

37. Seelig E, Henning E, Keogh JM, Gillett D, Shin E, Buscombe J, van der Klaauw AA, Farooqi IS. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with delayed gastric emptying. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(2):270-275. <https://doi.org/10.1111/cen.14615>.
38. Yang Y, Gao X, Tao X, Gao Q, Zhang Y, Yang J. Combined effect of FTO and MC4R gene polymorphisms on obesity in children and adolescents in Northwest China: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):177-182. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201903\\_28\(1\).0023](https://doi.org/10.6133/apjcn.201903_28(1).0023).
39. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>.
40. Köroğlu Ç, Gluck ME, Traurig M, Votrubá SB, Krakoff J, Stinson EJ, Chen P, Bogardus C, Piaggi P, Baier LJ. Assessing established BMI variants for a role in nighttime eating behavior in robustly phenotyped Southwestern American Indians. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(12):1718-1724. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0654-z>.

#### MI-07. EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA COMO TRATAMIENTO EN ADULTOS DE 19 A 70 AÑOS CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

(Effectiveness of microbiota transplantation as a treatment in adults aged 19 to 70 years with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review)

*Camila Andrea Campoverde Delgado*  
*Fernando Jeanpierre Mantilla Suin*  
*Freddy Damian Castillo Solano*  
*Carem Francelys Prieto Fuenmayor*

*Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca.*

[carem.prieto@ucacue.edu.ec](mailto:carem.prieto@ucacue.edu.ec)

#### Resumen

El hígado graso no alcohólico, es un problema de salud pública en la actualidad, debido a su alta prevalencia a nivel mundial. Por ello, se buscan distintas alternativas de tratamiento, enfocados en diferentes dianas terapéuticas, como el trasplante de microbiota fecal, el cual ha demostrado avances significativos como tratamiento coadyuvante al tratamiento base. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del trasplante de microbiota como tratamiento en adultos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico. Se ha efectuado una revisión sistemática siguiendo los criterios del protocolo PRISMA. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Web of science, Scopus y SciELO. El hígado graso no alcohólico mostró aumento de la permeabilidad intestinal y disminución de la diversidad microbiana. Los pacientes adultos sometidos a trasplante de microbiota fecal demostraron mejoría en estas alteraciones. En conclusión, el trasplante de microbiota fecal es una buena alternativa de tratamiento en conjunto con el tratamiento nutricional, para disminuir la progresión del hígado graso no alcohólico.

**Palabras clave:** esteatosis hepática no alcohólica, trasplante de microbiota fecal, disbiosis, microbiota y microbiota intestinal.

### Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease is currently a public health problem due to its high prevalence worldwide. For this reason, different treatment alternatives are being sought, focused on different therapeutic targets, such as fecal microbiota transplantation, which has shown significant advances as an adjuvant treatment to the basic treatment. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of microbiota transplantation as a treatment in adults aged 19 to 70 years with non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review was carried out following the criteria of the PRISMA protocols. The search was carried out in the databases PubMed, Web of science, Scopus and SciELO. Non-alcoholic fatty liver disease showed increased intestinal permeability and decreased microbial diversity. Adult patients who underwent fecal microbiota transplantation showed improvement in these alterations. In conclusion, fecal microbiota transplantation is a good treatment alternative in conjunction with nutritional treatment to decrease the progression of nonalcoholic fatty liver disease.

**Keys words:** NAFLD, FMT, fecal microbiota transplant, microbiota, gut microbiota y dysbiosis.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés, non-alcoholic fatty liver disease) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (1). Durante los últimos años, se ha observado un gran incremento de esta patología a nivel mundial del 8,2% al 10,9% de 1990 a 2017, observándose un aumento considerable en la

región de América Latina, en donde se evidenció en el 2017 un porcentaje del 12% en la región andina, central un 14,4%, en el sur de 8,6% y finalmente en el territorio tropical con un 11,1% (2).

El aumento de NAFLD se asocia directamente con una dieta poco saludable. Se ha demostrado que cambios de estilo de vida de la persona, tanto nutricional como de actividad física, disminuyen significativamente la probabilidad de desarrollar NAFLD (2). La NAFLD se caracteriza por una acumulación importante de lípidos en los hepatocitos del parénquima hepático, acompañados de alteraciones constantes en las enzimas hepáticas; la NAFLD está íntimamente relacionada con la obesidad y con estilos de vida poco saludables, no obstante a nivel histológico se observan lesiones similares a las causadas por el alcohol en el hígado (3).

Durante los últimos años, a causa de la nueva pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 las personas sufrieron de un aumento de peso alarmante, la cual si no es controlada a tiempo puede desencadenar una NAFLD o una posible diabetes mellitus tipo II, y por ende, resistencia de insulina que es un factor metabólico importante en el desarrollo de ambas patologías (4).

Existen distintos tipos de factores como un estilo de vida poco saludable, diabetes, insulino resistencia, obesidad visceral, ciertos genes e incluso en los últimos estudios se demostró que la presencia de disbiosis intestinal juegan un papel fundamental en el desarrollo de la NAFLD, uno de ellos, es la alteración de la microbiota intestinal, la cual se define como el conjunto de microorganismos que se encuentran en el intestino (5,6).

La relación entre el huésped y la microbiota es simbiótica; el intestino del huésped proporciona un lugar para que crezcan las bacterias y proporciona nutrición en forma de alimentos no digeridos y mucosidad eliminada, mientras que las bacterias asegu-

ran el desarrollo adecuado del tejido y la inmunidad del intestino (7,8). Por ello, los cambios en la microbiota intestinal, la presencia de toxinas bacterianas en la sangre o endotoxemia y la permeabilidad intestinal van a tener un papel importante en el desarrollo de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en el hospedador que contribuye al desarrollo de la obesidad y de enfermedades metabólicas crónicas como la NAFLD (9,10).

La disbiosis de la microbiota intestinal humana es la alteración en la composición de la microbiota y capacidades funcionales, en la actualidad se pretende identificar estas alteraciones en enfermedades metabólicas para desarrollar terapias basadas en la microbiota como lo son los prebióticos, probióticos, simbióticos y el trasplante de microbiota (11,12). En el caso de la NAFLD la disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal a los productos bacterianos y la exposición hepática a sustancias nocivas a través de los patrones moleculares asociados a daños (PAMP) o de los patrones moleculares asociados a patógenos (DAMP), lo que desencadenan inflamación y fibrosis hepática (13,14).

En la última década, se han desarrollado varias investigaciones que sugieren que la dieta influye en la composición y la diversidad de la microbiota intestinal, un ejemplo de esto es en una dieta rica en grasas o en azúcares, la cual favorece el desarrollo de NAFLD, en la que se puede observar una disminución de bacteroides y bifidobacterium, además de un aumento en desulfovibrionaceae, anoerotruncus, desulfovibrio y mucispirillum (7,9). Por otro lado, en pacientes con diagnóstico de NAFLD se evidencia un aumento de lactobacillaceae y veillonellaceae y una disminución de ruminococcus y bacteroides (15,16).

En la actualidad se buscan nuevas alternativas de tratamiento de esta patología enfocadas en la disbiosis y el eje intestino-hígado, siendo el trasplante de microbiota

fecal (FMT, por sus siglas en inglés, Fecal Microbiota Transplant) una opción alentadora (17), el cual consiste en el trasplante de bacterias útiles de las heces de donantes sanos en el tracto gastrointestinal de los pacientes para reparar el equilibrio de la microbiota intestinal (9,18). El procedimiento incluye la recopilación de heces filtradas de un donante sano o del propio receptor, es decir FMT autólogo, en un momento específico antes del inicio de la enfermedad (12), esto ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades metabólicas, autoinmunes y en encefalopatía hepática (9).

Actualmente, estudios en animales han demostrado que esta técnica podría mejorar efectivamente las manifestaciones de NAFLD, mediante la alteración de la disbiosis de la microbiota intestinal, un estudio demostró que el FMT mejoró con éxito NAFLD, en comparación con el tratamiento original sin FMT (13). Un ensayo de control aleatorizado ha demostrado que el FMT alogénico reduce la permeabilidad del intestino delgado en pacientes con NAFLD en un periodo de 6 semanas posterior al procedimiento (8). Por ello, esta investigación tiene como objetivo evaluar la efectividad del trasplante de microbiota como tratamiento en adultos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática, los datos se obtuvieron de la bibliografía consultada en diferentes bases de datos sobre el tema: efectividad del trasplante de microbiota como tratamiento en adultos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico, se utilizó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (19).

### Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad del trasplante de microbiota como tratamiento en adultos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico?

**Pacientes:** Estudios en individuos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico.

**Intervención:** Trasplante de microbiota como tratamiento en hígado graso no alcohólico.

**Comparación:** Beneficios del trasplante de microbiota en comparación con la pérdida de peso y manejo de la comorbilidad como tratamiento de primera línea de hígado graso no alcohólico.

**Resultados:** Evaluar la efectividad del trasplante de microbiota en pacientes con hígado graso no alcohólico.

### Criterio de inclusión:

- Artículos publicados en los idiomas español, inglés y portugués.
- Artículos originales y reporte de casos.
- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles.
- Artículos en población adulta entre 19 a 70 años.

### Criterios de exclusión:

- Estudios en animales.
- Estudios que incluyan paciente con uso de fármacos inmunosupresores, antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y adicción al alcohol.
- Estudios que incluyan pacientes con diabetes tipo 1 y 2 que requieran insulina.
- Estudios que incluyan pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

### Bases de datos

Se utilizaron fundamentalmente las bases de datos PubMed, Web of science, Scopus, SciELO.

### Términos de la búsqueda o palabras clave

Los términos de búsqueda que se utilizaron fueron: en español: esteatosis hepática no alcohólica, trasplante de microbiota fecal, disbiosis, microbiota y microbiota intestinal; y en inglés: NAFLD, FMT, fecal microbiota, transplant, microbiota, gut microbiota y dysbiosis.

### Sentencia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en PubMed, Web of science, Scopus y SciELO, sin restricción de fecha. Los términos utilizados para la búsqueda electrónica en español: (hígado graso no alcohólico or HGNA or esteatosis hepática no alcohólica) and (trasplante de microbiota) and (microbiota or disbiosis or microbiota intestinal), (hígado graso no alcohólico or HGNA) and (trasplante de microbiota), (hígado graso no alcohólico or HGNA or esteatosis hepática no alcohólica) and (microbiota or disbiosis or microbiota intestinal); y en inglés: (NAFLD or non-alcoholic fatty liver disease) and (FMT or Fecal Microbiota Transplant) and (gut microbiota or dysbiosis), (non-alcoholic fatty liver disease or NAFLD) and (FMT or Fecal Microbiota Transplant) y (NAFLD or non-alcoholic fatty liver disease) and (dysbiosis).

### Evaluación de sesgo

Se utilizó la herramienta ROBINS-I para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos. En resumen, ROBINS-I es una herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en estudios observacionales mediante siete dominios (factores de confusión, selección de pacientes, clasificación de las intervenciones, desviación de las intervenciones, datos perdidos, medición de los desenlaces, selección de los desenlaces), asignando a cada estudio un juicio de bajo, moderado y serio.

### Síntesis y análisis de datos

Se utilizó un proceso de doble ciego para la identificación de estudio, los cuales

fueron clasificados según la base de datos, mediante el programa de Microsoft Excel versión 2021. Posteriormente, se realizó el cribado y análisis para la inclusión o exclusión de estudios dependiendo de los criterios. Se realizó el flujoograma de PRISMA mediante la herramienta PRISMA Flow Diagram, mediante los datos de búsqueda obtenidos.

Se extrajo las diferentes variables de importancia de cada artículo mediante la lectura completa de cada uno (título, autor, diseño, muestra, tipo de microbiota, forma de identificación del tiempo de microbiota, de administración del tratamiento, medición de la efectividad del TFM y resultados del estudio), considerando los valores de  $p < 0,05$  estadísticamente significativos. Se compararon los resultados obtenidos de cada estudio para determinar coincidencias y discrepancias entre ellos.

## RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica e identificación de artículos científicos en las distintas bases de datos, se procedió al cribado y análisis para la inclusión o exclusión de dichos artículos en la revisión sistemática. Inicialmente, se obtuvieron 178 estudios de las diferentes bases de datos, de los cuales se excluyeron 23 por estas duplicados. Se realizaron cribados por títulos, excluyendo 66, por resumen 79 y posteriormente por lectura completa del texto, excluyendo 2 quedando así finalmente 7 artículos por incluirlos en esta revisión, cuyas características principales se evidencian en la Fig. 1.

De los estudios seleccionados para la revisión sistemática, dos de los estudios seleccionados eran ensayos clínicos aleatorizados y controlados, dos estudios transversales prospectivos, un estudio de cohorte y dos es-

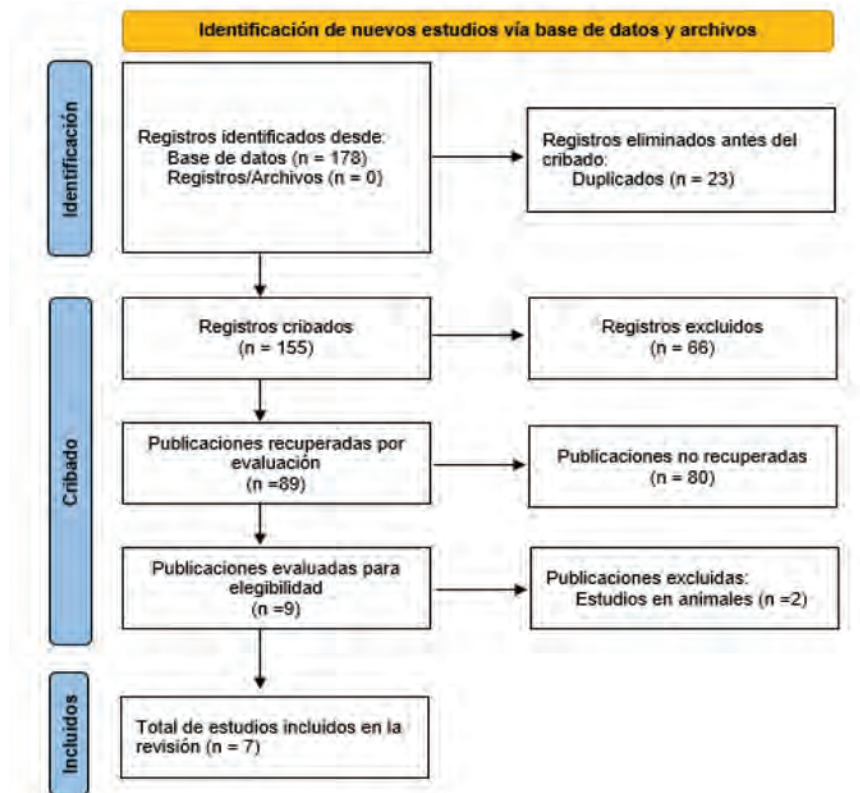


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda mediante la metodología PRISMA 2020.

tudios de casos y controles. De los 7 artículos escogidos para la revisión, según Scimago Journal & Country Rank, se encontraron 4 artículos pertenecientes al primer cuartil (8,13,20,21) y 3 artículos al tercer cuartil (22–24). En relación con los países de origen de cada artículo, se encontraron dos de Canadá, uno de China, uno de España, uno de Alemania, uno de Corea y uno de Suiza.

### Evaluación de calidad

El riesgo general de sesgo y la previsión de aplicabilidad se resumen en la Fig. 2. En resumen, dos estudios tuvieron un riesgo de sesgo moderado en los factores de confusión debido a que los factores pronósticos se asocian en la intervención como en el desenlace (22,23), mientras que un estudio obtuvo un riesgo serio en el dominio anteriormente mencionado (20). Cuatro estudios obtuvieron riesgo moderado en el dominio de selección de los pacientes en el estudio por el tiempo de seguimiento inicial se encuentra afectando al desenlace (20,22–24).

En el dominio de clasificación de las intervenciones, un estudio reportó riesgo de sesgo moderado por una mala diferenciación de los estados de intervención (23). Cuatro estudios presentaban preocupaciones en la

desviación de la intervención planeada debido a la diferencia del cuidado administrativo a los grupos de intervención y de control, tres de ellos presentaron un riesgo moderado (8,13,22), y un estudio presentó un riesgo serio (23). En el dominio de datos perdidos, todos los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo.

Un solo estudio presentó preocupación seria en la medición de los desenlaces debido a un error diferencial en la medición (22). En el dominio de selección de los desenlaces reportados, un artículo presentó riesgo de sesgo moderado por presentar reportes selectivos en los resultados de su investigación (22). Por último, un solo estudio presentó bajo riesgo de sesgo en todos los dominios (21).

### El tipo de microbiota que presentan las personas con hígado graso no alcohólico

En uno de los estudios basados en la evaluación de la efectividad de FMT demostraron que los pacientes con NAFLD antes del FMT en comparación con los individuos sanos, presentaron un índice de Chaol más bajo, lo que sugiere una significativa disminución de abundancia de microbiota en pacientes con NAFLD ( $p < 0,05$ ) (13).

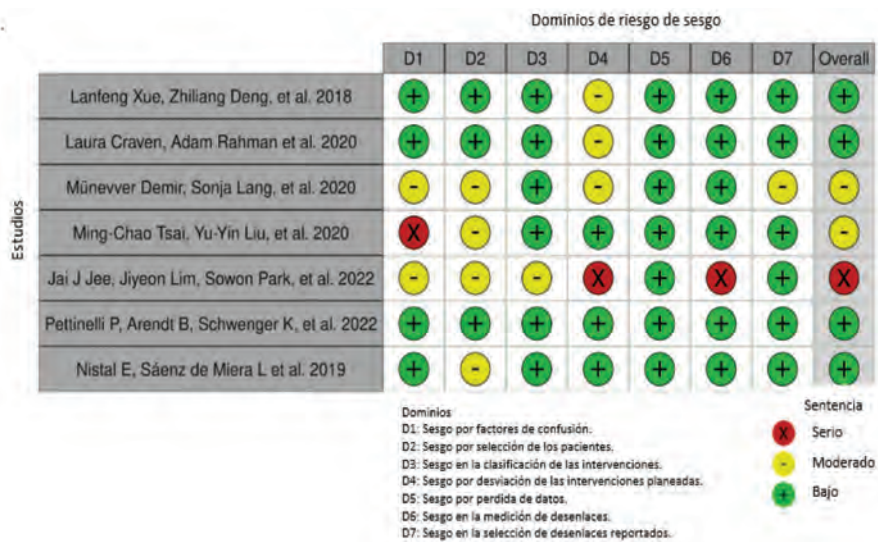


Fig. 2. Resumen gráfico del riesgo de sesgo por estudios mediante la herramienta ROBINS-I.

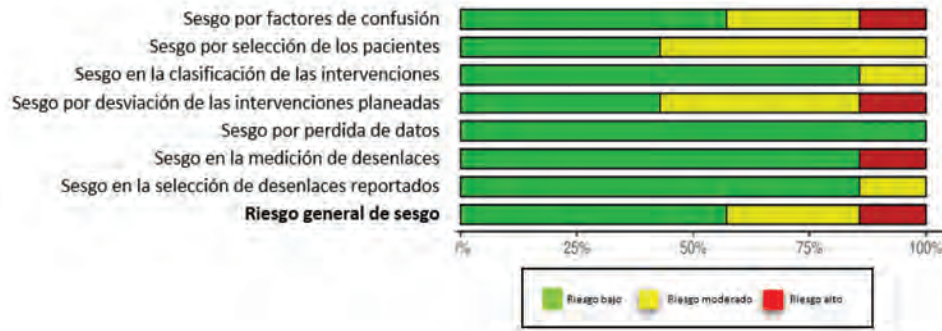


Fig. 3. Resumen gráfico general del riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los estudios incluidos mediante la herramienta ROBINS-I.

Los pacientes con NAFLD se caracterizaron por una microbiota intestinal con menor abundancia de *Bacteroidetes* ( $p < 0,05$ ) y *Ruminococcaceae*, así como por una mayor abundancia de *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* y *Dorea* en comparación con el grupo de control sano (13,22). Con respecto a la familia de los *Firmicutes* se destacó los microorganismos como los *Ruminococcus*, *Ruminiclostridium*, *Ruminococcaceae*, que fueron aislados en más individuos, teniéndolos como una bacteria en común dentro de su microbiota (13), *Clostridia* se encontraron significativamente disminuidos con respecto al control sano (20). Y en menor proporción encontramos distintos tipos de microorganismos de diferentes familias, destacando la *Escherichia-Shigella* la cual fue significativamente más abundante en el grupo pri FMT comparado al grupo po FMT (13), véase en la Tabla I.

La muestra de los pacientes con una microbiota intestinal similar a los controles (PHC-like) estaban significativamente dominadas por *Enterobacteriaceae*, mientras que las de pacientes sin una microbiota intestinal similar a los controles (P) presentaban una población significativa de especies de *Prevotella*, las cuales pueden contribuir a la hepato-patogénesis de las subpoblaciones de NAFLD (23). En relación con los *Ruminococcus* y *Coprococcus*, estos se relacionaron positivamente con el

metabolismo de carbohidratos y aminoácidos ( $p < 0,05$ ) (21), véase en Tabla II y III. Se evidenció una diferencia significativa de *Firmicutes* entre pacientes con y sin NAFLD, que fue un factor determinante de la enfermedad y apoyó su posible papel como marcador de NAFLD (24).

### Beneficios del trasplante de microbiota en NAFLD

Los estudios de Xue L, y cols. (13), así como el de Craven L, y cols. (8), evaluaron los beneficios del FMT en pacientes con NAFLD demostrando 6 semanas después de un trasplante de microbiota fecal se puede disminuir la permeabilidad intestinal acompañada de un aumento de diversidad microbiana, disminución de ácidos grasos no esterificados, se observó una significativa reducción de la atenuación de la grasa hepática.

Es importante mencionar que, los resultados positivos se dieron mediante la administración de un trasplante alogénico en comparación con un autógeno, en el cual no se obtuvieron los mismos resultados (8). FMT mejoró con éxito la NAFLD en comparación del tratamiento original sin FMT; sin embargo, no se observaron cambios en el peso, circunferencia abdominal e índice de masa corporal (IMC), además de cambios no significativos sobre la resistencia a la insulina (13), véase en Tabla II y III.

**Tabla I**  
Principales microorganismos identificados en la microbiota de pacientes con NAFLD.

Bacteroidetes	Firmicutes	Otros tipos de familia de microorganismos
<i>Prevotella</i> 6	<i>Megamonas</i>	<i>Lachnospiraceae</i>
<i>Porphyromonas</i>	<i>Ruminiclostridium</i> 5	<i>Burkholderiaceae</i>
<i>Alistipes</i>	<i>Holdemanella</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Alloprevotella</i>	<i>Coprococcus</i> 2	<i>Coprostanoligenes</i>
<i>Parabacteroides</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Ruminantium</i>
<i>Prevotella</i> 9	<i>Phascolarctobacterium</i>	<i>Mitsuokella</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Ruminiclostridium</i> 6	<i>Rikenellaceae</i>
<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Blautia</i>	<i>Roseburia</i>
<i>Prevotella copri</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Subdoligranulum</i>
<i>P. stercorea</i>	<i>Pseudobutyrvibrio</i>	<i>Akkermansia</i>
<i>Alistipes</i>	<i>Ruminiclostridium</i> 1	<i>Escherichia shigella</i>
<i>onderdonkii</i>	<i>Ruminiclostridium</i> 2	<i>Lactobacillaceae</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Peptoniphilus</i>	<i>Veillonellaceae</i>
<i>caccae</i>	<i>Esakiella</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>B. eggerthii</i>	<i>Eubacterium coprostan</i>	<i>adolescencia.</i>
<i>B. ovatus</i>	<i>oligene</i>	
<i>B. uniformis</i>	<i>Interstices</i>	
	<i>Ruminococcaceae</i> UCG-002	
	<i>Lachnospiraceae</i>	
	<i>Subdoligranulum</i>	
	<i>Fusicatenibacter</i>	
	<i>Faecalibacterium</i>	
	<i>Roseburia faecis</i>	
	<i>Oscillospira</i>	
	<i>Geminger formicillis</i>	
	<i>Holdemania</i>	
	<i>Veillonellaceae</i>	
	<i>Acidaminococcaceae</i>	
	<i>Ruminococcaceae</i>	
	<i>Ruminococcus</i> 1	
	<i>Clostridia</i>	

**Mecanismo por el cual el trasplante de microbiota genera una mejoría en pacientes con hígado graso no alcohólico**

En uno de los estudios en que se realizó FMT se evidenció una permeabilidad intestinal elevada en pacientes con NAFLD antes del FMT y 6 semanas posteriores en pacientes que recibieron el trasplante alógeno se evidenció su disminución significativa y en algunos casos llegando hasta la normalidad; sin embargo, en el trasplante autólogo (8), véase Tabla II y III.

**DISCUSIÓN**

En las últimas décadas, se ha planteado el término “eje intestino-hígado” el cual define la influencia de los componentes y metabolitos generados por la microbiota intestinal, la permeabilidad de la barrera intestinal y la translocación bacteriana en las enfermedades hepáticas (25), dada la cre-

ciente evidencia e interés por la asociación de la microbiota intestinal y el desarrollo de NAFLD se buscan nuevas alternativas de tratamiento enfocadas en esta relación, siendo el FMT una de ellas.

El FMT es una alternativa alentadora de tratamiento para pacientes con NAFLD, que tiene por objetivo disminuir las complicaciones y la progresión de la enfermedad, mediante la regulación del eje intestino-hígado. En esta revisión sistemática, la disbiosis de la microbiota intestinal, mostró una íntima relación con la patología de base, siendo el resultado principal la efectividad del FMT en el tratamiento de la NAFLD mediante la disminución de la permeabilidad intestinal alterada en esta patología.

En relación con la microbiota intestinal, esta revisión identificó que los pacientes con NAFLD se caracterizaron por una microbiota intestinal con menor abundancia de *Bacteroidetes* y *Ruminococcaceae*. Resultados semejantes se mostraron en el estudio de Hrcncir y cols. (26), en el cual se evidencia una disminución significativa de *Firmicutes*, a diferencia de Da Silva y cols. (27), que menciona que a pesar de haber obtenido disminución de los bacteroides y firmicutes no se consideraron descensos de significancia. Por otro lado, Xue y cols. (13), en su estudio demostraron una proporción menor de *Bacteroidetes* en pacientes con NAFLD, mientras que en la familia de los *Firmicutes* se evidenciaron aumentos significativos de bacterias como el *Ruminococcaceae* y de la *Christensenellaceae*, que al contrario presentó un descenso en comparación al grupo sano. Cabe destacar, la presencia de resultados semejantes, evidenciando una elevación significativa de los *Firmicutes* en modelos de ratones, como lo menciona Le Roy y cols. (28) en su estudio.

Loomba y cols. (29) menciona que la variabilidad en la composición microbiana no depende solo de la presencia de NAFLD, sino también de la severidad de la enferme-

**Tabla II**  
Efectividad del trasplante de microbiota en NAFLD y el tipo de disbiosis.

TÍTULO	AUTORES Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	TIPO DE MICROBIOTA	FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO	MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TMF	RESULTADO DEL ESTUDIO
Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial	Xue L, y cols. (13) 2018	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	75 casos y 10 individuos sanos en grupo de control	Antes del FMT (pri-FMT): <i>Bacteroides</i> , <i>Christensenellaceae R-7</i> , <i>Ruminococcus 1</i> , <i>Tyzzerella 3</i> , [ <i>Eubacterium</i> ] grupo <i>coprostanoligenes</i> , [ <i>Eubacterium</i> ] grupo <i>ruminantium</i> , <i>Intestinimonas</i> , <i>Mitsuokella</i> , <i>Rikenellaceae RC9</i> grupo intestinal, <i>Roseburia</i> y <i>Subdoligranulum</i> .	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FMT con heces de donante (heterólogo) mediante colonoscopia, seguido de tres enemas durante 3 días.	El estudio evidencia la efectividad del TFM mediante la evaluación del equilibrio de la microbiota intestinal y la disminución de las manifestaciones clínicas.	Pacientes delgados con NAFLD antes de FMT (B1) y después de FMT (C1). Pacientes obesos con NAFLD antes de FMT (B2) y después de FMT (C2). Los siguientes se redujeron significativamente en la microbiota intestinal de pacientes delgados con NAFLD después de FMT: <i>Actinobacteria</i> , <i>Desulfotribionales</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Bacteroides</i> y [ <i>Ruminococcus</i> ] <i>gnavus</i> group (B1 vs. C1, p < 0.05). Por el contrario, los siguientes estaban significativamente regulados al alza en la microbiota intestinal de pacientes delgados con NAFLD después de FMT: <i>Selenomonadates</i> , <i>Veillonellaceae</i> , <i>Prevotella 2</i> , [ <i>Eubacterium</i> ] grupo <i>coprostanoligenes</i> , [ <i>Eubacterium</i> ] grupo <i>ruminantium</i> , metagenoma intestinal humano, y <i>Roseburia</i> sp. (B1 frente a B2, p < 0,05).

Tabla II  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTORES Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	TIPO DE MICROBIOTA	FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO	MEDICIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TMF	RESULTADO DEL ESTUDIO
Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial	Craven L, y cols. (8) 2020	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	21 pacientes con NAFLD fueron reclutados y aleatorizados en una proporción de 3:1 a un FMT allogénico	Composición de la microbiota fecal de receptores de trasplante FMT allogénico durante 6 meses: <i>Firmicutes (megamonas, rumiciclostridium_5, holdemanella, coprococcus_2, Staphylococcus, phascolarctobacterium, rumiciclostridium_6, blautia, lactobacillus, pseudobutyrvibrio, rumiciclostridium_1, rumiciclostridium_2, peptoniphilus, Ezakiella, eubacterium_coprostanoligenae, interstices, ruminocaceae UICG-002, lachnoclostridium, subdoligranulum, fusicatibacter, faecalibacterium)</i> <i>Bacteroidetes (prevotella_6, porphyromonas, altistipes, alloprevotella, parabacteroides, prevotella_9, bacteroides) Ferrucomicrobia (akermansia) Proteobacteria (escherichia / shigella)</i>	El FMT (allogénico o autólogo) se administró al duodeno mediante el uso de un endoscopio.	Para evaluar la resistencia a la insulina se utilizó la puntuación HOMA-IR, para medir la permeabilidad intestinal se utilizó la prueba de lactulosa: manitol en orina y para medir la fracción de grasa de densidad de patrones hepáticos se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon para comparar la PDFF hepática al inicio del estudio y 6 meses después del FMT en los grupos allogénico y autólogo.	No hubo cambios significativos en HOMA-IR o PDFF hepático en pacientes que recibieron el allogénico o FMT autólogo. Pacientes con FMT allogénico con permeabilidad del intestino delgado elevada (>0,025 lactulosa: manitol) al inicio tuvo una reducción significativa 6 semanas después del FMT allogénico.

**Tabla III**  
Tipo de microbiota presente en pacientes con NAFLD en las investigaciones analizadas.

TÍTULO	AUTORES Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	TIPO DE MICROBIOTA	FORMA DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO	RESULTADO DEL ESTUDIO
Phenotyping non-alcoholic fatty liver disease by the gut microbiota: Ready for prime time?	Demir M. y cols. (22) 2020	Estudio transversal prospectivo	90 pacientes con NAFLD y 21 controles sanos.	Menor abundancia de <i>Bacteroidetes</i> ( <i>phylum</i> ) y <i>Ruminococcaceae</i> (familia). Mayor abundancia de <i>Lactobacillaceae</i> y <i>Veillonellaceae</i> (familias) y la <i>Dorea</i> (género) en S/14.	Secuenciación del gen 16S rRNA	En este estudio, se encontraron diferencias en la composición de la microbiota intestinal bacteriana entre NAFLD y los controles sanos en todos los niveles taxonómicos bacterianos. De manera más consistente, los pacientes con NAFLD se caracterizaron por una menor abundancia de <i>Bacteroidetes</i> y <i>Ruminococcaceae</i> , así como por una mayor abundancia de <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> y <i>Dorea</i> .
Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan	Tsai M. y cols. (20) 2020	Estudio transversal	Se inscribió un total de 75 sujetos en este estudio, incluidos 25 controles de salud (grupo no NAFLD), así como 25 pacientes con NAFLD y 25 pacientes con NASH (grupo NAFLD)	Con respecto a las clases los más prevalentes son: <i>Bacteroidia</i> , <i>clostridia</i> , <i>negativicutes</i> y <i>Gammaproteobacteria</i> . los más prevalentes fueron <i>Bacteroidales</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Selenomonadales</i> , <i>Betaproteobacteriales</i> y <i>Enterobacteriales</i> . A nivel familiar, las familias más prevalentes fueron <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> , <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Burkholderiaceae</i> y <i>Enterobacteriaceae</i> . A nivel de género, los generos más abundantes fueron <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Faecalibacterium</i> .	Secuenciación del gen del RNA ribosomal 16S	Con respecto a la clase, las clases más prevalentes fueron <i>Bacteroidia</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Negativicutes</i> y <i>Gammaproteobacteria</i> . De estos, <i>Clostridia</i> fue significativamente menos abundante en los grupos NAFL ( $p < 0,05$ ) y NASH ( $p < 0,01$ ) que en los controles sanos. A nivel de orden, los más prevalentes fueron <i>Bacteroidales</i> , <i>Clostridiales</i> , <i>Selenomonadales</i> , <i>Betaproteobacteriales</i> y <i>Enterobacteriales</i> . De estos, <i>Clostridiales</i> fue significativamente menos abundante en los grupos NAFL ( $p < 0,05$ ) y NASH ( $p < 0,01$ ) que en el grupo sano. A nivel familiar, las familias más prevalentes fueron <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> , <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Burkholderiaceae</i> y <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Ruminococcaceae</i> fue significativamente menos abundante en los grupos NAFL y NASH ( $p < 0,05$ ) que en el grupo sano. En cuanto al género, los generos más abundantes fueron <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> y <i>Faecalibacterium</i> . <i>Ruminococcaceae</i> UCG-010 fue significativamente menos abundante en los grupos NAFL y NASH ( $p < 0,01$ ) que en los controles sanos.

Tabla III  
CONTINUACIÓN

TÍTULO	AUTORES Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	TIPO DE MICROBIOTA	FORMA DE ADMINISTRA- CIÓN DEL TRATAMIENTO	RESULTADO DEL ESTUDIO
Gut microbial community differentially characterizes patients with nonalcoholic fatty liver disease	Jee J, y cols. (23) 2022	Estudio de cohorte	Se analizaron las heces de 16 pacientes con NAFLD probados por biopsia para determinar la taxonomía bacteriana y las vías funcionales basadas en la secuenciación del gen 16s rRNA	Las heces de los pacientes P estaban significativamente enriquecidas con especies de <i>Prevotellaceae</i> (es decir, <i>Prevotella copri</i> y <i>P. stercorae</i> ), mientras que las de los HC tenían taxones variados (es decir, <i>Bacteroidetes: Alistipes onderdonkii</i> , <i>Bacteroides caccae</i> , <i>B. eggerthii</i> , <i>B. ovatus</i> y <i>B. uniformis</i> , <i>Actinobacteria: Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Firmicutes: Roseburia faecis</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Geminger formicilis</i> y <i>Holdemania</i> , y <i>Verrucomicrobia: Akkermansia muciniphila</i> ).	Secuenciación del gen del RNA ribosomal 16S	Se identificaron dos subpoblaciones de NAFLD: aquellas con y sin una microbiota intestinal similar a los controles de salud (HC), definidas como pacientes tipo PHC y P, respectivamente. Las heces de pacientes similares a PHC estaban significativamente pobladas con <i>Enterobacteriaceae</i> y se informó que eran ricas en metabolitos degradados de azúcares de ácido dicarboxílico. Se observó una colonización significativa de <i>Prevotella</i> en las heces de los pacientes P, en paralelo con el enriquecimiento de metabolitos de la biosíntesis del hemo b y la reducción del sulfato. Como mecanismo potencial, sugerimos que la <i>protoporfirina IX</i> y el protohema de <i>Prevotella</i> participan en la lesión hepática y que el sulfuro de hidrógeno endógeno aumenta el nivel sérico de IL-6 en pacientes con P. Sin embargo, se cree que las <i>Enterobacteriaceae</i> productoras de endotoxinas producen glicerato, lo que desencadena una disminución del nivel de IL-6 mediada por el receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas y la acumulación de grasa en pacientes similares a PHC.
Relationship Between Hepatic Gene Expression, Intestinal Microbiota, and Inferred Functional Metagenomic Analysis in NAFLD	Pettinelli P, y cols. (21) 2022	Estudio de casos y controles	Participaron 15 pacientes con NAFLD y 6 con HC	En NAFLD, no se identificó una correlación significativa entre los 3 taxones bacterianos ( <i>F. prausnitzii</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Coproccoccus</i> )	Secuenciación del gen 16S rRNA.	Se observó las correlaciones entre los 3 taxones bacterianos y el contenido funcional bacteriano. A partir de los análisis de correlación se encontró, en HC, una asociación notable entre los taxones específicos ( <i>F. prausnitzii</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Coproccoccus</i> ) y los ortólogos bacterianos de KEGG relacionados con el metabolismo. <i>F. prausnitzii</i> se correlacionó negativamente con el metabolismo de los lípidos ( $P < 0,05$ ); <i>Ruminococcus</i> y <i>Coproccoccus</i> se correlacionaron positivamente con el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos ( $P < 0,05$ ), respectivamente. Sin embargo, en NAFLD, no se identificó una correlación significativa entre los 3 taxones bacterianos de interés y el contenido de función bacteriana.

dad, siendo los *Firmicutes* más dominantes en la NAFLD moderada, mientras que la grave se asocia a *Proteobacterias* y en la leve se ve aumentado el *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus obeum*. Con lo que concuerda Bastian y cols. (30), quienes mencionan aumento significativo en la proporción de *Bacteroides* en el grupo de fibrosis grave en comparación con el grupo de fibrosis leve.

Este estudio identificó que FMT mejoró con éxito la NAFLD en comparación del tratamiento original sin FMT, lo que menciona Xue y cols. (13) en su estudio mediante la evaluación de la atenuación de la grasa hepática por FibroScan, la cual se redujo significativamente después de FMT. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con los obtenidos por Craven y cols. (8) en el cual se evidenciaron que el porcentaje de grasa hepática en la resonancia magnética no mejoró 6 meses posterior al FMT.

Al respecto, en un estudio de animales se identificó que el FMT por sí solo no evidencia mejoría en los pacientes con NAFLD, en comparación con la intervención dietética, la cual alteró significativamente la microbiota intestinal (31), resultados que discrepan a los obtenidos en este estudio los cuales mencionan que el FMT mejoró con éxito la NAFLD en comparación del tratamiento original sin FMT. Resultados que concuerdan con el estudio de Zhang X (32), en el cual menciona que existe una menor acumulación de lípidos hepáticos e inflamación en ratones que recibieron FMT de ratones alimentados con comida normal en comparación con los que recibieron FMT de ratones alimentados con alto contenido de colesterol.

Witjes y cols. (33) menciona en su estudio que el FMT alogénico de donantes veganos con una dieta basada en plantas y baja en proteínas animales disminuyó la puntuación de necroinflamación en biopsias de hígado, además, el FMT alogénico mostró un efecto beneficioso sobre la composición

de la microbiota intestinal, metabolitos plasmáticos, el metabolismo de los lípidos y expresión de genes hepáticos implicados en la inflamación, como lo es el ARHGAP18, el cual es un gen protector que mantiene la alineación de las células endoteliales, aumentó después del FMT alogénico. Estos resultados coinciden con los obtenidos en esta revisión, puesto que se identificaron los beneficios de un trasplante alogénico en pacientes con NAFLD, 6 semanas posteriores al procedimiento.

Con relación a la resistencia a la insulina, se obtuvieron resultados no significativos, posterior a FMT, sin embargo, Ebrahimzadeh y cols. (34), mencionan en su revisión de literatura que se evidenció un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina posterior al FMT. Por otro lado, en un estudio en animales se plantea que el índice de resistencia a la insulina es una característica transmisible mediante el FMT (28).

La alteración de la función de barrera intestinal puede producir aumento excesivo de la permeabilidad intestinal, con lo cual el cuerpo se expone a sustancias que no deberían pasar a través del tracto intestinal hacia el cuerpo (35). Al examinar las uniones estrechas en el duodeno, mediante un microscopio electrónico de transmisión, para establecer la integridad de la barrera intestinal se evidenció diferencias significativas entre el grupo sano y el grupo de pacientes con NAFLD, el grupo sano presentaba uniones estrechas y microvellosidades mucho más alineada y extensas a comparación con el grupo con NAFLD en el cual se demostró una brecha de unión más amplia (36). Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en este estudio.

La disbiosis hace referencia a cambios cuantitativos y cualitativos en la microbiota intestinal, como lo es el sobrecrecimiento bacteriano, por lo cual, se produce un aumento de la permeabilidad intestinal (37). En los pacientes con NAFLD, el aumento de

la permeabilidad intestinal era cinco veces más probable en comparación con los controles (38). Leung y cols. (39), mencionan que la disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal a los productos bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS) y endotoxinas, los cuales ingresan a la circulación portal, lo que desencadena inflamación y fibrosis hepática, resultados similares se obtuvieron en un estudio basado en un modelo dietético identificó la relación entre la permeabilidad intestinal y el desarrollo de NAFLD, mencionando que al aumentar los niveles de LPS aumenta la esteatosis hepática (40). Los resultados obtenidos en este estudio evidencian la capacidad del FMT alogénico de disminuir en algunos casos hasta valores normales la permeabilidad intestinal, considerándolo el mecanismo por el cual, este procedimiento produce mejoría en los pacientes con NAFLD.

Como limitaciones de esta revisión sistemática, es que la mayoría de las investigaciones eran de tipo observacional, encontrando únicamente dos estudios aleatorizados sobre el FMT en pacientes con NAFLD. En conclusión, el FMT como tratamiento para la NAFLD demostró una relativa mejora en la patología base. Sin embargo, aún se necesitan ensayos clínicos aleatorios doble ciego a largo plazo para comprender si los resultados observados se confirman y mantienen en el tiempo. Además, aún son inciertos los mecanismos mediante los cuales el FMT ayuda a mejorar el progreso de la enfermedad, teniendo en cuenta que la permeabilidad intestinal se consideró como un punto fundamental en este novedoso tratamiento.

## CONCLUSIONES

La NAFLD es una patología con una alta prevalencia en los últimos años como consecuencia de los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo, costumbres que

aumentaron en el aislamiento por la pandemia de SARS-CoV-2. Como consecuencia a este constante aumento de pacientes con NAFLD es necesario la implementación de nuevas alternativas terapéuticas, siendo el FMT una de las más prometedoras.

La NAFLD produce alteraciones importantes en el organismo, siendo uno de los más importantes la disbiosis intestinal, la contribuye en la gravedad de esta patología, mediante el aumento de la permeabilidad intestinal y por ende la exposición del cuerpo a productos bacterianos, generando una reacción inflamatoria y todo esto afecta de forma directa al hígado mediante el eje intestino - hígado. Por lo que, este mecanismo se ha convertido en el centro de las investigaciones, como diana terapéutica.

El tratamiento actual de esta patología es el acompañamiento nutricional y el ejercicio diario, sin embargo, los pacientes tienen poco apego al tratamiento, por lo que el incluir el FMT como apoyo al tratamiento de base es una gran alternativa y ha presentado buenos resultados como se menciona anteriormente, siendo este un tratamiento enfocado en regular la microbiota intestinal y por ende el eje intestino-hígado. En conclusión, es una alternativa alentadora, sin embargo, es importante realizar más estudios en pacientes con NAFLD, puesto que la mayoría de la evidencia es reportada en estudios en animales.

## Número ORCID de autores

- Camila Andrea Campoverde Delgado  
0000-0002-7752-932X
- Fernando Jeanpier Mantilla Suin  
0000-0003-3400-8556
- Freddy Damian Castillo Solano  
0000-0001-9234-9389
- Carem Francelys Prieto Fuenmayor  
0000-0002-7752-932X

## REFERENCIAS

1. **Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM.** Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2015;7(6):846–858. <https://doi.org/10.4254%2Fwjh.v7.i6.846>.
2. **Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J.** Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. *BMJ Open.* 2020;10(8):e036663. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036663>.
3. **Tang S, Zhang J, Mei TT, Guo HQ, Wei XH, Zhang WY, Liu YL, Liang S, Fan ZP, Ma LX, Lin W, Liu YR, Qiu LX, Yu HB.** Association of PNPLA3 rs738409 G/C gene polymorphism with nonalcoholic fatty liver disease in children: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):163. <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-020-01098-8>.
4. **Powell EE, Wong VW, Rinella M.** Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-2224. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
5. **Bullón-Vela V, Abete I, Tur JA, Pintó X, Corbella E, Martínez-González MA, Toledo E, Corella D, Macías M, Tinahones F, Fitó M, Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Daimiel L, Zulet MA, Martínez JA; PRE-DIMED Plus investigators.** Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features. *Nutrition.* 2020;71:110620. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2019.110620>.
6. **Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I.** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5227. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105227>.
7. **Gupta M, Krishan P, Kaur A, Arora S, Trehanpati N, Singh TG, Bedi O.** Mechanistic and physiological approaches of fecal microbiota transplantation in the management of NAFLD. *Inflamm Res.* 2021;70(7):765-776. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-021-01480-z>.
8. **Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, Hramiak I, Hegele R, Joy T, Meddings J, Urquhart B, Harvie R, McKenzie C, Summers K, Reid G, Burton JP, Silverman M.** Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(7):1055-1065. <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.00000000000000661>.
9. **Plaza-Díaz J, Solis-Urra P, Aragón-Vela J, Rodríguez-Rodríguez F, Olivares-Arancibia J, Álvarez-Mercado AI.** Insights into the Impact of Microbiota in the Treatment of NAFLD/NASH and Its Potential as a Biomarker for Prognosis and Diagnosis. *Biomedicines.* 2021;9(2):145. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9020145>.
10. **Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, Grieco A, Miele L.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as Model of Gut-Liver Axis Interaction: From Pathophysiology to Potential Target of Treatment for Personalized Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6485. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126485>.
11. **Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, Nieuwdorp M, Clément K.** Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):279-297. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9>.
12. **de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M.** Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes.* 2017;8(3):253-267. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2017.1293224>.
13. **Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y.** Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:759306. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.759306>.
14. **Ortigão R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Libânio D.** Gastrointestinal Microbiome - What We Need to Know in Clinical Practice. *GE Port J Gastroenterol.*

- 2020;27(5):336-351. <http://dx.doi.org/10.1159/000505036>.
15. Sahuquillo-Martínez A, Ramírez-Manent JI, Torres-Moreno MP, Solera-Albero J, Tárraga-López PJ. La ecografía, técnica diagnóstica en esteatosis hepática no alcohólica. *J Negat No Posit Results*. 2020;5(4):392-427. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3261>
  16. Tumani MF, Tapia G, Aguirre C, Obregón AM, Pettinelli P. Rol de la microbiota intestinal en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. *Rev Médica Chile*. 2021;149(4):570-579. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000400570>
  17. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(8):1541-1558. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-019-03011-z>.
  18. Schwenger KJP, Bolzon CM, Li C, Allard JP. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: the role of the gut bacteria. *Eur J Nutr*. 2019;58(5):1771-1784. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1844-5>.
  19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790-799. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
  20. Tsai MC, Liu YY, Lin CC, Wang CC, Wu YJ, Yong CC, Chen KD, Chuah SK, Yao CC, Huang PY, Chen CH, Hu TH, Chen CL. Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in Taiwan. *Nutrients*. 2020;12(3):820. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030820>.
  21. Pettinelli P, Arendt BM, Schwenger KJP, Sivaraj S, Bhat M, Comelli EM, Lou W, Allard JP. Relationship Between Hepatic Gene Expression, Intestinal Microbiota, and Inferred Functional Metagenomic Analysis in NAFLD. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(7): e00466. <http://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000466>.
  22. Demir M, Lang S, Martin A, Farowski F, Wisplinghoff H, Vehreschild MJGT, Krawczyk M, Nowag A, Scholz CJ, Kretzschmar A, Roderburg C, Lammert F, Goeser T, Kasper P, Steffen HM. Phenotyping non-alcoholic fatty liver disease by the gut microbiota: Ready for prime time? *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(11):1969-1977. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15071>.
  23. Jee JJ, Lim J, Park S, Koh H, Lee HW. Gut microbial community differentially characterizes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(9):1822-1832. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15903>.
  24. Nistal E, Sáenz de Miera LE, Ballesteros Pomar M, Sánchez-Campos S, García-Mediavilla MV, Álvarez-Cuenillas B, Linares P, Olcoz JL, Arias-Loste MT, García-Lobo JM, Crespo J, González-Gallejo J, Jorquera Plaza F. An altered fecal microbiota profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with obesity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(4):275-282. <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2019.6068/2018>.
  25. Ji Y, Yin Y, Sun L, Zhang W. The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut-Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3066. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093066>.
  26. Hrnčir T, Hrnčírova L, Kverka M, Hromádka R, Machová V, Trčková E, Kostovčíková K, Kralíková P, Krejsek J, Tlaskalová-Hogénová H. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions. *Microorganisms*. 2021;9(5):957. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9050957>.
  27. Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, Taibi A, Arendt BM, Fischer SE, Lou W, Allard JP. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):1466. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-19753-9>.
  28. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, Martin P, Phi-

- lippe C, Walker F, Bado A, Perlemuter G, Cassard-Doulier AM, Gérard P. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787-94. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303816>.
29. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirilin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2017;25(5):1054-1062.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.001>.
  30. Bastian WP, Hasan I, Lesmana CRA, Rinaldi I, Gani RA. Gut Microbiota Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Possible Impact on Disease Progression Evaluated with Transient Elastography: Lesson Learnt from 60 Cases. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(1):125-133. <http://dx.doi.org/10.1159/000498946>.
  31. Mitsinikos FT, Chac D, Schillingford N, DePaolo RW. Modifying macronutrients is superior to microbiome transplantation in treating nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2020.1792256>.
  32. Zhang X, Coker OO, Chu ES, Fu K, Lau HCH, Wang YX, Chan AWH, Wei H, Yang X, Sung JJY, Yu J. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut*. 2021;70(4):761-774. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319664>.
  33. Witjes JJ, Smits LP, Pekmez CT, Prodan A, Meijnikman AS, Troelstra MA, Bouter KEC, Herrema H, Levin E, Holleboom AG, Winkelmeijer M, Beuers UH, van Lienden K, Aron-Wisnewky J, Mannisto V, Bergman JJ, Runge JH, Nederveen AJ, Dragsted LO, Konstanti P, Zoetendal EG, de Vos W, Verheij J, Groen AK, Nieuwdorp M. Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. *Hepatol Commun*. 2020;4(11):1578-1590. <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1601>.
  34. Ebrahimzadeh Leylabadlo H, Ghotaslou R, Samadi Kafil H, Feizabadi MM, Moaddab SY, Farajnia S, Sheykhsaran E, Sanaie S, Shanehbandi D, Bannazadeh Baghi H. Non-alcoholic fatty liver diseases: from role of gut microbiota to microbial-based therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(4):613-627. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03746-1>.
  35. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11689. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms231911689>.
  36. Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, Hu Y, Li J, Liu Y. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2015; 5:8096. <http://dx.doi.org/10.1038/srep08096>.
  37. Suk KT, Koh H. New perspective on fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(1):24-33. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15729>.
  38. Bluemel S, Williams B, Knight R, Schnabl B. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(6):G1018-G1036. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00245.2016>.
  39. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412-425. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>.
  40. Mao JW, Tang HY, Zhao T, Tan XY, Bi J, Wang BY, Wang YD. Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(4):3648-3658.