

TRASPLANTE DE MATERIA FECAL: ENFOQUE EN OBESIDAD Y DIABETES PARA SU FUTURA APLICACIÓN CLÍNICA

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION: FOCUS ON OBESITY AND DIABETES FOR FUTURE CLINICAL APPLICATION

AUTORES:

Héctor Francisco Martínez Guevara

Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad Valles, México
<https://orcid.org/0009-0009-1142-3731>
a339032@alumnos.uaslp.mx

Leonardo Joaquín Camacho

Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad Valles, México
<https://orcid.org/0009-0007-3398-149X>
a352028@alumnos.uaslp.mx

Luis Antonio Pérez García

Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Ciudad Valles, México
<https://orcid.org/0000-0002-5800-2987>
luisantonio.perez@uaslp.mx

RESUMEN

La microbiota intestinal, compuesto por una diversidad de microorganismos en el tracto digestivo, es tan complejo que se podría considerar como un sistema independiente, con un número de bacterias superior al de células del cuerpo humano. La obesidad, una enfermedad crónica con múltiples causas, es un problema global que se relaciona con factores genéticos, hormonales, sedentarismo y hábitos alimenticios poco saludables, entre otros. Este artículo se centra en el trasplante de materia fecal como un tratamiento potencial para enfermedades como la obesidad y la diabetes, que están relacionadas con el estilo de vida

sedentario y la alimentación procesada. El trasplante de materia fecal implica transferir bacterias intestinales de una persona sana a alguien con desequilibrios metabólicos para restaurar la microbiota afectada por la disbiosis, causada por la dieta y los antibióticos además de abordar la evidencia de alteraciones en la microbiota intestinal en pacientes con diabetes mellitus tipo I y su posible implicación en la patogénesis de la enfermedad. Estas alteraciones comprometen la integridad de la barrera intestinal y provocan respuestas inmunológicas anómalas, manifestadas por una reducción en la diversidad de la microbiota intestinal y cambios en su composición bacteriana.

Palabras Clave: trasplante; obesidad; diabetes; microbiota; fecal.

Abstract

The intestinal microbiota, comprised of a diversity of microorganisms in the digestive tract, is so complex that it could be regarded as an independent system, with a number of bacteria exceeding that of human body cells. Obesity, a chronic disease with multiple causes, is a global issue linked to genetic, hormonal, sedentary lifestyle, and unhealthy dietary factors, among others. This article focuses on fecal microbiota transplantation as a potential treatment for conditions such as obesity and diabetes, which are associated with sedentary lifestyles and processed diets. Fecal microbiota transplantation involves transferring intestinal bacteria from a healthy individual to someone with metabolic imbalances to restore the microbiota affected by dysbiosis, stemming from dietary and antibiotic-related factors. Additionally, it addresses the evidence of alterations in the intestinal microbiota in patients with type 1 diabetes mellitus and their potential involvement in the disease's pathogenesis. These alterations compromise the integrity of the intestinal barrier and trigger abnormal immune responses, characterized by a reduction in intestinal microbiota diversity and changes in its bacterial composition.

Keywords: transplant; obesity; diabetes; microbiota; fecal.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto digestivo. Es tan compleja que podría tratarse como un sistema aparte, llegando a ser tan vasto que el número de bacterias que la componen es equivalente e incluso puede superar al número de células del cuerpo humano (Apentchenko, 2021). La composición de la microbiota incluye bacterias, virus, parásitos y hongos. Tan solo en el intestino humano la cantidad de microorganismos presentes supera el millar, con un metagenoma que incluye 100 veces genes que el genoma del hospedero; y entre estos microorganismos se encuentran más de 1000 especies de bacterias diferentes (Rivera-Carranza et al., 2022). De estas bacterias, los filos taxonómicos preponderantes incluyen Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria y Proteobacteria, principalmente (Apentchenko, 2021).

Por otra parte, la obesidad es una enfermedad crónica distribuida mundialmente, definida como la acumulación de grasa de manera anormal o excesiva que puede causar daño a la salud (Organización

Mundial de la Salud, 2021). Su etiología es multifactorial ya que puede deberse a otros factores asociados como la genética, desbalances hormonales, el sedentarismo, los hábitos y/o conductas de alimentación poco saludables, entre otros factores ambientales, socioeconómicos y socioculturales (Rivera-Carranza et al., 2022). Usualmente, este padecimiento suele asociarse como un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM), una enfermedad metabólica que se caracteriza por presentar hiperglicemia (niveles de glucosa elevados en sangre) (OPS & OMS, 2012).

El tratamiento de la obesidad y la diabetes es muy variado, sin embargo en este trabajo nos hemos enfocado en una de las alternativas de tratamiento más reciente y, en algunos casos, controversial: el trasplante de materia fecal (TMF). En este artículo analizaremos el TMF como objeto de estudio para el desarrollo de un posible tratamiento para enfermedades como la obesidad y la diabetes, que son muy frecuentes a nivel mundial, debido en gran parte al estilo de vida sedentario predominante y que, en combinación con la tendencia a consumir alimentos procesados y con poco valor nutricional, detonan estos padecimientos. El TMF consiste en transferir bacterias intestinales de una persona saludable a un individuo con alteraciones en su metabolismo, con el objetivo de repoblar el intestino recuperando la microbiota perdida por disbiosis, que se ve afectada por otros factores, como la dieta y la ingesta de antibióticos.

Esta técnica está tomando cada vez más fuerza debido a la relación estrecha que tiene la microbiota con la enfermedad, ya es usada de forma estandarizada como tratamiento contra la bacteria *Clostridium difficile*, ofreciendo un panorama favorable a esta alternativa médica con un potencial colosal como terapia para el tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas en un futuro cercano.

METODOLOGÍA

Búsqueda en bases de datos y tratamiento de la información

Se realizó una búsqueda en la plataforma PubMed sobre todos los estudios observacionales prospectivos y retrospectivos reportados en los últimos 5 años. Inicialmente, se utilizó la herramienta de búsqueda de la plataforma con los términos “stool transplantation, stool transplant, obesity, diabetes, microbiota, intestinal microbiota, faecal transplant, obesity treatment”. Posteriormente se realizó una búsqueda automatizada con ayuda de la plataforma Research Rabbit de las fuentes secundarias, incluyendo las referencias de los artículos identificados en un inicio, ampliando así la colección de estudios relevantes. En ambos casos, la búsqueda se realizó sin restricción de idioma. Así mismo se incluyeron páginas web actualizadas como los es “World Health Organization” y bases de datos nacionales como la del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Posteriormente, se agrupó la información y se sintetizaron los datos referentes a la incidencia de diabetes y obesidad, epidemiología, alteraciones en la microbiota asociadas a diabetes y obesidad, así como el tratamiento de estos padecimientos con TMF. Finalmente, en la conclusión se resaltan y contextualizan las situaciones en las que se recomienda este tratamiento y la bioseguridad asociada al mismo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Microbiota intestinal

La composición de la microbiota intestinal en los seres humanos se caracteriza por su complejidad y su naturaleza dinámica. Este ecosistema ha coevolucionado junto a su hospedero, y equivale a aproximadamente 1 kg de nuestro peso corporal. Hoy en día se ha llegado a comprender que las comunidades microbianas presentes en nuestro intestino desempeñan un papel análogo al de un órgano, realizando diversas funciones de tipo metabólico, inmunológico y endocrino que ejercen una influencia significativa en la salud humana (Gérard, 2016).

La microbiota intestinal desempeña funciones vitales que son indispensables para el organismo humano, ya que éste no podría llevar a cabo dichas funciones por sí solo, lo que origina una relación simbiótica. De esta manera, la microbiota intestinal se vuelve esencial para el mantenimiento de las funciones normales del sistema gastrointestinal y del sistema inmunológico, además de contribuir de manera eficaz en el proceso de digestión de los nutrientes. A modo de ejemplo, la microbiota lleva a cabo la fermentación de componentes alimentarios que de otra manera serían imposibles de digerir; también sintetiza vitaminas y otros micronutrientes esenciales, metaboliza toxinas y sustancias cancerígenas que se encuentran en la dieta, convierte el colesterol y ácidos biliares a metabolitos con menor biodisponibilidad, promueve la maduración del sistema inmunológico, afecta el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales intestinales, regula el proceso de angiogénesis en el intestino y proporciona protección contra patógenos que habitan en el tracto intestinal. Es así, que en las últimas décadas se ha establecido una sólida correlación entre la microbiota intestinal y la salud humana (Gérard, 2016).

En los adultos, aproximadamente más del 90% de la población microbiana dentro de los intestinos pertenece a dos filos primarios: Bacteroidetes y Firmicutes. El porcentaje restante está formado por Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia y un número limitado de especies del dominio Archaea. La microbiota intestinal humana no se limita únicamente a las bacterias; también abarca levaduras (hongos), protistas y bacteriófagos (virus). Los bacteriófagos desempeñan un papel fundamental en la configuración del ecosistema al regular la proliferación de especies dominantes y facilitar la transferencia horizontal de genes. Las levaduras, por otro lado, constituyen una comunidad con menor diversidad, con menos de 20 especies típicamente identificadas en el intestino de un adulto sano. De ahí que la abundancia relativa de hongos sea notablemente menor y abarque de 4 a 5 órdenes de magnitud menos que la de las bacterias. Sin embargo, las levaduras poseen células y genomas de mayor tamaño, lo que ofrece recursos funcionales que se integran al ecosistema (Álvarez et al., 2021).

Obesidad y diabetes

La obesidad es considerada a nivel global como la epidemia del siglo XXI. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la acumulación de tejido adiposo de manera anormal o excesiva que puede causar daño a la salud del individuo (Organización Mundial de la Salud, 2021). Es resultado de la interacción

estrecha entre los genes y el ambiente, debido a que la urbanización trae consigo cambios en la alimentación y el estilo de vida en las personas que han favorecido la expresión de genes que predisponen a la obesidad (Aguilera et al., 2019).

En el estudio para la secuenciación completa del genoma humano se identificaron más de 300 loci que guardan relación con la obesidad (González-Muniesa et al., 2017). En esta búsqueda de genes responsables de la obesidad se lograron identificar varias formas monogénicas de obesidad extremadamente raras como lo es la variante del gen *FTO* que está asociado al índice de masa corporal (IMC) y a la adiposidad, al igual que mutaciones en el gen *MC4R* que explica el 5% de los casos de obesidad extrema a edad temprana (Rubinstein & Low, 2017). Asimismo gracias a este estudio se han podido identificar los genes *LEP* y *LEPR*, que codifican para la leptina y su receptor, respectivamente; así como los genes *POMC* y *MC4R*, que codifican para proopiomelamocorticona y el receptor de melanocortina 4, respectivamente, entre muchos otros. Todos estos relacionados con la afectación del peso corporal mediado por el sistema nervioso central (Rubinstein & Low, 2017).

Según la Asociación Médica Estadounidense, la obesidad pasó de ser un factor de riesgo a una enfermedad que trae consecuencias de carácter hormonal y multimetabólico, trayendo consigo desregulación del apetito, disminución endocrina (insulinorresistencia y niveles elevados de leptina), balance energético anormal, infertilidad y función anormal del endotelio (Aguilera et al., 2019). También es importante recordar los signos y síntomas que acompañan a cada una de estas anomalías, mismos que proporcionan un cuadro clínico para caracterizar la semiología, como lo son el dolor en las articulaciones, inmovilidad y apnea del sueño. (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2021).

Existe un subgrupo de pacientes obesos que no presentan patologías asociadas a la obesidad, llamados obesos metabólicamente saludables, por lo que se debe tener en cuenta un perfil completo del paciente y no solo su IMC para diagnosticarlo (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2021).

Es bien sabida la relación que existe entre la obesidad y la diabetes. Actualmente hay suficiente evidencia documental que señala a la obesidad como un potente predictor para la diabetes mellitus (DM) tipo II. Esto debido a que la obesidad crea una resistencia a la insulina que se asocia con otras enfermedades metabólicas (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2021). La DM es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas es incapaz de producir una cantidad adecuada de insulina o cuando el organismo no la utiliza eficazmente para regular los niveles de glucosa en la sangre. Por ello, el resultado de una diabetes descontrolada es la hiperglicemia, lo que conlleva a un aumento de los niveles de glucosa en la sangre y, con el transcurso del tiempo, a la generación de perjuicios sustanciales en los nervios y en los vasos sanguíneos, con el potencial de ocasionar complicaciones irreversibles en órganos como los ojos, los riñones y la piel (Basto-Abreu et al., 2023). Además de la DM tipo II, se tienen también la DM tipo I, ésta se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia y la juventud, así como la diabetes gestacional, originada

por las hormonas relacionadas con el embarazo, y la diabetes inducida por el uso de medicamentos esteroides, los cuales propician un aumento en los niveles de glucosa en la sangre (Secretaría de Salud, 2022).

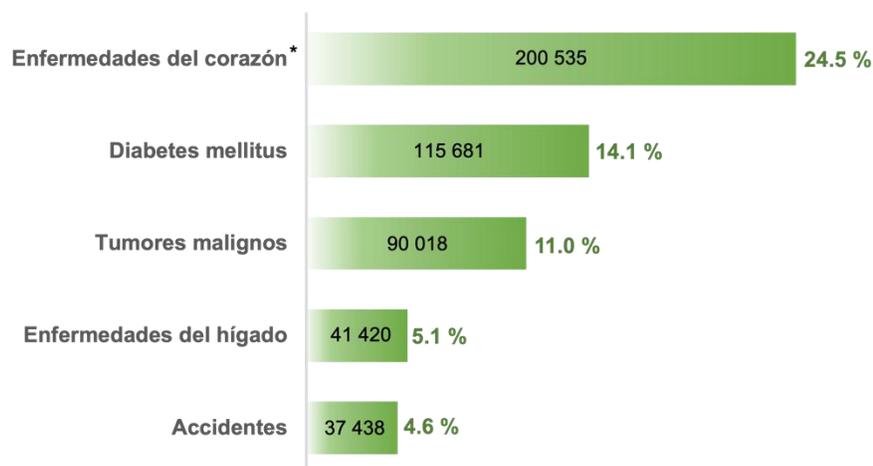
Epidemiología de la obesidad y la diabetes en México

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2022 se reporta que en México, la frecuencia de exceso de peso fue del 38.3%, mientras que la incidencia de obesidad fue del 36.9%, y la obesidad abdominal (OA) afectó al 81.0% de la población estudiada. Se detectó una mayor probabilidad en las mujeres, con un índice de probabilidad o razón de momios (RM) más elevado, un RM= 1.4 para desarrollar obesidad y un RM= 2.5 para padecer OA. Asimismo, se observó que los individuos adultos con obesidad presentaron una mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de diabetes (RM= 1.7), hipertensión (RM= 3.6) y dislipidemia (RM= 2.3) en comparación con los adultos que mantenían un IMC dentro de los valores de referencia (Campos-Nonato et al., 2023).

De acuerdo con datos del INEGI, las cinco principales causas de muerte a nivel nacional durante el año 2022 fueron: enfermedades del corazón, diabetes mellitus, tumores malignos, enfermedades del hígado y accidentes; donde las primeras dos están estrechamente relacionadas con sobrepeso y obesidad (Figura 1) (INEGI, 2023).

Figura 1

Principales causas de mortalidad en México en 2022



Nota. La figura muestra el número de defunciones y el porcentaje con respecto al total. * Se excluye paro cardíaco. No suma 100 ya que solo se consideran las principales causas. Elaboración propia con datos del INEGI, Mortalidad, 2022.

En resumen, la alta tasa de obesidad en adultos de nacionalidad mexicana se sitúa entre las más elevadas a nivel mundial, y esta se relaciona de manera significativa con los factores de riesgo y las enfermedades

crónicas más comunes. Esto pone de manifiesto la imperiosa necesidad de implementar políticas públicas que involucren a diversos sectores para prevenir y controlar la propagación de la obesidad (Campos-Nonato et al., 2023).

De manera semejante en México, de acuerdo con los datos de la Ensanut 2022, se estima que alrededor de 12.4 millones de individuos sufren de diabetes, siendo la DM tipo II la variante predominante de esta afección en la población de la tercera edad (> 60 años), no obstante, este padecimiento puede manifestarse a cualquier edad. En la última década, la incidencia de la diabetes ha incrementado en un punto porcentual, pasando del 9.2% al 10.2%, con una proporción mayor de casos registrados en el género femenino (Basto-Abreu et al., 2023). Expertos en el tema han advertido que la diabetes puede alcanzar tasas anuales de mortalidad de 361 por cada cien mil habitantes para la DM tipo II y 30 por cada cien mil habitantes para la DM tipo I (Secretaría de Salud, 2022).

Disbiosis en la obesidad

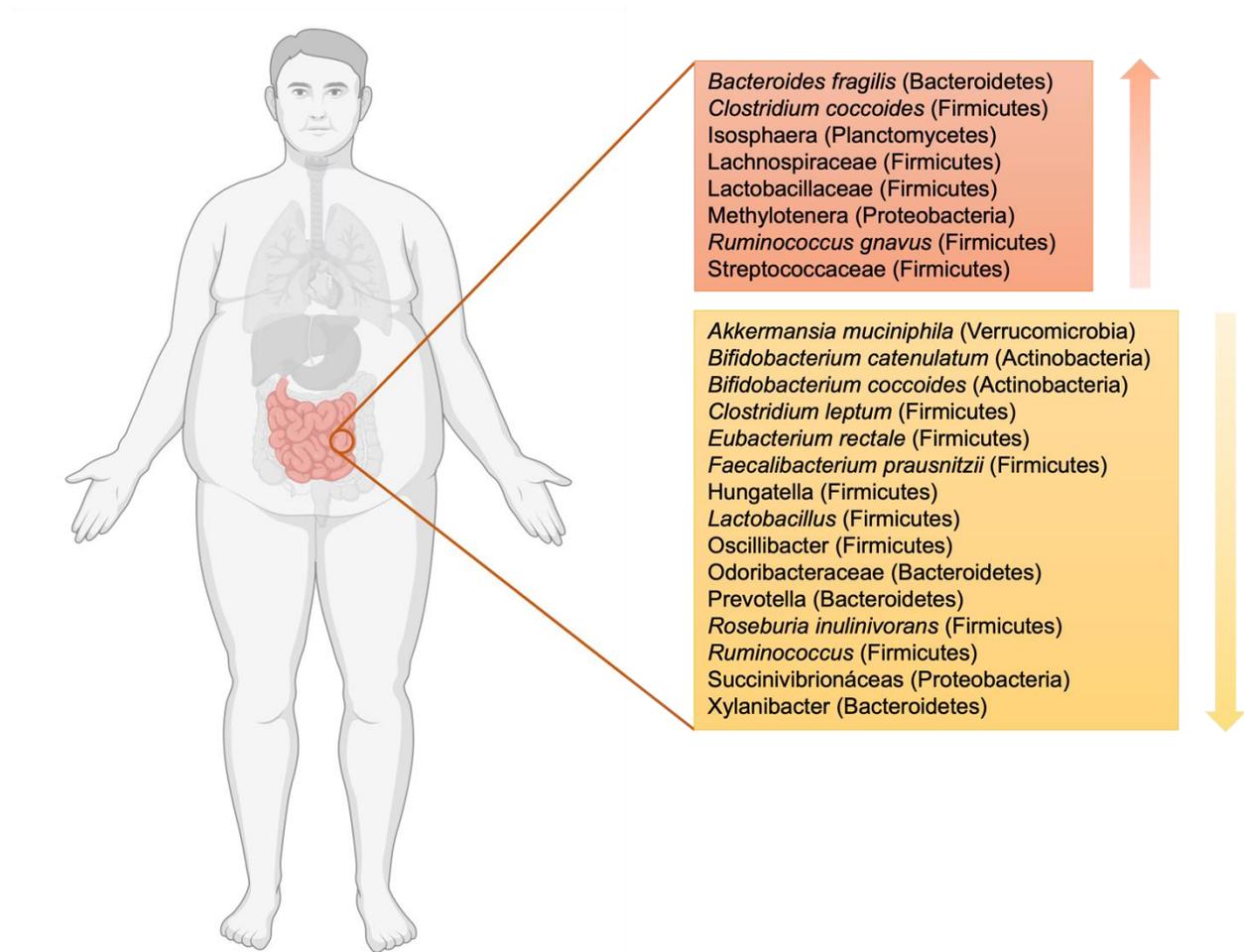
La disbiosis se define como la condición de tener desequilibrios microbianos asociados a una patología. Las personas con obesidad presentan una disbiosis de la microbiota intestinal (MI) que generalmente presenta las características de un aumento en la proliferación de bacterias patógenas y un decremento en las bacterias benéficas cuando se hace la comparación con una persona con un peso normal (Rivera-Carranza et al., 2022).

El rol de las bacterias de la MI cuando existe disbiosis por obesidad es variable, dependiendo si hay aumento o disminución de estas, sin embargo, se ha descrito la disbiosis bacteriana asociada a la enfermedad en función de los diferentes factores que provocan obesidad en cualquiera de sus grados. De manera general, las principales variaciones en la disbiosis se hacen evidentes en el filo Firmicutes, cuyo el aumento de la presencia de bacterias de este filo se ha asociado con la obesidad (Bianchi et al., 2019). Por ejemplo, *Ruminococcus gnavus* (Firmicutes) se ha asociado con dietas que presentan una alta proporción de proteínas y grasas derivadas de fuentes animales, considerándose una bacteria de naturaleza proinflamatoria, junto con *Bacteroides* spp. Este patrón dietético resulta en un aumento en la actividad de los genes que codifican enzimas como la peroxidasa y la catalasa, que desempeñan un papel importante en la respuesta ante el estrés oxidativo (Cotillard et al., 2013; Ignacio et al., 2016; Le Chatelier et al., 2013). Otros Firmicutes asociados con la obesidad incluyen a las familias Streptococcaceae, Lactobacillaceae y Lachnospiraceae, esta última asociada a un aumento del peso corporal y del IMC (Ottosson et al., 2018; Peters et al., 2018). De igual manera, *Isosphaera* (Planctomycetes), *Methylotenera* (Proteobacteria), *Bacteroides fragilis* (Bacteroidetes) y *Clostridium coccoides* (Firmicutes), se han relacionado con un aumento de fenotipos de obesidad (Figura 2) (Cui et al., 2017; Ignacio et al., 2016).

Por el contrario, se ha encontrado que la disminución de *Bifidobacterium coccoides* (Actinobacteria), *Eubacterium rectale* (Firmicutes) y *Lactobacillus* (Firmicutes) en la obesidad, se relaciona inversamente con la concentración de grelina, una hormona gástrica que regula el apetito induciendo el hambre (Kim et al., 2017; Queipo-Ortuño et al., 2013). Asimismo, la disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* (Firmicutes) y *Akkermansia muciniphila* (Verrucomicrobia) se han relacionado con un aumento del tejido adiposo y mayor producción de citocinas proinflamatorias en éste, además de incrementar la concentración de colesterol en suero (Everard et al., 2013; Kang & Cai, 2017). Bacterias como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia inulinivorans* (Firmicutes) se consideran especies antiinflamatorias, mismas que se encuentran disminuidas al igual que *Ruminococcus*, en pacientes que presentan disminución de la pérdida de peso corporal y aumento de inflamación (Hippe et al., 2016; Mayorga-Reyes et al., 2016). Otros Firmicutes como *Hungatella* y *Oscillibacter* se han relacionado inversamente con el aumento de fenotipos de obesidad, y *Clostridium leptum* se encuentra disminuida cuando existe disminución en la pérdida de peso (Cui et al., 2017; Kang & Cai, 2017). Por su parte, la disminución de Actinobacterias como *Bifidobacterium catenulatum* se ha asociado a una disminución en la pérdida de peso, un aumento de grasa visceral y menor producción de Péptido-1 similar al glucagón (Aoki et al., 2017; Ignacio et al., 2016; Kang & Cai, 2017; Mayorga-Reyes et al., 2016). Succinivibrionáceas (Proteobacteria) se ve disminuida cuando existe mayor ingesta de grasas (Nakayama et al., 2017). La disminución de Bacteroidetes se han asociado a la obesidad (Bianchi et al., 2019; Peters et al., 2018; Remely et al., 2016); por ejemplo, *Prevotella* y *Xylanibacter* disminuyen en pacientes con dietas bajas en fibra, disminuyendo la reducción de grasa en el cuerpo (Bianchi et al., 2019), mientras que la disminución de *Odoribacteraceae* se han asociado a un aumento de fenotipos de obesidad (Figura 2) (Cui et al., 2017).

Figura 2

Alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) en pacientes con obesidad



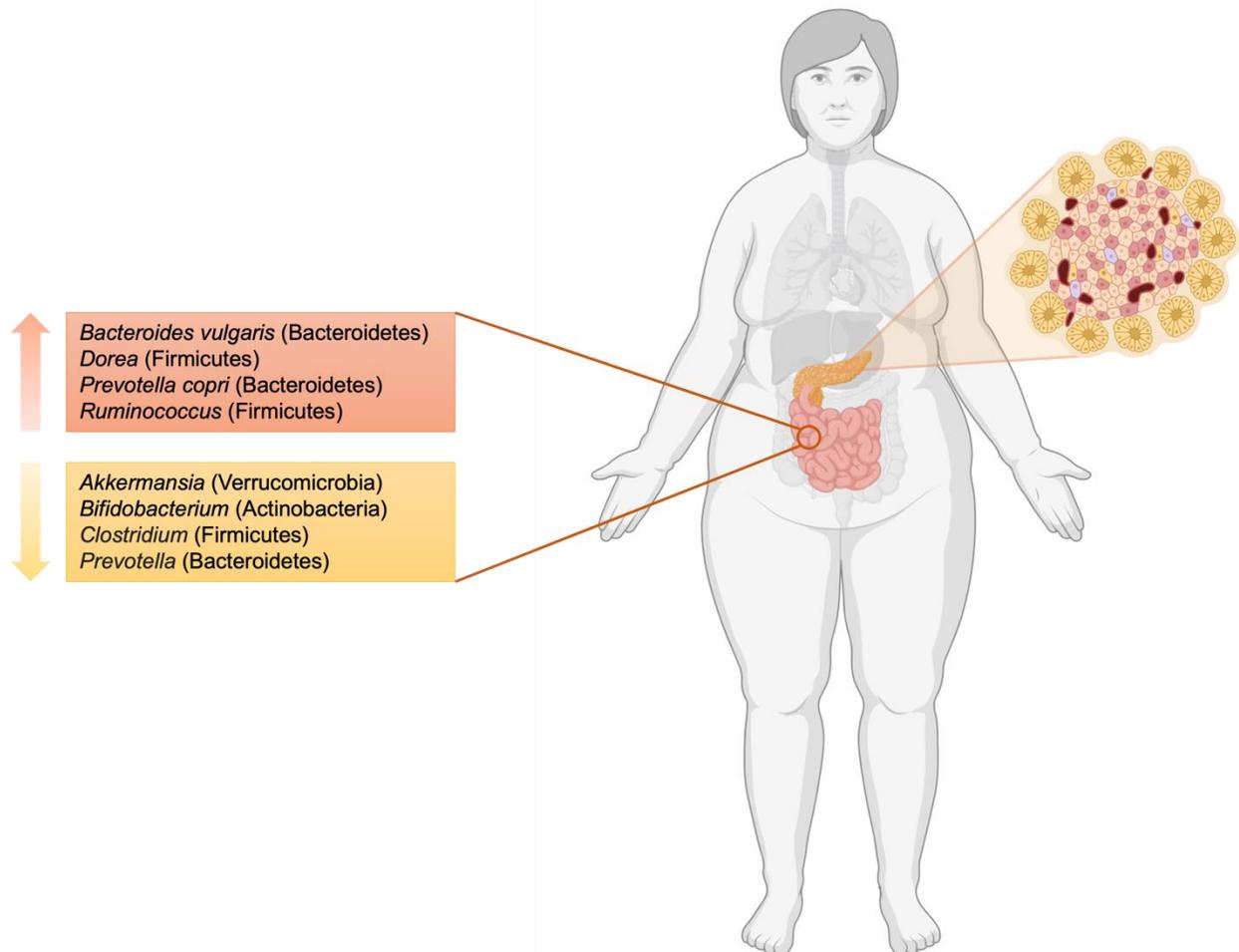
Nota. En el recuadro naranja se enlistan las especies cuya concentración se encuentra elevada en pacientes con obesidad, mientras que en el recuadro amarillo se muestran las especies cuya concentración disminuye en estos pacientes. Figura de elaboración propia con información de las fuentes citadas en el texto. Figura parcialmente creada con Biorender.com.

Alteraciones de la microbiota en diabetes mellitus

Se han encontrado pruebas de alteraciones en la MI en pacientes con DM tipo I, lo que sugiere su posible contribución al proceso patogénico de la enfermedad. Estas alteraciones afectan la barrera intestinal y desencadenan respuestas inmunológicas anómalas, caracterizadas por una disminución en la diversidad de la MI y una composición bacteriana comunitaria diferente. Aunque no se ha llegado a una conclusión definitiva en términos de niveles taxonómicos más altos, se ha observado una disminución en la proporción de Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) y una reducción marcada de las bacterias *Clostridium* y *Prevotella* a nivel de género o especie en comparación con el grupo de control (Ma et al., 2019).

Figura 3

Alteraciones de la microbiota intestinal (disbiosis) en pacientes con diabetes



Nota. En el recuadro naranja se enlistan las especies cuya concentración se encuentra elevada en pacientes con diabetes mellitus, mientras que en el recuadro amarillo se muestran las especies cuya concentración disminuye en estos pacientes. Figura de elaboración propia con información de las fuentes citadas en el texto. Figura parcialmente creada con Biorender.com.

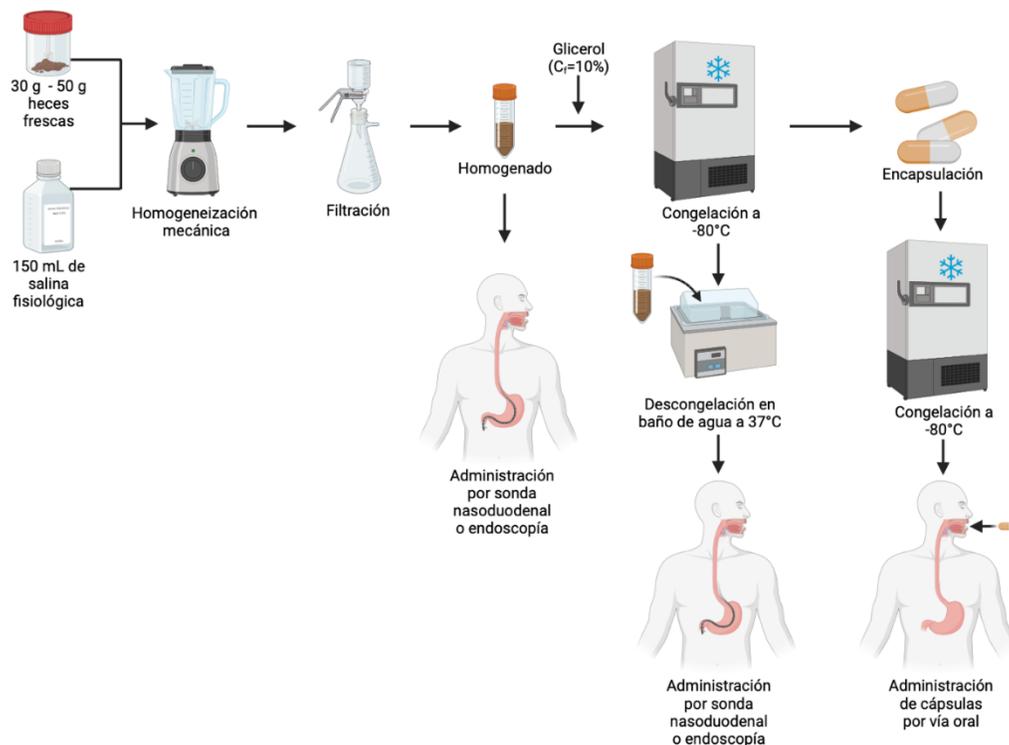
Las personas diagnosticadas con DM suelen exhibir con frecuencia obesidad, un fenómeno que se relaciona con una disminución en la abundancia de bacterias del grupo Bacteroides y un aumento en la presencia de bacterias pertenecientes al grupo Firmicutes en el entorno intestinal. Esta observación coincide con los resultados de investigaciones que han explorado la modulación del peso corporal manipulando la proporción relativa de estos grupos bacterianos en el organismo, especialmente mediante restricciones dietéticas (Ma et al., 2019). Además, se observa un enriquecimiento de las bacterias de los géneros Bacteroides y Ruminococcus en pacientes con DM tipo I, aunque la evidencia relacionada con la alteración de *Bifidobacterium* y *Streptococcus* no es concluyente todavía (Ma et al., 2019).

En cuanto a la DM tipo II, se ha documentado una significativa reducción en la diversidad de la MI en pacientes diabéticos en comparación con individuos no diabéticos. Varios estudios han indicado que ciertas bacterias, como *Bifidobacterium* y *Akkermansia*, productoras de ácido butírico, muestran una disminución en pacientes diabéticos, mientras que se observa un aumento en la presencia de la bacteria *Dorea*. Se ha planteado la hipótesis de que esta disminución de ciertas bacterias podría estar relacionada con el desarrollo de la DM tipo II, respaldando la idea de una correlación entre el metabolismo microbiano intestinal y la DM tipo II (Li et al., 2020). Además, se ha descrito que existe asociación tanto entre la insulinoresistencia como en la producción de aminoácidos de cadena ramificada con la presencia de *Bacteroides vulgaris* y *Prevotella copri* (Figura 3) (Martínez-Martínez et al., 2022).

Figura 4

Preparación de la muestra de materia fecal para su administración

Nota. Las muestras de materia fecal deben prepararse en fresco (no más de 6 h después de la recolección de la muestra) para su administración inmediata o congelarse para su posterior administración por sonda nasoduodenal o endoscopia. Alternativamente, la materia fecal puede encapsularse para administrarse por vía oral, aunque esta vía de administración aún se encuentra en estudio. Figura de elaboración propia creada con BioRender.com.



Trasplante de materia fecal: selección del donador, preparación del trasplante y riesgos asociados

El TMF o trasplante de MI, como su nombre lo indica, consiste en administrar materia fecal de un donador sano a un receptor con disbiosis para restaurar la homeostasis entre bacterias comensales y patógenas, es decir, la composición y función de la microbiota del paciente que la recibe (Núñez-Martínez et al., 2017). Dado el avance en el conocimiento de la MI y el efecto que tiene en el organismo, actualmente existen varios estudios sobre la utilidad de esta técnica como tratamiento para diversas enfermedades, entre las que se encuentran la obesidad y la diabetes (Robles-Mateos, 2020).

De manera general, describiremos brevemente cómo se selecciona al donador y el proceso que se le da a una muestra para ser utilizada en TMF. Para la selección de los donadores, se recomienda aplicar un cuestionario semejante al que se utiliza en protocolos para el tamizaje de donadores de sangre. Una vez que se pasa este filtro, en un periodo no mayor a 4 semanas antes de la donación, el donador se somete a un panel de pruebas serológicas y análisis de heces con el propósito de detectar agentes infecciosos (Núñez-Martínez et al., 2017). Los donadores pueden ser familiares, amigos o voluntarios sin relación con el receptor, sin embargo, se recomienda seleccionar muestras de personas con las que el receptor tiene contacto a diario, para evitar la posibilidad de transmisión de un agente infeccioso al que el paciente no haya estado previamente expuesto (Robles-Mateos, 2020).

A pesar de que cada vez es más común el TMF, el procedimiento para la preparación del material para trasplante sigue en constante modificación (J. W. Wang et al., 2019). Sin embargo, en aras de llegar a un consenso, las recomendaciones de la conferencia europea sobre trasplante de microbiota fecal en la práctica clínica son las siguientes: las muestras frescas deben procesarse en un periodo máximo de 6 horas posterior a la recolección, tiempo en el cual se pueden mantener a temperatura ambiente. El procesamiento de la muestra consiste en homogeneizar mecánicamente de 30 g a 50 g de materia fecal con 150 mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9 %) estéril, para posteriormente filtrarse para remover partículas que pudieran obstruir el endoscopio o la sonda por el cual se administrará la suspensión a trasplantar por vía nasoduodenal, endoscopía duodenal o colonoscopia. En caso de no trasplantarse de manera inmediata la preparación, ésta puede congelarse a -80°C , en presencia de glicerol en una concentración final del 10% como crioprotector, y el día del trasplante descongelarse en un baño de agua a 37°C para ser administrada en un lapso no mayor a 6 h después de haber sido descongelada. El uso de este material congelado para su encapsulación y administración por vía oral aún se encuentra en estudio con resultados tanto a favor como en contra (Figura 3) (Cammarota et al., 2017).

Hasta ahora, no se han reportado efectos adversos significativos relacionados con el TMF. Los efectos secundarios más comunes incluyen síntomas como diarrea, flatulencia y molestias gastrointestinales. En los ensayos en los que se ha administrado el TMF mediante vías nasogástricas o nasoduodenales, se observaron dificultades respiratorias durante la administración y se registró un caso de neumonía. No se

han encontrado diferencias sustanciales en la efectividad del TMF como tratamiento para el síndrome de intestino irritable. Sin embargo, persisten incertidumbres acerca de cuál es la vía de administración óptima y si se deben utilizar trasplantes individuales o combinados con múltiples donadores. Por ahora, la investigación en este campo continúa, enfocada en sobre todo en estudios a largo plazo que permitan determinar si el TMF mantiene sus beneficios a lo largo del tiempo y si está asociado con efectos adversos significativos (Robles-Mateos, 2020).

Trasplante de materia fecal en obesidad y diabetes mellitus

Se han discutido ampliamente las mejores prácticas para mejorar los análisis del ecosistema intestinal, abordando cuestiones como el muestreo, la extracción de ácidos nucleicos, la identificación de microorganismos y sus productos metabólicos, así como la reducción y análisis de datos (Klurfeld et al., 2018). En el contexto de obesidad y DM, ya se ha puesto en evidencia la necesidad apremiante para la implementación de políticas públicas para prevenir y controlar dichos padecimientos, incluyendo un manejo adecuado desde la atención médica.

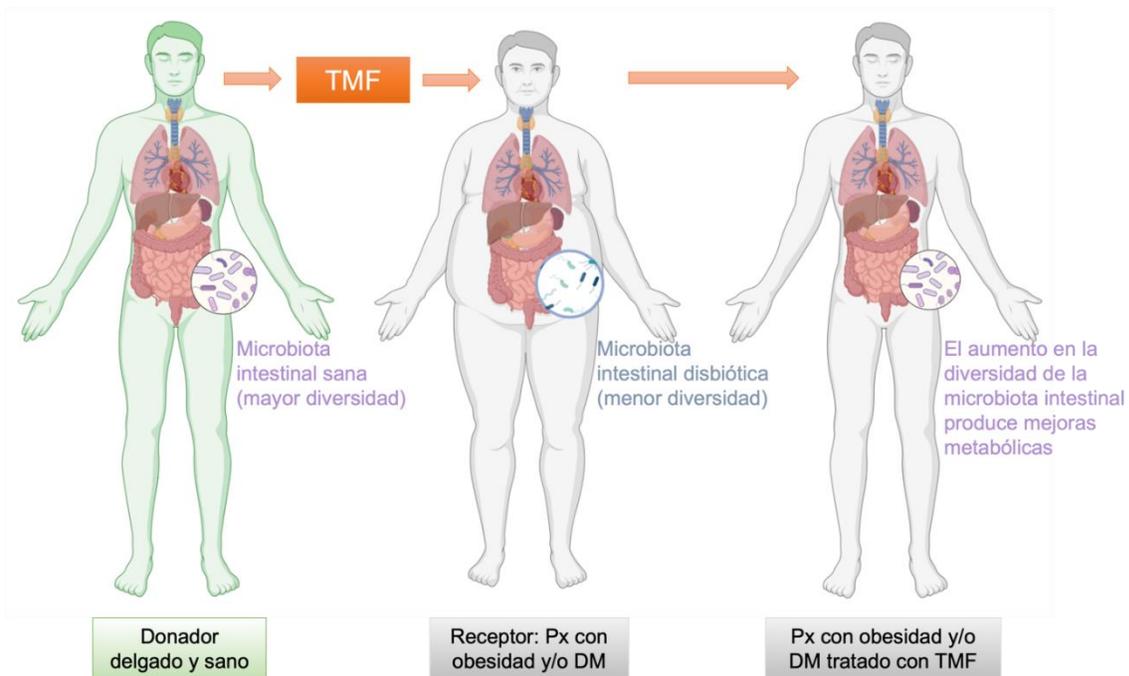
Si consideramos que los pacientes con obesidad y/o diabetes presentan disbiosis, parece lógico que la restauración de la MI pudiera tener efectos benéficos sobre la salud de estos pacientes. En este sentido, ya se ha reportado que la modulación de la MI mediante la administración de Bifidobacterias y Lactobacilos o el TMF pueden mejorar la resistencia a la insulina (Wang et al., 2022). Asimismo, se han realizado estudios en animales de experimentación como los ratones DIO, los cuales son un modelo de síndrome metabólico, caracterizado por síntomas como obesidad y resistencia a la insulina o prediabetes en machos con resultados prometedores (Rasmussen et al., 2020).

Respecto a estudios en humanos, existen varios de ellos donde se llevó a cabo TMF en pacientes con obesidad y comorbilidades asociadas, todos estos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, que se desarrollaron en paralelo, incluyendo doble, triple o cuádruple ciego, y que tuvieran algún placebo como control. Estos estudios consideraron como donadores a adultos sanos con un IMC ≤ 25 kg/m² (Rivera-Carranza et al., 2022). Los resultados en su conjunto demostraron que no existen diferencias significativas en la composición de la MI ni en la eficacia del TMF al utilizar o no el lavado intestinal previo (Rivera-Carranza et al., 2022). Entre los principales cambios generales observados en la MI de los receptores después del TMF se ha reportado un aumento en la diversidad de la MI y un mayor parecido de ésta a la que se encuentra presente en los donadores (Figura 5) (Allegretti et al., 2020; Craven et al., 2020; De Groot et al., 2020; Smits et al., 2018; Vrieze et al., 2012). En particular, se ha reportado un aumento de *Roseburia intestinalis* (Kootte et al., 2017; Vrieze et al., 2012), *Eubacterium hallii* (Vrieze et al., 2012; Witjes et al., 2020), *Bifidobacterium* (Koopen et al., 2021; Kootte et al., 2017), *Anaerostipes caccae* y *Lachnobacterium* (Smits et al., 2018); *Prevotella copri* (Witjes et al., 2020; Yu et al., 2020), *Alistipes putredinis* (Rinott et al., 2021), *Bacteroides* (Koopen et al., 2021; Rinott et al., 2021), *Ruminococcus* y *Faecalibacterium* (Witjes et al., 2020). En cuanto a las manifestaciones en el físico de los pacientes, se observó una disminución en el

IMC después de recibir el TMF (Allegretti et al., 2020). Dentro de los cambios metabólicos más relevantes observados en los pacientes con obesidad y/o síndrome metabólico (SM) tratados con TMF se encuentran la disminución de la insulinoresistencia (De Groot et al., 2020; Koopen et al., 2021; Kootte et al., 2017; Vrieze et al., 2012) y la disminución en los valores de hemoglobina glicada (HbA1c) (Kootte et al., 2017; Yu et al., 2020). Adicionalmente, en pacientes con SM y esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) también se observó el aumento de triglicéridos (Kootte et al., 2017) y colesterol HDL (Craven et al., 2020); así como una disminución en los valores de gamma-glutamil transferasa (GGT), lo cual puede asociarse con una disminución del daño hepático (Witjes et al., 2020). Interesantemente, sólo en aquellos estudios donde el TMF se realizó mediante la administración de cápsulas por vía oral se reportaron efectos secundarios en los pacientes que recibieron el trasplante. Los efectos secundarios más comunes fueron distensión abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas y estreñimiento (Allegretti et al., 2020; Rinott et al., 2021; Yu et al., 2020). Finalmente, se ha observado que en individuos con obesidad que recibieron donaciones de TMF tuvieron un incremento significativo del acetato fecal de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), los cuales están vinculados a la presencia de *Bifidobacterium pseudolongum*, encontrada principalmente en el duodeno, dando énfasis en su rol potencial en la producción de SCFA y su papel en la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico (Halaweish et al., 2022).

Figura 5

Efectos del trasplante de materia fecal en pacientes con obesidad y/o diabetes mellitus



Nota. El donador de materia fecal es un individuo delgado y sano, cuya microbiota intestinal es diversa. El receptor, un paciente con obesidad o DM, con una microbiota pobre recibe el TMF por sonda nasogástrica, colonoscopia, endoscopia duodenal o en cápsulas por vía oral para enriquecer su microbiota, mejorando así su metabolismo. TMF, trasplante de materia fecal; Px, paciente; DM, diabetes mellitus. Figura de elaboración propia creada parcialmente con BioRender.com.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Hasta ahora se ha encontrado una asociación positiva entre el TMF y los cambios metabólicos beneficiosos en pacientes que tienen obesidad y/o DM. Estos cambios incluyen la reducción de la resistencia a la insulina, la disminución de los niveles de HbA1c. Además, se observan alteraciones positivas en la composición corporal, como una ligera pérdida de peso cuando se aplica TMF, así como reducciones en el IMC de estos pacientes.

En cuanto a la MI, se ha confirmado que tras el TMF existe un aumento en la diversidad y en la abundancia relativa de la MI, corroborada por técnicas moleculares. Entre los principales cambios, se aprecia una disminución del grupo de bacterias Firmicutes y un aumento significativo en el grupo Bacteroidetes, las cuales se relacionaron con mejoras en el metabolismo. No obstante, es relevante destacar que estos efectos fueron transitorios y hacen falta estudios a largo plazo que incluyan un mayor seguimiento para corroborar los efectos duraderos.

Actualmente, el TMF solo es usado para tratar la infección por *Clostridium difficile* que supone una de las principales causas de infecciones asociadas a la atención hospitalaria y cuyo tratamiento recurrente con antibióticos, hace que el TMF sea una técnica más atractiva compartada con el tratamiento convencional; sin olvidar que, como cualquier técnica de trasplante, se necesita un proceso de tamizaje o cribado y un análisis de heces del dondor, lo que incrementa el costo de este tratamiento.

Para poder conseguir un TMF exitoso se requiere que la microbiota trasplantada se injerte en el intestino del receptor, pero también debe ser respaldada para que su uso terapéutico no sea solo transitorio. Por ello, es importante considerar a la dieta como una adición beneficiosa a los protocolos y tener en cuenta la exposición posterior a antibióticos que puedan influir en dicha eficacia.

A pesar de los resultados prometedores en investigaciones con animales que sugieren que ciertas bacterias tienen un impacto directo en aspectos metabólicos y clínicos relacionados con la diabetes, los resultados en seres humanos aún son pocos. La evidencia es escasa, con un número limitado de ensayos clínicos realizados, y en general, con resultados inconsistentes. Por lo tanto, para que la modificación de la MI a través de enfoques como prebióticos, probióticos, el TMF u otras estrategias se incluya en protocolos terapéuticos para la obesidad y diabetes, es crucial establecer de manera concluyente su efecto causal en estas enfermedades a través de estudios clínicos sólidos (Iatcu et al., 2022).

Sin duda alguna el TMF es una gran oportunidad de estudio con un amplio margen de mejora que promete ser una opción a tener en cuenta para lograr tener un tratamiento integral contra la obesidad y diabetes,

teniendo la evidencia preliminar de que está encaminado a ser puesto en práctica en un futuro no muy lejano.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilera, C., Labbé, T., Busquets, J., Venegas, P., Neira, C., & Valenzuela, Á. (2019). Obesidad: ¿Factor de riesgo o enfermedad? *Revista Médica de Chile*, *147*, 470–474.
- Allegretti, J. R., Kassam, Z., Mullish, B. H., Chiang, A., Carrellas, M., Hurtado, J., Marchesi, J. R., McDonald, J. A. K., Pechlivanis, A., Barker, G. F., Miguéns Blanco, J., Garcia-Perez, I., Wong, W. F., Gerardin, Y., Silverstein, M., Kennedy, K., & Thompson, C. (2020). Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, *18*(4), 855-863.e2. <https://doi.org/10.1016/J.CGH.2019.07.006>
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Gut microbes and health. In *Gastroenterología y Hepatología* (Vol. 44, Issue 7, pp. 519–535). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Aoki, R., Kamikado, K., Suda, W., Takii, H., Mikami, Y., Suganuma, N., Hattori, M., & Koga, Y. (2017). A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/srep43522>
- Apentchenko, N. (2021). Microbiota: ¿Sabemos de qué estamos hablando? *Archivos de Coloproctología*, *4*(4), 1–58.
- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pública de Mexico*, *65*(S1), S163–S168. <https://doi.org/10.21149/14832>
- Bianchi, F., Duque, A. L. R. F., Saad, S. M. I., & Sivieri, K. (2019). Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *103*(3), 1081–1094. <https://doi.org/10.1007/S00253-018-9570-8/METRICS>
- Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., Sokol, H., Arkkila, P., Pintus, C., Hart, A., Segal, J., Aloji, M., Masucci, L., Molinaro, A., Scaldaferri, F., Gasbarrini, G., Lopez-Sanroman, A., Link, A., De Groot, P., ... Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, *66*(4), 569–580. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2016-313017>
- Campos-Nonato, I., Galván-Valencia, O., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., & Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de Mexico*, *65*(1), S238–S247. <https://doi.org/10.21149/14809>
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J. M., Renault, P., Doré, J., Zucker, J. D., Clément, K., Ehrlich, S. D., Blottière, H., ... Layec, S. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* *2013* *500*:7464, *500*(7464), 585–588. <https://doi.org/10.1038/nature12480>
- 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, J. P., & Silverman, M. (2020). Allogenic Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver

Disease Improves Abnormal Small Intestinal Permeability: A Randomized Control Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(7), 1055–1065. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000661>

- Cui, C., Li, Y., Gao, H., Zhang, H., Han, J., Zhang, D., Li, Y., Zhou, J., Lu, C., & Su, X. (2017). Modulation of the gut microbiota by the mixture of fish oil and krill oil in high-fat diet-induced obesity mice. *PLoS ONE*, 12(10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186216>
- De Groot, P., Scheithauer, T., Bakker, G. J., Prodan, A., Levin, E., Khan, M. T., Herrema, H., Ackermans, M., Serlie, M. J. M., De Brauw, M., Levels, J. H. M., Sales, A., Gerdes, V. E., Ståhlman, M., Schimmel, A. W. M., Dallinga-Thie, G., Bergman, J. J., Holleman, F., Hoekstra, J. B. L., ... Nieuwdorp, M. (2020). Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*, 69(3), 502–512. <https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2019-318320>
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M., De Vos, W. M., & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), 9066–9071. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1219451110>
- Gérard, P. (2016). Gut microbiota and obesity. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 73, Issue 1, pp. 147–162). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
- González-Muniesa, P., Martínez-González, M. A., Hu, F. B., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Loos, R. J. F., Moreno, L. A., Bray, G. A., & Martínez, J. A. (2017). Obesity. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.34>
- Halaweish, H. F., Boatman, S., & Staley, C. (2022). Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.826114>
- Hippe, B., Remely, M., Aumueller, E., Pointner, A., Magnet, U., & Haslberger, A. G. (2016). Faecalibacterium prausnitzii phylotypes in type two diabetic, obese, and lean control subjects. *Beneficial Microbes*, 7(4), 511–517. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0075>
- Iatcu, C. O., Steen, A., & Covasa, M. (2022). Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>
- Ignacio, A., Fernandes, M. R., Rodrigues, V. A. A., Groppo, F. C., Cardoso, A. L., Avila-Campos, M. J., & Nakano, V. (2016). Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(3), 258.e1-258.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.031>
- INEGI. (2023). *ESTADÍSTICAS DE DEFUNCIONES REGISTRADAS (EDR) 2022 (PRELIMINAR 1)*. <https://inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2023/EDR/EDR2022.pdf>
- Kang, Y., & Cai, Y. (2017). Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *Hormones (Athens, Greece)*, 16(3), 223–234. <https://doi.org/10.14310/HORM.2002.1742>
- Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2021). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter Disciplina*, 10(26), 147–175. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
- Kim, D. H., Kim, H., Jeong, D., Kang, I. B., Chon, J. W., Kim, H. S., Song, K. Y., & Seo, K. H. (2017). Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 44, 35–43. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2017.02.014>

- Klurfeld, D. M., Davis, C. D., Karp, R. W., Allen-Vercoe, E., Chang, E. B., Chassaing, B., Fahey, G. C., Hamaker, B. R., Holscher, H. D., Lampe, J. W., Marette, A., Martens, E., O, S. J., Rose, D. J., Saarela, M., Schneeman, B. O., Slavin, J. L., Sonnenburg, J. L., Swanson, K. S., ... Jr, F. G. (2018). Considerations for best practices in studies of fiber or other dietary components and the intestinal microbiome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 315, 1087–1097. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00058.2018.-A>
- Koopen, A. M., Almeida, E. L., Attaye, I., Witjes, J. J., Rampanelli, E., Majait, S., Kemper, M., Levels, J. H. M., Schimmel, A. W. M., Herrema, H., Scheithauer, T. P. M., Frei, W., Dragsted, L., Hartmann, B., Holst, J. J., O'Toole, P. W., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2021). Effect of Fecal Microbiota Transplantation Combined With Mediterranean Diet on Insulin Sensitivity in Subjects With Metabolic Syndrome. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2021.662159>
- Kootte, R. S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L. P., Hartstra, A. V., Udayappan, S. D., Hermes, G., Bouter, K. E., Koopen, A. M., Holst, J. J., Knop, F. K., Blaak, E. E., Zhao, J., Smidt, H., Harms, A. C., Hankemeijer, T., Bergman, J. J. G. H. M., Romijn, H. A., Schaap, F. G., ... Nieuwdorp, M. (2017). Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*, 26(4), 611-619.e6. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2017.09.008>
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J. M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H. B., Juncker, A. S., Bertalan, M., ... Yamada, T. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013 500:7464, 500(7464), 541–546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Li, Q., Chang, Y., Zhang, K., Chen, H., Tao, S., & Zhang, Z. (2020). Implication of the gut microbiome composition of type 2 diabetic patients from northern China. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-62224-3>
- Ma, Q., Li, Y., Li, P., Wang, M., Wang, J., Tang, Z., Wang, T., Luo, L., Wang, C., & Zhao, B. (2019). Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 117). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109138>
- Martínez-Martínez, R., Catañeda-Guillot, C. D., & Pimienta-Concepción, I. (2022). Microbiota intestinal y diabetes. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(2), 158–163.
- Mayorga-Reyes, L., González-Vázquez, R., Cruz-Arroyo, S. M., Melendez-Avalos, A., Reyes-Castillo, P. A., Chavaro-Pérez, D. A., Ramos-Terrones, I., Ramos-Ibáñez, N., Rodríguez-Magallanes, M. M., Langella, P., Bermúdez-Humarán, L., & Azaola-Espinosa, A. (2016). Correlation between diet and gut bacteria in a population of young adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67(4), 470–478. <https://doi.org/10.3109/09637486.2016.1162770>
- Nakayama, J., Yamamoto, A., Palermo-Conde, L. A., Higashi, K., Sonomoto, K., Tan, J., & Lee, Y.-K. (2017). Impact of Westernized Diet on Gut Microbiota in Children on Leyte Island. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00197>
- Núñez-Martínez, M. E., Cebada-López, M., & Contreras-Pichardo, B. (2017). Anales Médicos Trasplante de microbiota fecal: protocolo de estandarización para la selección de donadores. In *Trabajo de revisión* (Vol. 62). www.medigraphic.org.mx
- OPS, & OMS. (2012). *Diabetes*. Organización Panamericana de La Salud/Organización Mundial de La Salud. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es&limitstart=15
- Organización Mundial de la Salud. (2021, June 9). *Obesidad y sobrepeso* . <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- Ottosson, F., Brunkwall, L., Ericson, U., Nilsson, P. M., Almgren, P., Fernandez, C., Melander, O., & Orho-Melander, M. (2018). Connection Between BMI-Related Plasma Metabolite Profile and Gut Microbiota. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(4), 1491–1501. <https://doi.org/10.1210/JC.2017-02114>
- Peters, B. A., Shapiro, J. A., Church, T. R., Miller, G., Trinh-Shevrin, C., Yuen, E., Friedlander, C., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2018). A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28126-1>
- Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, F., Casanueva, F., & Tinahones, F. J. (2013). Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. *PLOS ONE*, 8(5), e65465. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0065465>
- Rasmussen, T. S., Mentzel, C. M. J., Kot, W., Castro-Mejía, J. L., Zuffa, S., Swann, J. R., Hansen, L. H., Vogensen, F. K., Hansen, A. K., & Nielsen, D. S. (2020). Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model. *Gut*, 69(12), 2122–2130. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320005>
- Remely, M., Hippe, B., Zanner, J., Aumueller, E., Brath, H., & G. Haslberger, A. (2016). Gut Microbiota of Obese, Type 2 Diabetic Individuals is Enriched in *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Peptostreptococcus anaerobius* after Weight Loss. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 16(2), 99–106. <https://doi.org/10.2174/1871530316666160831093813>
- Rinott, E., Youngster, I., Yaskolka Meir, A., Tsaban, G., Zelicha, H., Kaplan, A., Knights, D., Tuohy, K., Fava, F., Scholz, M. U., Ziv, O., Rubin, E., Tirosh, A., Rudich, A., Blüher, M., Stumvoll, M., Ceglarek, U., Clement, K., Koren, O., ... Shai, I. (2021). Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. *Gastroenterology*, 160(1), 158-173.e10. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.08.041>
- Rivera-Carranza, T., Nájera-Medina, O., & Azaola-Espinoza, A. (2022). Fecal microbiota transplantation for the treatment of obesity and its associated comorbidities: A review. In *Revista Chilena de Nutricion* (Vol. 49, Issue 2, pp. 238–249). Sociedad Chilena de Nutricion Bromatologia y Toxicologica. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182022000200238>
- Robles-Mateos, M. (2020). *Trasplante fecal de microbiota: aplicaciones presentes y perspectivas futuras*. Universidad de Cantabria.
- Rubinstein, M., & Low, M. J. (2017). Molecular and functional genetics of the proopiomelanocortin gene, food intake regulation and obesity. In *FEBS Letters* (Vol. 591, Issue 17, pp. 2593–2606). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12776>
- Secretaría de Salud. (2022). *En México, 12.4 millones de personas viven con diabetes*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/prensa/547-en-mexico-12-4-millones-de-personas-viven-con-diabetes?idiom=es>
- Smits, L. P., Kootte, R. S., Levin, E., Prodan, A., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., Wang, Z., Levison, B. S., Cleophas, M. C. P., Kemper, E. M., Dallinga-Thie, G. M., Groen, A. K., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., Stroes, E. S. G., de Vos, W. M., Hazen, S. L., & Nieuwdorp, M. (2018). Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 7(7). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008342>
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F. W. M., Dallinga-Thie, G. M., Ackermans, M. T., Serlie, M. J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J. E. T., Bloks, V. W., Groen, A. K., Heilig, H. G. H. J., Zoetendal, E. G., Stroes, E. S., De Vos, W. M., ...

- Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143(4).
<https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.06.031>
- Wang, F., Zhao, T., Wang, W., Dai, Q., & Ma, X. (2022). Will intestinal flora therapy become a new target in type-2 diabetes mellitus? A review based on 13 clinical trials. *Nutricion Hospitalaria*, 39(2), 425–433.
<https://doi.org/10.20960/NH.03866>
- Wang, J. W., Kuo, C. H., Kuo, F. C., Wang, Y. K., Hsu, W. H., Yu, F. J., Hu, H. M., Hsu, P. I., Wang, J. Y., & Wu, D. C. (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S23–S31. <https://doi.org/10.1016/J.JFMA.2018.08.011>
- Witjes, J. J., Smits, L. P., Pekmez, C. T., Prodan, A., Meijnikman, A. S., Troelstra, M. A., Bouter, K. E. C., Herrema, H., Levin, E., Holleboom, A. G., Winkelmeijer, M., Beuers, U. H., van Lienden, K., Aron-Wisnewky, J., Mannisto, V., Bergman, J. J., Runge, J. H., Nederveen, A. J., Dragsted, L. O., ... Nieuwdorp, M. (2020). Donor Fecal Microbiota Transplantation Alters Gut Microbiota and Metabolites in Obese Individuals With Steatohepatitis. *Hepatology Communications*, 4(11), 1578–1590.
<https://doi.org/10.1002/HEP4.1601>
- Yu, E. W., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunuge, J., Soto, M. T., Ford, C. B., Bryant, J. A., Henn, M. R., & Hohmann, E. L. (2020). Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Medicine*, 17(3).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003051>