

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



***“TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL COMO ESTRATEGIA
TERAPÉUTICA EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA”***

Por

DRA. GIOVANNA YAZMÍN ARTEAGA MÜLLER

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

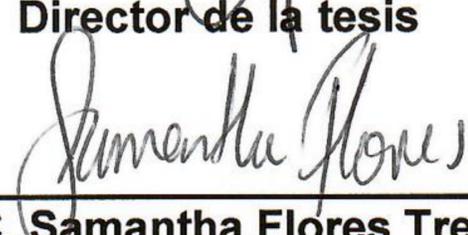
DOCTORADO EN MEDICINA

FEBRERO 2025

Aprobación de la tesis:



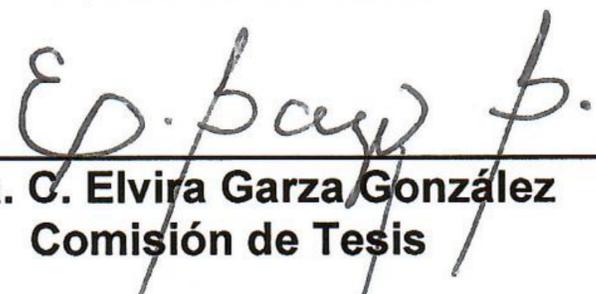
Dr. med. Adrián Camacho Ortiz
Director de la tesis



Dra. C. Samantha Flores Treviño
Co-director



Dra. C. Paola Bocanegra Ibarias
Comisión de Tesis



Dra. C. Elvira Garza González
Comisión de Tesis



Dr. med. Ramiro Flores Ramírez
Comisión de Tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicada con todo el amor para mi padre José Manuel Arteaga Reyes, con el que solo pase 13 años de mi vida, suficientes para enseñarme que no hay imposibles, que no hay límites y que trabajando siempre puedes lograr lo que te propongas, Gracias por ser mi ángel, mi protector y por enseñarme que la humildad es una gran virtud. Sigue desde el cielo siendo mi guía para contribuir en la ciencia y en la salud de los pacientes. Te amo papá.

A mi madre Gloria Martha Müller viuda de Arteaga de 81 años, gracias por darme la vida, toda mi admiración por tu fortaleza para lograr levantarte siempre, vivo agradecida por la motivación y el ejemplo de trabajo duro todos los días, mujer sabia e incansable, siempre con ganas de vivir, gracias por forjar mi carácter.

A mis hijos por tolerar horas y horas de estudio, Emilio gracias por siempre estar a mi lado y tener paciencia para leerte tu cuento, ahora eres tú el que me lees, Catalina gracias por acompañarme a las clases durante 9 meses y ahora ser tu quien me exige ser mejor cada día, ustedes son mi luz mi vida y mi motivación, a mi esposo Oswaldo Cuauhtémoc Zamudio Méndez por complementar mi vida, ser mi apoyo y compañía en este largo camino, gracias por enseñarme a ser paciente y por amarme como soy. Los amo familia gracias por aguantar este ritmo de vida a mi lado.

A mis hermanos Gustavo, Gloria Martha, José Manuel, Liza Arabella y Roció Alejandra unos cerca y otros lejos, pero todos contribuyendo de alguna manera a mis logros, estoy orgullosa de ser su hermana.

Agradezco infinitamente a mi director de tesis Dr. Med. Adrián Camacho Ortiz por todos y cada uno de tus consejos, por creer en mí y por darme la oportunidad de hacer ciencia, gracias por no soltarme y ser mi apoyo para lograr sacar este proyecto, gracias a todo mi comité de tesis Dra. C. Samantha, Dra. C. Paola, Dra. C. Elvira por todas sus aportaciones para la realización de mi tesis y por sus enseñanzas, pero sobre todo gracias por su confianza, me siento honrada de trabajar con mujeres de ciencia.

Y gracias a mi jefa la Dra. Mara Cecilia Olivo Gutiérrez por apoyarme en la culminación de este proyecto, al igual que a todos mis colegas y compañeros de trabajo que siempre estuvieron ahí impulsándome y ayudándome en mis dudas y necesidades.

ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	8
MATERIAL Y MÉTODOS/APROBACIÓN ÉTICA	9
DISEÑO DEL ESTUDIO	9
LUGAR DEL ESTUDIO.	10
GRUPOS DE ESTUDIO	10
SELECCIÓN DE DONANTES DE FMT	10
PREPARACIÓN DE CÁPSULAS DE FMT	11
ADMINISTRACIÓN DE CÁPSULAS DE FMT O PLACEBO	11
ANÁLISIS METAGENÓMICO DEL MICROBIOMA INTESTINAL.	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS	18

ÍNDICE DE TABLAS y FIGURAS

Página

Tablas

1. **Tabla 1.** Comparación de las características basales entre los pacientes con ERC del grupo FMT y el grupo placebo 23
2. **Tabla 2.** Comparación de la abundancia relativa media de *Roseburia Spp.* entre el tratamiento con Trasplante de Microbiota Fecal (FMT) y los grupos de placebo 24

Figuras

1. **Figura 1.** Tratamiento de pacientes con Enfermedad Renal Crónica con Trasplante de Microbiota Fecal 25
2. **Figura 2.** Estimaciones de la Tasa de Filtración Glomerular de Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Después de un Trasplante de Microbiota Fecal 26
3. **Figura 3.** Composición bacteriana promedio a nivel de Phylum 27
4. **Figura 4.** Composición bacteriana promedio a nivel de Genera 28

Tablas Complementarias

1. **Tabla Complementaria S1.** Evolución de los parámetros bioquímicos de los pacientes con ERC del grupo FMT y del grupo placebo 29

Figuras Complementarias

1. **Figura Complementaria S1.** Análisis de diversidad alfa del microbioma intestinal después del tratamiento 32

LISTA DE ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad Renal Crónica

TMF: Trasplante de Microbiota Fecal

COOP/WONCA: Dartmouth Coop Functional Health Assessment/World Organization of National Colleges, Academies and Academic Association of General Practitioners

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

VIH: Virus De Inmunodeficiencia Humana

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2

PCR: Proteína C Reactiva

OTU: Unidades Taxonómicas Operativas

ASV: Variantes de Secuencia de Amplicones

ANOSIM: Análisis por Pares de Similitudes

Palabras Clave

- Enfermedad renal crónica
- Trasplante de microbiota fecal
- Progresión de la enfermedad.

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad renal crónica (ERC) es una pérdida progresiva de la función renal que conduce a una acumulación de toxinas urémicas, en la que está involucrada la disbiosis intestinal. La terapia de trasplante de microbiota fecal (TMF) puede ser una alternativa prometedora para restaurar la microbiota intestinal y tratar la ERC. Este estudio evaluó los cambios en la progresión de la ERC y la seguridad de la intervención en pacientes tratados con TMF en comparación con un grupo placebo. **Métodos:** En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de un solo centro, se asignó aleatoriamente a pacientes con diabetes y/o hipertensión con estadios clínicos de ERC 2, 3 y 4 en una proporción de 1:1 para recibir FMT o cápsulas de placebo durante 6 meses. Se realizaron análisis de laboratorio durante las visitas programadas de los pacientes en los días 0, 10, 30, 90, 120 y 180. También se evaluaron los efectos adversos después del tratamiento con FMT. Se recogieron muestras de heces para análisis metagenómico en los días 0, 30 y 90. **Resultados:** Un total de 28 pacientes completaron el estudio (15 del grupo FMT y 13 del grupo placebo). Independientemente de los estadios de ERC, los pacientes respondieron de manera similar al tratamiento con FMT. Más pacientes (53,8%) del grupo placebo progresaron a ERC en comparación con el grupo FMT (13,3%). El grupo FMT mantuvo parámetros de función renal estables, como creatinina sérica y nitrógeno ureico, en comparación con el grupo placebo. Los eventos adversos después del tratamiento FMT fueron síntomas gastrointestinales leves o moderados. La abundancia de Firmicutes y Actinobacteria disminuyó mientras que Bacteroidetes, Proteobacteria y Roseburia spp. aumentaron en el grupo FMT. **Conclusiones:** Los pacientes con ERC mostraron una menor progresión de la enfermedad y los parámetros de función renal se mantuvieron estables 6 meses después de la administración de FMT. La administración de FMT oral en pacientes con ERC es una estrategia segura, no representa un riesgo y tiene beneficios potenciales. Se requiere más investigación en esta área.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una pérdida progresiva de la función renal que conduce a una acumulación de toxinas urémicas (Lim et al., 2021) y un posible aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, principalmente debido a diabetes tipo 2, hipertensión, obesidad y envejecimiento (Badro, 2023, Botelho et al., 2023). Se estima que en todo el mundo se asocian hasta un millón de muertes con la enfermedad renal crónica (Botelho et al., 2023). Aunque la enfermedad renal crónica tiene una alta morbilidad y mortalidad, las opciones de tratamiento son limitadas (Bian et al., 2022). Las pautas actuales de tratamiento de la enfermedad renal crónica se centran en prevenir la progresión de la enfermedad (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2013). Las intervenciones farmacológicas incluyen bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estatinas y el control de la enfermedad subyacente y la presión arterial.

La microbiota intestinal tiene funciones protectoras, estructurales y metabólicas que ayudan a mantener una homeostasis intestinal saludable (Sabatino et al., 2015). Un

desequilibrio en la comunidad microbiológica, también llamado disbiosis, está involucrado en la progresión de enfermedades crónicas, incluidas la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, entre otras (Noce et al., 2019). En pacientes con ERC, la uremia altera la composición y el metabolismo de la microbiota intestinal (Lau et al., 2018). Por lo tanto, restaurar la comunidad microbiana intestinal saludable es una estrategia terapéutica optimista en enfermedades asociadas con disbiosis intestinal (Smits et al., 2013, Choi y Cho, 2016).

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es la infusión de una suspensión fecal recuperada de un donante sano directamente en el intestino de un receptor (Choi y Cho, 2016). La administración de la suspensión fecal puede ser por vía nasogástrica, colonoscópica u oral. El TMF se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile* con una alta tasa de éxito y seguridad (Choi y Cho, 2016). El FMT también se propone como un tratamiento emergente para varios trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome metabólico, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la obesidad, la resistencia a la insulina y el autismo, entre otros (Marotz y Zarrinpar, 2016, Choi y Cho, 2016). Sin embargo, actualmente hay pocos estudios clínicos disponibles que utilicen FMT para tratar la ERC, y los datos preliminares sugieren que el FMT puede ser una alternativa prometedora para tratar la ERC (Bian et al., 2022). Este estudio evaluó los cambios en la progresión de la ERC y la seguridad de la intervención en pacientes tratados con FMT además de su atención estándar en un hospital de tercer nivel en México.

MATERIALES Y MÉTODOS / APROBACIÓN ÉTICA

Este estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario (IF18-00003), y también se registró en Ensayos Clínicos (NCT04361097). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito. Todos los experimentos se llevaron a cabo de conformidad con las leyes y pautas pertinentes, y con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de un solo centro. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 para recibir FMT o placebo durante seis meses. Ni los pacientes ni los médicos que realizaban las evaluaciones de los pacientes sabían de las asignaciones grupales. Los participantes recibieron instrucciones dietéticas durante las entrevistas programadas. La información sobre la calidad de vida se obtuvo mediante la prueba de evaluación de salud funcional Dartmouth Coop Functional Health Assessment/World Organization of National Colleges, Academies and Academic Association of General Practitioners (COOP/WONCA) (Lennon et al., 2011). La detección de posibles efectos adversos se realizó los días 0, 10, 30, 90 y 180.

LUGAR DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, un hospital académico con un promedio de 1500 consultas ambulatorias por enfermedad renal crónica por año. El entorno fue una unidad de hemodiálisis con 20 máquinas de hemodiálisis con un promedio de 12 500 sesiones de hemodiálisis por año.

GRUPOS DE ESTUDIO

Se invitó a participar a pacientes con ERC en estadios clínicos 2, 3 y 4, según la clasificación *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, con edades comprendidas entre 18 y 80 años. Se excluyeron aquellos pacientes con un tumor maligno en el que su último tratamiento fuera hace menos de cinco años, que hubieran recibido antibióticos por cualquier motivo durante el mes anterior al reclutamiento, que hubieran recibido probióticos en los últimos tres meses, que hubieran sido diagnosticados de infección por *Clostridioides difficile* en el último año, que se hubieran sometido previamente a TMF, que hubieran presentado exacerbaciones de la ERC durante los tres meses anteriores al reclutamiento y si el clínico preveía que el paciente se sometería a terapia de reemplazo renal en los siguientes 6 meses. Después de que los pacientes firmaran el consentimiento informado por escrito, fueron aleatorizados de manera ciega en una proporción de 1:1 para recibir TMF o cápsulas de placebo (Fig. 1).

SELECCIÓN DE DONANTES DE FMT

Actualmente, en el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario se encuentra almacenado un banco de heces de donantes previamente evaluados (Gutiérrez-Delgado et al., 2016). Los donantes fueron de ambos sexos y mayores de 18 años, no gestantes, con un índice de masa corporal de 20-25 kg/m², con hemograma normal y enzimas hepáticas séricas normales. Los criterios de exclusión fueron consumo de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, medicación inmunosupresora, hospitalización y diarrea tres meses antes de la donación. Otros criterios de exclusión fueron conducta sexual de alto riesgo, tener un familiar de primer grado con diabetes mellitus, cirugía abdominal y cualquier enfermedad gastrointestinal o cáncer.

Se tomaron muestras de sangre de los posibles donantes antes de la recolección de muestras fecales. Se realizó un hemograma completo para excluir a aquellos participantes con resultados anormales. Se realizaron pruebas serológicas para hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 y 2, *Trypanosoma cruzi*, *Brucella* sp., *Treponema pallidum* en todos los posibles donantes. También se evaluó la presencia de citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en muestras de sangre de posibles donantes mediante PCR en tiempo real (TIB BIOMOL LightMix Kit, Roche, Mannheim, Alemania).

Se recogieron muestras de heces y se realizó un examen de huevos y parásitos, un cultivo bacteriano y una prueba de antígenos en heces para *Helicobacter pylori*. El

análisis de PCR en tiempo real se realizó utilizando BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT, EE. UU.) para detectar patógenos enteropatógenos como *Campylobacter* spp. (*C. jejuni*, *C. coli* y *C. upsaliensis*), *C. difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio* spp. (*V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus* y *V. cholerae*), *E. coli* (enteroagregativa, enteropatógena, enterotoxigénica, productora de toxina similar a Shiga, O157, *Shigella*/enteroinvasiva), *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora cayentanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, adenovirus, astrovirus, norovirus, rotavirus y sapovirus. La detección del ARN del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en muestras de heces mediante PCR en tiempo real no fue necesaria ya que las muestras se recolectaron antes del año 2019.

PREPARACIÓN DE CÁPSULAS DE FMT

De cada donante, se recolectaron tres muestras de heces dentro de las 2 semanas posteriores a la evaluación inicial del donante. Las heces frescas se resuspendieron en solución salina al 0,9% y se filtraron tres veces a través de una gasa estéril para eliminar partículas > 330 μm . Luego, se agregó glicerol al 15% (v/v) como crioprotector bacteriano. Luego, se depositaron 500 μL de solución fecal (cápsulas de FMT) o solución salina (cápsulas de placebo) en cápsulas de gelatina disponibles comercialmente (Encapsuladoras México, S.A. de C.V, México), primero en cápsulas de tamaño 0 y luego en cápsulas de tamaño 00. Las cápsulas se almacenaron congeladas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Cada cápsula de FMT contenía 0,5 g/mL de materia fecal, lo que correspondía a $4,3 \times 10^{10}$ de células bacterianas totales por g de materia fecal).

ADMINISTRACIÓN DE CÁPSULAS DE FMT O PLACEBO

Los participantes de ambos grupos (FMT o placebo) recibieron 15 cápsulas administradas por vía oral cada 12 h cuatro veces en cada período de dosificación. Los períodos de dosificación se administraron los días 0, 10 y 30. Cada paciente recibió 180 cápsulas de FMT o placebo durante el estudio. Cada dosis de 15 cápsulas se administró por vía oral en menos de 1 h. Las visitas programadas de los pacientes se programaron para los días 0, 10, 30, 90, 120 y 180 después de la aleatorización. Los análisis de laboratorio se midieron durante las visitas programadas de los pacientes. Consistieron en aclaramiento de proteínas y creatinina en orina de 24 h, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, bicarbonato, fósforo, recuento de células sanguíneas y proteína C reactiva (PCR). Se recogieron muestras de heces para el análisis genómico los días 0, 30 y 90.

ANÁLISIS METAGENÓMICO DEL MICROBIOMA INTESTINAL

Se seleccionaron ocho pacientes del grupo de tratamiento con FMT y seis del grupo placebo para el análisis metagenómico. Se analizaron las heces recogidas antes del tratamiento (día 0) y los días 30 y 90 después del tratamiento con FMT o placebo. Se extrajo el ADN de las muestras de heces utilizando el kit DNeasy PowerSoil

(QIAGEN, Hilden, Alemania). Las muestras se procesaron y analizaron utilizando un instrumento MiSeq (Illumina) en Molecular Research LP (Shallowater, Texas, EE. UU.), siguiendo el protocolo del fabricante. Primero, se amplificó la región V4 del gen 16S rRNA de cada muestra utilizando cebadores descritos previamente (Dowd et al., 2008). La PCR se realizó utilizando el kit HotStarTaq Plus Master Mix (Qiagen, Valencia, CA, EE. UU.) y las siguientes condiciones: 95 °C durante 5 min, 35 ciclos de 95 °C durante 30 s; 53 °C durante 40 s y 72 °C durante 1 min; y 72 °C durante 10 min. Todos los productos de amplicón se purificaron utilizando perlas SPRI calibradas. Las muestras se secuenciaron utilizando la química Illumina NovaSeq siguiendo el protocolo del fabricante. Los datos de secuencia Q25 resultantes se procesaron utilizando un proceso de análisis patentado (<http://www.mrdnalab.com>, MR DNA, Shallowater, TX). Se eliminaron los códigos de barras y los cebadores de las secuencias; se eliminaron las secuencias cortas (<200 pb) con llamadas de bases ambiguas o ejecuciones de homopolímeros que excedían los 6 pb. Se eliminó el ruido de las secuencias y también se eliminaron las quimeras. Después de la eliminación de secuencias singleton, las unidades taxonómicas operativas (OTU) se definieron como agrupaciones con una divergencia del 3 % (similitud del 97 %). Luego, las OTU se clasificaron utilizando BLASTn en una base de datos seleccionada del NCBI y se compilaron en cada nivel taxonómico. La diversidad alfa se definió como la diversidad dentro de un área específica. La diversidad beta se definió como el análisis de la estructura de la comunidad microbiana.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron pruebas de hipótesis y la diferencia de dos proporciones para grupos independientes con un valor α de 0,05, un error β de 0,2, una potencia del 80% y una desviación estándar de 0,5; se necesitaron 15 sujetos por grupo. Las variables continuas se describieron como medias y desviaciones estándar; se utilizaron porcentajes y frecuencias para las variables categóricas. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney o la prueba t de Student para comparar medias. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones. Se utilizó IBM SPSS versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY). En los análisis metagenómicos, el análisis estadístico se realizó utilizando XLstat, NCSS 2007, "R" y NCSS 2010. El análisis de diversidad alfa y beta se realizó como se describió anteriormente utilizando Qiime 2 (Dowd et al., 2008). Las comparaciones estadísticas se realizaron utilizando ANOVA de medidas repetidas. Se realizaron comparaciones por pares post hoc utilizando la prueba de Tukey. Las comparaciones de la diversidad alfa de las muestras se evaluaron mediante comparaciones de características observadas (variantes de secuencia de amplicones, ASV) e índices de diversidad de Shannon, que se llevaron a cabo mediante comparaciones por pares de Kruskal-Wallis. La diversidad beta de las muestras se analizó utilizando una matriz de distancia UniFrac ponderada para analizar la estructura de la comunidad microbiana. Se utilizó un análisis por pares de similitudes (ANOSIM) para determinar si había diferencias significativas entre las comunidades microbianas. Un valor $p < .05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Características de los pacientes con ERC

Seleccionamos a 273 pacientes, de los cuales 84 cumplieron con los criterios de inclusión y 30 aceptaron participar. Se eliminaron dos pacientes del grupo placebo porque se los clasificó retrospectivamente como insuficiencia renal aguda crónica. Un total de 28 pacientes completaron el estudio (15 del grupo de tratamiento con FMT y 13 del grupo placebo). La mediana de edad del grupo FMT fue de 57 años frente a 56 del grupo placebo. El género masculino predominó en el grupo FMT (61,5% frente a 40% en el grupo placebo). La diabetes tipo 2 fue la enfermedad subyacente más frecuente ($n = 25$, 89,2%), que fue más frecuente en el grupo FMT (93,3% frente a 84,6%). Se observó hipertensión en 3 (10,7%) pacientes (6,6% frente a 15,3%). Los pacientes se clasificaron en estadios de ERC según sus valores de tasa de GFR, que fueron estadio 1 ($n = 1$), 2 ($n = 3$), 3a ($n = 5$), 3b ($n = 5$), 4 ($n = 12$) y 5 ($n = 2$). No hubo diferencias significativas en los estadios de ERC entre los grupos. En cuanto a los estadios de albuminuria, 12 pacientes se encontraban en el nivel A2 y 16 en el A3, y no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo (Tabla 1).

Análisis de laboratorio de pacientes con ERC después del tratamiento con FMT

Los niveles basales medios de leucocitos fueron mayores en los pacientes del grupo FMT en comparación con el grupo placebo ($8,72 \text{ K/uL} \pm 2,21$ frente a $6,81 \text{ K/uL} \pm 1,67$, $p = .01$, Tabla 1). Los valores elevados de leucocitos continuaron en el grupo FMT en comparación con el grupo placebo después de los días 10, 30 y hasta 120 ($p < .05$, Tabla S1). Los niveles de glucosa también aumentaron en el grupo FMT después del día 90 ($123,39 \text{ mg/dL} \pm 30,71$ frente a $99,54 \text{ mg/dL} \pm 26,61$, $p = .04$, Tabla S1). y hasta 180 días post-tratamiento ($127,23 \text{ mg/dL} \pm 44,71$ vs. $94,85 \text{ mg/dL} \pm 13,63$, $p = .02$, Tabla S1). El nitrógeno ureico en sangre mostró diferencias solo el día 10 después del tratamiento y fue mayor que el grupo placebo ($40,93 \text{ mg/dL} \pm 15,67$ vs. $30,31 \text{ mg/dL} \pm 9,87$, $p = .04$, Tabla S1). Los niveles basales de ácido úrico también fueron más altos en el grupo FMT ($7,79 \text{ mg/dL} \pm 1,79$ frente a $6,27 \text{ mg/dL} \pm 1,56$, $p = 0,02$), que disminuyeron del día 10 al 180 ($p = 0,02$) en comparación con el grupo placebo ($6,21 \text{ mg/dL} \pm 1,04$ frente a $7,28 \text{ mg/dL} \pm 1,53$, $p = 0,04$, Tabla S1). La PCR fue más alta en el grupo FMT en comparación con el grupo placebo en el día 120 ($0,88 \text{ mg/dL} \pm 0,49$ frente a $0,57 \text{ mg/dL} \pm 0,14$, $p = 0,04$, Tabla S1). En cambio, los valores basales medios de bicarbonato (HCO_3) fueron inferiores en el grupo FMT en comparación con el grupo placebo ($22,98 \text{ mEq/L} \pm 3,25$ frente a $26,32 \text{ mEq/L} \pm 2,77$, $p = 0,008$), lo que continuó hasta el día 60 ($20,99 \text{ mEq/L} \pm 2,55$ frente a $24,46 \text{ mEq/L} \pm 2,69$, $p = 0,002$, Tabla S1) y hasta el día 180 ($20,85 \text{ mEq/L} \pm 3,59$ frente a $24,54 \text{ mEq/L} \pm 3,03$, $p = 0,01$, Tabla S1). La hemoglobina, las plaquetas, la proteína en orina de 24 horas, el aclaramiento de creatinina, la creatinina sérica, el potasio y los niveles de fósforo no mostraron diferencias estadísticas entre los grupos a lo largo del estudio. La prueba COOP/WONCA para la calidad de vida no mostró diferencias entre los grupos. Se observó progresión de la ERC expresada

como una disminución de la TFG $>1\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ en 2 (13,3%) pacientes tratados con FMT en comparación con 7 (53,8%) pacientes en el grupo placebo ($p=.04$, Fig. 2).

Eventos adversos después del tratamiento con FMT

Los eventos adversos (EA) que ocurrieron en el grupo FMT en comparación con el grupo placebo fueron distensión abdominal ($n = 5$ en FMT vs. $n = 0$ en placebo), diarrea ($n = 3$ en FMT vs. $n = 4$ en placebo), estreñimiento ($n = 2$ en FMT vs. $n = 3$ en placebo), aumento de la frecuencia de los movimientos intestinales ($n = 2$ en FMT vs. $n = 0$ en placebo), flatulencia ($n = 1$ en FMT vs. $n = 0$ en placebo) y fiebre ($n = 0$ en FMT vs. $n = 1$ en placebo). Todos los EA se clasificaron como de grado 1 (leves) o grado 2 (moderados), y no hubo eventos adversos graves en ninguno de los grupos (Tabla 1).

Análisis del microbioma

Se seleccionó un total de 14 pacientes (8 del grupo de tratamiento con FMT y 6 del grupo placebo) para el análisis metagenómico. Se analizaron un total de 1.574.970 secuencias y se agruparon 1.279.144. Se realizaron análisis de la microbiota utilizando 1.208.102 secuencias identificadas dentro del dominio de las bacterias. Las lecturas promedio por muestra fueron 27.456. Se evaluó y comparó la composición bacteriana promedio a nivel de filo en ambos grupos (Fig. 3). Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria fueron los filos más abundantes en ambos grupos. Se detectaron pocos cambios entre los grupos. En general, la proporción promedio de Firmicutes y Actinobacteria disminuyó en el grupo de FMT en comparación con el placebo. En cambio, la proporción promedio de Bacteroidetes y Proteobacteria fue ligeramente mayor en el grupo FMT que en el grupo placebo. Firmicutes fue el filo más abundante en los donantes, aunque la proporción fue menor que en los grupos FMT o placebo. De manera similar, las muestras de heces de los donantes tuvieron una abundancia relativa baja de Proteobacteria, al igual que las muestras de pacientes en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, fueron menores que la proporción observada en los donantes. Los donantes también tuvieron una mayor proporción de Bacteroidetes y Actinobacteria que los grupos FMT o placebo. La composición bacteriana promedio a nivel de género también se evaluó y comparó en ambos grupos (Fig. 4).

Con base en la abundancia relativa de los géneros específicos de destino identificados, se realizó un análisis para determinar si algún género específico fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento a lo largo del tiempo. Solo un género, *Roseburia* spp., fue significativamente diferente entre los grupos (Tabla 2). La comparación de la abundancia relativa media de *Roseburia* spp. entre los grupos placebo y FMT mostraron diferencias después de 30 y 90 días de tratamiento ($p < .0001$). La abundancia relativa media de *Roseburia* spp. fue mayor en el grupo FMT, similar a las muestras de heces de los donantes.

Para el análisis de diversidad alfa y beta, las muestras se enrarecieron a 15.000 secuencias. Con base en el número de características observadas y los índices de diversidad de Shannon, la diversidad microbiana no difirió entre el tratamiento, los

grupos FMT y placebo ($p > .05$, Fig. S1). El análisis de la estructura de la comunidad microbiana no mostró ninguna distinción aparente en el ensamblaje filogenético entre los grupos de tratamiento. Con base en los valores ANOSIM, la diversidad microbiana no difirió entre el tratamiento, los grupos FMT y placebo ($p > .05$).

DISCUSIÓN

Se prevé que la ERC se convierta en uno de los principales problemas de salud mundial en este siglo. La diabetes, la hipertensión u otras causas de la ERC provocan una pérdida progresiva e irreversible de nefronas, una capacidad regenerativa renal reducida, daño microvascular, cambios metabólicos, estrés oxidativo e inflamación, lo que en última instancia da lugar a fibrosis (Ruiz-Ortega et al., 2020). La microbiota intestinal es crucial para la salud humana y la enfermedad renal (Margiotta et al., 2020). El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo y la progresión de la ERC implica provocar inflamación, proteinuria, hipertensión y enfermedad renal (Kanbay et al., 2018, Wu et al., 2023). En la ERC, el aumento de los niveles de urea induce un aumento de bacterias con actividad proteolítica (encargadas de producir toxinas urémicas) y una disminución de bacterias con actividad sacarolítica (Noce et al., 2019, Rayego-Mateos y Valdivielso, 2020). Las toxinas urémicas, como el indoxil sulfato (IS), el p-cresol sulfato (PCS) y el trimetilamina-N-óxido (TMAO) pueden promover la inflamación crónica (Lim et al., 2021). Se observó una composición intestinal alterada en pacientes con ERC en hemodiálisis (Vaziri et al., 2013), y después de seis meses de tratamiento con probióticos, los niveles de Firmicutes aumentaron y algunas toxinas urémicas disminuyeron, especialmente en pacientes no diabéticos (Liu et al., 2020). La administración de un gel simbiótico a pacientes en hemodiálisis provocó un aumento de la población de *Bifidobacterium* y la preservación de *Lactobacillus* spp (Cruz-Mora et al., 2014). En concreto, *Holdemanella* spp., *Megamonas* spp., *Prevotella* spp., *Dielma* spp. y *Scardovia* spp. se asociaron a la progresión de la ERC y la hemodiálisis (Lun et al., 2019). Por tanto, los cambios en la microbiota intestinal podrían mejorar la función renal al disminuir las toxinas urémicas y la fibrosis, basándose también en estudios en los que se administraron probióticos, prebióticos y fibras (Rayego-Mateos y Valdivielso, 2020).

La restauración de la comunidad microbiana intestinal saludable en enfermedades asociadas con la disbiosis podría ser una estrategia terapéutica para la prevención y el tratamiento de la ERC (Kanbay et al., 2018, Smits et al., 2013, Choi y Cho, 2016). De hecho, la terapia con FMT puede ser una alternativa prometedora para restaurar la microbiota intestinal beneficiosa y tratar la ERC (Bian et al., 2022, Benech y Koppe, 2022). Estudios previos en modelos de ratones con enfermedad renal diabética o ERC muestran que la administración de FMT previno el aumento de peso corporal, redujo la albuminuria y la inflamación intestinal y mejoró la resistencia a la insulina (Bastos et al., 2022). La administración de FMT retrasó el desarrollo de la ERC al alterar la microbiota intestinal y el metabolismo de los aminoácidos microbianos (Liu et al., 2022). Dos estudios de casos clínicos previos muestran una función renal mejorada después del tratamiento con FMT (Zhou et al., 2021, Zhao et al., 2021a). En uno de los estudios, un paciente con nefropatía membranosa aumentó los niveles totales de proteína sérica y albúmina y disminuyó

la creatinina sérica y la proteína urinaria de 24 horas después de recibir dos tratamientos de FMT (Zhou et al., 2021). En el otro estudio, dos pacientes con nefropatía por inmunoglobulina A disminuyeron la proteína urinaria de 24 horas, aumentaron la albúmina sérica y restauraron la microbiota intestinal después de 6 a 7 meses de tratamiento con FMT (Zhao et al., 2021a). Estos datos sugieren que el tratamiento con FMT puede alterar la composición de la microbiota intestinal y podría ser una opción terapéutica prometedora para la ERC (Bian et al., 2022). Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia del FMT en enfermedades asociadas con la disbiosis (D. Goldenberg y Merrick, 2021).

En nuestro estudio, comparamos los cambios en la progresión de la ERC y la seguridad de la intervención en 28 pacientes con diabetes o hipertensión tratados con FMT o placebo. Nuestros resultados muestran que, independientemente de la etapa de la ERC, los pacientes respondieron de manera similar al tratamiento con FMT. Más pacientes (53,8%) del grupo placebo progresaron a ERC en comparación con el grupo FMT (13,3%). Además, el grupo FMT mantuvo parámetros de función renal estables, como la creatinina sérica y el nitrógeno ureico, en comparación con el grupo placebo. Según los niveles de aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas después de la administración de FMT, se observó una mejora en la función renal en comparación con el grupo placebo en contraposición a la disminución progresiva esperada en la ERC con proteinuria. En cambio, los niveles de fósforo aumentaron durante el seguimiento en el grupo placebo, al contrario de una reducción en el grupo FMT. La microbiota intestinal modula la eliminación y absorción de fosfato en la dieta, y algunos microorganismos acumulan polifosfato, lo que facilita la excreción de fosfato en las heces (Favero et al., 2021). Cuando el FG disminuye, el fosfato sérico aumenta porque la filtración de fosfato disminuye. La ERC y los trastornos óseos minerales provocan enfermedades óseas minerales, calcificación cardiovascular y aumento de la morbilidad y la mortalidad (Iseri et al., 2020).

El grupo KDIGO define la progresión de la ERC como una disminución en el estadio de la ERC, o una reducción del 25 % o más de la función basal, como resultado de la evaluación de la TFG y la albúmina.

(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2013). KDIGO también afirma que las pequeñas fluctuaciones en la TFG son relativamente comunes y no necesariamente indican progresión de la enfermedad. Sin embargo, estas fluctuaciones podrían indicar inflamación crónica en pacientes con ERC, donde el microbioma intestinal está gravemente alterado. Por lo tanto, estas pautas podrían necesitar una revisión para considerar estos problemas.

La disbiosis intestinal en la ERC se caracteriza por un aumento de los filos Proteobacteria y Fusobacteria y la familia Enterobacteriaceae y una disminución de los géneros Roseburia, Faecalibacterium y Prevotella (Zhao et al., 2021b). En nuestro estudio, todos los pacientes con ERC presentaron disbiosis intestinal antes del tratamiento con FMT, lo que influyó en la acumulación de toxinas urémicas. Después del tratamiento con FMT, la abundancia de los filos Firmicutes y Actinobacteria disminuyó en el grupo FMT en comparación con el placebo, mientras que la abundancia de Bacteroidetes y Proteobacteria aumentó. Además, la abundancia de Roseburia spp. Se observó que la concentración de Roseburia spp. era mayor en donantes sanos en comparación con los pacientes con ERC.

Roseburia son bacterias anaeróbicas grampositivas obligadas que forman parte de la microbiota comensal intestinal. Este género se informó anteriormente como un posible marcador de salud debido a la producción de ácidos grasos de cadena corta, principalmente butirato, que puede afectar las propiedades antiinflamatorias (Tamanai-Shacoori et al., 2017). Se encontró una correlación negativa entre Roseburia spp. y PCR, lo que sugiere que la reducción de las bacterias productoras de butirato puede contribuir a la inflamación asociada a la ERC y la progresión de la enfermedad (Jiang et al., 2016). Además, los niveles más altos de glucosa están relacionados con una menor abundancia de Roseburia spp. (Tamanai-Shacoori et al., 2017), que en nuestro estudio se observó el día 90 en el grupo FMT, a pesar de que hubo una mayor abundancia de Roseburia spp. en donantes asociados con niveles más altos de glucosa. Ninguno de los grupos mostró una diferencia en las concentraciones de PCR en el día 90. Este hallazgo difiere de un informe anterior, en el que una alta abundancia de Roseburia spp. se correlacionó con concentraciones de PCR más bajas en comparación con los controles (Jiang et al., 2016). Estas discrepancias sugieren que otros mecanismos podrían influir en la abundancia de PCR y Roseburia spp. en pacientes con ERC.

Reconocemos algunas limitaciones de este estudio, como el pequeño tamaño de la muestra, además de no poder realizar el análisis metagenómico en todos los participantes. Además, las toxinas urémicas como el sulfato de indoxilo (IS), el sulfato de p-cresol (PCS) y el óxido de trimetilamina-N (TMAO), descritas previamente como biomarcadores inflamatorios, no se midieron en este estudio. Este ensayo clínico también proporciona datos de seguridad a largo plazo para la aplicación clínica del FMT en la ERC. Los eventos adversos después de administrar FMT fueron solo leves o moderados (distensión abdominal, diarrea, estreñimiento, aumento de la frecuencia de las deposiciones y flatulencia) y no fueron diferentes de los grados 1 y 2 informados en otros estudios (Jiang et al., 2015). No hubo eventos adversos de grado 3 y 4, y nuestro ensayo se consideró una intervención segura.

CONCLUSIONES

Este estudio representa el primer ensayo clínico de la administración de FMT en cápsulas congeladas a pacientes con ERC secundaria a diabetes e hipertensión. Los pacientes con ERC mostraron una menor progresión de la enfermedad a los 6 meses de la administración de FMT. Los parámetros de función renal se mantuvieron estables durante el seguimiento de los pacientes. Además, el tratamiento con FMT con cápsulas congeladas es una estrategia segura y no representa un riesgo en pacientes con ERC. La inflamación, el estrés oxidativo y la fibrosis de la nefrona se pueden evitar previniendo o corrigiendo la disbiosis intestinal para prevenir y detener la progresión de la ERC. La administración de FMT oral en pacientes con ERC tiene beneficios potenciales y se requiere más investigación en esta área.

REFERENCIAS

- BADRO, D. A. 2023. Chronic Kidney Disease Management in Developing Countries. *In: AL-WORAFI, Y. M. (ed.) Handbook of Medical and Health Sciences in Developing Countries : Education, Practice, and Research.* Cham: Springer International Publishing.
- BASTOS, R. M. C., SIMPLÍCIO-FILHO, A., SÁVIO-SILVA, C., OLIVEIRA, L. F. V., CRUZ, G. N. F., SOUSA, E. H., NORONHA, I. L., MANGUEIRA, C. L. P., QUAGLIERINI-RIBEIRO, H., JOSEFI-ROCHA, G. R. & RANGEL É, B. 2022. Fecal Microbiota Transplant in a Pre-Clinical Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity and Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, 23.
- BENECH, N. & KOPPE, L. 2022. Is there a place for faecal microbiota transplantation in chronic kidney disease? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37, 2303-2306.
- BIAN, J., LIEBERT, A., BICKNELL, B., CHEN, X. M., HUANG, C. & POLLOCK, C. A. 2022. Faecal Microbiota Transplantation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, 14.
- BOTELHO, B. F., BARREIRA, A. L., LEITE, M. & MORALES, M. M. 2023. Chronic Kidney Disease: Challenges in Translational Medicine. *In: PEREIRA, G. C. (ed.) Gene, Drug, and Tissue Engineering.* New York, NY: Springer US.
- CHOI, H. H. & CHO, Y. S. 2016. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc*, 49, 257-65.
- CRUZ-MORA, J., MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, N. E., MARTÍN DEL CAMPO-LÓPEZ, F., VIRAMONTES-HÖRNER, D., VIZMANOS-LAMOTTE, B., MUÑOZ-VALLE, J. F., GARCÍA-GARCÍA, G., PARRA-ROJAS, I. & CASTRO-ALARCÓN, N. 2014. Effects of a Symbiotic on Gut Microbiota in Mexican Patients With End-Stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 24, 330-335.

- D. GOLDENBERG, S. & MERRICK, B. 2021. The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection. 8, 2049936120981526.
- DOWD, S. E., CALLAWAY, T. R., WOLCOTT, R. D., SUN, Y., MCKEEHAN, T., HAGEVOORT, R. G. & EDRINGTON, T. S. 2008. Evaluation of the bacterial diversity in the feces of cattle using 16S rDNA bacterial tag-encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *BMC Microbiol*, 8, 125.
- FAVERO, C., CARRIAZO, S., CUARENTAL, L., FERNANDEZ-PRADO, R., GOMÁ-GARCÉS, E., PEREZ-GOMEZ, M. V., ORTIZ, A., FERNANDEZ-FERNANDEZ, B. & SANCHEZ-NIÑO, M. D. 2021. Phosphate, Microbiota and CKD. *Nutrients*, 13.
- GUTIÉRREZ-DELGADO, E. M., GARZA-GONZÁLEZ, E., MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, M. A., GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, J. A., MALDONADO-GARZA, H. J., MENDOZA-OLAZARAN, S., HERNÁNDEZ-BALBOA, C. L. & CAMACHO-ORTIZ, A. 2016. Fecal transplant for *Clostridium difficile* infection relapses using "pooled" frozen feces from non-related donors. *Acta Gastroenterol Belg*, 79, 268-70.
- ISERI, K., DAI, L., CHEN, Z., QURESHI, A. R., BRISMAR, T. B., STENVINKEL, P. & LINDHOLM, B. 2020. Bone mineral density and mortality in end-stage renal disease patients. *Clinical Kidney Journal*, 13, 307-321.
- JIANG, G., LIU, H., SOLBRIG, H. R. & CHUTE, C. G. 2015. Mining severe drug-drug interaction adverse events using Semantic Web technologies: a case study. *BioData Min*, 8, 12.
- JIANG, S., XIE, S., LV, D., ZHANG, Y., DENG, J., ZENG, L. & CHEN, Y. 2016. A reduction in the butyrate producing species *Roseburia* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* is associated with chronic kidney disease progression. *Antonie van Leeuwenhoek*, 109, 1389-1396.

- KANBAY, M., ONAL, E. M., AFSAR, B., DAGEL, T., YERLIKAYA, A., COVIC, A. & VAZIRI, N. D. 2018. The crosstalk of gut microbiota and chronic kidney disease: role of inflammation, proteinuria, hypertension, and diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol*, 50, 1453-1466.
- LAU, W. L., SAVOJ, J., NAKATA, M. B. & VAZIRI, N. D. 2018. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond)*, 132, 509-522.
- LENNON, O. C., CAREY, A., CREED, A., DURCAN, S. & BLAKE, C. 2011. Reliability and validity of COOP/WONCA functional health status charts for stroke patients in primary care. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 20, 465-73.
- LIM, Y. J., SIDOR, N. A., TONIAL, N. C., CHE, A. & URQUHART, B. L. 2021. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel)*, 13.
- LIU, S., LIU, H., CHEN, L., LIANG, S. S., SHI, K., MENG, W., XUE, J., HE, Q. & JIANG, H. 2020. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial. *Eur J Nutr*, 59, 3755-3766.
- LIU, X., ZHANG, M., WANG, X., LIU, P., WANG, L., LI, Y., WANG, X. & REN, F. 2022. Fecal microbiota transplantation restores normal fecal composition and delays malignant development of mild chronic kidney disease in rats. 13.
- LUN, H., YANG, W., ZHAO, S., JIANG, M., XU, M., LIU, F. & WANG, Y. 2019. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease. *Microbiologyopen*, 8, e00678.

- MARGIOTTA, E., MIRAGOLI, F., CALLEGARI, M. L., VETTORETTI, S., CALDIROLI, L., MENEGHINI, M., ZANONI, F. & MESSA, P. 2020. Gut microbiota composition and frailty in elderly patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*, 15, e0228530.
- MAROTZ, C. A. & ZARRINPAR, A. 2016. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *Yale J Biol Med*, 89, 383-388.
- NOCE, A., MARRONE, G., DI DANIELE, F., OTTAVIANI, E., WILSON JONES, G., BERNINI, R., ROMANI, A. & ROVELLA, V. 2019. Impact of Gut Microbiota Composition on Onset and Progression of Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients*, 11.
- RAYEGO-MATEOS, S. & VALDIVIELSO, J. M. 2020. New therapeutic targets in chronic kidney disease progression and renal fibrosis. *Expert Opin Ther Targets*, 24, 655-670.
- RUIZ-ORTEGA, M., RAYEGO-MATEOS, S., LAMAS, S., ORTIZ, A. & RODRIGUES-DIEZ, R. R. 2020. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 16, 269-288.
- SABATINO, A., REGOLISTI, G., BRUSASCO, I., CABASSI, A., MORABITO, S. & FIACCADORI, E. 2015. Alterations of intestinal barrier and microbiota in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 30, 924-33.
- SMITS, L. P., BOUTER, K. E., DE VOS, W. M., BORODY, T. J. & NIEUWDORP, M. 2013. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 145, 946-53.
- TAMANAI-SHACOORI, Z., SMIDA, I., BOUSARGHIN, L., LOREAL, O., MEURIC, V., FONG, S. B., BONNAURE-MALLET, M. & JOLIVET-GOUGEON, A. 2017. *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiol*, 12, 157-170.

THE KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) 2013. Chapter

3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney International Supplements*, 3, 73-90.

VAZIRI, N. D., WONG, J., PAHL, M., PICENO, Y. M., YUAN, J., DESANTIS, T. Z., NI, Z., NGUYEN, T. H. & ANDERSEN, G. L. 2013. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*, 83, 308-15.

WU, X., ZHAO, L., ZHANG, Y., LI, K. & YANG, J. 2023. The role and mechanism of the gut microbiota in the development and treatment of diabetic kidney disease. *Front Physiol*, 14, 1166685.

ZHAO, J., BAI, M., YANG, X., WANG, Y., LI, R. & SUN, S. 2021a. Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *Renal Failure*, 43, 928-933.

ZHAO, J., NING, X., LIU, B., DONG, R., BAI, M. & SUN, S. 2021b. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail*, 43, 102-112.

ZHOU, G., ZENG, J., PENG, L., WANG, L., ZHENG, W., DI, W. & YANG, Y. 2021. Fecal microbiota transplantation for membranous nephropathy. *CEN Case Reports*, 10, 261-264.

Tabla 1. Comparación de las características basales entre los pacientes con ERC del grupo FMT y el grupo placebo

Characteristic	FMT (n= 15) n (% or SD)	Placebo (n= 13) n (% or SD)	p value
Demographic data			
Age in years (range)	57 (44–71)	56 (32–76)	ND
Male gender	8 (61.5)	6 (40.0)	ND
Etiology			
Type 2 diabetes	14 (93.3)	11(84.6)	ND
Hypertension	1 (6.6)	2 (15.3)	ND
CKD stages (GFR, mL/min per 1.73m²)			
G1 (> 90)	0 (0.0)	1 (7.14)	.48
G2 (60–89)	2 (12.5)	1 (7.14)	.99
G3a (45–59)	2 (12.5)	3 (21.4)	.63
G3b (30–44)	3 (25.0)	2 (14.2)	.99
G4 (15–29)	6 (37.5)	6 (50.0)	.99
G5 (< 15)	2 (12.5)	0 (0.0)	.48
Albuminuria stages (ACR, mg)			
A2 (30–300)	6 (37.5)	6 (50.0)	.99
A3 (> 300)	9 (62.5)	7 (50.0)	.99
Laboratory results			
Hemoglobin, g/dL	11.02 (± 1.80)	11.46 (± 1.96)	.54
Leukocytes, K/uL	8.72 (± 2.21)	6.81 (± 1.67)	.01
Platelets, K/uL	227.00 (± 93.50)	205.53 (± 49.44)	.44
Glucose, mg/dL	130.93 (± 51.07)	123.76 (± 73.30)	.76
Urine protein, g/24 h	2.05 (± 2.68)	1.67 (± 2.04)	.68
Creatinine clearance, mL/min	32.41 (± 15.84)	42.15 (± 25.71)	.23
Blood urea nitrogen, mg/dL	38.93 (± 15.90)	32.76 (± 14.10)	.29
Creatinine, mg/dL	2.30 (± 0.62)	2.26 (± 0.75)	.86
Uric acid, mg/dL	7.79 (± 1.79)	6.27 (± 1.56)	.02
C-reactive protein, mg/dL	0.79 (± 1.18)	0.54 (± 0.08)	.44
Potassium, mmol/L	5.14 (± 0.77)	4.97 (± 0.64)	.53
Phosphorus, mg/dL	4.20 (± 0.39)	4.14 (± 0.88)	.82
HCO ₃ , mEq/L	22.98 (± 3.25)	26.32 (± 2.77)	.008
Adverse events			
Abdominal distention	5 (33.3)	0 (0.0)	ND
Diarrhea	3 (20.0)	4 (30.8)	ND
Constipation	2 (13.3)	3 (23.1)	ND
Increased frequency of bowel movements	2 (13.3)	0 (0.0)	ND
Flatulence	1 (6.7)	0 (0.0)	ND
Fever	0 (0.0)	1 (7.7)	ND

ACR: albumin-creatinine ratio; CKD: chronic kidney disease; FMT: fecal microbiota transplant; GFR: glomerular filtration rate; ND: not determined; SD: standard deviation.

Statistically significant differences are remarked in bold letters.

Tabla 2. Comparación de la abundancia relativa media de Roseburia spp. entre el tratamiento con Trasplante de Microbiota Fecal (FMT) y los grupos de placebo. Tukey (HSD) Análisis post hoc para Roseburia spp. Se presentan con una abundancia relativa media > 0,01% y una diferencia significativa (p<0,05) entre al menos dos grupos, que se destacan en negrita.

Group	Day	Mean Relative Abundance	Fecal microbiota transplant (FMT)					
			Day 0		Day 30		Day 90	
			Standardized difference	p value	Standardized difference	p value	Standardized difference	p value
Placebo	0	2.716	9.850	<.0001	15.583	<.0001	0.640	.987
	30	2.546	11.044	<.0001	16.777	<.0001	1.834	.458
	90	7.251	22.097	<.0001	16.363	<.0001	31.307	<.0001
FMT	0	4.114	ND	ND	0.640	.987	9.210	<.0001
	30	4.928	ND	ND	ND	ND	14.943	<.0001
	90	2.807	ND	ND	ND	ND	ND	ND

FMT: fecal microbiota transplant; ND: not determined.

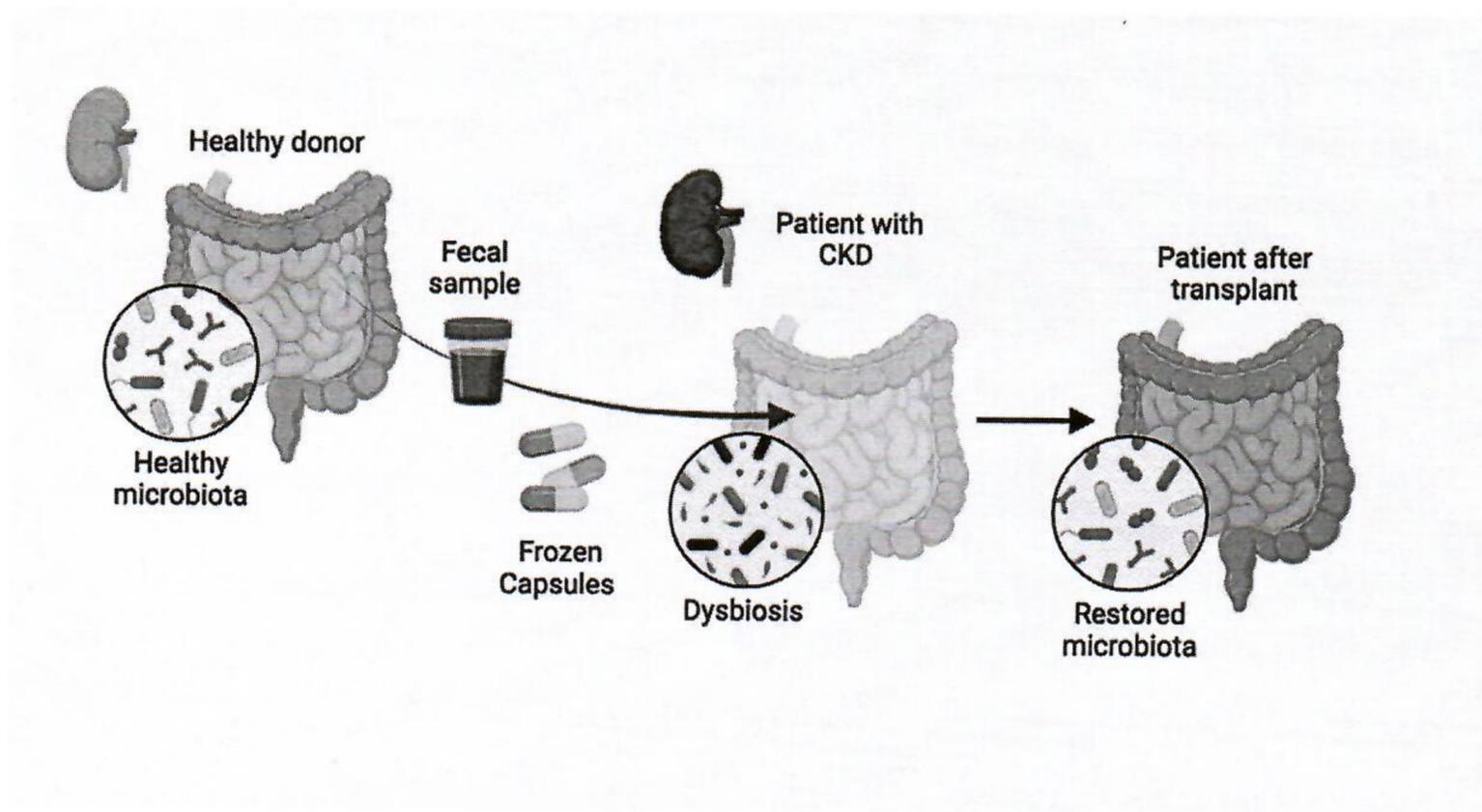


Figura 1. Tratamiento de pacientes con Enfermedad Renal Crónica mediante Trasplante de Microbiota Fecal. Los pacientes (n=28) con enfermedad renal crónica (ERC) fueron tratados por vía oral con cápsulas congeladas de trasplante de microbiota fecal (FMT) obtenidas de un donante sano o con cápsulas de placebo durante 6 meses. Se observó disbiosis intestinal en pacientes antes de la administración de FMT, que cambió después del tratamiento con FMT y se restableció la microbiota saludable.

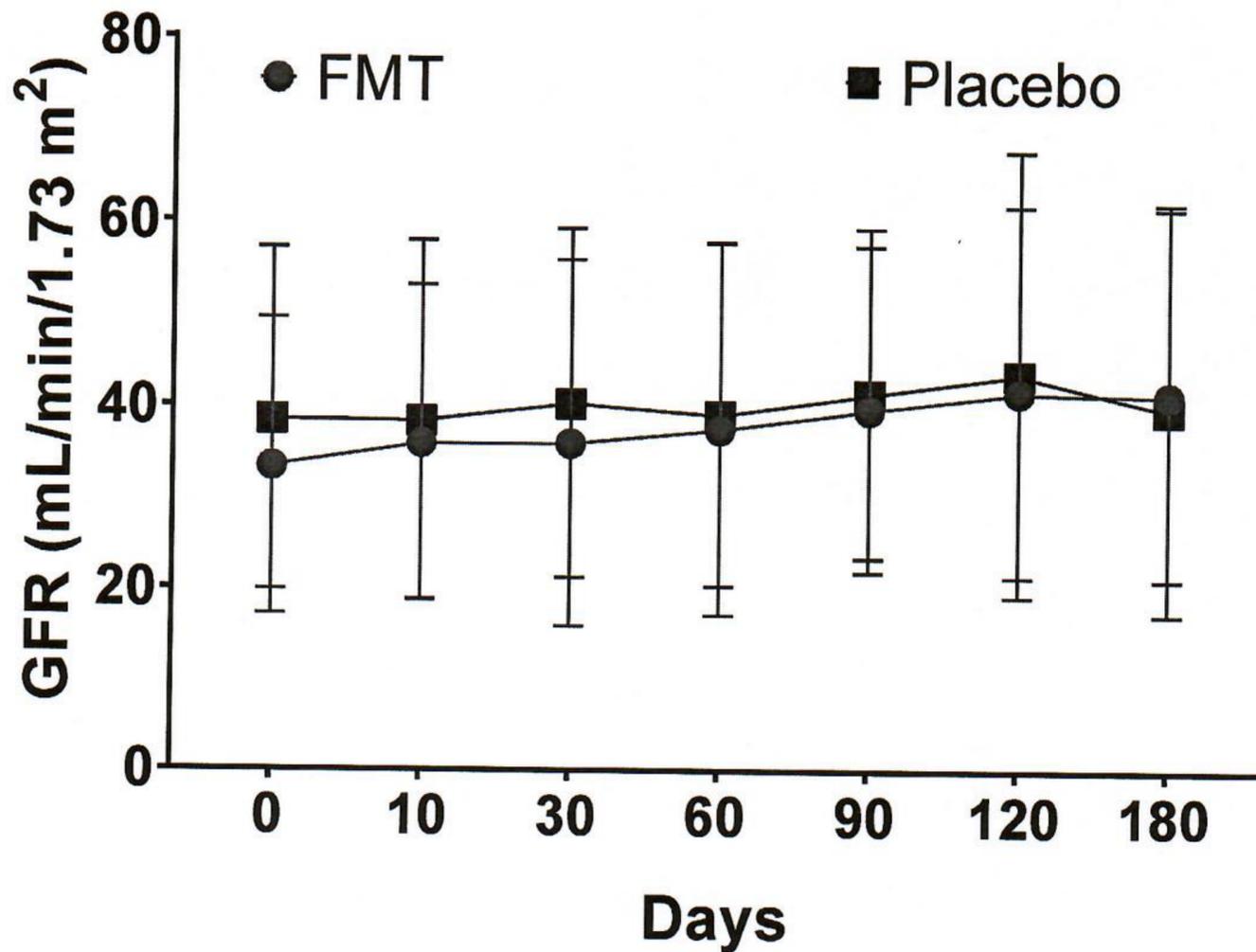


Figura 2. Estimaciones de la tasa de filtración glomerular de pacientes con Enfermedad Renal Crónica después de un Trasplante de Microbiota Fecal. Se muestra la progresión de la ERC en pacientes después de un trasplante de microbiota fecal (FMT) o de un tratamiento con placebo, expresada como una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) > 1 ml/min/1,73 m². En pacientes con tratamiento de ERC, la pérdida de TFG estimada es de 2,3 a 4,5 ml/min/1,73 m² por año. La progresión rápida se define como una disminución sostenida de la TFG > 5 ml/min/1,73 m² por año (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2013).

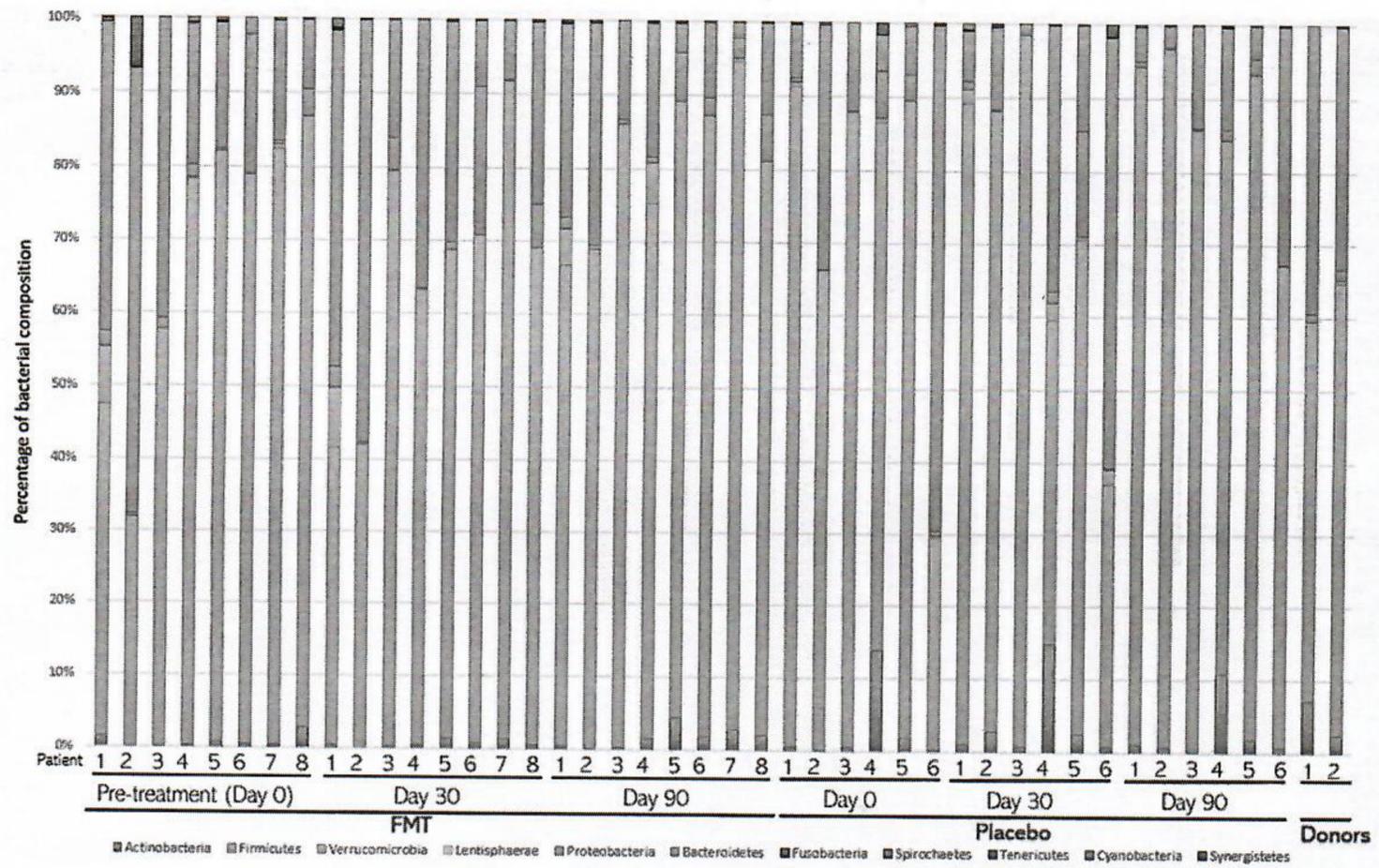


Figura 3. Composición bacteriana promedio a nivel de Phylum. Se recolectaron muestras de heces de pacientes ($n = 8$) sometidos a tratamientos de trasplante de microbiota fecal (FMT) o placebo ($n = 6$) antes (día 0), 30 (día 30) y 90 (día 90) días después del tratamiento. Después del análisis metagenómico, se evaluó y comparó la distribución de la composición bacteriana a nivel de filo en ambos grupos. También se comparó la distribución de los donantes de FMT.

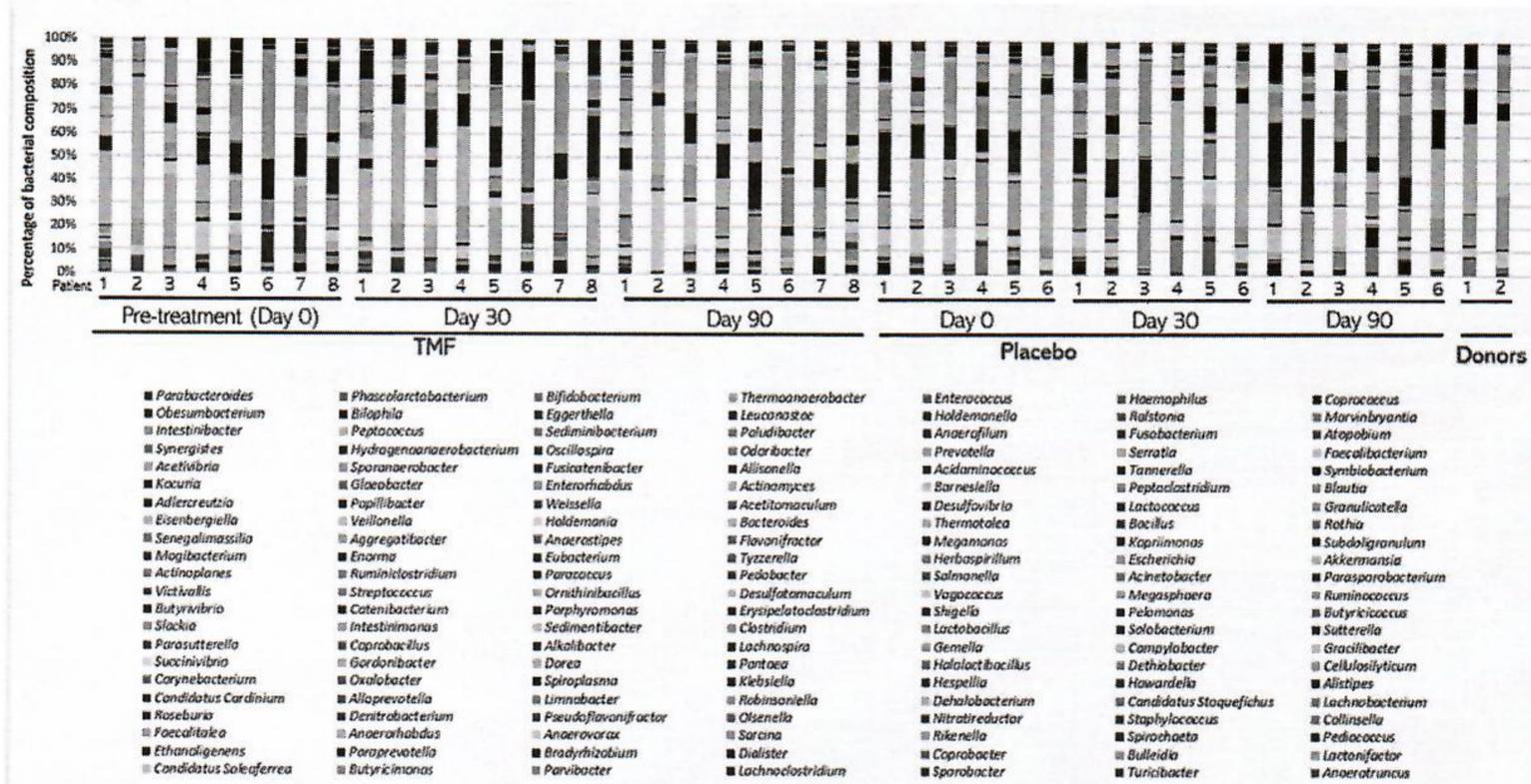


Figura 4. Composición bacteriana promedio a nivel de Genera. Se recolectaron muestras de heces de pacientes ($n = 8$) sometidos a tratamientos de trasplante de microbiota fecal (FMT) o placebo ($n = 6$) antes (día 0), 30 (día 30) y 90 (día 90) días después del tratamiento. Después del análisis metagenómico, se evaluó y comparó la distribución de la composición bacteriana a nivel de Genera en ambos grupos. También se comparó la distribución de los donantes de FMT.

Tabla complementaria S1. Evolución de los parámetros bioquímicos de los pacientes con ERC del grupo FMT y del grupo placebo.

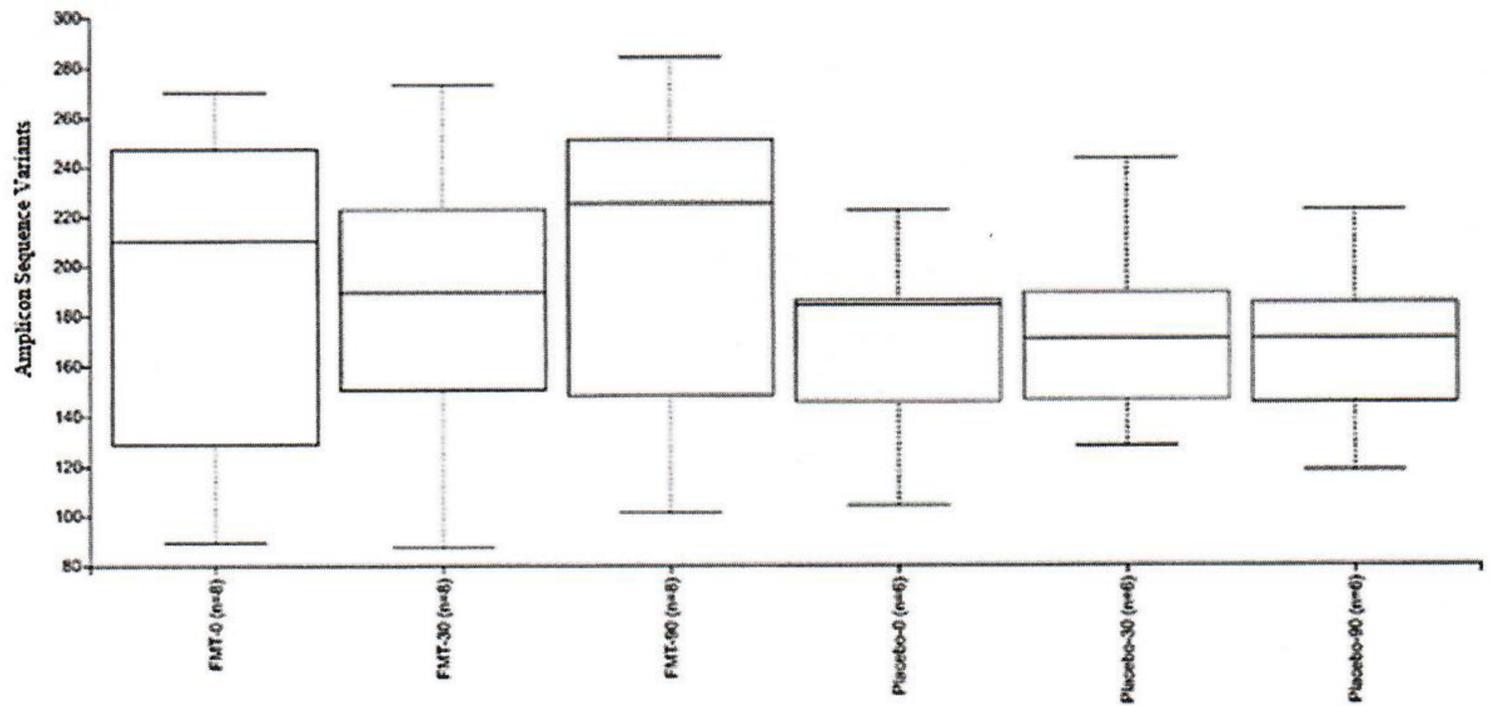
Days after treatment	FMT (n= 15) Mean (SD)	Placebo (n= 13) Mean (SD)	p value
Hemoglobin, g/Dl			
Day 10	11.02 (± 1.98)	11.33 (± 1.82)	.67
Day 30	10.98 (± 1.95)	11.42 (± 1.91)	.55
Day 60	10.91 (± 1.73)	11.50 (± 1.95)	.41
Day 90	11.25 (± 1.30)	11.56 (± 1.86)	.60
Day 120	11.32 (± 1.32)	11.92 (± 1.65)	.31
Day 180	11.41 (± 1.83)	11.58 (± 1.64)	.80
p value	.91	.40	
Leukocytes, K/ UI			
Day 10	8.22 (± 1.41)	6.89 (± 1.46)	.02
Day 30	8.46 (± 1.93)	6.72 (± 1.24)	.01
Day 60	8.67 (± 1.83)	7.17 (± 2.28)	.06
Day 90	8.09 (± 1.55)	7.19 (± 1.56)	.15
Day 120	8.26 (± 1.92)	6.74 (± 1.49)	.03
Day 180	8.65 (± 2.23)	7.23 (± 1.30)	.05
p value	.72	.63	
Platelets, K/ UI			
Day 10	222.64 (± 82.13)	201.62 (± 43.02)	.41
Day 30	235.80 (± 81.78)	210.77 (± 51.19)	.35
Day 60	223.07 (± 94.85)	201.77 (± 39.73)	.45
Day 90	224.46 (± 62.31)	205.31 (± 51.70)	.40
Day 120	218.69 (± 64.25)	204.39 (± 40.48)	.50
Day 180	218.92 (± 68.64)	215.00 (± 46.87)	.86
p value	.30	.29	
Glucose, mg/Dl			
Day 10	111.20 (± 31.04)	96.23 (± 18.59)	.13
Day 30	111.27 (± 34.18)	94.54 (± 14.26)	.10
Day 60	110.13 (± 46.79)	108.08 (± 28.43)	.89
Day 90	123.39 (± 30.71)	99.54 (± 26.61)	.04
Day 120	123.23 (± 62.08)	119.77 (± 53.43)	.88
Day 180	127.23 (± 44.71)	94.85 (± 13.63)	.02
p value	.61	.29	
Urine protein, g/24 h			
Day 10	1.96 (± 2.44)	1.74 (± 2.17)	.80
Day 30	2.20 (± 2.40)	1.33 (± 1.74)	.28
Day 60	2.35 (± 2.55)	1.71 (± 1.95)	.46
Day 90	2.14 (± 2.02)	1.99 (± 2.17)	.85
Day 120	2.54 (± 2.25)	1.42 (± 1.32)	.13

Day 180	3.01 (± 2.73)	2.34 (± 2.14)	.49
<i>p</i> value	.44	.27	
Creatinine clearance, ml/min			
Day 10	35.73 (± 17.17)	40.92 (± 24.00)	.51
Day 30	35.83 (± 20.09)	40.00 (± 19.36)	.58
Day 60	37.40 (± 20.45)	41.15 (± 21.93)	.64
Day 90	40.41 (± 18.90)	42.15 (± 19.04)	.81
Day 120	41.23 (± 20.07)	46.69 (± 29.01)	.58
Day 180	41.23 (± 20.24)	42.08 (± 25.88)	.92
<i>p</i> value	.25	.44	
Blood urea nitrogen, mg/dl			
Day 10	40.93 (± 15.67)	30.31 (± 9.87)	.04
Day 30	37.73 (± 13.73)	30.62 (± 10.62)	.13
Day 60	40.40 (± 18.93)	34.00 (± 14.58)	.33
Day 90	36.69 (± 15.77)	34.62 (± 15.22)	.76
Day 120	38.85 (± 18.42)	32.31 (± 14.12)	.32
Day 180	35.00 (± 14.20)	32.15 (± 11.52)	.58
<i>p</i> value	.51	.52	
Creatinine, mg/dl			
Day 10	2.35 (± 0.87)	2.13 (± 0.59)	.44
Day 30	2.20 (± 0.80)	2.20 (± 0.61)	.99
Day 60	2.41 (± 0.99)	2.32 (± 0.74)	.79
Day 90	2.12 (± 0.89)	2.22 (± 0.77)	.77
Day 120	2.31 (± 1.21)	2.26 (± 0.85)	.91
Day 180	2.34 (± 1.09)	2.35 (± 0.91)	.98
<i>p</i> value	.47	.31	
Uric acid, mg/dl			
Day 10	7.09 (± 1.46)	6.24 (± 1.63)	.15
Day 30	6.99 (± 1.46)	6.59 (± 1.93)	.53
Day 60	7.00 (± 1.65)	6.95 (± 1.30)	.93
Day 90	6.92 (± 1.38)	6.57 (± 1.46)	.54
Day 120	6.77 (± 1.36)	7.13 (± 1.21)	.48
Day 180	6.21 (± 1.04)	7.28 (± 1.53)	.04
<i>p</i> value	.02	.15	
C-reactive protein, mg/dl			
Day 10	0.80 (± 0.68)	0.51 (± 0.03)	.15
Day 30	0.98 (± 0.91)	0.63 (± 0.30)	.20
Day 60	0.99 (± 0.94)	1.05 (± 1.94)	.91
Day 90	0.71 (± 0.26)	0.62 (± 0.16)	.33
Day 120	0.88 (± 0.49)	0.57 (± 0.14)	.04
Day 180	0.72 (± 0.28)	0.56 (± 0.14)	.08
<i>p</i> value	.17	.38	
Potassium, mmol/L			

Day 10	4.81 (± 0.64)	4.72 (± 0.69)	.72
Day 30	4.99 (± 0.75)	4.89 (± 0.68)	.69
Day 60	5.04 (± 0.47)	5.15 (± 0.93)	.69
Day 90	5.20 (± 0.60)	4.86 (± 0.87)	.26
Day 120	5.02 (± 0.59)	4.79 (± 0.61)	.33
Day 180	5.25 (± 0.65)	5.08 (± 0.87)	.56
<i>p</i> value	.41	.41	
Phosphorus, mg/Dl			
Day 10	4.48 (± 0.57)	4.02 (± 0.73)	.07
Day 30	4.25 (± 0.59)	4.40 (± 0.90)	.61
Day 60	4.48 (± 0.39)	4.39 (± 0.87)	.72
Day 90	4.35 (± 0.72)	4.25 (± 0.75)	.73
Day 120	4.26 (± 0.62)	4.23 (± 0.81)	.91
Day 180	4.22 (± 0.38)	4.39 (± 0.86)	.54
<i>p</i> value	.40	.05	
HCO₃, mEq/L			
Day 10	22.44 (± 4.37)	24.52 (± 3.00)	.16
Day 30	21.97 (± 4.25)	22.53 (± 3.88)	.71
Day 60	20.99 (± 2.55)	24.46 (± 2.69)	.002
Day 90	20.84 (± 2.84)	22.20 (± 6.80)	.49
Day 120	21.84 (± 4.28)	24.40 (± 3.04)	.09
Day 180	20.85 (± 3.59)	24.54 (± 3.03)	.01
<i>p</i> value	.36	.14	

SD: standard deviation. Statistically significant differences are remarked in bold letters.

A



B

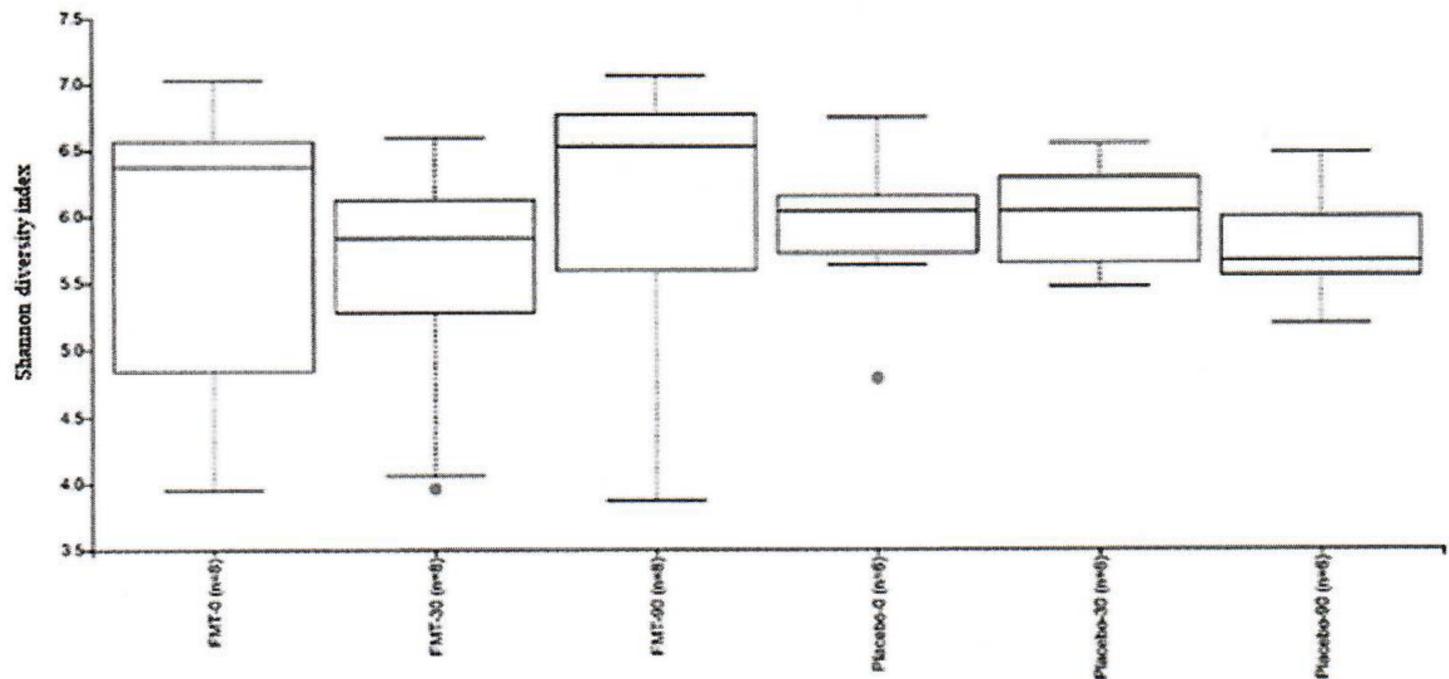


Figura complementaria S1. Análisis de diversidad alfa del microbioma intestinal después del tratamiento con FMT. Se evaluaron muestras de heces de pacientes después de un trasplante de microbiota fecal (FMT) o tratamientos con placebo mediante análisis metagenómico. La diversidad alfa de las muestras se evaluó mediante comparaciones de variantes de secuencia de amplicones (ASV) y índices de diversidad de Shannon. A. Diagrama de caja de características observadas (ASV). Según el número de ASV, la diversidad microbiana entre los grupos de FMT y placebo no fue significativamente diferente ($p > 0,05$). B. Diagrama de caja de diversidad de Shannon. El análisis de los índices de diversidad de Shannon mostró que la diversidad microbiana entre los grupos de FMT y placebo no fue significativamente diferente ($p > 0,05$).