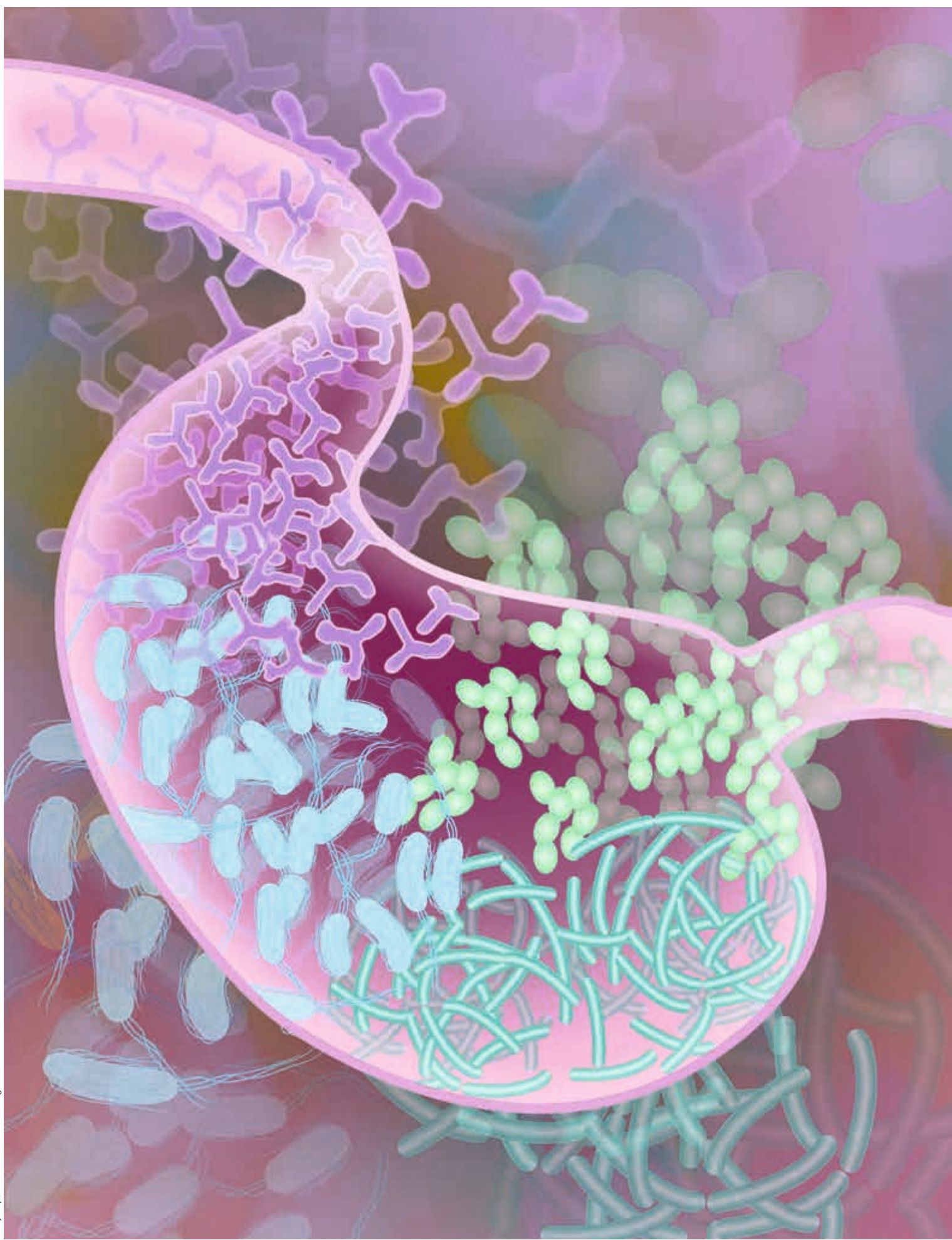




L'ÒRGAN DESCONEGUT

ANTECEDENTS, ACTUALITAT I REGULACIÓ DEL TRASPLANTAMENT FECAL

Claudio Hidalgo Cantabrana

La microbiota intestinal és el conjunt de microorganismes que es troben en el tracte gastrointestinal humà i animal i que formen una complexa comunitat bacteriana en la qual coexisteixen centenars d'espècies distintes. La microbiota intestinal representa un paper crucial en l'estat de salut humà, ja que té la seua pròpia funció fisiològica dins del tracte gastrointestinal: contribuir a digerir carbohidrats complexos i fibres de la dieta, sintetitzar vitamines i regular la resposta immune per mitjà de la interacció de la microbiota intestinal amb les cèl·lules de l'epiteli intestinal. Actualment, la microbiota intestinal comença a ser considerada com un òrgan més.

Durant els últims deu anys, la investigació desenvolupada en l'àrea de la microbiota intestinal ha estat enfocada a conèixer els microorganismes que la componen i les seues proporcions relatives. Els avenços obtinguts són fruit de treballs en col·laboració entre microbiòlegs, gastroenteròlegs i altres professionals sanitaris. Encara que a aquests últims els ha costat creure que la microbiota intestinal podia exercir un paper essencial en la salut, les evidències existents han fet que cada vegada les anàlisis de microbiota tinguin un paper més important en la pràctica clínica. L'avenç de la tecnologia de seqüenciació massiva d'ADN ha permès obtenir informació sobre les espècies bacterianes presents en la microbiota intestinal, mitjançant l'ADN bacterià a partir de mostres d'excrements, perquè es considera que les poblacions microbianes presents en els excrements són un reflex dels microorganismes intestinals. D'aquesta manera s'ha pogut —o més aviat, s'està intentant— establir una relació entre patrons de microorganismes de la microbiota intestinal i l'estat de salut d'una persona. Es poden establir perfils de microbiota intestinal associats a un estat de salut sa (amb variacions en funció de l'edat, dieta, gènere, etc.) i perfils amb clares alteracions de la microbiota intestinal (disbiosi) associats a certes malalties. Aquestes malalties no es limiten a les afeccions del tracte gastrointestinal sinó que són tan variades com ara

«LA MICROBIOTA INTESTINAL REPRESENTA UN PAPER CRUCIAL EN L'ESTAT DE SALUT HUMÀ»

diabetis, obesitat, malalties autoimmunes (Hevia et al., 2014; Zhang et al., 2015), malalties del sistema nerviós (Erny i Prinz, 2017), alguns tipus de càncer (Roy i Trinchieri, 2017) i fins i tot malalties mentals (Tremlett, Bauer, Appel-Cresswell, Finlay i Waubant, 2017). Encara que hi ha una clara evidència entre l'alteració de la microbiota intestinal i certes malalties, el que en molts casos es desconeix és si aquesta alteració de la microbiota intestinal és causa o conseqüència de la malaltia. D'altra banda, els tractaments mèdics severos com ara l'antibioteràpia o els tractaments oncològics devasten la microbiota intestinal sana i produeixen greus alteracions difícils de resoldre i que poden donar lloc a l'aparició d'infeccions i noves malalties.

Sorgeix llavors la necessitat de dur a terme teràpies que permeten restablir l'equilibri microbià intestinal perquè s'assembla al d'un adult sa. Per a la millora de l'«equilibri intestinal» s'han utilitzat tradicionalment aliments fermentats (per microorganismes, generalment bacteris de l'àcid làctic) que poden ser beneficiosos per a la nostra salut més enllà de les seues propietats nutricionals, coneguts com a aliments funcionals. Una altra opció és l'ús de probiòtics, «microorganismes vius que, quan són administrats en quantitats suficients, confereixen un benefici per al consumidor» (Organització Mundial de les Nacions Unides per a l'Alimentació i Organització Mundial de la Salut, 2002), administrats en forma de càpsules o altres preparats. No obstant això, quan el dany de la microbiota intestinal és sever, aquests productes són insuficients, ja que contenen una o unes poques espècies bacterianes, mentre que la nostra microbiota intestinal es compon de milers d'espècies bacterianes distintes. Per tant, el que s'ha d'administrar ha de ser un producte que continga tot el contingut bacterià d'una microbiota intestinal sana, semblant en quantitat i proporcions relatives de les espècies bacterianes. Sorgeix així el concepte de *trasplantament de microbiota intestinal* o *trasplantament de microbiota fecal*.

La microbiota intestinal té la seua pròpia funció fisiològica dins del tracte gastrointestinal: contribuir a digerir carbohidrats complexos i fibres de la dieta, sintetitzar vitamines i regular la resposta immune del cos.

■ TRASPLANTAMENT DE MICROBIOTA FECAL: HISTÒRIA

El trasplantament de microbiota fecal sona si més no sorprenent; no obstant això, és efectiu en determinades malalties. Es basa en l'ús d'excrements d'un donant sa que han de ser homogeneïtzats en una solució salina i administrats al malalt per repoblar la seua microbiota intestinal alterada amb la microbiota intestinal d'una persona sana. És una qüestió d'ecologia microbiana. Si introduïm milers de milions de bacteris d'una persona sana en un malalt, aconseguirem colonitzar i repoblar el seu intestí amb bacteris hostes, a més de desplaçar els patògens que havien colonitzat l'intestí del malalt. És un procés senzill però que no és efectiu per a tot tipus de malalties i que, per descomptat, requereix una certa regulació i controls sanitaris (entre els quals, comprovar que el donant és sa de veritat), així doncs, no s'ha de practicar mai fora de l'entorn sanitari.

L'ús del trasplantament de microbiota fecal per pal·liar determinades malalties ha cobrat interès en els últims anys, tot i que no és nou. En el segle IV, a la Xina, el metge Ge Hong descrivia l'ús d'excrements de donants sans per a elaborar una «sopa groga» que s'havia d'administrar oralment, per combatre la diarrea severa. En el segle XVI Li Shi-zhen descrivia en un llibre de medicina tradicional l'ús de matèria fecal (natural o fermentada) o excrements secs per tractar malalties abdominals. En el segle XVII i en l'àmbit veterinari també es considerava la possibilitat d'usar excrements d'animals sans com a teràpia per a tractar els animals malalts, teràpia denominada «transfaunació» pel metge italià Fabrizio d'Acquapendente. En aquella època, ni la microbiologia ni el concepte de bacteri existien com a tal i es considerava aquests petits éssers com a animàculs. Posteriorment, durant la Segona Guerra Mundial, l'exèrcit alemany va recórrer a aquesta pràctica per tractar la disenteria (Thomas, 2017). A pesar d'aquestes ressenyes històriques, no és fins al 1958 quan el trasplantament de microbiota fecal cobra major importància, després que Ben Eiseman i els seus col·laboradors demostraren l'eficàcia d'aquest tractament, aplicat via ènema, per pal·liar l'enterocolitis pseudomembranosa (Eiseman, Silen, Bascom i Kauvar, 1958).

En l'actualitat, i en especial durant els últims cinc anys, l'ús del trasplantament de microbiota fecal s'ha popularitzat com el mètode més efectiu per a eliminar el patògen intestinal *Clostridium difficile*, quan els

antibiòtics no són efectius. Aquest patògen és característic per la seua resistència a antibiòtics i per generar infeccions recurrents en els pacients que redueixen la seua qualitat de vida dràsticament, i fins i tot provoquen la mort en un 30 % dels casos. Quan els tractaments amb antibiòtics no funcionen, es recorre al trasplantament de microbiota fecal, emprant la microbiota intestinal sana d'una persona que s'administra via oral o mitjançant colonoscòpia al pacient. Així s'aconsegueix erradicar el patògen fins en un 95 % dels casos (Brandt et al., 2012). Actualment s'estan duent a terme estudis per veure si el trasplantament de microbiota fecal pot ser efectiu en altres malalties com la malaltia de Crohn o la colitis ulcerosa, ambdues pertanyents al grup de malaltia inflamatòria intestinal, i també s'estudia en els casos de síndrome de còlon irritable, tot i que encara no hi ha dades que mostren la seua eficàcia en aquestes malalties.



**«EN MOLTS CASOS ES DESCONeix
SI L'ALTERACIÓ DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL ÉS CAUSA O CONSEQÜÈNCIA
D'UNA MALALTIA»**



Prisabay

Per a la millora de l'«equilibri intestinal» s'han usat tradicionalment aliments fermentats, per exemple, iogurts o vegetals fermentats com la xucrut o el kimchi, que poden ser beneficiosos per a la nostra salut més enllà de les seues propietats nutricionals.

Com a conseqüència d'aquesta tendència, des de 2012 s'han creat nou bancs d'excrements distribuïts entre EUA, Europa i Àsia, amb l'objectiu d'obtenir excrements de persones sanes i emmagatzemar-los per a distribuir-los posteriorment als hospitals o clíniques on es realitza el trasplantament fecal (Terveer et al., 2017). Un dels aspectes comuns entre els distints bancs d'excrements és que cap d'ells du a terme el trasplantament fecal, sinó que només s'encarreguen del procediment d'obtenció, anàlisi i emmagatzematge de la mostra. La manera de procedir de cada banc d'excrements és distinta i deixa clara la necessitat d'establir un consens sobre els millors procediments per a dur a terme l'arreglada, manipulació de la mostra i emmagatzematge minimitzant l'impacte en la viabilitat dels microorganismes que després repoblaran la microbiota intestinal del malalt.

■ REGULACIÓ

Actualment no hi ha una legislació clara per a aquest tipus de «productes terapèutics», ja que no estan sota el reglament de trasplantaments de cèl·lules o teixits humans, ni tampoc sota la regulació de productes farmacològics.

«ACTUALMENT, LA MICROBIOTA INTESTINAL COMENÇA A SER CONSIDERADA COM UN ÒRGAN MÉS»

A començament de 2013 l'Administració d'Aliments i Medicaments dels EUA (FDA, per les sigles en anglès de Food and Drug Administration) anunciava la regulació del trasplantament de microbiota fecal com un producte biològic que hauria de seguir tots els passos d'aprovació com qualsevol altre nou fàrmac. Les reclamacions presentades per part de clínics, pacients i bancs d'excrements van forçar l'FDA a retrocedir i permetre el trasplantament de microbiota fecal per a tractar les infeccions per *C. difficile* sense haver de ser sotmès a tot el procés d'aprovació d'un nou fàrmac. La regulació com a fàrmac costaria mesos, fins i tot anys, d'espera fins que poguera ser aplicat, atès el complex procés d'avaluació i aprovació per a cada nou medicament que intenta arribar al mercat. A més, no sembla factible poder aplicar la regulació com a fàrmac en un producte que 1) no té un ingredient actiu clarament descrit (com una molècula química en un fàrmac); 2) és distint en cada «lot o unitat», i 3) no pot ser provat en animals (en un ratolí es pot realitzar trasplantament de microbiota fecal d'un altre ratolí, però no d'un humà).

En 2016 la FDA va publicar una nova via reguladora basada a obligar els bancs d'excrements a iniciar el procés d'avaluació de trasplantament de microbiota fecal com nou fàrmac per a poder emmagatzemar i distribuir els excrements, a fi que es faça d'una manera regulada. No obstant això, les clíniques i hospitals que duguen a terme el trasplantament fecal no han de sotmetre's a aquest procés regulador, sempre que realitzen ells mateixos l'ob-

tenció de la mostra i l'anàlisi d'absència de patògens, la qual cosa evitaria entrebancar l'ús de la teràpia en els pacients (Hoffmann et al., 2017). Aquesta nova mesura tampoc ha agradat, ja que obliga els hospitals a haver de fer el procés complet i això alenteix els temps, sense comptar que hospitals de zones rurals o poc poblades no disposen de tots els mitjans necessaris, a més d'encarir el servei i derivar els costos en el pacient (recordem que la sanitat americana és privada majoritàriament). Sembla més lògic poder abastir-se del producte ja analitzat i llest per a usar-lo des d'un banc d'excrements, el que fomentaria també l'estandardització del procés, encara que l'actual regulació americana no ho preveja. La veritat és que aquesta regulació ha dificultat el procés notablement als EUA i ha mogut alguns pacients a recórrer a altres països per a poder realitzar el trasplantament fecal o, pitjor encara, a fer-ho de manera autònoma en sa casa emprant com a donant els excrements d'un fa-

miliar o amic, suposadament sa, però que, sense haver estat sotmesos a unes mínimes anàlisis de control per a confirmar l'absència de patògens, poden representar un greu risc per a la salut del malalt, ja compromesa per si mateixa. Altres països, com Irlanda o Austràlia, no disposen d'una regulació a escala nacional, mentre que a França, Alemanya o Canadà es permet aquesta pràctica, sempre que la mostra s'obtinga d'un donant conegut.

En el cas d'Espanya, no hi ha una regulació per al trasplantament fecal i actualment només s'emptra com a tractament compassiu en les infeccions per *C. difficile*, quan les teràpies amb antibiòtics no funcionen. Els excrements no es consideren un teixit i per això queden fora de les competències de l'Organització Nacional de Trasplantaments (ONT). A més, el trasplantament d'excrements amb aplicació terapèutica no es considera un medicament, per la qual cosa queda fora de la regulació de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). La decisió d'aplicar o no aquest mètode radica en una decisió conjunta del pacient junt amb el seu metge, que a més ha de ser aprovada pel comitè de bioètica de l'hospital corresponent. A Espanya, la doctora Rosa del Campo, de l'Hospital Universitari Ramón y Cajal, és una de les persones més actives en l'aplicació de trasplantament fecal per a combatre les infeccions per *C. difficile*, a més d'haver participat en l'elaboració de protocols per a anàlisi de microbiota i aplicació de trasplantament fecal, que es poden trobar en el repositori de la Societat Espanyola de Malalties Infeccions i Microbiologia Clínica (SEIMC) (Monografía. Procedimientos en microbiología clínica, 2016). D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries d'Andalusia (AETSA) també ha elaborat un informe complet sobre el trasplantament fecal en el qual s'arreglen tots els punts clau a considerar per a aplicar-lo (Gutiérrez-Armesto, Baños-Álvarez i Isabel-Gómez, 2016).

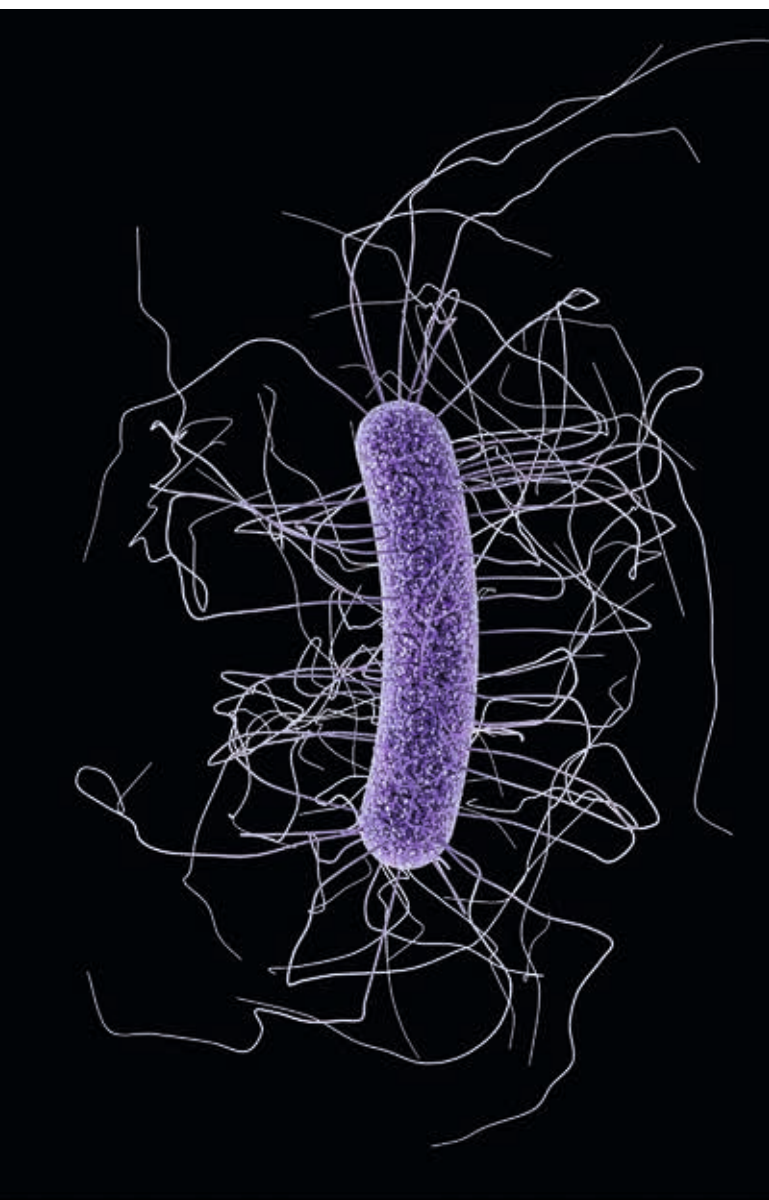
Encara que el tema regulador no està gens clar, sí que hi ha acord que l'ús de trasplantament fecal està autoritzat només per a combatre les infeccions per *C. difficile*, i aquesta és l'única indicació aprovada per als productes dels bancs d'excrements, encara que s'estan realitzant assajos clínics per a provar-ne l'eficàcia en la síndrome de còlon irritable i la malaltia inflamatòria intestinal, com hem mencionat anteriorment.

Al meu parer, el trasplantament fecal és un tractament que pot contribuir a erradicar les infeccions per *C. difficile*, per la qual cosa ha d'establir-se el marc



L'ús del trasplantament de microbiota fecal per a pal·liar determinades malalties ha cobrat interès en els últims anys, no obstant això, no és nou. En el segle IV, a Xina, el metge Ge Hong descrivia l'ús d'excrements de donants sans per a elaborar una «sopa groga» que s'havia d'administrar oralment per a combatre la diarrea severa.

**«EL TRASPLANTAMENT DE MICROBIOTA
FECAL SONA SI MÉS NO SORPRENENT;
NO OBTANT AIXÒ, ÉS EFECTIU EN
DETERMINADES MALALTIES»**



A Espanya encara no hi ha una regulació per al trasplantament fecal i actualment només s'empra com a tractament compassiu en les infeccions per *Clostridium difficile*, quan les teràpies amb antibiòtics no funcionen. En la imatge, representació en 3D de *C. difficile*.

**«EL TRASPLANTAMENT DE MICROBIOTA
FECAL S'HA POPULARITZAT
COM EL MÈTODE MÉS EFECTIU
PER A L'ELIMINACIÓ DEL PATOGEN
'CLOSTRIDIUM DIFFICILE'»**

legal apropiat perquè puga dur-se a terme en tots els hospitals de manera habitual i regulada, i no dependent de la discrecionalitat de la direcció de cada hospital o dels comitès d'ètica d'aquests. L'existència d'un marc regulador permetria assajar-ne l'efectivitat en altres malalties i ampliar el camp d'aplicació del trasplantament de microbiota fecal. Sembla lògic que hi haja bancs d'excrements per a proveir hospitals i clíniques de la mostra llesta per a usar, una vegada analitzada i garantida la seua seguretat, igual com passa amb els bancs de llet materna o semblants. No obstant això, han d'establir-se protocols normalitzats per a arreplegar, manipular i emmagatzemar-los a fi de no comprometre la viabilitat dels microorganismes presents, punts que encara falta desenvolupar. ☺

REFERÈNCIES

- Brandt, L. J., Aroniadis, O. C., Mellow, M., Kanatzar, A., Kelly, C., Park, T., ... Surawicz, C. (2012). Long term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *American Journal of Gastroenterology*, 107(7), 1079–1087. doi: 10.1038/ajg.2012.60
- Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. S., & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44, 854–859.
- Erny, D., & Prinz, M. (2017). Microbiology: Gut microbes augment neurodegeneration. *Nature*, 544, 304–305. doi: 10.1038/nature21910
- Gutiérrez-Armesto, A., Baños-Álvarez, E., & Isabel-Gómez, R. (2016). *Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por Clostridium difficile*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitarias de Andalucía.
- Hevia, A., Milani, C., López, P., Cuervo, A., Arbolea, S., Duranti, S., ... Magolles, A. (2014). Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*, 5(5), e01548–14. doi: 10.1128/mBio.01548-14
- Hoffmann, D., Palumbo, F., Ravel, J., Roghmann, M. C., Rowthorn, V., & Von Rosenvinge, E. (2017). Improving regulation of microbiota transplants. *Science*, 358(6369), 1390–1391. doi: 10.1126/science.aag0034
- Monografía. Procedimientos en microbiología clínica. (2016). *Microbiota*, 59, 5–43.
- Organització Mundial de les Nacions Unides per a l'Alimentació, & Organització Mundial de la Salut. (2002, 30 d'abril-1 de maig). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. Consultat en http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
- Roy, S., & Trinchieri, G. (2017). Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 17, 271–285. doi: 10.1038/nrc.2017.13
- Terveer, E. M., Van Beurden, Y. H., Goorhuis, A., Seegers, J. F. M. L., Bauer, M. P., Van Nood, E., ... Kuijper, E. J. (2017). How to establish and run a stool bank. *Clinical Microbiology and Infection*, 23(12), 924–930. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.015
- Thomas, L. (2017, 10 d'abril). History of fecal transplant. *News Medical*. Consultat en www.news-medical.net/health/History-of-Fecal-Transplant.aspx
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Waubant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology*, 81, 369–382. doi: 10.1002/ana.24901
- Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., ... Wang, J. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 21(8), 895–905. doi: 10.1038/nm.3914

Claudio Hidalgo Cantabrana. Doctor en Biologia per la Universitat d'Oviedo. Va realitzar el seu doctorat a l'Institut de Productes Lactis d'Astúries (IPLA-CSIC). Soci fundador i membre del comitè científic de Microviable Therapeutics. Investigador postdoctoral en el Departament de Ciències de l'Alimentació, Bioprocessament i Nutrició de la Universitat Estatal de Carolina del Nord (NCSSU), Estats Units.