



## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Fecal microbiota transplant as a new therapeutic in the management of type 2 Diabetes Mellitus

## Trasplante de microbiota fecal como nueva terapéutica en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2

Kerly Acosta Cañar<sup>1</sup>  , Ricardo Recalde-Navarrete<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Técnica de Ambato. Ambato, Ecuador. Grupos de Recerca d'Amèrica i Àfrica Llatines- GRAAL. Barcelona, España, nodo Ecuador.

**Citar como:** Acosta Cañar KJ, Recalde R. Fecal microbiota transplant as a new therapeutic in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Salud, Ciencia y Tecnología. 2025; 5:960. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2025960>

Enviado: 27-02-2024

Revisado: 17-06-2024

Aceptado: 11-10-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Prof. Dr. William Castillo González 

Autor para la correspondencia: Kerly Acosta Cañar 

### ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a global public health problem, and is one of the main causes of disability, premature death and complications, resulting from poor glycemic control, poor monitoring and underlying chronic pathologies. The budget for care is increasingly scarce, which is why there is a need to find new cost-effective therapeutic options that offer multiple benefits and contribute to achieving therapeutic objectives.

**Objective:** to determine the efficacy of fecal microbiota transplantation as a new therapy in the management of type 2 diabetes.

**Results:** in the literature review of both human and animal models using FMT, a reduction in blood glucose values, body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure, triglycerides and total cholesterol is reported, improving cost-effectiveness in treatment.

**Conclusion:** FTM is an excellent cost-effective alternative or complementary to conventional treatment of type 2 DM; the benefits are significant in terms of therapy and budget reduction in health systems, however, in developing countries its implementation is not feasible.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus; Intestinal Microbiota; Eubiosis; Dysbiosis; Public Health; Endocrine-Metabolic Disease.

### RESUMEN

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública mundial, constituye en las principales causas de discapacidad, muerte prematura y complicaciones, subsecuente al mal control glucémico, escaso seguimiento y patologías crónicas subyacentes; el presupuesto para la atención cada vez es escasos, razón por lo que se ha visto la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas costo-efectivas que ofrezcan múltiples beneficios y contribuyan lograr objetivos terapéuticos.

**Objetivo:** determinar la eficacia del trasplante de microbiota fecal (FMT) como nueva terapéutica en el manejo de la DM2

**Método:** se realizó una revisión sistemática de 327 artículos científicos y aplicando los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados 32 publicaciones entre los últimos 5 años en las principales bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar y ScieLO, que evaluaron la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en DM2.

**Resultados:** en la revisión de la literatura tanto en modelos humanos como animales utilizando FMT, se reporta una reducción en los valores de glucemia, Índice masa corporal (IMC), hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial sistólica, triglicéridos y colesterol total mejorando costo-efectividad en el tratamiento.

**Conclusión:** el FTM es una excelente alternativa costo- efectiva o complementaria al tratamiento convencional de la DM tipo 2; los beneficios son significativos en términos de terapia y reducción de presupuesto en los sistemas de salud, sin embargo, en países en desarrollo la implementación no es viable.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus Tipo 2; Microbiota Intestinal; Eubiosis; Disbiosis; Salud Pública; Enfermedad Endocrino-Metabólica.

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por un estado hiperglucémico persistente producida por la disminución de secreción de la insulina por parte de las células B pancreáticas contexto de resistencia periférica a la insulina y síndrome metabólico.<sup>(1)</sup> Es considerada un problema de salud pública desde finales del siglo pasado, se conoce que el número de casos desde los años 80 han triplicado, atribuidos principalmente a cambios en patrones alimentarios y estilos de vida como el aumento de consumo de azúcares refinados, alimentos procesados, dietas ricas en carbohidratos y descenso de la actividad física.<sup>(2)</sup> Dichas conductas también han contribuido al desarrollo de otros trastornos metabólicos como la obesidad, estableciendo la fuerte asociación entre obesidad y DM2 dado que el 80 % pacientes obesos son diabéticos.<sup>(3)</sup>

Los reportes epidemiológicos de la Federación Internacional de Diabetes (IFD) establecen que aproximadamente 537 millones de personas padecen DM2 y se estima que estas cifras incrementen a 783 millones para el 2045.<sup>(4)</sup> La Organización Panamericana de Salud (OPS) informa que en Latinoamérica existen alrededor de 62 millones de personas con esta patología, mientras que para Ecuador en el 2018 según informe de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 1 de cada 10 ecuatorianos entre 30 a 59 años fueron diagnosticado con DM2; para la OPS los reportes de muertes por DM2 para el 2019 fueron de 6305 secundarios a complicaciones.<sup>(5)</sup>

De todas las personas con DM2 el 70 % no alcanza objetivos terapéuticos pese a la gran variedad de fármacos antidiabéticos, el 35 % al 40 % desarrollan algún tipo de complicaciones tanto microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía) como macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular e insuficiencia arterial) lo que contribuye una de las principales causas de discapacidad y mortalidad prematura a nivel mundial.<sup>(1,6)</sup>

La atención médica de los pacientes con DM2 conlleva un considerable gasto de recursos económicos tanto para el sistema de salud, familias y el paciente, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) estima que en el 2022 el costo anual de un paciente diabéticos desde el diagnóstico fue de aproximadamente USD 413 mil millones de dólares que incluían medicamentos, exámenes de laboratorio, atención médica y productividad reducida.<sup>(1)</sup> Por otra parte, según varias investigaciones el gasto promedio por año que invierte el Sistema de Salud Pública del Ecuador en cada paciente diabético en el 2017 fue de aproximadamente de USD 1 726,67<sup>(7)</sup> mientras que para el 2023 se ha alcanzado USD 3 747,44, debido aumento de costos en complejidad de exámenes y de materia prima; dichos valores varían en el sistema de salud privado.<sup>(8)</sup>

El impacto en el sistema de salud y la calidad de vida de los pacientes con DM2 ha influido negativamente a lo largo del tiempo por el costo-beneficio del tratamiento e impacto social y emocional, razón por la cual se ha enfatizado en buscar nuevas dianas terapéuticas, siendo la modulación de microbiota intestinal una opción prometedora porque ha demostrado que la composición de la misma es significativamente diferente entre pacientes con DM2 e individuos sanos.<sup>(9)</sup>

La microbiota intestinal (GM por sus siglas en inglés gut microbiota) constituye aproximadamente  $3,8 \times 10^{13}$  de microorganismos vivos que incluyen bacterias, protozoo, virus y hongos que habitan en el tracto gastrointestinal y guardan una estrecha simbiosis con el huésped, su formación depende de un conjunto de factores denominados exposoma, que conforma 2/3 partes de microbiota intestinal individual mientras que 1/3 parte son iguales para todas las personas.<sup>(7,9)</sup> La mayoría de población intestinal en un adulto sano promedio constituye el 90 % de bacterias que pertenece a dos filos: Bacteroidetes (gram negativos) y Firmicutes (gram positivas), mientras que el 10 % constituye Proteobacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia y en menor medida de microorganismos unicelulares similar a las bacterias denominadas Arqueas.<sup>(6,10)</sup>

Tanto en modelos animales como en humanos se demostró que la densidad microbiana varía a lo largo del tracto digestivo por factores como: flujo luminal, acidez, secreción de ácidos biliares y otros compuestos; comenzado de una menor densidad microbiana que va aumentando conforme alcanza al recto.<sup>(11,12)</sup> Estos microorganismos participan en numerosas funciones como la transformación de sustancias, metabolismo energético, supresión de xenobióticos, activación el sistema inmunológico y metabolismo de los fármacos.<sup>(13)</sup> La pérdida de equilibrio

o disbiosis intestinal conlleva al desarrollo de trastornos endocrinos- metabólicos, incluida la obesidad y la DM, dado que promueve la producción anormal de metabolitos y un estado de inflamación crónica que afecta la permeabilidad intestinal, alteración en el metabolismo de la glucosa y lípidos, la sensibilidad a la insulina provocando a una alteración de homeostasis energética en general.<sup>(14)</sup>

Varios estudios demuestran que el microbiota tiene relación directa con varias enfermedades, por ejemplo, la relación Firmicutes / Bacteroidetes, los dos filos más prevalentes deben mantener un estado de equilibrio; cuando existe un aumento en dicha relación es decir aumento de Firmicutes se asocia a enfermedades como la obesidad y diabetes mientras que si la relación disminuye se vincula con síndrome de intestino irritable y pérdida de peso.<sup>(15)</sup>

Los principales aspectos fisiopatológicos de la DM2 relacionados con la microbiota intestinal incluyen: A) Aumento de microbiota anaerobia que liberan lipopolisacárido (LPS) que induce inflamación crónica y endotoxemia, aumentando la resistencia a la insulina y deteriorando las células B pancreáticas. (16) B) Reducción de especies productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que disminuye la activación de la vía GLP-1, la oxidación de ácidos grasos y la síntesis de leptina, que aumenta la resistencia a la insulina y la permeabilidad intestinal.<sup>(6,17)</sup> C). Disminución de ácidos biliares secundarios (BA): Afecta receptores nucleares (FXR y TGR5), reduciendo la producción de GLP-1 y péptido YY, disminuyendo la secreción de insulina y la actividad mitocondrial en el músculo.<sup>(11,19)</sup>

El trasplante de GM tiene interés para su aplicación desde el 460 y el 377 a. C., donde el padre de la medicina moderna, Hipócrates, pronunció una icónica frase: “Toda enfermedad comienza en el intestino” atribuyendo la importancia en enfermedades cuyo principio es la disbiosis.<sup>(12)</sup> La eficacia de este tratamiento es atribuido al cambio en la composición y restauración del microbiota intestinal que mejora sensibilidad periférica a la insulina y disminuye el estado inflamatorio crónico.<sup>(20)</sup>

Para alcanzar los beneficios propuesto del trasplante se debe garantizar la calidad y seguridad de la transferencia de heces de un donante sano (eubiosis) hacia el colon del receptor enfermo (disbiosis), entonces debe cumplir rigurosamente la primera fase que consiste en la preparación del donador el cual es sometido a evaluaciones clínicas y pruebas tanto serológicas y fecales que descartan infecciones virales, patologías endocrino-metabólicas, autoinmunitarias, inflamatoria, bacterianas o parasitarias, además se debe tomar cuenta factores de riesgo o cualquier condición que sea potencialmente perturbadora a la microbiota intestinal del donador.<sup>(21,22)</sup> Una vez seleccionado el donador se recolecta las heces de manera adecuada, se homogenizan con solución salina al 0,9 % inmediatamente se filtran y centrifugan para luego ser resuspendidas en solución salina no bacteriostática y luego modificar con glicerol estéril como crioprotector y ser congeladas a -80 °C para ser administradas mediante sonda nasogástricas, colonoscopia o cápsulas.<sup>(23)</sup>

## MÉTODO

### *Criterios de elegibilidad*

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados tanto en modelos humanos como animales que evaluaron la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en pacientes con DM2. Únicamente se consideraron estudios en el idioma inglés y español de los últimos 6 años. Se excluyeron los estudios en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. Además, no se consideraron estudios que no valoraban estadísticamente los diferentes indicadores metabólicos.

### *Estrategia de búsqueda*

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos publicados desde el 2018 hasta 2024 en las principales bases de datos medicas como PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Science Direct, Scopus y el motor de búsqueda Google Scholar y ScieLO. Se utilizaron términos MeSH como: gut microbiote, diabetes type 2, fecal microbiota transplatation, randomized controlled trial, original article y términos DeSC como microbiota intestinal, diabetes Mellitus tipo 2, Trasplante de microbiota fecal.

### *Selección de estudios*

Se escogieron ensayos clínicos aleatorizados y artículos originales, los cuales proporcionen datos estadísticos de los principales indicadores metabólicos como índice de masa corporal, glucemia en ayunas (por sus siglas en ingles FBG), glucosa al azar (por sus siglas en ingles PBG), hemoglobina A1C (HbA1c), HOMA-IR (Evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina), colesterol (total/LDL/HDL) y triglicéridos (TG).

### **Extracción y síntesis de resultados**

*Para la descripción de información se utilizó el uso de dos esquemas:*

El primer esquema sintetiza los principales ensayos en modelos humanos que incluye: autores, año de publicación, tipo de diseño, numero de muestra, tratamiento combinado solo o combinado, cantidad y método de administración, indicadores metabólicos, duración del seguimiento, principales bacterias luego de trasplante.

El segundo esquema sintetiza el ensayo en modelos animales que incluye: autores, año de publicación, especie, numero de muestra y principales cambios. Ambos modelos pretenden brindar una visión de los principales hallazgos y beneficios del trasplante de microbiota fecal en DM2.

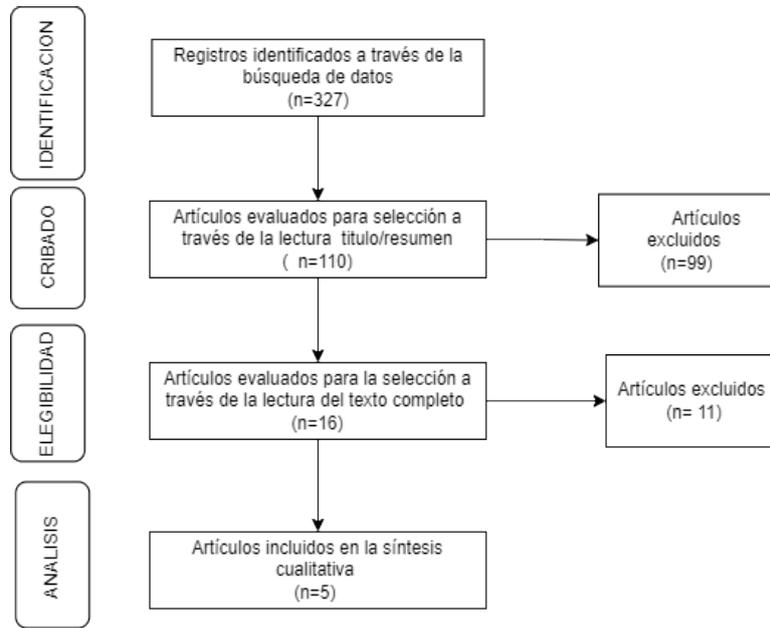


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los estudios PRISMA

**RESULTADOS**

**Análisis de eficacia de trasplante de microbiota fecal en paciente con DM2**

En la tabla 1 se evidencia los principales estudios en humanos entre los años 2021 y 2022 donde compara los principales resultados realizados tras la aplicación de TFM en humanos valorando su eficacia mediante el cambio en los indicadores metabólicos.

Tabla 1. Principales ensayos en humanos que sustenta la investigación.

N.º de ensayos	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4
<b>Autores</b>	Li-li Su et.al	Wu Z et al.	Ding D. et al	Ng S et al.
<b>Año de publicación</b>	2022	2022	2022	2021
<b>Lugar del ensayo</b>	Hospital I Internacional Richland de Yunnan, China	Hospital Longhu, China	Universidad Médica de Nanjing, China	Hospital de Hong Kong
<b>Tipo de diseño</b>	Ensayo aleatorizado controlado	Ensayo aleatorizado controlado	Ensayo de intervención de un solo brazo no ciego.	Ensayo aleatorizado controlado con placebo doble ciego
<b>Numero de muestra</b>	16 pacientes con DM2	29 pacientes con DM2	37 pacientes con DM2	61 pacientes con DM2
<b>Tratamiento combinado solo o combinado</b>	<b>Grupo D:</b> Formulación PPW <b>Grupo DF:</b> FTM	<b>Grupo 1:</b> Metformina <b>Grupo 2:</b> FMT más metformina <b>Grupo 3:</b> FTM	<b>Grupo control:</b> Insulina o metformina dosis basal <b>Grupo:</b> FTM	<b>Grupo placebo</b> <b>Grupo:</b> TFM + cambio de estilos de vida <b>Grupo:</b> TMF
<b>Cantidad / Método de administración</b>	30 capsulas por vía oral de 1 gr en el día 1, 8 y 15.	200 ml que contenía 50 gr de lodo bacteriano por sonda nasointestinal	4 unidades de suspensión bacteriana mediante tubo enteral transendoscópico administrada dos veces	Infusión esófago-gastro-duodenoscopia 100 a 200 ml de solución de FMT con 50 gr
<b>Indicadores metabólicos</b>	<b>Disminución en:</b> IMC, HbA1c, FBG, Presión arterial sistólica, TG, CT, LDL	<b>Disminución en:</b> IMC, HbA1c, HOMA-IR, FBG, PBG, TG, CT, LDL, HDL	<b>Disminución en:</b> IMC, HbA1c, FBG, TG, CT, LDL	<b>Disminución en:</b> HbA1c, TG, TC y HDL

Duración seguimiento del	90 días	4 semanas	12 semanas	24 semanas
<b>Caracterización del microbiota fecal post trasplante</b>	<b>Aumento de:</b> Bifidobacterium , Collin sella , Lactobacillus y Prevotella <b>Disminución de:</b> Bacteroides, Bilophila, Lachnospira, Odoribacterium, Phascolarctobacterium y Sutterella	<b>Aumento de:</b> Prevotella (P.fusca y P.jejuni) y Bifidobact(V.animalis ,B. adolescentis) <b>Disminución de:</b> Bacteriodes	<b>Aumento de:</b> Ruminococcaceae (Rikenellaceae y Anaerotruncus ) <b>Disminución de:</b> Lacto bacillaceae, Enterobacteriaceae, Coriobacteriaceae, Enterococcaceae, Streptococcaceae.	<b>Aumento de:</b> Prevotella copri, Faecalibacterium prausnitzii, Collinsella tanakaei, Anaerostipes hadrus, Eubacterium, Coprococcus spp., <b>Disminución de:</b> Clostridium clostridioforme, Fusobacterium ulcerans

**Abreviaturas:** PPW (dieta a base de probióticos, prebióticos y cereales integrales), FMT (trasplante de microbiota fecal), IMC (índice de masa corporal), FBG (glucosa en sangre en ayunas), CT (colesterol total), TG(Triglicéridos), LDL (lipoproteína de baja densidad), HDL (lipoproteína de alta densidad), HOMA-IR (Evaluación del modelo homeostático para la resistencia a la insulina)

En la tabla 2 se analiza el principal estudio en animales genéticamente modificadas con DM2 que demuestra los principales cambios en indicadores metabólicos tras la aplicación de FTM.

**Tabla 2.** Ensayo en animales que sustenta la investigación

<b>Título</b>	Fecal microbiota transplantation ameliorates type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota in db/db mice
<b>Autores</b>	Chen et al.
<b>Año de publicación</b>	2023
<b>Lugar del ensayo</b>	China
<b>Numero de muestra</b>	16 ratones modificados genéticamente diabéticos
<b>Tratamiento solo o combinado</b>	Grupo control (n=8) Grupo FTM (n=8)
<b>Cantidad / Método de administración</b>	0,2 ml todos los días vía oral por sonda orogástrica
<b>Indicadores metabólicos</b>	FPG, Peso corporal, insulina sérica, HOMA IR
<b>Duración del seguimiento</b>	28 semanas
<b>Caracterización del microbiota fecal post trasplante</b>	Aumento: Lactobacillaceae y Rikenellaceae, Ruminococcaceae, Desulfovibrionaceae, Helicobacteraceae y Streptococcaceae

Li H et. al,<sup>(24)</sup> evaluaron la seguridad y eficacia del método de FMT (grupo DF) frente la formulación PPW (grupo D) para el manejo de la DM2. El estudio consistió en dos fases: 20 primeros días (fase de manejo estricto-hospitalario) y hasta el día 90 (fase de autocontrol-domiciliario). Dentro de los principales resultados fueron una disminución de IMC en el grupo D y DF (primera fase  $p < 0,05$ ). Una gran ventaja del grupo DF es la pérdida de peso se mostró en los primeros 20 días ( $23,6 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) a diferencia del grupo D que mostró una pérdida de peso a partir del día 90. La glucosa en sangre en ayunas (FBG) disminuyó significativamente en la primera fase en grupo DF ( $6,7 \pm 1,4$  frente a  $9,6 \pm 3,8$  mmol/L); mientras en la segunda fase se mantuvo ( $7,4 \pm 2,7$  mmol/L  $p < 0,05$ ). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) disminuyó en el día 20 frente al valor inicial ( $p < 0,01$ ), seguido de un pequeño rebote el día 90 que no sobrepasó los valores iniciales.<sup>(24)</sup> La presión arterial sistólica disminuyó ( $118 \pm 14$  frente  $135 \pm 14$  mm Hg,  $p < 0,05$ ) y finalmente los lípidos como el LDL, TG y CT también disminuyeron al finalizar el estudio. No se informó reacciones adversas durante el procedimiento.

Wu Z et. al.<sup>(25)</sup> Mediante su estudio evaluaron la eficacia de FMT sola y FMT con metformina mediante un estudio aleatorizado se realizó 3 grupos de estudios asignados de la siguiente manera: grupo de FMT más metformina, grupo de FMT solo y grupo de metformina durante 4 semanas. Dentro de los resultados encontrados se destacan la disminución significativa de IMC para el grupo de FTM más metformina ( $26,46 \pm 1,28$  frente a  $27,27 \pm 1,07$ ;  $p < 0,01$ ) y el grupo de FMT ( $26,37 \pm 0,87$  frente a  $27,2 \pm 0,95$ ;  $p < 0,01$ ) mientras que para el grupo de Metformina sola ( $27,42 \pm 0,99$  frente a  $27,51 \pm 0,89$ ;  $p 0,2$ ) no presento cambios significativos. La HbA1c disminuyó en todos los grupos, pero los más significativo fueron el grupo de FMT solo ( $8,57 \pm 1,97$  frente a  $10,75 \pm 1,85$ ;  $p < 0,01$ ). El HOMA-IR no muestra un cambio significativo en el grupo metformina sola ( $4,51 \pm 2,03$  frente a  $3,99 \pm 1,39$ ;  $p 0,52$ ) mientras que el grupo FTM ( $3,55 \pm 1,58$  frente a  $6,73 \pm 2,88$ ;  $p 0$ ) y FTM más metformina ( $3,61 \pm 4,1$  frente a  $5,57 \pm 5,91$ ;  $p < 0,01$ ) se evidencia cambios significativos. La FBG muestra una disminución en los tres grupos: grupo de metformina ( $8,37 \pm 1,98$  frente a  $9,08 \pm 2,02$  mmol/L;  $p 0$ ), grupo de FMT solo ( $8,12 \pm 0,72$  frente a

14,3±1,99 mmol/L; p 0), y el grupo de FTM más Metformina (6,78±1,68 frente a 9,24 ± 1,92 mmol/L; p <0,01) (25,26). La PGB se muestra una disminución en el grupo de FTM más metformina (9,08±0,2 mmol/L frente a 14,21±4,77; p < 0,01) y el grupo Metformina sola (13,96 ±2,61 frente a 11,35±1,92 mmol/L; p 0) a diferencia del grupo de FTM sola (11,34 ±2,2 frente a 18,48±2,2 mmol/L; p 0)(25). Dentro de los lípidos como el LDL, TG, CT, también disminuyó significativa. Todos los pacientes terminaron el estudio y no se evidenció reacciones adversas.

Ding D et. al.<sup>(26)</sup> mediante su ensayo pretende evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal en paciente con mal control con tratamiento con metformina e insulina. Los grupos de estudios designados fueron 20 paciente de grupo control ajustado a dosis basales de su tratamiento habitual y 17 pacientes fueron sometidos a TMF; los principales resultados fueron en: IMC no mostró cambios en el grupo control con respecto al grupo de FTM (25,45±0,63 frente a 27,70±0,70; p 0,07).<sup>(26)</sup> La HbA1c demostró una disminución mucho mayor en el grupo FTM con respecto al grupo de control (8,48±0,49 frente a 5,58 ±0,114; p <0,01). FBG demostró una disminución significativa en el grupo FTM con respecto al grupo de control (7,56±0,14 frente a 5,56±0,114; p <0,01). En el CT demostró una disminución significativa en el grupo FTM con respecto al grupo de control (3,90±0,27 frente a 5,31±0,20; p <0,01).<sup>(26)</sup> En cuanto a TG y LDL mostro una disminución poco significativa. No se presentaron efectos adversos durante la aplicación de este ensayo.

Ng S et. al.<sup>(27)</sup> pretendió demostrar la eficacia de TMF más intervención en el estilo de vida (LSI) n=21, TMF solo (n=20) y grupo control (n=20). Dentro de lo destacado en los resultados es la diferencia de especies bacterianas porque cambios fueron significativos tanto en el grupo de FTM y FTM más modificación de los estilos de vida evidenciando que 6 especies altamente productoras de butirato aumentaron significativamente (p<0,05) (TABLA 1). En cuanto al IMC disminuyó significativamente tanto en el grupo FTM más LSI y FTM porque el 49 % lograron una pérdida de peso ≥10% en la semana 24 mientras que el grupo de control mantuvo valores iniciales. En cuanto el nivel de glucosa en ayunas, el nivel de insulina en ayunas y la HbA1c en cada grupo en la semana 24 en comparación con valor inicial presentaron disminución poco significativa excepto en el grupo control aumento significativo en el nivel de glucosa. Dentro de los principales efectos adversos fueron malestar gastrointestinal leve a moderados, ninguno requirió hospitalización. La eficacia de trasplante también fue probada en animales como lo demuestra el estudio de Chen et al.<sup>(28)</sup> mediante un ensayo utilizando ratones genéticamente diabéticos dividiendo en grupo control (db/m) y sometidos a FTM (db/db) demostró que niveles plasmáticos de FPG disminuyó en ratones db/db a partir de la semana 2, lo que se volvió más pronunciado en la cuarta semana de FMT (p<0,01), así como una reducción en el peso corporal al final del ensayo. El nivel de glucosa sérica en ayunas luego de 4 semanas de tratamiento con FMT disminuyo considerablemente (p<0,0001). El índice HOMA-IR fue significativamente menor en los ratones db/db en comparación con los ratones control db/m (p<0,0001). Al corte histológico del páncreas se evidencia que el grupo de FMT existe un aumento de los islotes, disminución de hiperplasia de las células de los islotes y del tamaño nuclear, disminución de apoptosis lo que demuestra las mejoras de la función de los islotes.

## DISCUSION

En la presente revisión, además de la bibliografía consultada, se analiza ventajas y beneficios del trasplante de microbiota fecal en el cual se destaca 5 ensayos clínicos; 4 realizados en personas y uno en ratas diabéticas genéticamente modificadas donde se evaluaron la seguridad y eficacia del trasplante microbiota fecal mediante grupos control/ placebo, la administración de antidiabéticos, incluso comparándolo con el uso de probióticos que tuvieron como objetivo modificar la microbiota intestinal para que se potencien sus funciones fisiológicas.

Para Yang Y et. al.<sup>(16)</sup> la microbiota intestinal es un órgano responsable de la sensibilidad de insulina, el metabolismo de la glucosa y la homeostasis inmune que cumple un papel importante en el desarrollo de DM2 razón por la cual es considerado como nueva diana terapéutica. Según Wu Z et. al.<sup>(25)</sup> ha demostrado que el microbiota en paciente sanos hay predominio de Bacteroidetes, Firmicutes y Proteobacteria a diferencia de paciente diabéticos, demostrando que son la responsable del control metabólico- energético.

Para Waldeyer R et al.<sup>(30)</sup> los efectos costo- beneficio de antidiabéticos a nivel mundial según en varios informes en Europa mencionan que un paciente con DM2 sin complicaciones y con único hipoglucemiante oral gasta aproximadamente de 2 834 euros por año y se prevé un aumento del 79 % para el 2040 sin embargo, el paciente diabético por lo general está asociado a otras patologías como presión alta, niveles elevados de colesterol y triglicéridos, obesidad por lo cual se debe realizar una asociación de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes e incluso analgésicos aumentaría aún más los costos.

Para Ballesta et al.<sup>(31)</sup> aquellos pacientes que ya han desarrollado algún tipo de complicaciones los gastos son muchos más elevados, como lo demuestra según el estudio realizado en México los costos en paciente por año con retinopatía diabética es de USD 10 323 421, con enfermedad cardiovascular es de USD 12 843 134 dólares, de nefropatía es de USD 81 814 501 dólares, neuropatía USD 2 760 271 dólares y la enfermedad vascular periférica USD 2 042 601 dólares a diferencia de Ecuador según el estudio Coello et al. los gastos son mucho menores porque las cifras para el 2023 fue de USD 3 747,44 en pacientes con DM2 sin complicaciones

y con antidiabético orales,<sup>(7)</sup> mientras que no existe de registro de costo en aquellos que ya han desarrollado complicaciones sin embargo se estima las cifras podrían ser similares a las México por la similitud en las características demográficas de su población. Los costos en tratamiento de Diabetes son muy elevados razón por la cual el FTM puede considerar una opción mucho más rentable debido a que cada trasplante cuesta aproximadamente 560 euros, el tiempo que perdura los efectos de trasplante es de 18 semanas luego se regresa a disbiosis.

Para Zhou X et al.<sup>(32)</sup> concluye que gracias al trasplante de microbiota se logra mejorar indicadores metabólicos y alcanzar objetivos terapéuticos reduciendo la tasa de incapacidad y mortalidad por qué factores de riesgo como presión alta, niveles elevado de colesterol y triglicéridos asociados a mal control glucémico duplica el riesgo del desarrollo de complicaciones diabéticas y muerte prematura.

En los 4 ensayos realizados concuerdan que el FTM mejoran indicadores metabólicos como IMC, HbA1c, FBG, TG, CT, LDL porque modifica la composición de microbiota de tal manera que se indica que aumenta 3 principales filos bacterianos como Bifidobacterium, Parabacteroides y Prevotella porque esto se correlacionaron negativamente con HDL, LDL y glucosa y positivamente con el factor antiinflamatorio IL-10. Por el contrario, se presentó una disminución de Enterococcus, Ruminococcus y Streptococcus que fisiopatológicamente se correlaciona con el aumento de HDL, LDL y glucosa, pero negativamente con IL-10 demostrando la efectividad esperada.

Las principales limitaciones del presente manuscrito se fundamentan en los escasos de trabajos científicos tipo ensayos clínicos en diversas poblaciones del mundo, las publicaciones relevantes se encuentran en población asiática, no existe ninguno ensayo realizado en población latinoamericana y menos en Ecuador, esto debido a los altos costos, implicaciones éticas y regulatorias lo que dificulta el desarrollo en investigaciones de este tipo.

## CONCLUSIONES

En el presente manuscrito describe la utilidad del trasplante de microbiota fecal tanto solo como en combinación con otros tratamientos antidiabéticos considerando como una nueva opción terapéutica igual de efectiva, menos costosa, con menos efectos adversos, más aceptable y con menos tasa de abandono demostrando que esta publicación trata ser el punto de partida para futuras investigación en los que se revelen la influencia bacteriana como moduladores directos de las funciones energéticas, sin embargo actualmente el trasplante de microbiota fecal no es una realidad para muchos países principalmente en aquellos con un sistema de salud deficiente como Ecuador, tanto por la falta de recursos y personal capacitado que garanticen seguridad de la implementación de este medicamento biológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Professional Association Practice Committee. 2. Diagnosis and Classifications of Diabetes: Standards of Care. 2024. 1(47): S20-42. Doi: 10.2337/dc24-S002.
2. Organización Panamericana de la Salud. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 16]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
3. Qiu B, Liang JX, Li C. Effects of fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: A metaanalysis of randomized controlled trials. 2023;18(7). Doi: 10.1371/journal.pone.0288718.
4. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID. 2023 [cited 2024 Feb 12]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas-reports/>
5. Castillo Y., Acuña M., Pinargote F. Factores de riesgos diabetes Mellitus tipo 2 en población urbana. Rev. Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud y Vida. 2020;4(8):64. Doi <https://doi.org/10.35381/s.v.v4i8.955>
6. Crudele L., Gadaleta R., Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. Rev. BioMedicine-Elseiver.2023; 97(104821): 1-13- Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104821>.
7. Coello G., Gallegos D. La carga económica de la diabetes para los pacientes y sus familias en el Ecuador. Universidad Técnica de Ambato. 2018 [citado el 13 de febrero del 2024]; 19:18-20. Doi: <https://doi.org/10.31164/bcoyu.19.2018.679>
8. Salazar Y. El costo de la Diabetes en las vidas y en la economía. Primicias.ec. 2023. 17;1-5[citado el 20 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://www.primicias.ec/noticias/firmas/prevencion-diabetes-enfermedad->

muerte/

9. Wang H, Lu Y, Yan Y, Tian S, Zheng D, Leng D, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Rev. Cell Infect Microbiol.* 2020;9(455).DOI 10.3389/fcimb.2019.00455.

10. Álvarez J., Fernández R., Guarner F., Gueimonde M. et al. Gut microbes and health. *Microbiota intestinal y salud. Rev. Gastroenterología y hepatología.* 2021. 44(7), 519-535. DOI <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>

11. Martínez Y., Esquivel D., Sánchez J., Neri D., Guardado R. Type 2 diabetes, gut microbiome, and systems biology: A novel perspective for a new era. *Rev. Gut Microbes.*2022.14(1). DOI: 10.1080/19490976.2022.2111952

12. Aydin Ö, Nieuwdorp M, Gerdes V. The Gut Microbiome as a Target for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Current Medicine Group*; 2018. 18(8), 55. DOI: 10.1007/s11892-018-1020-6

13. Wang H, Lu Y, Yan Y, Tian S, Zheng D, Leng D, et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020.9(455). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>

14. Yang Y, Yan J, Li S, Liu M, Han R, Wang Y, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 84(1), 48-62. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03606-1>

15. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. Vol. 8, *Microorganisms*. MDPI AG; 2020; 8(11):1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>

16. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *Journal of ovarian research*, 2020;13(1), 73. Disponible: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>

17. Liu P, Wang Y, Yang G, Zhang Q, Meng L, Xin Y, et al. The role of short-chain fatty acids in intestinal barrier function, inflammation, oxidative stress, and colonic carcinogenesis. 2021;165. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105420>

18. Klement RJ, Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. Vol. 55, *Medicina (Lithuania)*.2019; 55(4), 84. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55040084>

19. Craciun CI, Neag MA, Catinean A, Mitre AO, Rusu A, Bala C, et al. The Relationships between Gut Microbiota and Diabetes Mellitus, and Treatments for Diabetes Mellitus. Vol. 10, *Biomedicines*; 2022. 10(2), 308. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020308>

20. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, Chiang A, Carrellas M, Hurtado J, et al. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2020; 18(4), 855-863.e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>

21. Gweon TG, Lee YJ, Kim KO, Yim SK, Soh JS, Kim SY, et al. Clinical Practice Guidelines for Fecal Microbiota Transplantation in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022; 1;28(1):28-42. Disponible en: <https://doi.org/10.5056/jnm21221>

22. Rivera-Carranza T, Nájera-Medina O, Azaola-Espinoza A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of obesity and its associated comorbidities: A review. Vol. 49, *Revista Chilena de Nutricion. Sociedad Chilena de Nutricion Bromatologia y Toxologica*; 2022. p. 238-49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182022000200238>

23. Nicco C, Paule A, Konturek P, Edeas M. From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation. *Diseases.* 2020 Apr 15;8(2):9. Disponible en 8(2), 9.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diseases8020009>

24. Su L, Hong Z, Zhou T, Jian Y, Xu M, Zhang X, et al. Health improvements of type 2 diabetic patients through diet and diet plus fecal microbiota transplantation. *Sci Rep.* 2022 Dec 12(1), 1152. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05127-9>

25. Wu Z, Zhang B, Chen F, Xia R, Zhu D, Chen B, et al. Fecal microbiota transplantation reverses insulin resistance in type 2 diabetes: A randomized, controlled, prospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jan 4;12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1089991>

26. Ding D, Yong H, You N, Lu W, Yang X, Ye X, et al. Prospective Study Reveals Host Microbial Determinants of Clinical Response to Fecal Microbiota Transplant Therapy in Type 2 Diabetes Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 25(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.820367>

27. Ng Siew C XZJWYMYK. Microbiota engraftment after faecal microbiota transplantation in obese subjects with type 2 diabetes: a 24- week, double- blind, randomised controlled trial. *Gut Microbiota .* 2021; 30(1);1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323617>

28. Chen L, Guo L, Feng S, Wang C, Cui Z, Wang S, et al. Fecal microbiota transplantation ameliorates type 2 diabetes via metabolic remodeling of the gut microbiota in db/db mice. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023 May 30;11(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003282>

29. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. Vol. 51, *EBioMedicine.* Elsevier B.V.; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>

30. Waldeyer R BRRWGGIA. Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040. *Diabetes .* 2023 (30). Disponible en : <https://doi.org/10.1111/dme.12177>

31. Ballesta M. Perez A. Valencia I. Estimación de los costes económicos ocasionados por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el área sanitaria Cádiz- San Fernando. *Actas de Gestión Clínica y Sanitaria.* 2023.

32. Zhou X, Chen R, Cai Y, Chen Q. Fecal Microbiota Transplantation: A Prospective Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2024 (17)647-59. Disponible en: <https://www.dovepress.com/fecal-microbiota-transplantation-a-prospective-treatment-for-type-2-di-peer-reviewed-fulltext-article-DMSO>

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Kerly Joselyn Acosta Cañar, Ricardo Javier Recalde Navarrete.

*Curación de datos:* Ricardo Javier Recalde Navarrete.

*Análisis formal:* Kerly Joselyn Acosta Cañar.

*Adquisición de fondos:* Kerly Joselyn Acosta Cañar .

*Investigación:* Kerly Joselyn Acosta Cañar .

*Metodología:* Kerly Joselyn Acosta Cañar.

*Administración del proyecto:* Kerly Joselyn Acosta Cañar.

*Recursos:* Kerly Joselyn Acosta Cañar.

*Software:* Ricardo Javier Recalde Navarrete .

*Supervisión:* Ricardo Javier Recalde Navarrete .

*Validación:* Ricardo Javier Recalde Navarrete.

*Visualización:* Ricardo Javier Recalde Navarrete.

*Redacción - borrador original:* Kerly Joselyn Acosta Cañar.