



Universidad de Navarra

MEMORIA PRESENTADA PARA ASPIRAR AL TITULO DE GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TITULO DE LA MEMORIA:

Estudios de trasplante de microbiota fecal en síndrome metabólico, obesidad y diabetes, ¿dónde nos encontramos?

Firmado:

Irene Talavera Rodríguez

28/4/2020

Resumen

Fundamento: El trasplante de microbiota fecal (FMT) consiste en la transferencia de las heces de un donante sano a otro paciente con el objetivo de cambiar o restablecer la composición y función de su microbiota. Su única aplicación clínica actualmente aceptada es el tratamiento de infección recurrente por *Clostridium difficile*. No obstante, se está estudiando su empleo en enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, el autismo y las enfermedades metabólicas. En este último grupo encontramos el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2, tres enfermedades relacionadas entre sí y cada vez más prevalentes en nuestro tiempo. Las tres se caracterizan por cursar con una disbiosis de la microbiota intestinal y en este contexto surge la idea del empleo del FMT para su tratamiento.

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es conocer los estudios que se han realizado para evaluar el efecto del FMT con donantes humanos en síndrome metabólico, obesidad y diabetes.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática utilizando la base de datos PubMed, realizando tres búsquedas por términos MeSH relacionando “fecal microbiota transplantation” con “obesity”, “diabetes” y “metabolic syndrome” y aplicando las metodologías PRISMA y PICO para seleccionar los resultados de interés.

Resultados: Se han valorado siete artículos de intervención que evalúan el efecto del FMT con donantes humanos y receptores humanos o animales. Existen pocos resultados concluyentes sobre el efecto del FMT en la microbiota del receptor, debido a que los artículos son heterogéneos y valoran parámetros diferentes.

Conclusión: El FMT supone un avance en el conocimiento de la relación entre la microbiota y las enfermedades metabólicas y, conforme obtenemos más información de los estudios de intervención realizados, nos acercamos a la posibilidad de aplicar este procedimiento en el tratamiento de otras enfermedades además de la infección por *Clostridium difficile*.

Palabras clave: Diabetes, microbiota, obesidad, síndrome metabólico, trasplante de microbiota fecal.

Abstract

Background: The fecal microbiota transplantation (FMT) consists in the transfer of gastrointestinal microbiota from a healthy individual to another in order to change or restore the composition and function of the recipient's microbiota. Nowadays this method is only accepted as a therapeutic option for *Clostridium difficile* infection. However, there are many studies evaluating its applicability in other diseases such as inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, autism and metabolic disorders, like obesity, diabetes or metabolic syndrome.

In this project we are focusing on these three metabolic diseases, which incidence has increased rapidly worldwide. They are characterized by a dysbiosis of the intestinal microbiota and that is the reason why the idea of fecal microbiota transplantation as a possible therapeutic option arises.

The main objective of this project is to analyse the currently available studies that evaluate the effect of fecal microbiota transplantation, from humans to either humans or animals, in the physiopathology of obesity, diabetes and metabolic syndrome.

Methodology: A systematic review was carried out using the PubMed database with three independent searches using MeSH terms relating "fecal microbiota transplantation" and "obesity", "diabetes" and "metabolic syndrome". PRISMA and PICO methodologies were applied to select the studies of interest.

Results: Seven articles from intervention studies that evaluate FMT with human donors and human or animal recipients have been included in this systematic review. To date, there are few conclusive results due to the heterogeneity of the studies.

Conclusion: New studies on FMT represent an advance in the knowledge of the relationship between the microbiota and metabolic disorders. As we obtain more information regarding the applicability of this technique and its effect, we approach the possibility of applying it in the treatment of other diseases a part from infection by *Clostridium difficile*.

Keywords: Diabetes, fecal microbiota transplantation, metabolic syndrome, microbiota, obesity.

Índice

1. Introducción	4
Síndrome metabólico, diabetes y obesidad	4
Alteración de microbiota intestinal en estas enfermedades	5
Pertinencia del trasplante de microbiota fecal	7
Objetivo general y objetivos específicos.....	7
2. Metodología	8
Criterios de elegibilidad.....	8
Fuentes de información consultadas	8
Selección de artículos.....	9
Selección de información de los artículos seleccionados.....	9
3. Resultados	10
Resultados de la búsqueda	10
Características demográficas de los estudios.	11
Diseño de los estudios	11
Características del trasplante de microbiota fecal	14
Resultados principales	14
4. Discusión	19
5. Conclusión	23
6. Bibliografía	24

1. Introducción

Síndrome metabólico, diabetes y obesidad

En la actualidad, el síndrome metabólico supone un importante grupo de enfermedades y factores de riesgo que aumentan 1,5 – 2,5 veces el riesgo de mortalidad cardiovascular. Por ello, la prevención y la búsqueda de tratamientos eficaces es esencial y en este contexto surge el trasplante de microbiota fecal (FMT) como posible opción terapéutica y también como técnica para conocer la etiopatogenia de este conjunto de enfermedades, cada vez más prevalentes [1].

El síndrome metabólico engloba un conjunto de anomalías metabólicas y, aunque no existe aún consenso en su diagnóstico, los componentes principales que definen la presencia de este síndrome son la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la hipertensión y la resistencia o intolerancia a la insulina. Dado el aumento en la prevalencia de diabetes y obesidad, el síndrome metabólico cobra especial importancia por ser un precursor identificable y corregible de enfermedad cardiovascular y diabetes [2, 3]. La International Diabetes Federation (IDF) publicó en 2005 una guía con el objetivo de ofrecer una nueva definición de síndrome metabólico y una herramienta diagnóstica que sea capaz de satisfacer las necesidades a nivel clínico y de investigación [4].

La diabetes se define como un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizado por una hiperglicemia crónica consecuencia de defectos en la secreción de insulina y/o en la acción de la insulina [5-7]. La clasificación más común incluye la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y otros. En esta revisión nos centraremos en la diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 2 supone el 90-95% del total de personas diagnosticadas con diabetes. En España, de acuerdo con el estudio Di@bet.es [8, 9], que finalizó en 2010, el 13,8% de los mayores de edad presenta diabetes tipo 2, lo que equivale a 5,3 millones de personas. En el mundo, la cifra asciende a 382 millones de personas entre 20 y 79 años. Muchos de los pacientes que presentan este tipo de diabetes son obesos o presentan un porcentaje elevado de grasa corporal. Actualmente, el tratamiento se basa en la siguiente escala: en primer lugar, modificaciones en la dieta, control de peso e inclusión de hábitos de vida saludable y ejercicio; seguido de monoterapia con

antidiabéticos orales; combinación de antidiabéticos orales y por último, insulina y antidiabéticos orales [10].

La obesidad (y el sobrepeso) se define como exceso de tejido graso en el organismo, con un aumento en el tamaño y la cantidad de las células grasas. Es una enfermedad crónica y multifactorial, relacionada con factores sociales y económicos, hábitos alimentarios o sedentarismo. Como ya comentamos anteriormente, se asocia también al síndrome metabólico y la diabetes. La obesidad es enfermedad y a su vez, supone un factor de riesgo para las principales enfermedades no transmisibles de nuestro tiempo: cardiopatías y accidentes cerebrovasculares, diabetes, osteoartritis o cánceres como el de mama, colorectal, próstata e hígado [11,12].

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (2017), en España el 17,4% de la población adulta (mayores de 18 años) presenta obesidad y si se valora sobrepeso y obesidad de manera conjunta, la cifra asciende al 54,5% [13]. A nivel mundial, según datos de la OMS de 2016, alrededor del 13% de la población es obesa. Actualmente, su tratamiento depende de la causa, la gravedad y la presencia o no de comorbilidades. Puede incluir hábitos de vida saludable con dieta hipocalórica y ejercicio físico, modificaciones conductuales, tratamiento farmacológico o cirugías restrictivas y/o malabsortivas [14].

Alteración de microbiota intestinal en estas enfermedades

Se estima que en nuestro intestino habitan en torno a 10^{14} microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal desde que estamos en el útero materno y maduran en nuestros primeros años de vida. Numerosos estudios han evaluado el papel que juega este hábitat en nuestra salud y, sobre todo, el efecto que tienen alteraciones en la variedad, el equilibrio y la función del mismo en numerosas funciones metabólicas de nuestro organismo. A continuación, nos centraremos en la relación que se ha encontrado entre la disbiosis de la microbiota intestinal y el desarrollo de síndrome metabólico, obesidad y diabetes [15].

En la actualidad se desconoce mucho acerca de la relación que se establece entre el organismo y la microbiota intestinal, así como el mecanismo de acción por el que cambios en esta microbiota producen alteraciones metabólicas, posiblemente como consecuencia de la complejidad de esta

asociación [16]. Estudios han establecido que una alteración en la composición de la microbiota intestinal está relacionada con la obesidad por los siguientes mecanismos: aumento de acumulación de grasa corporal, efecto sobre la regulación del apetito y la saciedad, un mayor aprovechamiento de la energía ingerida y la estimulación de un estado de inflamación leve crónico [17]. Además, se ha visto cómo algunas bacterias pueden suprimir el factor adiposo inducido por ayuno (Fiaf), que es un inhibidor de la lipasa lipoproteica. Al suprimirse la actividad de Fiaf aumentaría la concentración de triglicéridos circulantes [18].

En relación a la diabetes tipo 2, estudios recientes han encontrado que la microbiota intestinal de estos pacientes tiende a presentar una alteración en su composición, con una menor proporción de bacterias productoras de butirato y un incremento de microorganismos patógenos. Estudios han tratado de evaluar qué microorganismos están más relacionados con el desarrollo de esta enfermedad y, en este contexto, encontramos una posible disminución de *Firmicutes*, *Clostridium* y *Roseburia* o un aumento de *Akkermansia* o *Lactobacillus*. Sin embargo, los resultados de estos estudios aún no son concluyentes y dependiendo del estudio se pueden encontrar resultados contradictorios [19]. La diabetes tipo 2 está también asociada a un estado crónico de inflamación de bajo grado, mediada por la estimulación de toll-like receptors (TLRs) por un aumento de lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram negativas intestinales, que generan una producción de citoquinas proinflamatorias [15].

Por otra parte, encontramos también el efecto protector de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como butirato o propionato, sobre el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina. El mecanismo de acción por el que estos SCFA actúan en el desarrollo de la diabetes tipo 2 aún está evaluándose, aunque su efecto puede estar mediado por su unión a receptores acoplados a proteína G, como GPR-41 y GPR-43. Esta interacción produciría un aumento en los niveles plasmáticos de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) y del péptido YY (PYY), que mejoran la homeostasis de la glucosa y reducirían el apetito [20].

Por último, se ha analizado el papel de los ácidos biliares en el control del metabolismo y su relación con bacterias que actúan produciendo ácidos

biliares secundarios mediante la acción de la enzima hidrolasa de sales biliares (BSH) [21].

Pertinencia del trasplante de microbiota fecal

El FMT consiste en la administración de materia fecal debidamente procesada de un donante sano con el objetivo de manipular la composición y función de la microbiota del paciente que la recibe. En la actualidad, la única indicación aceptada es su uso para el tratamiento de infecciones recurrentes de *Clostridium difficile* resistente a antibióticos (a partir del tercer episodio), y ha demostrado ser una alternativa muy eficaz, con una tasa de curación en torno al 90% tras un solo trasplante [22]. Con el creciente conocimiento de la microbiota intestinal, de su genoma y los mecanismos de acción por los que producen su efecto en el organismo, numerosos estudios valoran la aplicación de esta técnica en el tratamiento de enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, estreñimiento crónico, autismo, esclerosis múltiple y, en relación a este trabajo, síndrome metabólico, obesidad y diabetes [23].

Objetivo general y objetivos específicos

El objetivo general de este estudio es valorar la literatura actualmente disponible sobre el efecto del FMT en el síndrome metabólico, obesidad y diabetes, para conocer las características de los estudios realizados y los avances alcanzados hasta el momento.

Los objetivos específicos se centran en conocer los estudios que se han realizado utilizando como donante del FMT a humanos, evaluando las características de la población de cada estudio, las características del trasplante y los principales resultados obtenidos.

2. Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática basada en el método “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) [24]. Dada la limitación en el número de estudios sobre FMT en relación con diabetes, obesidad y síndrome metabólico, dos estudios fueron incluidos a posteriori en base a la bibliografía consultada conforme se realizaba esta revisión por la importancia de los mismos. Además, otro artículo fue añadido al consultar otras páginas de búsqueda.

Criterios de elegibilidad

Con el objetivo de evaluar los artículos encontrados, se aplicó el método PICO (población de estudio, intervención, diseño del estudio y resultados). De este modo, incluimos estudios cuya población de interés eran animales y humanos. La intervención a considerar es el FMT, incluyendo cualquiera de los métodos con los que puede realizarse el trasplante e incluyendo trasplantes autólogos y alogénicos. En relación al resultado incluido en nuestra revisión, como se avanzó en la introducción, se han valorado los estudios que trataran la obesidad, la diabetes y/o el síndrome metabólico. Por último, en relación al diseño, se incluyeron artículos de estudios de intervención.

Fuentes de información consultadas

La principal fuente de información consultada fue PubMed. La búsqueda se hizo mediante términos MeSH, de modo que se realizaron tres búsquedas independientes asociando “fecal microbiota transplantation” a: “diabetes”, “obesity” y “metabolic syndrome”. La búsqueda se realizó el 29 de diciembre de 2019. No se aplicó ninguna restricción por idioma o tipo de estudio o artículo, con el objetivo de obtener el mayor número de resultados relacionados posible. La búsqueda se repitió el 23 de marzo de 2020 para incluir artículos más recientes que pudiesen haber sido publicados en este periodo. Además, dos estudios fueron añadidos tras consultar la base de datos de ensayos clínicos de los National Institutes of Health (NIH) (clinicaltrials.gov).

Selección de artículos

En primer lugar, se hizo una revisión de los títulos y resúmenes de los artículos, de modo que aquellos que no estuvieran relacionados con el FMT y la diabetes, obesidad y/o síndrome metabólico, fueron descartados. También se descartaron los artículos duplicados.

En segundo lugar, se seleccionaron exclusivamente los artículos sobre estudios de intervención. El resto de artículos se tuvieron en cuenta para conocer el estado de arte del FMT en estas enfermedades y para revisar que los estudios de intervención citados en estos artículos y que sean de interés para este trabajo, hayan sido encontrados con los términos de búsqueda aplicados. Con esta revisión, dos artículos fueron añadidos.

Por último, se llevó a cabo la lectura de los artículos de estudios de intervención seleccionados, excluyendo aquellos en los que el donante del FMT no fuera humano y/o cuyo objetivo principal no fuera evaluar el efecto del FMT en estas patologías.

Selección de información de los artículos seleccionados

Dado el bajo número de artículos seleccionados y que en esta revisión se ha valorado el FMT en relación con tres patologías independientes, el contenido de estos artículos y las variables consideradas en cada caso es muy heterogéneo. En el apartado de resultados se expone la información recabada con diversas tablas que incluyen información sobre las características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio, el diseño de los estudios, características del trasplante y un resumen de los resultados obtenidos.

3. Resultados

Resultados de la búsqueda

La búsqueda inicial mediante términos MeSH dio como resultado ochenta y cuatro artículos. Se incluyeron también los dos artículos identificados por revisión bibliográfica y dos artículos identificados en clinicaltrials.gov. Tras eliminar los duplicados y aquellos artículos con acceso restringido y seleccionar únicamente los estudios de intervención, obtuvimos treinta y uno artículos. Una vez valorada la pertinencia de dichos artículos con el objeto principal de nuestra revisión, se seleccionaron siete artículos.

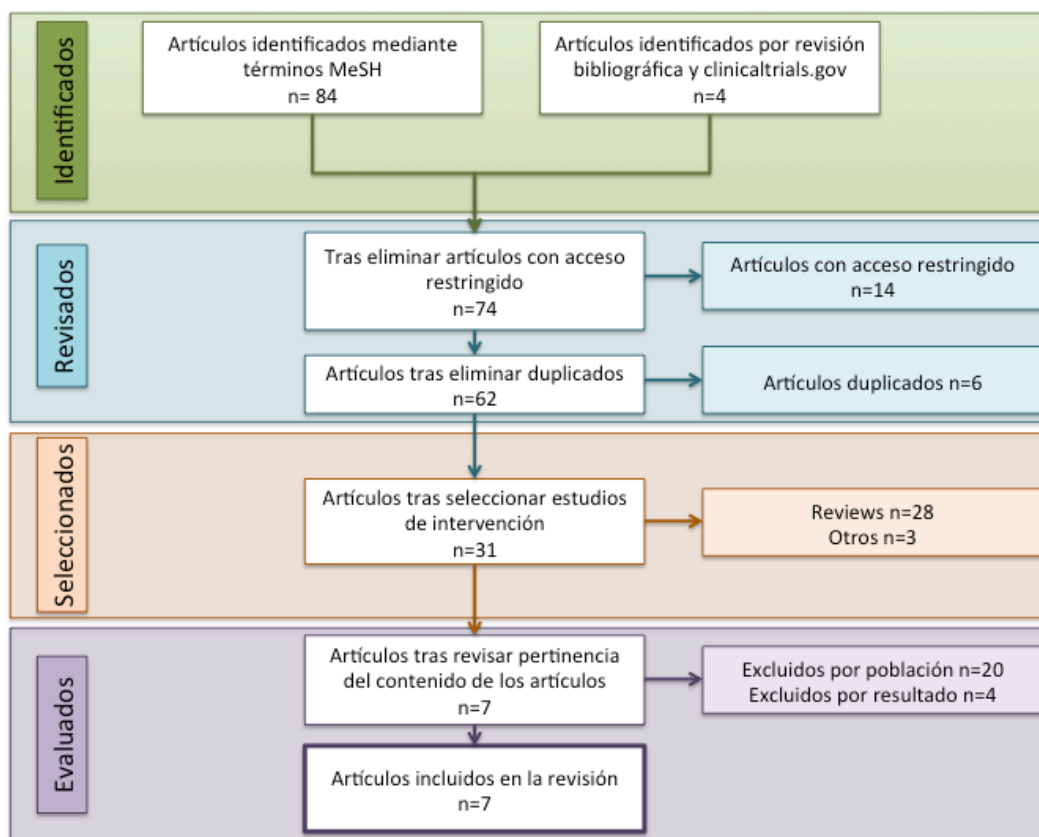


Figura 1: Diagrama de flujo de la información en las distintas fases de la revisión sistemática.

Se han incluido un total de siete artículos en esta revisión sistemática. Para valorar su contenido se han agrupado según el tipo de donante y receptor del FMT y así, encontramos dos tipos de estudio: FMT entre humanos (n= 4) [25-28] y FMT de humano a animales (n=3) [29-31]. Cabe destacar que los estudios de FMT entre humanos valoran principalmente la diabetes y los estudios de FMT de humanos a animales, principalmente la obesidad.

Características demográficas de los estudios.

Las características demográficas de los estudios incluidos en esta revisión se recogen en las Tabla 1A y 1B. En primer lugar, **Yu et al** [25] valora el FMT en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina leve o moderada, incluyendo a un 71% de mujeres. En segundo lugar, el artículo de **Cai et al** [26] trata de un caso aislado en el que se empleó el FMT como opción de tratamiento de la neuropatía diabética desarrollada por la paciente. Los estudios de **Kootte et al** [27] y **Vrieze et al** [28] tratan de dos ensayos del mismo grupo de investigación en el que se valora el efecto del trasplante en la composición de la microbiota fecal y duodenal, así como de los principales parámetros alterados en la diabetes. Ambos incluyeron en sus estudios a pacientes exclusivamente varones y con síndrome metabólico.

Por otro lado, los estudios que valoran el FMT de humanos a modelos animales (Tabla 1B) utilizan como criterios de inclusión de los donantes la presencia de obesidad (definida por valores de IMC). Los estudios de **Dugas et al** [29] y **Ridaura et al** [31] incluyen solo a donantes mujeres y en el caso de **Zhang et al** [30] se valoran muestras de niños y adolescentes. **Ridaura et al** [31] incluye en el artículo varios escenarios de investigación, por lo que en las tablas recogeremos la información más relacionada con esta revisión.

Diseño de los estudios

Las características del diseño de los estudios se recogen en las Tablas 2A y 2B. Los estudios que valoran FMT entre humanos presentan dos ramas de pacientes (excepto **Cai et al**): casos y controles. El grupo de casos recibe en todos los estudios trasplante alogénico y el grupo control recibe en los estudios de **Kootte et al** y **Vrieze et al** trasplante autólogo y en el estudio de **Yu et al** un placebo. El número de donantes en cada estudio varía (n= 4-9 donantes) y además, en el caso de **Yu et al** y **Kootte et al**, encontramos que las muestras de cada donante se utiliza para más de un paciente. El seguimiento es variado, de 6 a 18 semanas, y en ningún estudio se incluyen cambios en la dieta de los sujetos.

En la Tabla 2B se recogen las características del diseño de los estudios que valoran el FMT de humanos a animales. Todos los estudios emplean ratones macho de entre 5 y 8 semanas de edad y los agrupan también en dos

ramas que reciben trasplante alogénico: casos y controles. En este tipo de estudios los casos reciben FMT de los sujetos con obesidad y los controles FMT de los sujetos con IMC de normalidad. Además, en el caso de los estudios de **Dugas et al** y **Ridaura et al**, los ratones reciben un tipo de alimentación específica tras el trasplante. En este tipo de estudios el seguimiento es variado, aunque relativamente corto, desde 35 días hasta 52 días.

Tabla 1A: Características demográficas de los estudios de FMT entre humanos

Estudios Trasplante Humano – Humano							
Estudio	Año	País	Paciente (<i>recibe la muestra</i>)				Criterios de inclusión
			Especie	n	Edad (años)	Sexo (%M)	
Yu et al [25]	2020	EEUU	Humana	24	41	71	Pacientes con obesidad > 30 kg/m ² y resistencia a la insulina leve o moderada (HOMA-IR 2.0-8.0).
Cai et al [26]	2018	China	Humana	1	46	100	Diagnóstico de neuropatía diabética. Diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de 8 años de evolución.
Kootte et al [27]	2017	Países Bajos	Humana	38	54	0	Pacientes omnívoros con obesidad y síndrome metabólico y por lo demás, sanos.
Vrieze et al [28]	2012	Países Bajos	Humana	18	50	0	Pacientes con síndrome metabólico (IMC > 30 kg/m ² o circunferencia de cintura > 102 cm y glucosa plasmática en ayunas > 5.6 mmol/L).

- *EEUU*: Estados Unidos de América; *%M*: porcentaje de mujeres en el estudio; *IMC*: índice de masa corporal (peso en kg/altura en m²).

Tabla 1B: Características demográficas de los estudios de FMT de humanos a animales

Estudios Trasplante Humano – Animal							
Estudio	Año	País	Paciente (<i>dona la muestra</i>)				Criterios de inclusión
			Especie	n	Edad (años)	Sexo (%M)	
Dugas et al [29]	2018	EEUU	Humana	100	36	100	- 50 mujeres de Ghana (Normopeso n=29 y obesas n=21). - 50 mujeres de EEUU (Normopeso n=13 y obesas n=37).
Zhang et al [30]	2017	Dinamarca	Humana	32	11	44	- 16 niños y adolescentes con obesidad. - 16 niños y adolescentes con normopeso.
Ridaura et al [31]	2013	EEUU	Humana	8	32	100	- 4 parejas de hermanas gemelas, donde una de ellas presentara IMC >30 kg/m ² .

- *EEUU*: Estados Unidos de América; *%M*: porcentaje de mujeres en el estudio; *IMC*: índice de masa corporal (peso en kg/altura en m²).

Tabla 2A: Diseño de los estudios incluidos de FMT entre humanos

Estudios Trasplante Humano – Humano							
Estudio	Diseño	Donante				Seguimiento	Cambio de dieta
		n	Sexo (%M)	Características	Múltiple		
Yu et al [25]	<u>Casos:</u> Trasplante alogénico (n=12) <u>Controles:</u> Placebo (n=12)	4	75	Normopeso y metabólicamente sanos	4 donantes: 1-5 pacientes/donante	12 semanas	No
Cai et al [26]	<u>Caso:</u> Trasplante alogénico (n=1)	NA	NA	Desconocido	NA	3 meses	No
Kootte et al [27]	<u>Casos:</u> Trasplante alogénico (n=26) <u>Controles:</u> Trasplante autólogo (n=12)	11	NA	Normopeso y sin enfermedad	7 donantes: 2-5 pacientes/donante 4 donantes: 1 paciente/donante	18 semanas	No
Vrieze et al [28]	<u>Casos:</u> Trasplante alogénico (n=9) <u>Controles:</u> Trasplante autólogo (n= 9)	9	NA	Normopeso (IMC <23 kg/m ²)	No	6 semanas	No

- %M: porcentaje de mujeres en el estudio; NA: No aplicable, no se ha especificado en el artículo; IMC: índice de masa corporal (peso en kg/altura en m²).

Tabla 2B: Diseño de los estudios incluidos de FMT de humanos a animales

Estudios Trasplante Humano – Animal							
Estudio	Diseño	Recibe el trasplante				Seguimiento	Dieta
		Especie	n	Edad	Sexo		
Dugas et al [29]	<u>Casos:</u> 4 ratones: FMT de 1 paciente con IMC de obesidad (EEUU). 4 ratones: FMT de 1 paciente con IMC de obesidad (Ghana). <u>Controles:</u> 4 ratones: FMT de 1 paciente con IMC de normopeso (EEUU). 4 ratones: FMT de 1 paciente con IMC de normopeso (Ghana).	Ratones C57BL/6J libres de gérmenes	16	8 semanas	Macho	6 semanas	HFD
Zhang et al [30]	<u>Casos:</u> 32 ratones: FMT de los pacientes con IMC de obesidad. <u>Controles:</u> 32 ratones: FMT de los pacientes con IMC de normopeso.	Ratones Swiss Webster libres de gérmenes	64	5-6 semanas	Macho	51-52 días	Pienso estándar
Ridaura et al [31]	<u>Casos:</u> 12-80 ratones: FMT de gemelas con IMC de obesidad. <u>Controles:</u> 12-80: recibieron FMT de gemelas con IMC de normopeso.	Ratones C57BL/6J	24-160	8 semanas	Macho	35 días	LF/HPP

- NA: No aplicable, no se ha especificado en el artículo; IMC: índice de masa corporal (peso en kg/altura en m²); EEUU: Estados Unidos de América; HFD: dieta rica en grasa (obesogénica); LF/HPP: Dieta baja en grasa y rica en polisacáridos de plantas.

Características del trasplante de microbiota fecal

La información se recoge en la Tabla 3. Los estudios que valoran FMT entre humanos han empleado técnicas diferentes para la preparación de la muestra y solo en el caso de **Cai et al** se ha especificado la cantidad de materia fecal trasplantada. También en el estudio de **Cai et al**, así como en un subgrupo de casos del estudio de **Kootte et al**, se realizaron dos FMT a cada paciente, mientras que en el estudio de **Yu et al** se repitió siete veces y en el estudio de **Vrieze et al** se realizó un único trasplante. En relación a la ruta de administración, **Yu et al** empleó cápsulas orales, mientras que **Kootte et al** y **Vrieze et al** utilizan infusión por sonda nasoduodenal y **Cai et al**, infusión por endoscopia hasta íleon terminal.

En el caso de **Cai et al**, la paciente refirió como efectos adversos: náuseas, vómitos y diarreas que persistieron unos días. En los estudios de **Yu et al** y **Kootte et al** no se declaran efectos adversos graves, mientras que en el de **Vrieze et al** no se incluye referencia a los efectos adversos.

Todos los estudios de FMT de humanos a animal emplearon la infusión oral como ruta de administración en volúmenes de 50-250 μ L. El estudio de **Dugas et al** realizó el trasplante siete veces, mientras que **Zhang et al** y **Ridaura et al**, una sola vez. En ningún estudio se ha indicado el tiempo de infusión.

Resultados principales

Como se mencionó anteriormente, los artículos incluidos en esta revisión son muy heterogéneos y cada estudio valora parámetros diferentes que se recogen en las Tablas 4A y 4B.

En el estudio de **Yu et al**, se observó una ligera mejora (significativa) en valores de hemoglobina glicosidada (HbA1c) y proteína C reactiva y se demostró que la microbiota de los pacientes que recibían el trasplante se asemejaba a la de sus donantes. Sin embargo, no hubo cambios en la sensibilidad a la insulina de los pacientes ni en otros parámetros como el peso o la composición corporal. **Cai et al** analiza muestras de sangre valorando parámetros del metabolismo de la glucosa y composición corporal, e incluye otras pruebas específicas para valorar el efecto del FMT en el control del dolor neuropático. En este estudio se observa una mejora del control del dolor y mejora del perfil glucémico y lipídico. La paciente no vuelve a necesitar

medicación para el dolor y se logra una reducción en la dosis de la medicación para la diabetes. Los estudios de **Kootte et al** y **Vrieze et al** logran una mejora en la sensibilidad periférica a la insulina y cambios en la composición de la microbiota tanto intestinal como fecal.

En los estudios que valoran el FMT a animales se observa un mayor aumento de peso y de tejido graso en el grupo de ratones que recibe el trasplante de los sujetos con obesidad, aunque en el estudio de **Zhang et al** ninguno de los ratones desarrolló obesidad. En relación a los cambios en la microbiota y sus metabolitos, la diversidad α permaneció relativamente constante y en los estudios de **Zhang et al** y **Ridaura et al** se observó correlación entre la presencia de determinadas bacterias y algunos parámetros como el peso corporal, niveles de SCFA y aminoácidos de cadena ramificada (BCAA).

El estudio de **Zhang et al** resalta que el grado de implantación de la microbiota humana en los ratones fue del 60% y que, pese a haber tomado las medidas de precaución estándar en este tipo de estudios, se produjo una contaminación entre jaulas, seguramente durante la manipulación de los animales. Destaca además que el mayor grado de similitud no se alcanzó hasta el día 28 tras el FMT, mientras que en el estudio de **Yu et al** destacan que la tendencia de cambio de la microbiota del receptor hacia una microbiota más similar a la del donante, se estabiliza a las 3 semanas.

Tabla 3: Características del tipo de trasplante de microbiota fecal

Estudios Trasplante Humano – Humano							
Estudio	Ruta administración	Preparación de muestra	Cantidad infundida	Tiempo de recolección a trasplante	Repeticiones	Tiempo de infusión	EA
Yu et al [25]	Cápsulas orales	Se mezcló la muestra con solución salina y se tamizó. Se centrifugó y resuspendió en solución salina (1:10) y glicerol 10%. Se pipetearon 650 µL de la mezcla en cápsulas tamaño 0 que fueron introducidas en cápsulas tamaño 00. Se conservaron a -80°C.	NA	1-2 horas desde comienzo de descongelación	7	-	No se han declarado EA graves.
Cai et al [26]	Endoscopia a íleon terminal	Se mezcló la muestra con solución salina (500–1000 mL de 0,9% NaCl). Se filtró 4 veces, se centrifugó durante 3 minutos (1200g) y se descartó el sobrenadante. Lavado de la muestra con 50 ml de salino estéril y centrifugado. Se repitió el lavado y centrifugado 3-5 veces. Se diluyó la muestra final con 1,5 veces de solución salina (0,9N) [32, 33].	~ 60 mL de materia fecal	< 1 hora desde el proceso de purificación	2	NA	Náuseas, vómitos y diarrea que duraron unos días tras el trasplante.
Kootte et al [27]	Nasoduodenal	Tras la deposición, la muestra se cubrió con agua salina (500 ml de 0,9% NaCl), fue transferida a un mezclador y mezclada por 10 minutos. Se filtró dos veces a través de un tamiz metálico.	NA	< 6 horas	1 2	NA	No se han declarado EA graves.
Vrieze et al [28]	Nasoduodenal	Tras la deposición, la muestra se cubre de agua salina (500 ml de 0,9% NaCl), es transferida a un mezclador y mezclada por 10 minutos. Se filtró dos veces a través de un tamiz metálico.	NA	< 6 horas	1	30 min	NA
Estudios Trasplante Humano – Humano							
Estudio	Ruta de administración	Preparación de muestra	Cantidad infundida	Tiempo de recolección a trasplante	Repeticiones	Tiempo de infusión	Efectos adversos
Dugas et al [29]	Infusión oral	Se seleccionó una muestra de cada uno de los grupos que presentara la media de concentración SCFA de su grupo. Las muestras se pesaron y reconstituyeron con solución salina estéril (0,1 g/ml).	NA	NA	7	NA	NA
Zhang et al [30]	Infusión oral	Se descongelaron las muestras a 4°C y se transfirieron a una cámara anaeróbica. Se mezcló 1 ml de cada muestra con 4 ml de solución salina fría prerreducida. Se mezcló por 3 minutos y centrifugó por 3 minutos a 4°C (200 g). Se recogió el sobrenadante	NA	3 horas desde la preparación de la muestra	1	NA	NA
Ridaura et al [31]	Infusión oral	Las muestras se homogenizaron en mortero sumergido en nitrógeno líquido. Se disolvieron 500 mg en 5 mL de PBS reducido en una cámara anaeróbica y se mezcló a Tª ambiente por 5 minutos, recogiendo sobrenadante.	NA	NA	1	NA	NA

- NA: No aplicable, no se ha especificado en el artículo; NaCl: Cloruro sódico; EA: efectos adversos; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; PBS: tampón fosfato salino.

Tabla 4A: Resultados principales y otros resultados obtenidos en los estudios de trasplante humano-humano

Estudios Trasplante Humano – Humano		
Estudio	Resultado principal	Otros resultados
Yu et al [25]	<p><u>Sensibilidad a la insulina:</u> -A las 6 semanas, no se observó mejora significativa entre casos y controles.</p> <p><u>Otros parámetros metabólicos:</u> Hubo una ligera mejora (significativa) en: - ↓ HbA1c. - ↑ Proteína C reactiva.</p> <p><u>Microbiota:</u> - Se altera la composición de la microbiota intestinal de los casos hacia una composición más similar a la de los donantes. El cambio se estabiliza a partir de la 3º semana. - No se observó correlación entre cambios en la microbiota y cambios en parámetros metabólicos.</p>	<p>- No se observa mejora en otros parámetros metabólicos: - HOMA-IR - Masa grasa ni peso corporal - Perfil lipídico en ayunas</p> <p>- Los casos con menor diversidad de microbiota al inicio del estudio, parecen mostrar un mayor mejoría en parámetros metabólicos.</p>
Cai et al [26]	<p><u>Dolor neuropático:</u> - Mejora de la velocidad de conducción motora en nervio tibial. - ↓ puntuación en escala VAS desciende de 7,2 a 2,5.</p> <p><u>Diabetes:</u> - Reducción de la dosis de medicación antidiabética (de 36 UI/día a 24 UI/día) con un buen control de las glucemias. - ↓ niveles de HbA1c y glucosa en ayunas y postprandial. - ↑ niveles de péptido C en ayunas y postprandial.</p>	<p>- Mejora perfil lipídico y control de la presión sanguínea. - Pérdida de peso, manteniendo un IMC de normopeso. - Se observa una mejora progresiva del primer al segundo trasplante.</p>
Kootte et al [27]	<p><u>A las 6 semanas (diabetes):</u> - ↑ sensibilidad periférica a la insulina. - ↓ HbA1c. - Sin cambios en: glucosa plasmática ni en niveles de hormonas GLP-1, GIP, PYY.</p> <p><u>Microbiota y metabolitos:</u> - ↑ concentración de colato en heces. - Cambio en composición de microbiota intestinal y fecal. - ↑ niveles de acetato en heces.</p>	<p>- ↑ niveles postprandiales de TG en plasma.</p> <p>A las 18 semanas no se mantenían los cambios vistos hasta la semana 6.</p>
Vrieze et al [28]	<p><u>Diabetes:</u> - ↑ sensibilidad a la insulina periférica y tendencia a la mejora en la sensibilidad hepática.</p> <p><u>Microbiota y metabolitos:</u> - ↓ SCFA en heces. - Fecal: Pacientes con obesidad: ↓ diversidad y ↓ <i>Clostridium</i> cluster XIVa y ↑ <i>Bacteroidetes</i> - Duodenal: ↑ variedad microbiota y aumentó la concentración de 16 grupos de bacterias (incluye grupos relacionados con la producción de butirato).</p>	<p>- No hay cambios en el peso, la presión sanguínea o parámetros del metabolismo lipídico.</p>

-VAS: escala visual análoga; UI: unidades internacionales; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glicosidada; GLP-1: glucagon-like peptide 1; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; PYY: péptido YY; TG: triglicéridos; SCFA: ácidos grasos de cadena corta.

Tabla 4B: Resultados principales y secundarios obtenidos en los estudios de trasplante humano-animal

Estudios Trasplante Humano – Animal		
Estudio	Resultado principal	Otros resultados
Dugas et al [29] 2018	<p><u>Obesidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Menor obesidad en los controles que recibieron FMT de mujeres de Ghana. <p><u>Microbiota y metabolitos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin diferencias en concentración SCFA. - Diversidad α y β no eran diferentes entre grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - \uparrow niveles de insulina en ayunas y resistencia a la insulina en casos que reciben FMT de mujeres de EEUU con obesidad. - \downarrow niveles de insulina en los ratones que recibieron FMT de mujeres de Ghana (casos y controles). - \downarrow ácidos grasos libres en el grupo de los controles (de Ghana y EEUU).
Zhang et al [30] 2017	<p><u>Obesidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ninguno de los ratones desarrolló obesidad. - \uparrow de peso mayor en los casos y \uparrow de porcentaje de grasa corporal. <p><u>Microbiota y metabolitos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fecal: sin diferencias significativa. - Íleon y ciego: con diferencias significativas. - Diversidad α similar entre casos y controles. - Correlación negativa entre <i>Anerostipes</i>, <i>Pseudoramibacter</i> y <i>Klebsiella</i> en íleon y el peso de los ratones. 	<ul style="list-style-type: none"> - El 60% de la microbiota humana se estableció en los ratones. El mayor grado de similitud con la microbiota humana no se alcanzó hasta el día 28 tras el FMT. - Hubo contaminación entre jaulas.
Ridaura et al [31] 2013	<p><u>Obesidad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - \uparrow aumento de adiposidad en los ratones que recibieron FMT de gemelas obesas. - \downarrow aumento de adiposidad en ratones que recibieron FMT de gemelas obesas y convivían con ratones que recibieron FMT de gemelas con normopeso. <p><u>Microbiota y metabolitos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor transmisión de microbiota de ratones que recibieron FMT de gemelas con normopeso a ratones que recibieron FMT de gemelas con obesidad. - Bacteroidetes fue el principal grupo invasor. - Correlación positiva entre <i>Clostridium hatheway</i> y niveles de BCAA y sus metabolitos. - Correlación positiva entre Bacteroidetes y niveles de SCFA (acetato, propionato y butirato). - \downarrow presencia de BCAA en ratones que recibieron FMT de gemelas con normopeso o que convivieron con estos. - \downarrow concentración de ácidos biliares en ratones que recibieron FMT de gemelas con obesidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - \downarrow mono- y disacáridos, BCAA y aminoácidos aromáticos en el ciego de los ratones obesos que convivían un ratón normopeso.

- FMT: trasplante de microbiota fecal; SCFA: ácidos grasos de cadena corta; EEUU: Estados Unidos; BCAA: aminoácidos de cadena ramificada.

4. Discusión

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática suponen un avance para conocer el papel de la microbiota en el desarrollo del síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes y para el desarrollo de nuevas terapias para estas enfermedades. Sin embargo, es aún un método con limitaciones y presenta aspectos que todavía no han sido evaluados. Por lo tanto, son varias las cuestiones a comentar en este apartado de discusión.

En primer lugar, en relación a las características demográficas, cabe destacar que, en todos los estudios incluidos en esta revisión (excepto **Cai et al**), los criterios de inclusión de los donantes incluyen la presencia de obesidad y/o síndrome metabólico, pese a que en los estudios de FMT entre humanos se valoran, como resultado principal, cambios en el metabolismo de la glucosa. Así, los donantes evaluados se caracterizan por presentar una alteración metabólica compleja.

Los estudios que evalúan el FMT entre humanos se caracterizan por tener muestras pequeñas y, en el caso de **Kootte et al** y **Vrieze et al**, incluyen exclusivamente a donantes varones. Sin embargo, en el caso de los estudios que valoran FMT de humanos a animales se prefiere a mujeres como donantes. Además, los animales seleccionados para recibir el trasplante son machos, pues las hembras han mostrado ser más resistentes a las alteraciones metabólicas [29].

De acuerdo a las guías británicas de 2018 [34], el rango de edad del donante es amplio, de 18 a 60 años. En los estudios de FMT entre humanos solo se especifica la edad de los donantes en el estudio de **Yu et al** (media: 25 años) donde además, la muestra del donante más joven (18 años) es la que logra los mejores resultados en varios pacientes. Sin embargo, variables distintas a la edad pueden estar afectando a este resultado como, por ejemplo, la dieta, que es una variable diferencial entre los donantes de este estudio. En este contexto puede surgir la idea del efecto conocido como “súper donante”, que aparece por primera vez en un ensayo de investigación sobre FMT en colitis ulcerosa publicado en 2015 [42]. Estudios han establecido una relación positiva entre la diversidad de microbiota intestinal y el éxito del trasplante entendido tanto como un mayor grado de similitud entre la microbiota intestinal del donante y el receptor, así como una mejora clínica del paciente [41]. Sin

embargo, aún se necesita una mejor caracterización del donante (y de posibles “súper donantes”) para tratar de superar la variabilidad en la respuesta de los pacientes.

En segundo lugar, en relación al diseño de los estudios, se observa una de las principales limitaciones de las investigaciones realizadas hasta el momento: la ausencia de seguimiento a largo plazo. En el caso de **Zhang et al**, se plantea un seguimiento de dos años de la paciente, pero los resultados aún no han sido publicados. Se debe tener en cuenta que este estudio es un reporte de caso en el que no se han evaluado los posibles cambios en la microbiota experimentados por la paciente tras el trasplante.

Por otro lado, se observan dos tipos de controles en los estudios de FMT entre humanos: los que reciben trasplante autólogo y aquellos que reciben cápsulas con placebo, como en el estudio de **Yu et al**. A este respecto, otro estudio sobre FMT en pacientes con colitis ulcerosa [43] muestra que incluso los trasplantes autólogos producen cambios en la microbiota intestinal tras el trasplante, derivados seguramente de la manipulación de las heces y de la preparación del paciente antes del trasplante (irrigación intestinal o tratamiento antibiótico). Por lo tanto, se debe tratar de establecer un método universal que nos permita evaluar mejor la eficacia del FMT, minimizando el efecto de otras variables como las mencionadas anteriormente.

Teniendo en cuenta esta sensibilidad de la microbiota a factores externos, los estudios de FMT entre humanos no incluyen modificaciones en la dieta de los pacientes que reciben el trasplante, aunque este aspecto es considerado una limitación para los autores de los artículos [27]. No obstante, en el caso de FMT de humanos a animales, sí incluyen modificaciones en la dieta y así, nos encontramos con los tres escenarios posibles: los ratones reciben una dieta obesogénica (**Dugas et al**), una dieta normal (**Zhang et al**) o una dieta “protectora” (**Ridaura et al**). Datos aportados en un estudio de 2017 [39] sugieren que la dieta que reciben los ratones afecta a la eficacia del trasplante, entendida como un mayor grado de similitud entre la microbiota intestinal del donante y el receptor de la muestra.

En tercer lugar, con referencia a las características del FMT, en el año 2016 se publicó un documento de consenso europeo [40], consecuencia de la relativa escasa práctica clínica en este método, que trató de unificar la

evidencia disponible sobre FMT. Incluye recomendaciones sobre la selección de donantes, preparación de la muestra fecal, preparación del paciente antes del trasplante y evidencia acerca de las posibles rutas de administración y monitorización de efectos adversos y resultados. Sin embargo, muchas de estas recomendaciones se basan en una evidencia baja o moderada y se fundamentan principalmente en la práctica clínica de infección por *Clostridium difficile*.

En la actualidad, las técnicas empleadas para realizar el FMT son variadas y no hay unanimidad en el método óptimo. En primer lugar, según el modo de preparación de la muestra, encontramos “Rough Filtration”, “Filtration plus Centrifugation” y “Microfiltration plus Centrifugation” [35], y en este último grupo es donde encontramos el método empleado por **Cai et al** [32-33]. Dicho método pretende minimizar el tiempo de procesamiento de la muestra para mejorar la preservación de las bacterias fecales. Estos sistemas de purificación han demostrado reducir los efectos adversos, sin afectar a la eficacia en Enfermedad de Crohn [36]. Además, las muestras de heces congeladas, empleadas en el estudio de **Zhang et al** y **Cai et al** han demostrado la misma eficacia que las muestras de heces frescas [36]. En relación a la vía de administración, encontramos cápsulas orales, esofagogastroduodenoscopia (EGD), sonda nasogástrica, nasoyeyunal o nasoduodenal, así como, por vía gastrointestinal baja, mediante colonoscopia o enema [37]. El artículo más reciente (**Yu et al**) emplea cápsulas orales, que han demostrado la misma eficacia y se consideran una opción menos invasiva y más aceptada por el paciente. Sin embargo, es un método más caro y, en este caso concreto, cada trasplante supuso la toma de 15 cápsulas y el trasplante se repitió un total de siete veces. Dado que los métodos han mostrado la misma eficacia, se debe optar por elegir aquella más cómoda y segura para el paciente.

En cuanto a la cantidad de materia fecal (no indicada en los estudios evaluados, excepto en **Cai et al**), se han observado mejores resultados a mayor volumen de materia fecal trasplantada en pacientes con infección por *Clostridium difficile* [37], pudiendo no ser eficaces trasplantes con menos de 50 g. Una vez obtenida la muestra (o descongelada) la infusión debe realizarse en menos de 6 horas y los estudios evaluados en esta revisión cumplen esta condición.

Otro aspecto a resaltar acerca de las características del trasplante es la decisión de realizar un único trasplante o múltiples. Estudios realizados en pacientes inmunocomprometidos con infección por *Clostridium difficile* muestran una mayor eficacia en los FMT múltiples [38]. **Kootte et al** realiza en un subgrupo de los casos dos trasplantes, sin embargo, en los resultados solo muestra la diferencia observada entre ambos grupos en el cambio en la sensibilidad a la insulina (hepática y periférica), que no es significativa.

En cuarto lugar, cabe resaltar, que no solo encontramos poca uniformidad en el diseño de los estudios y el método empleado para el FMT, sino que, como se refleja en las Tablas 4A y 4B, los estudios valoran parámetros diferentes y, en ocasiones, también obtienen resultados contradictorios. Por ejemplo, el estudio de **Kootte et al**, es el que mayor seguimiento presenta (18 semanas), pero los resultados positivos observados en la semana 6 no se mantienen al final del estudio y **Yu et al**, que basa su estudio en estos resultados, no logra una mejora significativa en la sensibilidad periférica a la insulina.

El FMT se sigue investigando y pese a que en la actualidad existen pocos ensayos clínicos que lo valoren en estas enfermedades metabólicas, al consultar la base de datos de ensayos clínicos de los NIH (clinicaltrials.gov), encontramos que hay 11 ensayos abiertos relacionados con el FMT y el síndrome metabólico, la obesidad y/o la diabetes, por lo que podremos disponer de más información.

Por último, es importante no olvidar que el FMT presenta una serie de implicaciones éticas y legales. Entre los aspectos éticos encontramos: el consentimiento informado y la vulnerabilidad de los pacientes, la complejidad de definir el concepto de donante “sano y adecuado”, la seguridad del método y los posibles riesgos, además de implicaciones de salud pública y las de una posible comercialización de las muestras como tratamiento [35]. Una publicación reciente muestra la dificultad de encontrar donantes adecuados (en el estudio sólo un 2% de los posibles donantes evaluados lo era) y establece la importancia de un screening riguroso [44], como se observa también en una comunicación reciente de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU, que informa de nuevos requerimientos en el proceso de selección de donantes para evaluar el riesgo de transmisión de organismos multirresistentes [45].

5. Conclusión

Las siguientes conclusiones pueden extraerse tras la realización de esta revisión:

1. Existen pocos resultados concluyentes sobre el efecto del FMT en la microbiota o sus principales metabolitos y las consecuencias que este efecto tiene en las enfermedades valoradas.
2. Los estudios que valoran el FMT entre humanos evalúan principalmente la diabetes y no la obesidad o síndrome metabólico. Además, no se ha logrado que el efecto positivo del FMT permanezca más allá de las 18 semanas.
3. Los estudios de FMT de humano a animal, valoran su efecto principalmente en la obesidad y aportan más datos sobre cambios en la microbiota y sus metabolitos.
4. Las tres vías empleadas para realizar el trasplante (cápsulas, infusión oral y sonda a intestino medio o bajo) son capaces de producir cambios en la composición de la microbiota intestinal y fecal.
5. Cada vez existe más consenso sobre las técnicas aplicables al realizar el FMT y estas son más seguras y eficaces en la conservación de la microbiota fecal. Sin embargo, no existe un consenso internacional sobre la metodología a aplicar o los límites de la aplicación de esta técnica en el ámbito clínico.
6. El FMT supone un importante avance en el conocimiento de la relación entre la microbiota y las enfermedades metabólicas y, conforme obtenemos más información de los estudios de intervención realizados, nos acercamos a la posibilidad de aplicar este procedimiento en el tratamiento de otras enfermedades además de la infección por *Clostridium difficile*.

6. Bibliografía

- [1] Lehnert H, Sieber CC. Metabolic Diseases. *Der Internist* 2019;60:113-114.
- [2] Ascaso J, González-Santos P, Hernández Mijares A, et al. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clínica e investigación en arteriosclerosis* 2006;18(6):244-260.
- [3] Saboya P, Bodanese L, Zimmermann P, et al. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016; 24:e2848.
- [4] The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2006.
- [5] Kharroubi AT, Darwsih HM, Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes* 2015; 6(6):850-867.
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):S81-S90.
- [7] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(1):S62-S69.
- [8] Fundación para la diabetes. La diabetes en España [Internet]. Consultado 11 febrero 2020. Disponible en: <https://www.fundaciondiabetes.org/prensa/297/la-diabetes-en-espana>
- [9] Sorigues F, Valdes S, Rojo G. El Estudios di@bet.es, ¿y ahora qué? *Avances en Diabetología* 2012;28(2):35-37.
- [10] Carretero M. Tratamiento de la Diabetes tipo 2. *Offarm* 2002;21(1):127-130.
- [11] National Heart, Lung and Blood Institute. Sobrepeso y obesidad [Internet]. Consultado: 11 febrero 2020. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/sobrepeso-y-obesidad>
- [12] Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Consultado 11 febrero 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [13] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota técnica: Encuesta Nacional de Salud. España 2017 [Internet]. Consultado 11 febrero 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
- [14] Rodrigo-Cano S, Soriano del Castillo JM, Merino-Torres JF. Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutr clín hosp* 2017;37(4):87-92.
- [15] Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarikis S. Microbiome and Diabetes: Where are we now? *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146: 111-118.
- [16] Bouter KE, van Raalter DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. *Gastroenterology* 2017;152:1671-1678.
- [17] Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *Hormones* 2017;16(3):223-234.
- [18] Ruíz Álvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 2010;29(3)364-397
- [19] He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutrition Research* 2015;35:361-367.
- [20] Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:189–96.
- [21] Joyce SA, MacSharry J, Casey PG, et al. Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:7421–6.
- [22] Rodríguez de Santiago E, García García de Paredes A, Ferre Aracil C, et al. Trasplante de microbiota fecal: indicaciones, metodología y perspectivas futuras. *Rev Argent Coloproct* 2015;26(4):225-234.
- [23] García García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, et al. Trasplante de microbiota fecal. *Progresos en gastroenterología* 2015;38(3):124-134.
- [24] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6: e1000097.

- [25] Yu EW, Gao L, Statska P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med* 2020;17(3):e1003051.
- [26] Cai T, Ye X, Yong H, et al. Fecal microbiota transplantation relieve painful diabetic neuropathy. *Medicine* 2018;97:50(e13543)
- [27] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metabolism* 2017;26:611-619.
- [28] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donor decreases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-916.
- [29] Dugas LR, Peñalver Bernabé B, Priyadarshini M, et al. Decreased microbial co-occurrence network stability and SCFA receptor level correlates with obesity in Africa-origin women. *Sci Rep* 2018;8:17135.
- [30] Zhang L, Bahl MI, Roager HR, et al. Environmental spread of microbes impacts the development of metabolic phenotypes in mice transplanted with microbial communities from humans. *ISME J* 2017;11(3):676-690.
- [31] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214.
- [32] Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(1):51-8.
- [33] Cui B, Li Pn, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Tranl Med* 2015;13:298.
- [34] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018; 67:1920-1941.
- [35] Zhang F, Zhang T, Zhu H, Borody TJ. Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues. *Current Opinion in Pharmacology* 2019; 49:11-16.
- [36] Wang H, Cui B, Li Q, et al. The safety of fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: findings from a long-term study. *Avd Ther* 2018; 35(11):1935-1944.
- [37] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update. *J Formos Med Assoc* 2019;118(1):S23-S31.
- [38] Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, et al. A systematic review of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients.
- [39] Lundberg R, Moreno-Indias I, Krych L, et al. Diet alters fecal microbiota transplantation efficiency in germ-free mice. *Taconic*.
- [40] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66(4):569-580.
- [41] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation. *Fron Cell Infect Microbiol* 2019; 9:2.
- [42] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149(1):102-109.e6.
- [43] Fairhurst NG, Travis SPL. Why is so difficult to evaluate faecal microbiota transplantation as a treatment for ulcerative colitis? *Intest res* 2018; 16(2):209-215.
- [44] Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation. *N Engl J Med* 2019;382:2070-2072.
- [45] FDA. Information on additional safety protections for use of FMT. EEUU 18 junio 2020 [Internet]. Consultado 26 abril 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics>