

# Tendències

## Noves expectatives de tractament



Assumpció Chiva, de 99 anys, i els metges que la van tractar: Juan Pablo Horcajada, cap de malalties infeccioses de l'hospital del Mar, i Roberto Güeri, expert en trasplantament

ANA MACPHERSON  
Barcelona

**A**ssumpció Chiva es moria. Feia setmanes que no retenia res en l'aparell digestiu. "Com una font", ho descriu ella mateixa. Una contínua diarrea que ja la tenia sense ganes de viure. La van traslladar a cures pal·liatives al centre Fòrum de l'hospital del Mar. Tenia una infecció recurrent a l'intestí per *Clostridium difficile*, un enemic molt habitual a la flora intestinal, que es converteix en predominant i desequilibra tant com els antibiòtics prenen als seus competidors.

Ella no responia als tractaments i les recaigudes l'havien portada a aquesta situació extrema. Quan ja havia llançat la tovallola -l'Assumpció i tots els seus- la seva doctora, Lolo Sánchez, li va proposar "el que al principi vaig pensar sincerament que era una atrocitat. Un trasplantament de femta. Però pot ser del teu fill, em van dir. Bé... si és així".

Li van fer el trasplantament després d'una llarga llista d'anàlisis al seu donant, el seu fill Francisc. "No em va fer mal, ni vaig sentir pudor ni res sem-

blant, i vaig anar millorant. En cosa de dies. I ja ho veus". Esplèndids 99 anys, dos més que quan es va pensar que es moria enmig d'un malestar infinit.

Ella és el segon pacient que l'equip de malalties infeccioses de l'hospital del Mar tracta amb femta donat per un familiar per repoblar la microbiota intestinal. L'objectiu és que aquesta repoblació li retorni l'equilibri i combatre així el perniciós predomini del *clostridium* que intoxicava una vegada i una altra l'intestí. El servei de malalties infeccioses de l'hospital del Mar ja ha fet cinc trasplantaments de femta (o fecals o de microbiota). També han dut a terme aquesta opció terapèutica, de moment extrema, només en casos desesperats, a Bellvitge i altres centres espanyols

com el Ramón y Cajal, que té el màxim nombre de pacients trasplantats fins ara.

Assumpció Chiva va recuperar la normalitat de seguida, però al cap de deu dies li van haver de

**Assumpció Chiva es va recuperar en 7 dies; abans s'estava morint d'una infecció que no es curava**

repetir el trasplantament perquè començava un nou episodi. I es va curar. Totalment. La repoblació va funcionar.

Va tornar a menjar "de tot, amb sal i amb sucre, i res de fari-

netes", explica satisfeta. Va guanyar pes i energia. "És com si de cop s'omplís de vida", diuen els especialistes que van fer el trasplantament, Juan Pablo Horcajada, responsable de malalties infeccioses de l'hospital Mar, i Roberto Güeri, dedicat especialment a aquesta opció terapèutica, encara a les beceroles.

"Sabem que el grau de curació és del 95%, però només ho plantejarem en pacients en situació desesperada, perquè hi ha massa incerteses quant a la repercussió futura, al cap dels anys. Traslladar una nova flora és pràcticament com traslladar un nou òrgan que intervén en l'absorció dels aliments, en la regulació de la immunitat, fins i tot en l'estat d'ànim. Sabem que li introduïm una microbiota que li colonitza

l'intestí i li torna l'equilibri perdut que l'estava matant, però no sabem què més hi afegim", expliquen clarament els especialistes de l'hospital.

És una qüestió de bioseguretat. L'experiència en el món és tan petita que no és possible saber si el canvi convertirà el pacient en obès -"Hi ha una demanda als Estats Units per aquest motiu i experiències en ratolins que mostren que amb el trasplantament es trasllada també la qualitat de ser obès o prim"- . O si li provocarà canvis en els processos inflamatoris i això derivarà en un atac el cor al cap dels anys. O si tindrà repercussió en el sistema immunitari o en el sistema nerviós central.

Perquè en tots aquests processos hi té a veure l'intestí i els seus

## Repoblació intestinal

### L'hospital del Mar ja ha fet cinc trasplantaments de microbiota en casos desesperats d'infeccions recurrents

**LA HISTÒRIA DEL TRASPLANTAMENT DE MICROBIOTA**

**Primer cas, el 1958**  
Metges de Denver administren femta com a enema a pacients amb enterocolitis fulminant. Es curen.

**Casos esporàdics**  
Més de 300 pacients amb infecció per *Clostridium difficile* són tractats amb donacions fecals de persones sanes entre el 1958 i el 2013

**Nova visió del microbioma**  
El projecte microbioma revela durant la primera dècada del segle XXI l'enorme importància de la microbiota intestinal en la salut

**L'estudi definitiu**  
Un assaig clínic publicat el 2013 a *The New England Journal of Medicine* demostra que el trasplantament fecal és eficaç i segur per tractar la infecció per *Clostridium difficile*

pobladors. "Per això és una opció molt eficaç si la malaltia compromet la vida", explica Horcajada. Només llavors. Almenys de moment.

L'hi van plantejar el 2014 per tractar un primer cas. "Ara és a les guies mèdiques, però no hi ha protocols. Per això quan ens ho vam proposar amb el primer pacient em vaig posar en contacte amb els anglesos que acabaven de publicar els resultats al *New England* i els vam demanar literalment el seu protocol, com ho havien fet", explica Roberto Güeri.

Era important la selecció del donant, i per això només ho han provat amb familiars. Descarten tota classe d'infeccions a la sang,

**La poca experiència al món obliga a extremer la prudència: no es coneixen tots els efectes de la nova flora**

com el virus de l'hepatitis C, el VIH i els HTLV limfocitaris. També descarten paràsits intestinals i busquen infeccions ocultes. "A un donant de 19 anys el vam rebutjar per un paràsit poc comú que va donar senyals. Si busques, trobes de tot", assegura Horcajada.

Amb tota aquesta seguretat garantida, els infectòlegs agafen 50 grams de femta del donant que es baten amb mig litre de sèrum fisiològic durant hores. Les farinetes marrons es colen perquè no hi hagi fibres i, en aquest cas, es passa per una sonda nasojejunal: que va del nas fins a aquest segon tram de l'intestí prim, "per impedir refluxos desagradables". El líquid passa i els bacteris es queden als intestins. Saben que els bacteris han arrelat perquè al cap de set dies les deposicions són normals i ni hi ha soroll intestinal: "Es espectacular".

Els pacients tractats a l'hospital del Mar tenen entre 99 i 87 anys. I la indicació actual és exclusivament la substitució de la flora intestinal quan hi ha superbacteris o resistències als antibiòtics, perquè és una situació ariscada. "A més, ara tenim nous tractaments que estan reduint amb eficàcia el nombre de possibles candidats a aquest trasplantament", apunta Horcajada. Altres equips estan fent proves en la malaltia de Crohn, una greu afecció inflamatòria.

Assumpció Chiva té plans per al seu aniversari: farà 100 anys el 29 d'agost. "Un pastís tan gros com jo i molta música, coples". Disgustada perquè ara li falla l'oida i un problema de visió per degeneració macular no la deixa llegir, que és una de les seves passions, es dedica a mirar revistes, una operació més senzilla per als seus ulls blaus carregats d'ironia. "Els dissabtes anem al centre comercial i demano un croissant amb pernil. I café amb llet. No saps pas que bo que ho fan".

**Els experts demanen que la femta es reguli com a teixit**  
*Qualificar-la de fàrmac limitaria l'accés al tractament*



Una imatge de microscòpia electrònica revela la diversitat d'organismes de la microbiota intestinal

**JOSEP CORBELLA**  
Barcelona

Un grup d'experts dels EUA han reclamat que la microbiota fecal es reguli com a teixit i no com a fàrmac perquè es pugui administrar als pacients que en necessiten i que es faci amb garanties de seguretat.

La recomanació arriba en un moment que els trasplantaments fecals s'apliquen cada vegada més per intentar restablir l'equilibri de la microbiota intestinal, però sense que s'hagin acordat normatives ni protocols sobre com s'ha de fer. En conseqüència, de vegades els trasplantaments es fan amb pocs controls de la microbiota trasplantada, cosa que comporta un risc de transmissió d'infeccions. Així mateix, s'apliquen per tractar malalties en les quals no han demostrat ser eficaços, segons han advertit els participants en un recent simposi sobre trasplantaments de microbiota organitzat per la Universitat de Maryland (EUA).

En alguns casos els trasplantaments es fan amb material donat per un familiar o amic dels pacients, o bé per persones de l'equip mèdic. En d'altres, amb material facilitat per un banc fecal que emmagatzema i processa mostres de femta de donants per utilitzar-les en tractaments mèdics.

La líder en aquest camp és OpenBiome, una organització sense ànim de lucre amb seu a Massachusetts (EUA) que facilita mostres a hospitals per tractar persones amb alteracions greus de la microbiota intestinal. Des de que va ser fun-

dada, el 2012, ha aportat mostres per a 29.000 tractaments, la majoria als EUA, però també a sis països més, segons dades facilitades per la mateixa institució al seu web.

Els trasplantaments de microbiota han demostrat ser eficaços i segurs per tractar persones amb una infecció pel bacteri *Clostridium difficile*, que no respon als antibiòtics. També s'està investigant si són útils per al tractament de la malaltia de Crohn i per a la síndrome del còlon irritable. I no es descarta que puguin ser-ho per prevenir trastorns relacionats amb alteracions de la microbiota intestinal com l'obesitat, la diabetis tipus 2 o el càncer colorectal, en-

no seria necessària per a tractaments amb mostres de microbiota donades per familiars o amics dels pacients.

Segons els organitzadors del simposi de la Universitat de Maryland, seria un error regular les donacions de microbiota fecal com a fàrmacs experimentals perquè cada mostra és diferent. "El material està format per una comunitat d'organismes molt dinàmics i metabòlicament actius", escriuen en un article en què expliquen les conclusions del simposi que es va publicar el 15 de desembre a la revista *Science*.

Una regulació d'aquest tipus, argumenten, seria un obstacle perquè les donacions de microbiota arribessin a pacients que se'n beneficiarien. En lloc d'això, proposen que "els bancs de microbiota fecal es regulin de la mateixa manera que els establiments de teixits cel·lulars humans". Això permetria als bancs continuar distribuint el material als hospitals com fins ara, però els obligaria a complir determinades regles de selecció de donants i de bones pràctiques.

Segons aquesta proposta, "la selecció de donants inclouria un historial clínic i un examen mèdic per excloure aquells que tinguin malalties relacionades amb la microbiota intestinal, així com proves per a totes les malalties transmissibles rellevants". Així mateix, els metges haurien de notificar als bancs de microbiota qualsevol efecte advers del tractament. I les dades sobre l'eficàcia i la seguretat dels trasplantaments s'haurien de compartir en un registre nacional.

**El banc de mostres fecals OpenBiome ha distribuït material per a 29.000 trasplantaments en cinc anys**

cara que aquestes són hipòtesis que no estan demostrades ara per ara.

L'Agència d'Aliments i Fàrmacs dels EUA (FDA) ha anunciat diferents vegades els darrers quatre anys la seva intenció de regular aquest nou tipus de tractament. A Espanya encara tampoc no està regulat.

La proposta més recent de l'FDA preveu que els bancs de microbiota fecal com OpenBiome rebuin una autorització com a "nou fàrmac experimental" per subministrar les mostres als hospitals. Aquesta autorització

**Per sonda, per colonoscòpia o en càpsula**

■ La incorporació de la femta dissolta a l'intestí malalt es pot fer per diverses vies. La que s'utilitza a l'hospital del Mar és a través d'una sonda nasojejunal, que allotja el líquid al jejú, el segon tram de l'intestí. També és possible per colonoscòpia, portant el líquid fins al començament del còlon, el cec. I hi ha una empresa nord-americana que ofereix la fabricació de càpsules que contenen la femta que es vol trasplantar en forma liofilitzada, a punt per empassar-se. El desenvolupament prudent d'aquesta opció terapèutica ha arribat fins i tot a crear bancs de flora fecal a Europa, a França i Holanda, on s'emmagatzemen donacions fecals de persones molt seleccionades per la seva flora diversa i molt equilibrada.

ANA JIMÉNEZ

SCIMAT / GETTY