resultados: se estudiaron 17 pacientes (10 mujeres y 7 hombres) en quienes se obtuvo una media de remisión de la diarrea a los 3.4 días, con desaparición de las pseudomembranas en el colon. Los síntomas y las evacuaciones diarreicas disminuyeron en las primeras 24-48 horas posteriores al trasplante. No se registraron efectos adversos o incidentes relacionados con el trasplante o las colonoscopias.

Conclusiones: el trasplante de microbiota fecal es un tratamiento seguro, viable y factible para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. Puede realizarse mediante un sencillo protocolo.

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

M.M.C. Michel Villatoro-Villar¹
M.M.C. José Isidro Minero Alfaro²
M.M.C. Eddie Rubio-Covarrubias³

¹ Médico residente de la especialidad de Medicina Interna.

² Especialista en Gastroenterología, endoscopia del aparato digestivo y motilidad gastrointestinal, adscrito al servicio de Colon y Recto, jefe del gabinete de motilidad gastrointestinal.

³ Médico residente de la especialidad de Gastroenterología.
Hospital Central Militar, México DF.

Transplant experience in fecal microbiota in Hospital Central Militar

ABSTRACT

Background: Fecal microbiota transplantation is the application of feces from healthy human digestive tube to another one with a specific disease, like pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile* infection. In the last decades, the importance of the fecal microbiota and its relation with some diseases has been recognized.

Objective: This study was realized in the "Hospital Central Militar" and its main target was to evaluate the fecal microbiota transplantation viability and feasibility when is used in the patient's treatment with pseudomembranous colitis.

Recibido: 7 de agosto 2015

Aceptado: 14 de agosto 2015

Correspondencia:

M.M.C. Michel Villatoro-Villar
michelvillatorovillar@gmail.com

Material and methods: The study was performed with patients that accepted the procedure, with antibiotic treatment concomitant based on metronidazole and vancomycin for the *Clostridium difficile* eradication. We included a total of 17 patients, 10 women and 7 men. The variables evaluated were: the stools quantity, the days when the healing was achieved and the mucosal endoscopic changes. The colonoscopies were made for the diagnostic, the transplant and the monitoring.

Results: We got a diarrhea remission mean of 3.4 days with colon pseudomembranous eradication. The general symptoms and the diarrhea decreased in the first 24-48 hours after the transplant. There weren't adverse effects or accidents related to the transplant or colonoscopies.

Conclusion: Fecal microbiota transplantation is a safe, viable and feasible treatment for pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile* infection. It can be realized through a simple protocol.

Key words: Fecal microbiota transplantation, Fecal transplant, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis.

ANTECEDENTES

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio, grampositivo, formador de esporas y productor de toxinas, que se transmite entre humanos a través de las heces, tiene una distribución mundial y en algunos países se considera la principal causa de enfermedad nosocomial.^{1,2}

C. difficile coloniza el intestino grueso y produce dos proteínas (exotoxinas): A y B, que ocasionan la colitis pseudomembranosa. La infección se transmite por esporas resistentes al calor, los ácidos y los antibióticos. La microbiota intestinal normal del tubo digestivo previene la colonización por *C. difficile* mediante la pérdida de su integridad que aumenta la susceptibilidad de los pacientes a la colonización y aparición de la enfermedad.^{2,3} El principal factor de riesgo de infección por *C. difficile* es la hospitalización y el tratamiento con antibióticos.^{2,3}

El metronidazol y la vancomicina oral son la base del tratamiento de la infección por *C. diffi-*

cile desde 1970. A pesar de haberse indicado a millones de pacientes no se ha documentado resistencia clínica importante. Para el tratamiento de las infecciones graves, la vancomicina oral es mejor que el metronidazol, aunque en infecciones leves a moderadas los dos antibióticos son equivalentes.⁴

La microbiota intestinal juega un papel importante en la patogénesis de la infección por *C. difficile*. El tratamiento con antibióticos disminuye la diversidad de la microbiota intestinal que puede persistir por meses.^{5,6}

El trasplante de microbiota fecal consiste en la introducción de una suspensión de heces de un donador sano, en el tubo gastrointestinal de un individuo enfermo.^{7,8}

El trasplante de microbiota fecal ha emergido, recientemente, como un tratamiento aceptable, seguro y efectivo para la infección recurrente por *C. difficile*. El componente exacto de la microbiota intestinal que confiere resistencia contra



la infección por *C. difficile* se desconoce; sin embargo, para su efectividad se considera necesaria la coexistencia de las especies de firmicutes y bacteroides, las dos especies predominantes en la microbiota intestinal.^{9,10} La finalidad del trasplante de microbiota fecal consiste en la restauración de la microbiota intestinal.¹¹ A pesar de que se ha reportado cierta preocupación por la seguridad y aceptabilidad del trasplante de microbiota fecal, se ha señalado como una terapia altamente segura y efectiva cuando el tratamiento convencional para la erradicación de *C. difficile* falla.^{12,13}

La vía de administración del trasplante de microbiota fecal varía, dependiendo de la situación clínica, el uso del tubo digestivo superior por vía nasogástrica o nasoduodenal son posibles, fáciles de realizar, de menor costo y con menor riesgo de perforación intestinal comparado con la colonoscopia; sin embargo, tiene la desventaja de que puede favorecer el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, puede no alcanzar los sitios distales con mayor afección y producir síntomas desagradables para el paciente, como el reflujo o la distensión abdominal. La administración por el tubo digestivo inferior se realiza mediante colonoscopia (la vía de elección) o mediante enemas. La colonoscopia permite la visualización directa de la mucosa, aunque puede asociarse con mayor riesgo de perforación, sobre todo en pacientes con megacolon tóxico.¹²⁻¹⁶

El tratamiento con el trasplante de microbiota fecal se considera exitoso si los síntomas desaparecen y no hay recaída de la enfermedad en las ocho semanas posteriores al trasplante. Los estudios para identificación de *C. difficile* en pacientes asintomáticos no están recomendados, debido a que algunos pacientes pueden estar colonizados, sin que necesariamente tengan la infección.^{3,17}

Para la realización del trasplante de microbiota fecal suele mantenerse el tratamiento con metronidazol o vancomicina 2-3 días previos al procedimiento. Se sugiere la preparación intestinal del paciente un día previo, sin importar la ruta de administración, con la finalidad de facilitar la implantación de la microbiota. Las heces se obtienen de un donador sano, sin riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, con un periodo de ventana de 6-8 horas. Se diluyen 50-100 g de materia fecal en solución salina y, posteriormente, se aplican 200-500 mL del sobrenadante, dependiendo de la vía de administración; en general, en el colon puede aplicarse mayor volumen de suspensión.^{12,18-20}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio piloto efectuado en el Hospital Central Militar entre abril y julio de 2014. Primera parte de un protocolo de investigación de "implante de microbiota fecal como primera línea de tratamiento en pacientes con colitis pseudomembranosa", aprobado por el comité de ética e investigación del mismo nosocomio.

La población de estudio: militares y sus derechohabientes hospitalizados por diferentes padecimientos: infecciones de vías urinarias, complicaciones crónicas de la diabetes y de la enfermedad renal, entre otros, con infección por *C. difficile* y, por ende colitis pseudomembranosa, con diferentes grados de afectación de la mucosa colónica, desde escasas pseudomembranas hasta abundantes lesiones, incluso con áreas de hemorragia. (Figura 1a, b y c) Se excluyeron pacientes con sepsis grave, insuficiencia orgánica múltiple y con complicaciones, como megacolon tóxico.

El diagnóstico se estableció con base en el cuadro clínico, las evacuaciones diarreicas profusas, de consistencia líquida, fétidas, de coloración amarillo-verdoso y con abundante

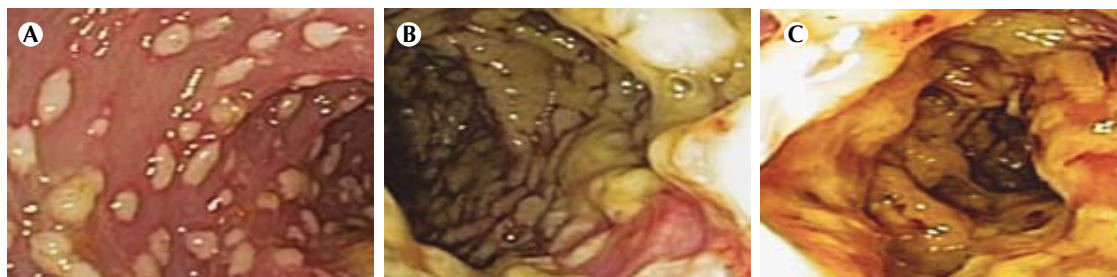


Figura 1a, b y c. Pseudomembranas secundarias a la infección por *C. difficile* con diversos grados de afectación colónica.

moco, factores de riesgo, principalmente la estancia hospitalaria prolongada y tratamiento con antibióticos de amplio espectro, estudios de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática y reactantes de fase aguda, entre otros), e imagen endoscópica mediante colonoscopias, en donde se evidenciaron las lesiones en la mucosa colónica, fundamentalmente con pseudomembranas (patognomónicas de la infección grave por *C. difficile*), zonas de eritema y abundante moco.

La variable evaluada fue el número de evacuaciones diarreicas y los días a los que se logró su remisión; se registró el número de evacuaciones previo al trasplante de microbiota fecal y posterior al mismo, y los cambios en la mucosa intestinal (principalmente las zonas de inflamación y de pseudomembranas).

Para el diagnóstico se efectuaron colonoscopias previo al trasplante de microbiota fecal y de seguimiento, a los tres días posteriores al trasplante para evaluar las características de la mucosa colónica y valorar la necesidad de otro trasplante.

Se estudiaron donadores preseleccionados a quienes se efectuaron estudios de heces y serológicos para descartar infecciones virales de hepatitis A, B, C, VIH, bacterianas y parasitarias, y corroborar la microbiota intestinal normal.

Se reunieron tres donadores para tener la muestra con una ventana de donación de 6 horas para el procedimiento.

Se tuvo acceso al equipo de endoscopia del servicio de Colon y Recto del Hospital Central Militar, lugar en donde se efectuaron las aplicaciones y se archivaron los casos de estos pacientes.

El tratamiento antibiótico para erradicación del *C. difficile*, con metronidazol y vancomicina se iniciaba inmediatamente y hasta completar 14 días.

Los pacientes se incluyeron al estudio por alta sospecha de colitis pseudomembranosa (días de hospitalización, encames previos, tratamiento con antibióticos y cuadro clínico), se presentaban al servicio de colon y recto, gastroenterología o infectología y se iniciaba el tratamiento con metronidazol y vancomicina, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de tratamiento para la infección por *C. difficile*. A los pacientes en quienes se establecía el diagnóstico e iniciaban el tratamiento antibiótico de erradicación, se les proponía la colonoscopia con fines diagnósticos y de tratamiento mediante el trasplante de microbiota fecal.

Los pacientes que previa información del procedimiento aceptaban el trasplante de microbiota



fecal firmaban el consentimiento informado y se programaban para la colonoscopia, siguiendo las directivas establecidas en la Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012 que regula la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos.^{21,22}

El tratamiento antibiótico con vancomicina y metronidazol se indicaba durante 14 días, junto con el trasplante de microbiota fecal. La dosis indicada con base en las guías de tratamiento fueron de 500 mg de metronidazol tres veces al día, por vía oral o intravenosa y la vancomicina con uso restringido a la vía oral (enteral), en dosis de 125-500 mg cuatro veces al día.²³

Previo a la realización de la colonoscopia se obtenía la muestra por donación de cualquiera de los donadores (dependiendo de la disponibilidad).

Durante las colonoscopias se evaluaban las lesiones de la mucosa y se avanzaba el endoscopio hasta la válvula ileocecal, sitio en el que se iniciaba la instilación del trasplante de microbiota fecal y en donde se depositaba la mayor cantidad de suspensión. Posteriormente se localizaban los sitios del intestino con más lesiones de la mucosa y se realizaba nuevamente la aplicación de la suspensión (Figuras 2a y b y 3a y b), con ello se concluía el procedimiento. El principal motivo para el trasplante de microbiota fecal en la región proximal a la válvula ileocecal consistió en aprovechar el tránsito intestinal (que debido al proceso infeccioso, generalmente es más rápido), para poder distribuir la suspensión de heces a lo largo del tubo digestivo, logrando con ello una distribución más uniforme, consiguiendo además reducir el tiempo del procedimiento. Conforme se retiraba el endoscopio se localizaban los sitios con mayor inflamación, pseudomembranas y se realizaban aplicaciones adicionales.

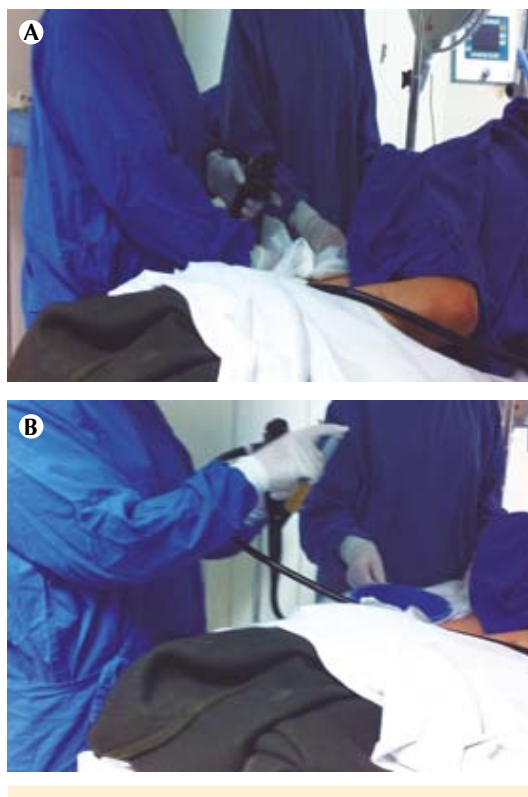


Figura 2a y b. Aplicación del trasplante de microbiota fecal mediante colonoscopia.

Los pacientes eran revalorados de manera endoscópica 72 horas posteriores al primer trasplante con la finalidad de observar la evolución de las lesiones colónicas, en caso de persistencia, tanto de las evacuaciones diarreicas y de las lesiones en la mucosa, se les realizaba un nuevo trasplante de microbiota fecal de otro donador.

Se les evaluaba y monitorizaba diariamente, cuantificando el número de evacuaciones diarreicas, de igual forma se solicitaban estudios de laboratorio para determinar la respuesta al tratamiento e identificar posibles complicaciones, principalmente datos de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y afectación abdominal.

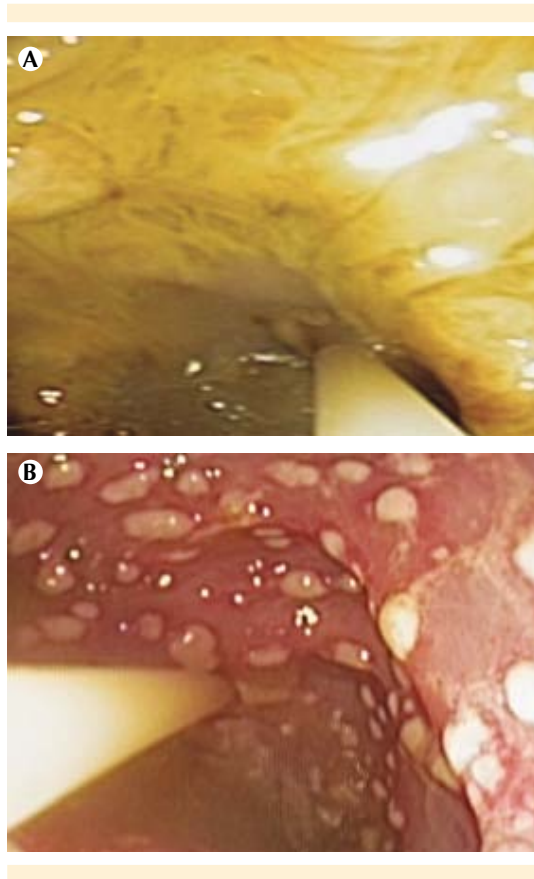


Figura 3a y b. Aplicación directa del trasplante de microbiota fecal sobre las lesiones en el colon.

RESULTADOS

Se estudiaron 17 pacientes (10 mujeres y 7 hombres) y se excluyeron 5 que no lo aceptaron por dudas de la efectividad del trasplante. El promedio de edad fue de 63 años (Cuadro 1), el de menor edad de 26 años. El principal factor de riesgo fue osteomielitis crónica y el tratamiento con múltiples esquemas de antibióticos. La duración promedio de las colonoscopias fue de 30

minutos, desde la llegada del paciente hasta la finalización del estudio. El tiempo de espera para la realización del procedimiento fue de 24-48 horas después del diagnóstico.

Las principales comorbilidades de los pacientes que recibieron trasplante de microbiota fecal se observan en la Figura 5. El 70% (n=12) de los pacientes eran diabéticos, 58% (n=10) hipertensos, y 35% (n=6) tenía un proceso infeccioso, principalmente en las vías urinarias y aéreas inferiores. En estos pacientes se priorizó la suspensión temprana de antibióticos para evitar la perpetuación de la infección por *C. difficile* e inmediatamente se inició el tratamiento de erradicación con metronidazol y vancomicina. En todos los pacientes se indicaron ambos antibióticos junto con el trasplante de microbiota fecal; no hubo reacciones adversas con la administración de estos antibióticos y se consideraron adecuadamente tolerados.

Los resultados obtenidos son alentadores con un promedio de remisión de la diarrea de 3.4 días (Figura 6), corroborado mediante colo-

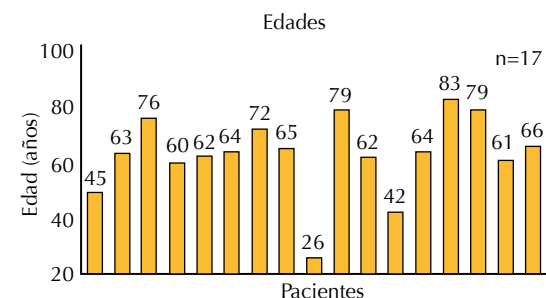


Figura 4. Distribución por edades de los pacientes tratados mediante trasplante de microbiota fecal.

Cuadro 1. Estadísticas descriptivas: días de remisión de la diarrea en pacientes tratados mediante el trasplante de microbiota fecal

	Número	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Varianza
Días	17	1	8	3.41	2.063	4.257

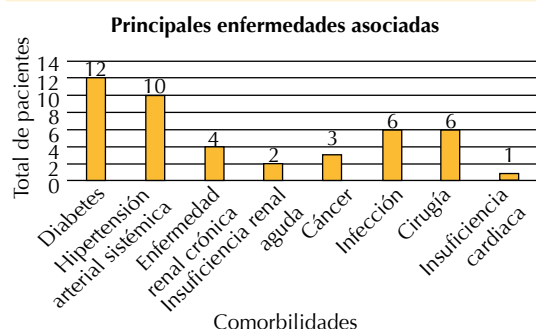


Figura 5. Principales comorbilidades de los pacientes tratados mediante trasplante de microbiota fecal.

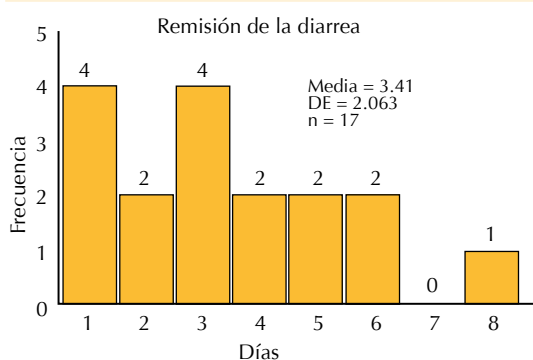


Figura 6. Distribución de frecuencias: días de remisión de la diarrea en pacientes tratados mediante el trasplante de microbiota fecal.

noscopias de control, en las que se evidenció la desaparición de las pseudomembranas y la disminución de las áreas de inflamación. Las principales características observadas en la mucosa colónica, posterior al trasplante de microbiota fecal fueron: 1) erradicación de las pseudomembranas y 2) eritema en los sitios previos de las pseudomembranas, en algunos pacientes incluso con áreas friables y de sangrado (n= 4). Estas alteraciones se relacionaron con la erradicación de la infección por *C. difficile* y no fueron secundarias a la aplicación del trasplante. (Figuras 7a y b, 8a y b, 9a y b)

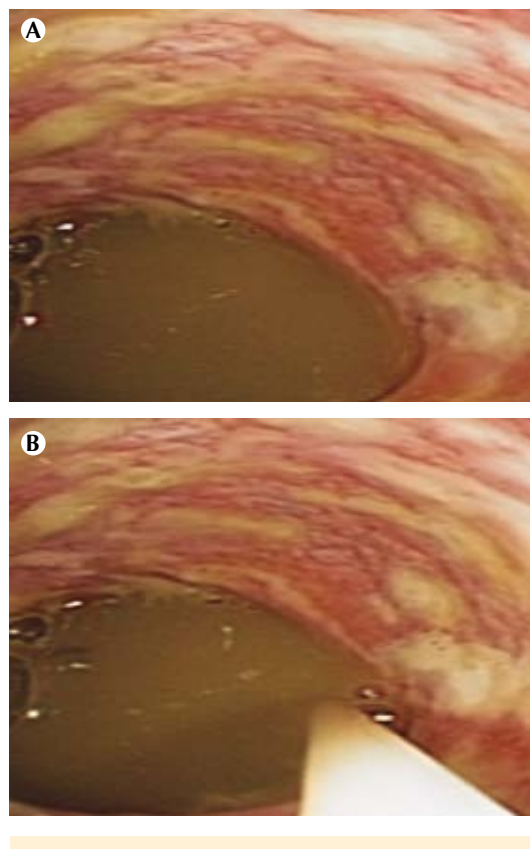


Figura 7a y b. Paciente con alta sospecha de infección por *C. difficile*. Primera colonoscopia: diagnóstico y aplicación del trasplante de microbiota fecal.

El porcentaje de curación total obtenido con el primer trasplante de microbiota fecal fue de 94% (n=16).

Un paciente tuvo persistencia de la infección y fue necesario realizar otro trasplante de otro donador, que se efectuó sin complicaciones y se logró la erradicación de la infección 3 días después.

Dos pacientes tuvieron recurrencia de las evacuaciones diarreicas, pero se descartó la recurrencia de la infección por *C. difficile*, lo que nos hace pensar que la alteración de la

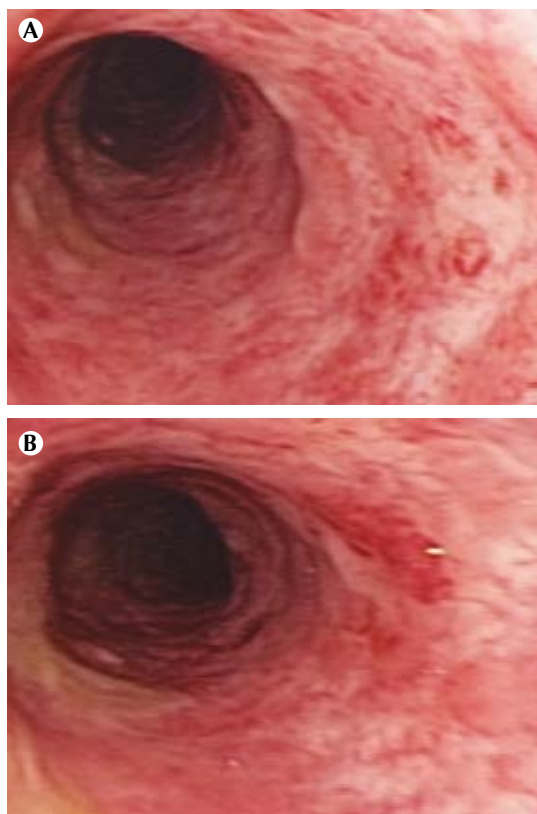


Figura 8a y b. Colonoscopia de control (72 horas posteriores al trasplante): zonas de eritema de la mucosa, áreas de inflamación y ausencia de pseudomembranas.

microbiota normal puede ser causa de trastorno funcional del colon, un fenómeno de readaptación o, bien, como secuela postinfecciosa. Se requiere mayor evidencia respecto a este punto.

Los principales efectos adversos fueron: 1) aumento de las evacuaciones diarreicas en las primeras 24 horas posteriores al trasplante de microbiota fecal (n= 1) y 2) distensión abdominal (n= 3).

No hubo datos de respuesta inflamatoria sistémica, bacteriemia, megacolon tóxico o

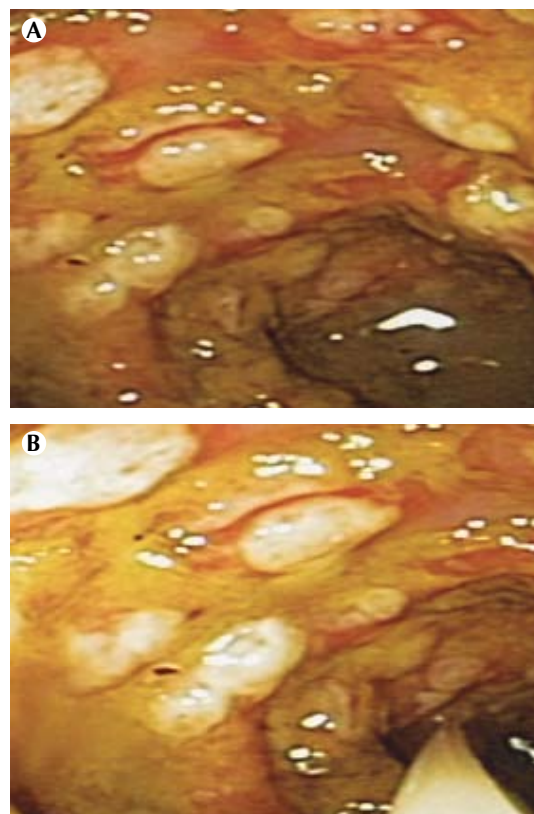


Figura 9a y b. Primera colonoscopia: abundantes pseudomembranas, disminución de la luz intestinal, aplicación del trasplante de microbiota fecal.

perforación intestinal secundarios al trasplante de microbiota fecal o a los procedimientos endoscópicos.

DISCUSIÓN

Este estudio constituye el primero que se realiza en el Hospital Central Militar, en donde se utiliza de manera protocolizada el trasplante de microbiota fecal con fines terapéuticos para el tratamiento de pacientes con colitis pseudomembranosa secundaria a la infección por *C. difficile*. La implementación de un protocolo de trasplante de microbiota fecal requiere un



Figura 10. Colonoscopia de control: erradicación de las pseudomembranas, mucosa con discreto edema. Cinco días posteriores al trasplante de microbiota fecal.

abordaje interdisciplinario y de la infraestructura necesaria.

En la bibliografía internacional se reconoce la aplicación por el tubo digestivo inferior, con mayores tasas de curación con respecto al tubo digestivo superior; sin embargo, no se ha determinado el número de sesiones que deben efectuarse para que se obtengan los efectos deseados. Lo que se protocolizó en este estudio fue una primera sesión y revaloración en 72 horas. El 94.1% de los pacientes respondió al primer trasplante de microbiota fecal y sólo en un paciente se llevó a cabo el segundo trasplante de otro donador, lo que nos hace pensar que el abordaje por el tubo digestivo inferior, con la técnica de aplicación que inicia a nivel de la válvula ileocecal, directamente en los sitios de mayor inflamación, con más pseudomembranas y en una sola aplicación puede ser suficiente para lograr la erradicación de la infección por *C. difficile*. Los resultados obtenidos son similares a los reportados en la bibliografía internacional con tasas de curación mayores a 80%.²³⁻²⁵

El aspecto cultural y social del trasplante de microbiota fecal representa una barrera importante para su aplicación. En nuestro estudio 22% (n=5) de los pacientes a quienes se les propuso este tratamiento no aceptaron, el principal motivo fue que lo consideraron un tratamiento poco ortodoxo y dudaron de la utilidad terapéutica de las heces. El resto de los pacientes 77% (n=17) reconocieron que el trasplante de microbiota fecal es una alternativa de tratamiento, teniendo en consideración que puede lograr la curación de la enfermedad. Aceptaron la realización del procedimiento, principalmente los pacientes con evacuaciones diarreicas persistentes; esto es compatible con lo que otros autores como Jonathan S. Zipursky²⁵ han reportado, que los pacientes reconocen la inherente poco atractiva naturaleza del trasplante de microbiota fecal, pero no obstante están abiertos a considerarla como tratamiento alternativo para la infección por *C. difficile*, especialmente cuando es recomendado por médicos responsables de la atención.²⁶

Existe evidencia de la superioridad del trasplante de microbiota fecal comparado con la vancomicina oral;²³ sin embargo, estos estudios se han realizado en pacientes con infección recurrente por *C. difficile* y no se ha determinado su utilidad simultánea como primera línea de tratamiento. Este estudio piloto se efectuó en concomitancia con vancomicina y metronidazol para la erradicación de *C. difficile*, dejando ver que es probable que el tratamiento combinado con antibióticos y el trasplante de microbiota fecal como tratamiento de primera línea pueden tener mayores beneficios que ambos por separado.

No se pueden obtener conclusiones respecto del beneficio del trasplante de microbiota fecal *per se* mediante esta investigación y es necesario realizar estudios en donde no se utilicen antibióticos y en los que pueda utilizarse el trasplante de microbiota fecal como primera línea para poder determinar su verdadero valor terapéutico.

Un aspecto importante de mencionar es que no fue posible la identificación de la cepa de *C. difficile* responsable de los casos de colitis pseudomembranosa porque se tiene conocimiento internacional de la existencia de cepas hiepvirulentas,²⁷ que pueden hacer fracasar la terapia de erradicación, con mayor grado de patogenicidad, ocasionando mayor morbilidad y mortalidad.

Con base en los principios éticos básicos: justicia, beneficencia, no maleficencia y autonomía; basados en el precepto más antiguo de la Medicina *primum non nocere*, desarrollamos este estudio piloto con la finalidad de buscar el beneficio de los pacientes, favorecer el desarrollo de la ciencia y el entendimiento de esta patología, siempre teniendo en mente el bien común y siguiendo los lineamientos de las guías internacionales de buenas prácticas clínicas para realización de estudios en seres humanos.

CONCLUSIONES

El trasplante de microbiota fecal es un método seguro, factible y viable para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa ocasionada por *C. difficile*, que puede adaptarse mediante un sencillo protocolo de acuerdo con las características *sui generis* y los recursos de cada nosocomio. Es factible su uso junto con el tratamiento antibiótico de erradicación con vancomicina y metronidazol, acortando el número de días con diarrea y favoreciendo una mejoría temprana; sin embargo, se desconoce su verdadero valor como terapia única. Las ventajas, en general, y el acortamiento de los días de estancia hospitalaria repercuten directamente en el paciente, su familia y en las instituciones de salud, por lo que consideramos que el trasplante de microbiota fecal debe utilizarse como terapia de primera línea junto con el tratamiento antibiótico para la erradicación de *C. difficile*.

La instilación del trasplante de microbiota fecal mediante colonoscopia en una sola aplicación puede ser suficiente para obtener la curación de la enfermedad, principalmente utilizando la técnica de aplicación proximal a la válvula ileocecal para aprovechar el tránsito intestinal y hacer su distribución más uniforme, además de la aplicación directa en los sitios de mayor inflamación y con más pseudomembranas.

El conocimiento y la evidencia de la utilidad del trasplante de microbiota fecal, son base sólida para su aceptación por los pacientes e incluso por la comunidad médica.

La repercusión internacional del trasplante de microbiota fecal es notorio, con su muy bajo costo y sus grandes ventajas. Tenemos una herramienta que puede hacer mucho por los

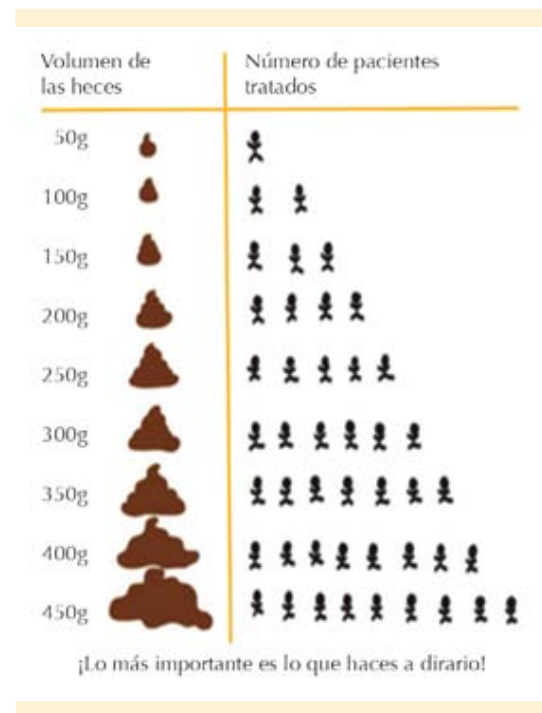


Figura 11. Imagen que ilustra las vidas que se pueden salvar con las donaciones.



pacientes y en la que todos podemos colaborar.²⁸ Figura 8

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Colon y Recto por la disposición para la realización de los procedimientos aún en los horarios más difíciles, gracias por el profesionalismo y entusiasmo.

Al servicio de Gastroenterología, pilar indispensable en la realización de este estudio y por todo el apoyo brindado.

Al Servicio de Medicina Interna por el indiscutible apoyo, comprensión y motivación para su realización.

REFERENCIAS

- 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.
- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372(16):1539-1548.
- Agito MD, Atreja A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C difficile* infection: ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013;80(2):101-108.
- 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;45:302-307.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008;6(11):e280.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1:56-66.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauver AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44(5):854-859.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-133.
- Antharam VC, Li EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. *J Clin Microbiol* 2013;51:2884-2892.
- Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC, Dutta A, et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013;8(11):e81330.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Fecal microbiota transplantation workgroup. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044-1049.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53: 994-1002.
- Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):79-84.
- Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: "first-line" treatment for severe *Clostridium difficile* infection? *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:655-657.
- Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile* associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:562-566.
- Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142(3):490-496.
- Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):500-508.
- Hamilton MJ, Weingarten AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:761-767.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1079-1087.
- Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):79-84.
- Salud, S. d. (2012). Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Diario Oficial, 4 de marzo del 2014.
- Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* — more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932-1940.
- 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):407-415.
- Kelly CP. Fecal Microbiota transplantation — an old therapy comes of age. *N Engl J Med*. 2013;368(5):474-475.

25. Patel NC, Griesbach CL, DiBaise JK, Orenstein R. Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection: Mayo Clinic in Arizona experience. *Mayo ClinProc.* 2013;88(8):799-805.
26. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitude toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1652-1658.
27. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005;173:1037-1042.
28. Online © 2015, (consultado 2015, Jul.30), Disponible en: http://www.sinembargo.mx/06-03-2015/1271912?fb_action_ids=905993796099057&fb_action_types=og.likes