

Daño en la barrera intestinal y translocación bacteriana tras ictus isquémico experimental. Detección mediante resonancia magnética y consecuencias sobre la respuesta inflamatoria y el pronóstico.

Cristina Granados Martínez | Unidad de Investigación Neurovascular (UIN)

Complicaciones en pacientes de ictus. Infecciones

Ictus

Respuesta inflamatoria

Inmunosupresión

Infecciones

Complicaciones en pacientes de ictus. Infecciones

Ictus

Respuesta inflamatoria

Inmunosupresión

Infecciones

Alrededor del 30% de los pacientes de ictus desarrollan infecciones, de las cuales la **neumonía** es la más frecuente.

De Jonge JC et al, 2022. Stroke

Se ha estimado que el 10% de las muertes en los 30 días posteriores al ictus son atribuibles a la neumonía.

Los antibióticos administrados de forma preventiva no reducen la incidencia de neumonía

Meisel A & Smith CJ, 2015. *Nature Reviews Neurology*



Complicaciones en pacientes de ictus. Infecciones

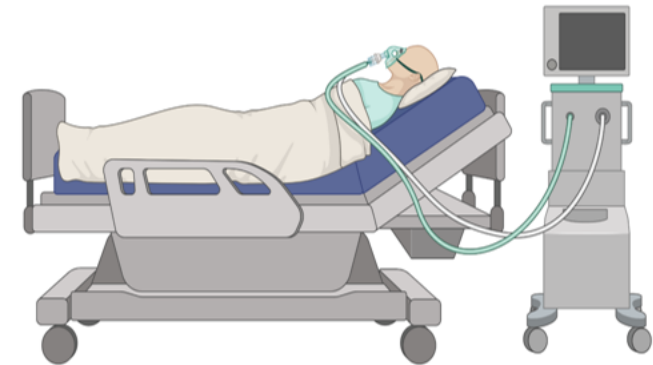
Origen

SID

Disfagia

Inmovilización hospitalaria

Catéteres invasivos



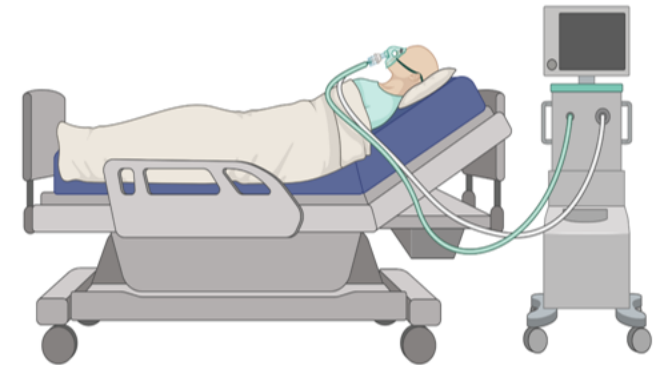
Complicaciones en pacientes de ictus. Infecciones

Origen

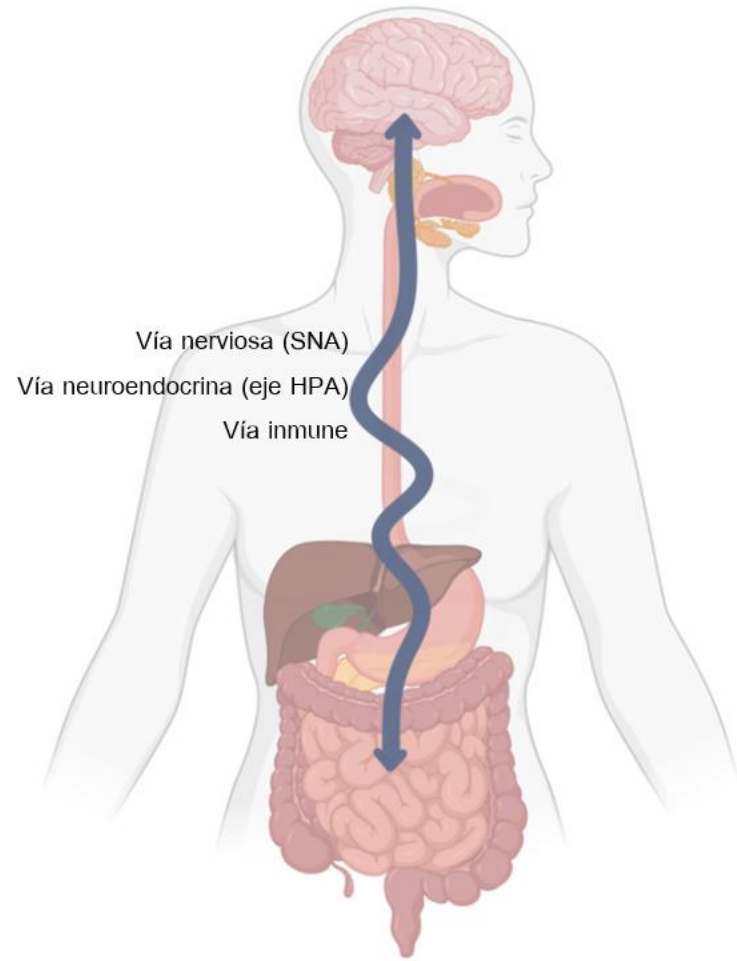
SID
Disfagia
Inmovilización hospitalaria
Catéteres invasivos

La mayoría de los microorganismos detectados en pacientes de ictus con infecciones son **bacterias comensales** que normalmente residen en nuestro tracto intestinal

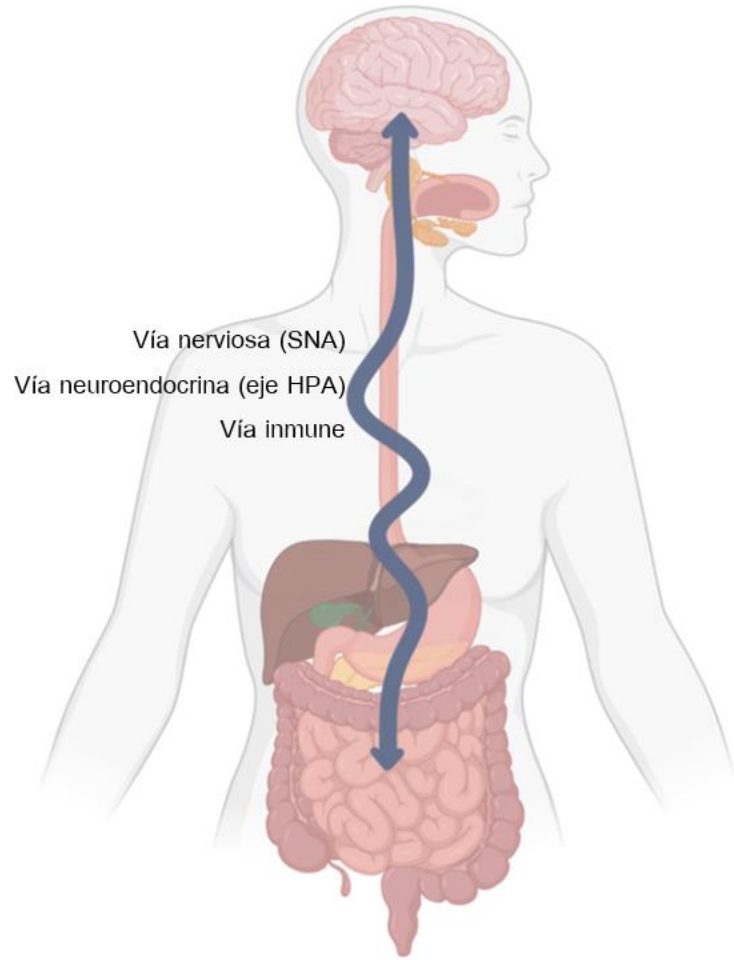
(Jones R, 2010. Clin Infect Dis)



Eje cerebro - intestino



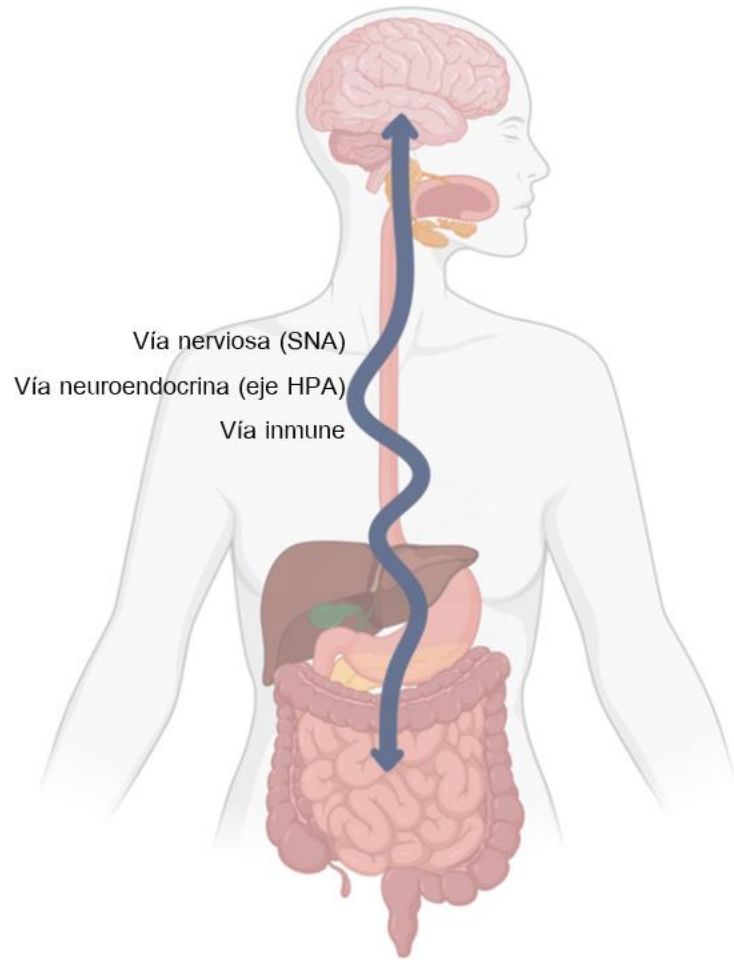
Eje cerebro - intestino



72h después de ictus

Alteración de la **microbiota** intestinal (Houlden A et al., 2016. Brain Behav Immun)

Eje cerebro - intestino

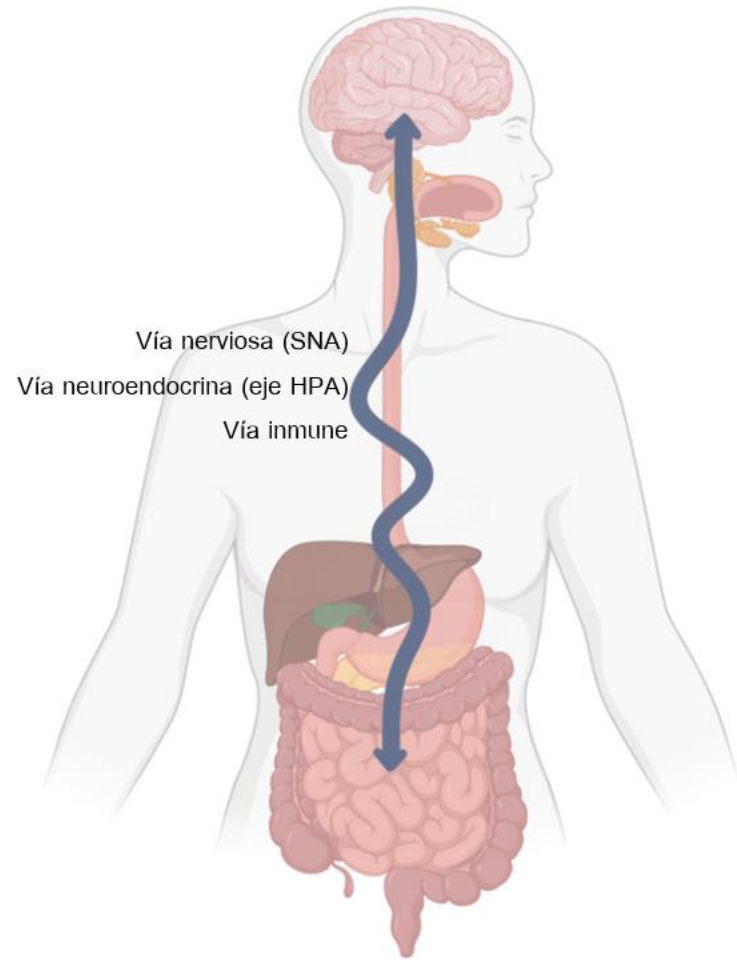


72h después de ictus

Alteración de la **microbiota** intestinal (Houlden A et al., 2016. Brain Behav Immun)

Aumento de la **permeabilidad** intestinal (Stanley D et al., 2016. Nat Med)

Eje cerebro - intestino



72h después de ictus

Alteración de la **microbiota** intestinal (Houlden A et al., 2016. Brain Behav Immun)

Aumento de la **permeabilidad** intestinal (Stanley D et al., 2016. Nat Med)

Translocación bacteriana

Técnicas de neuroimagen y detección temprana

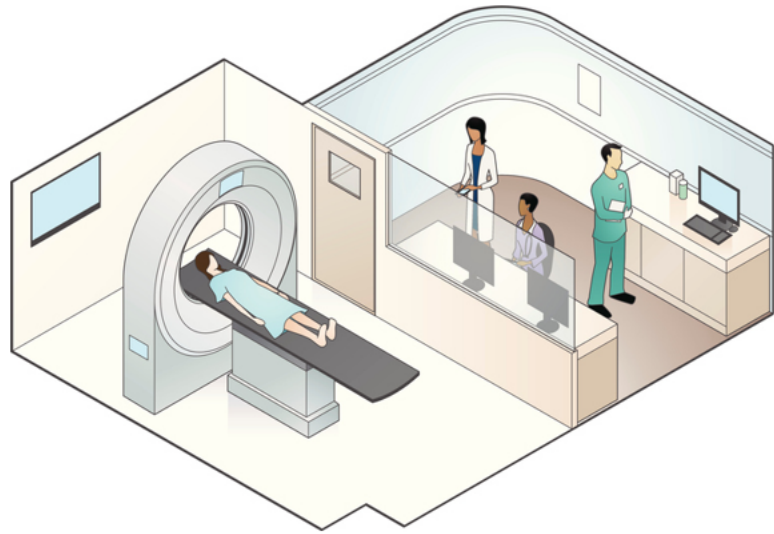


IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM)

- Permite diferenciar entre ictus hemorrágico o isquémico
- Necesaria para el seguimiento de la lesión de los pacientes

Técnicas de neuroimagen y detección temprana

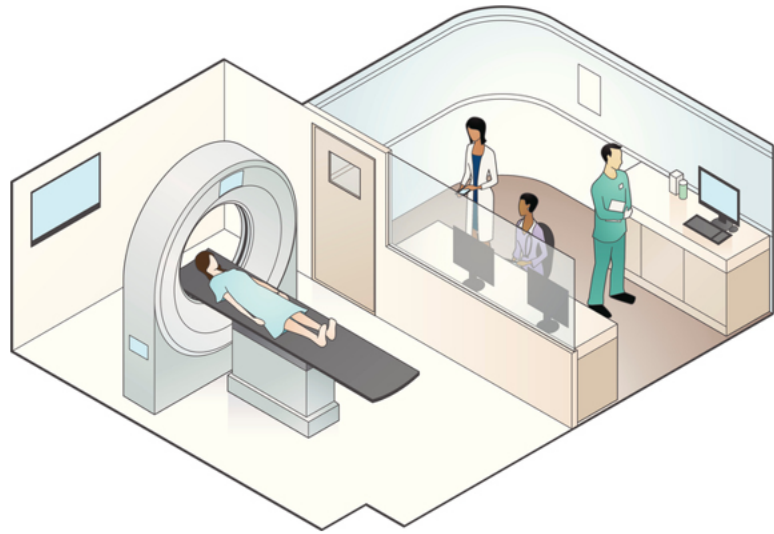


IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM)

- Permite diferenciar entre ictus hemorrágico o isquémico
- Necesaria para el seguimiento de la lesión de los pacientes

Objetivo:

Detectar de forma temprana y no invasiva el **daño en la barrera intestinal** (permeabilidad) mediante **resonancia magnética** para mejorar el pronóstico de los pacientes de ictus.

Material y métodos

Material y métodos. Animales



Ratas Wistar (macho, 3 meses, 240-260g)

Naïve (n = 8)



Sham (n = 8)



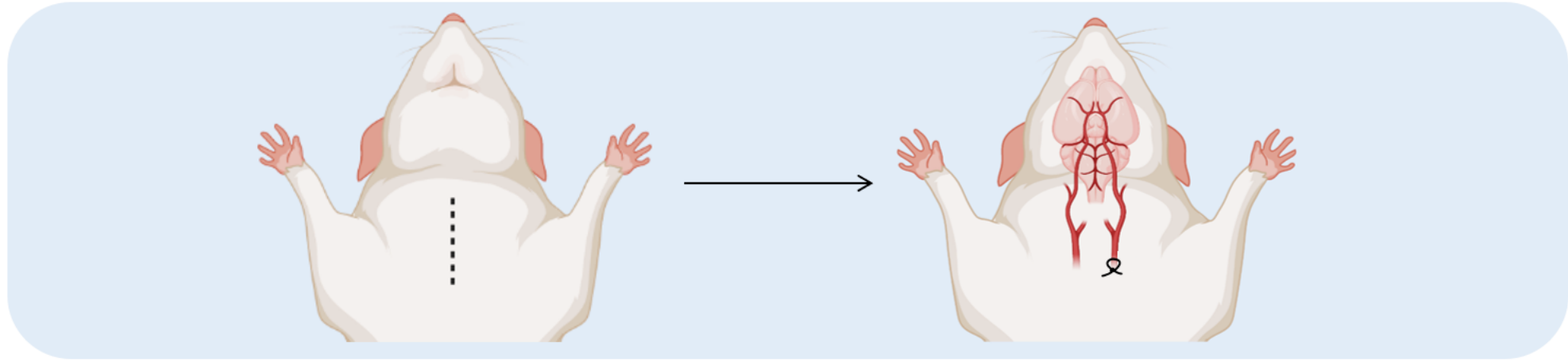
IS-72h (n = 30)



Modelo de cirugía.

Oclusión permanente de la arteria cerebral media mediante electrocoagulación

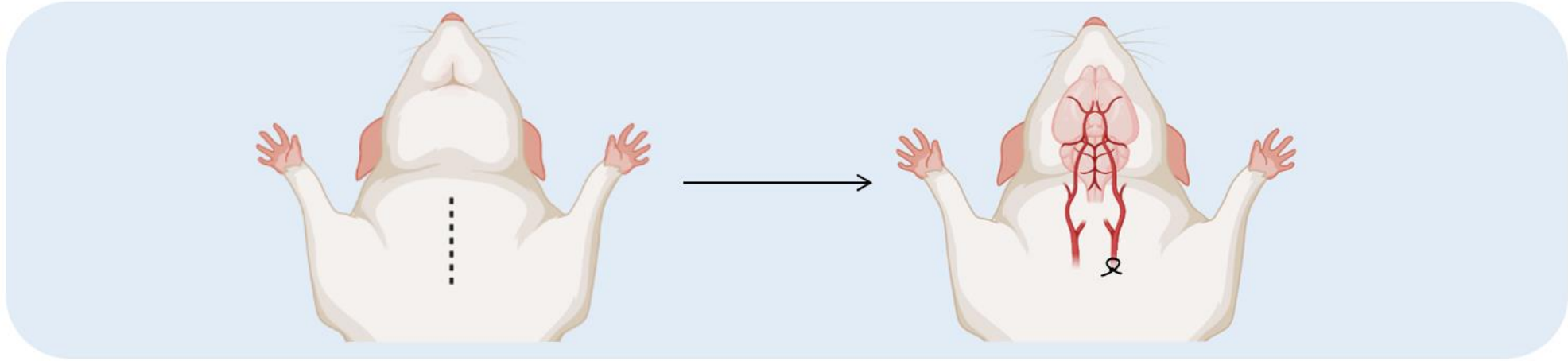
- ① Oclusión permanente de la **arteria carótida común izquierda (CCA)** mediante **ligadura**



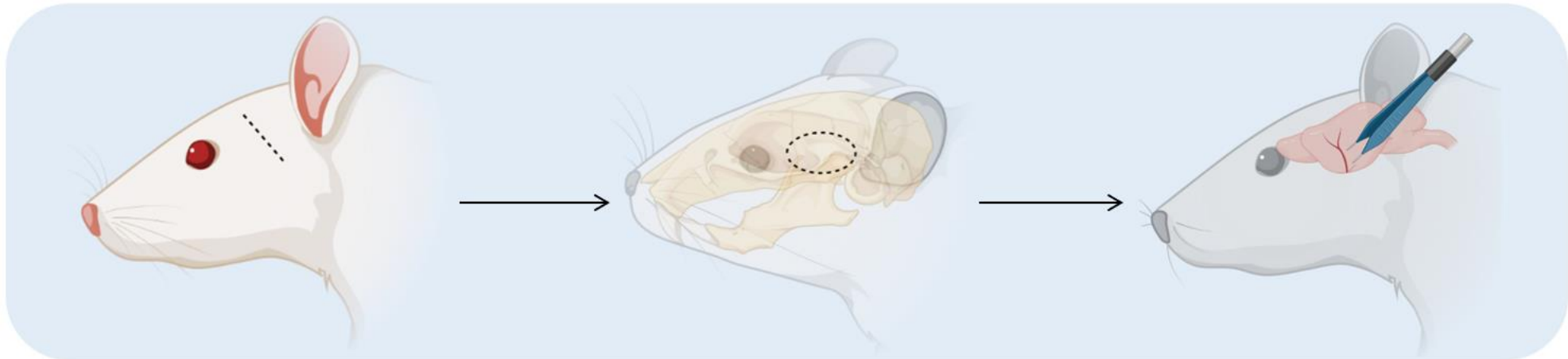
Modelo de cirugía.

Oclusión permanente de la arteria cerebral media mediante electrocoagulación

- ① Oclusión permanente de la **arteria carótida común izquierda (CCA)** mediante **ligadura**



- ② Oclusión de la **arteria cerebral media (MCA)** mediante **electrocoagulación**

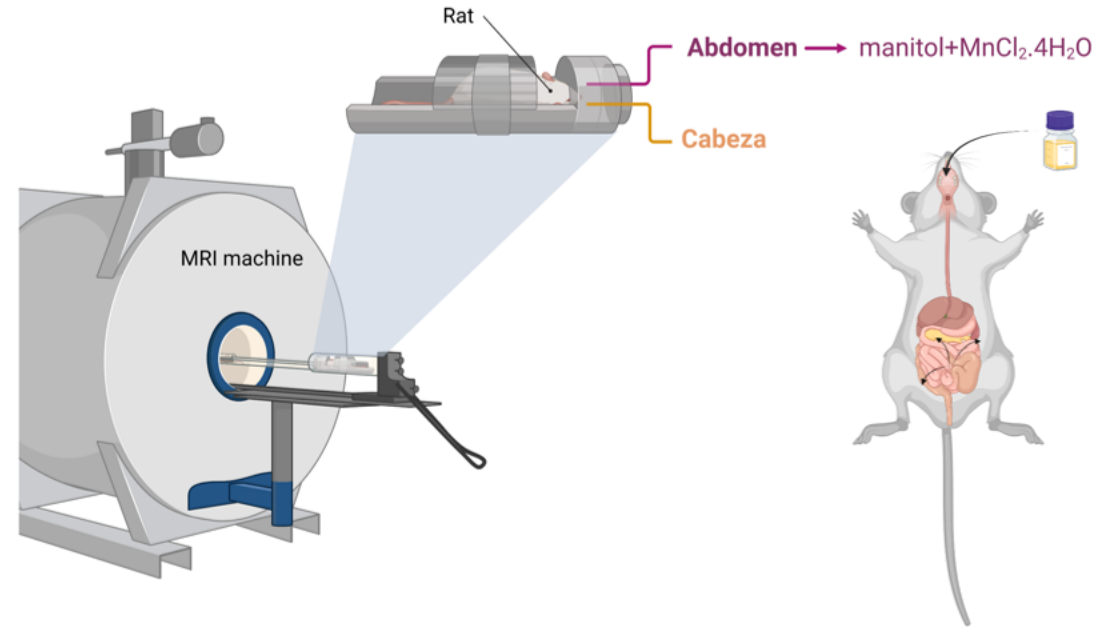




1 Resonancia magnética (IRM)

1. Daño en barrera intestinal: IRM potenciada con contraste - **manitol+MnCl₂.4H₂O**

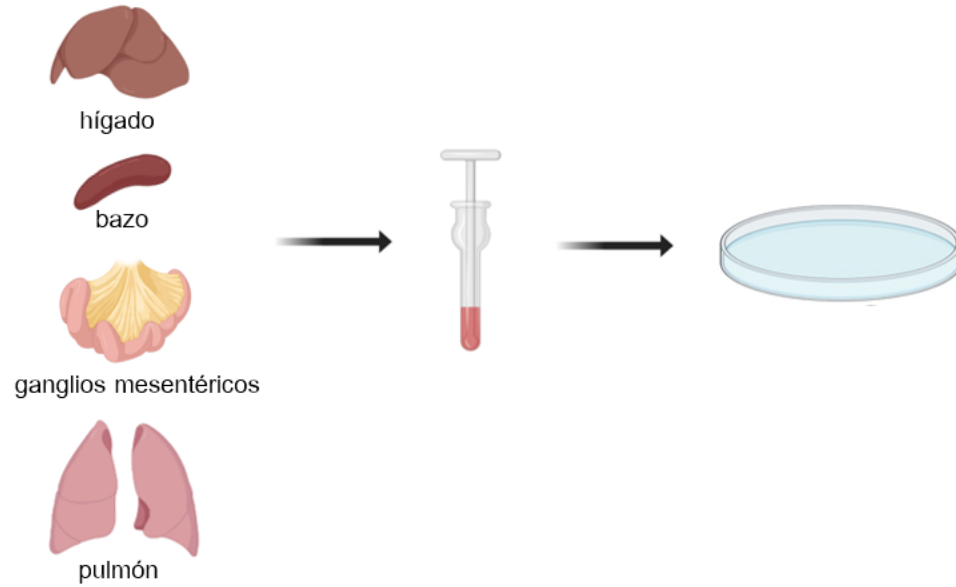
2. Volumen de infarto





1 Resonancia magnética (IRM)

2 Análisis de traslocación bacteriana mediante cultivos microbiológicos

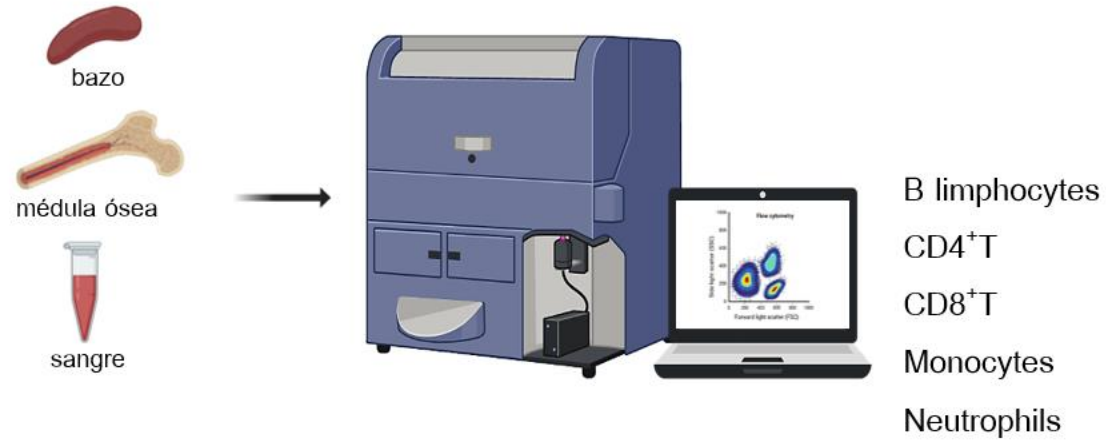




1 Resonancia magnética (IRM)

2 Análisis de traslocación bacteriana mediante cultivos microbiológicos

3 Determinación de la respuesta inflamatoria periférica por citometría de flujo



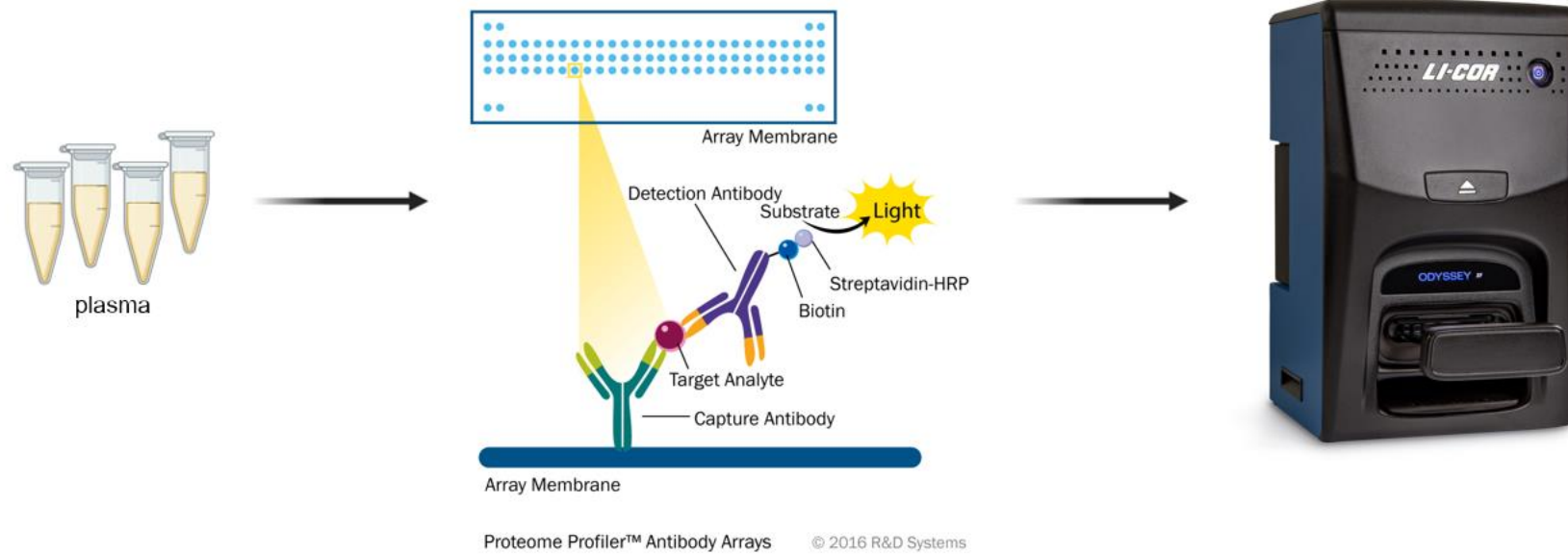


1 Resonancia magnética (IRM)

2 Análisis de traslocación bacteriana mediante cultivos microbiológicos

3 Determinación de la respuesta inflamatoria periférica por citometría de flujo

4 Análisis de citoquinas en plasma mediante arrays de citoquinas

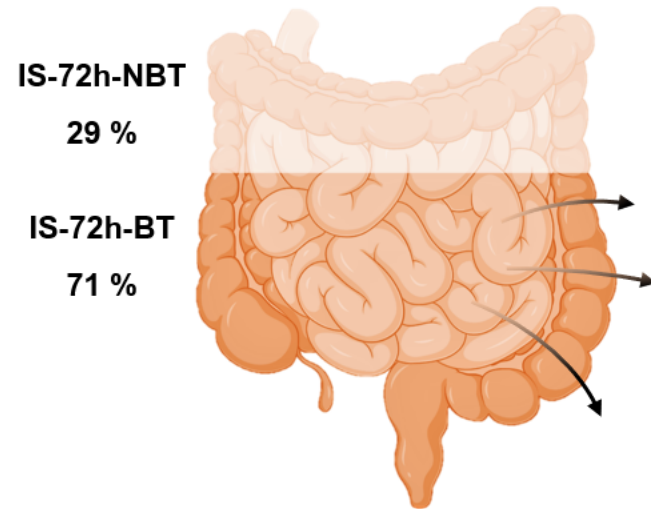


Resultados

Estudio microbiológico. Crecimiento de colonias bacterianas

ANIMAL	GM	BAZO	HÍGADO
IS1-72H-BT	X	X	-
IS2-72H-NBT	-	-	-
IS3-72H-BT	X	-	X
IS5-72H-NBT	-	-	-
IS6-72H-BT	X	-	-
IS7-72H-NBT	-	-	-
IS8-72H-NBT	-	-	-
IS9-72H-BT	X	-	-
IS10-72H-BT	X	X	X
IS11-72H-BT	X	X	X
IS13-72H-BT	X	X	X
IS14-72H-BT	X	X	X
IS15-72H-BT	X	X	X
IS16-72H-BT	X	-	X
IS17-72H-BT	X	-	-
IS18-72H-BT	X	-	-
IS19-72H-BT	-	X	-
IS20-72H-BT	-	X	-
IS21-72H-NBT	-	-	-
IS22-72H-BT	X	X	X
IS23-72H-NBT	-	-	-
IS25-72H-BT	X	-	-
IS26-72H-BT	X	X	X
IS27-72H-BT	X	X	X
IS28-72H-BT	X	-	-
IS29-72H-NBT	-	-	-
IS30-72H-NBT	-	-	-
IS31-72H-BT	-	-	X

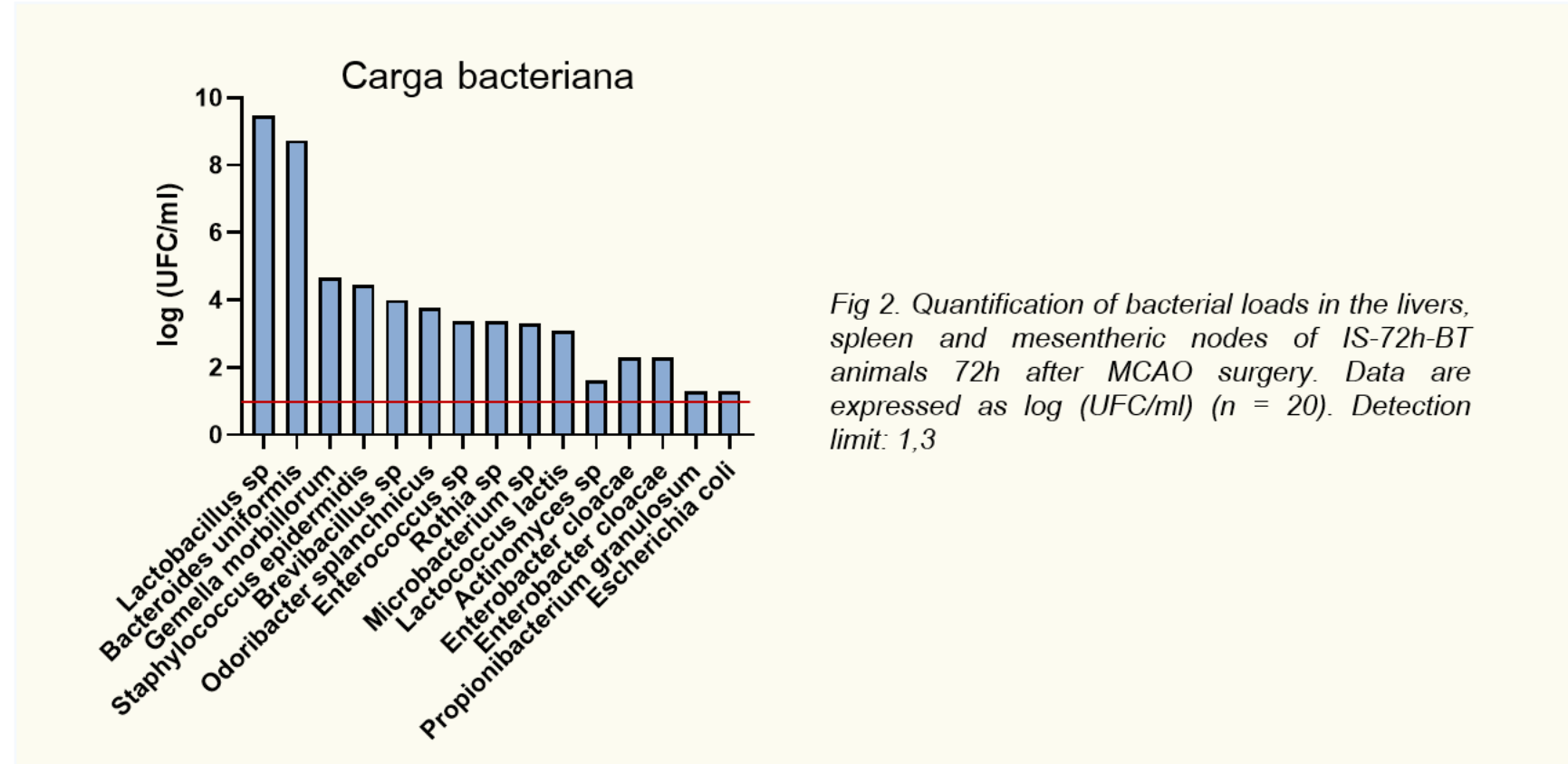
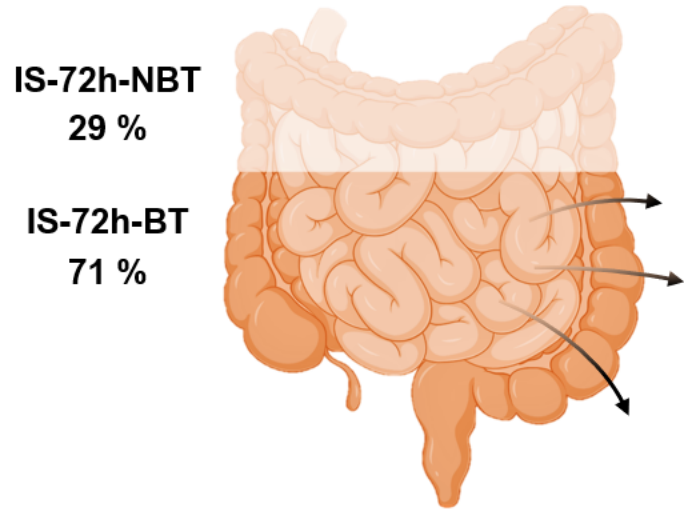
Estudio microbiológico. Crecimiento de colonias bacterianas



El **71%** de los animales isquémicos presentan crecimiento de colonias bacterianas en órganos próximos al intestino

ANIMAL	GM	BAZO	HÍGADO
IS1-72H-BT	X	X	-
IS2-72H-NBT	-	-	-
IS3-72H-BT	X	-	X
IS5-72H-NBT	-	-	-
IS6-72H-BT	X	-	-
IS7-72H-NBT	-	-	-
IS8-72H-NBT	-	-	-
IS9-72H-BT	X	-	-
IS10-72H-BT	X	X	X
IS11-72H-BT	X	X	X
IS13-72H-BT	X	X	X
IS14-72H-BT	X	X	X
IS15-72H-BT	X	X	X
IS16-72H-BT	X	-	X
IS17-72H-BT	X	-	-
IS18-72H-BT	X	-	-
IS19-72H-BT	-	X	-
IS20-72H-BT	-	X	-
IS21-72H-NBT	-	-	-
IS22-72H-BT	X	X	X
IS23-72H-NBT	-	-	-
IS25-72H-BT	X	-	-
IS26-72H-BT	X	X	X
IS27-72H-BT	X	X	X
IS28-72H-BT	X	-	-
IS29-72H-NBT	-	-	-
IS30-72H-NBT	-	-	-
IS31-72H-BT	-	-	X

Estudio microbiológico. Especies que translocan



Las especies que más frecuentemente se aislaron fueron bacterias que residen en la **microbiota intestinal**

Estudio microbiológico. Especies que translocan

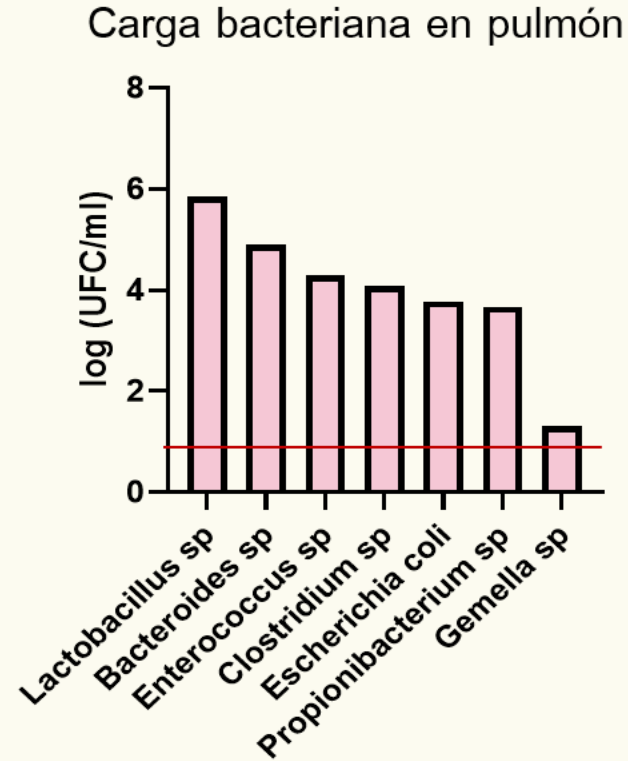
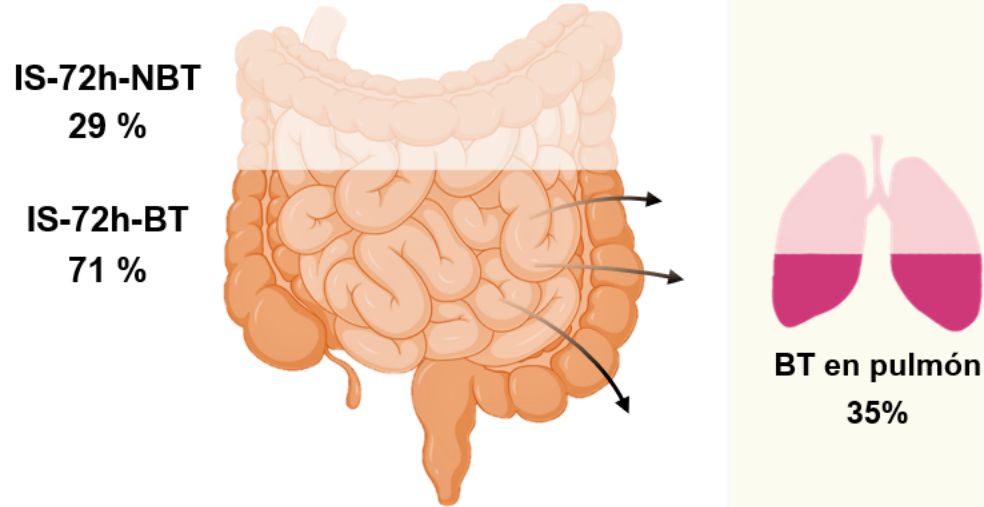
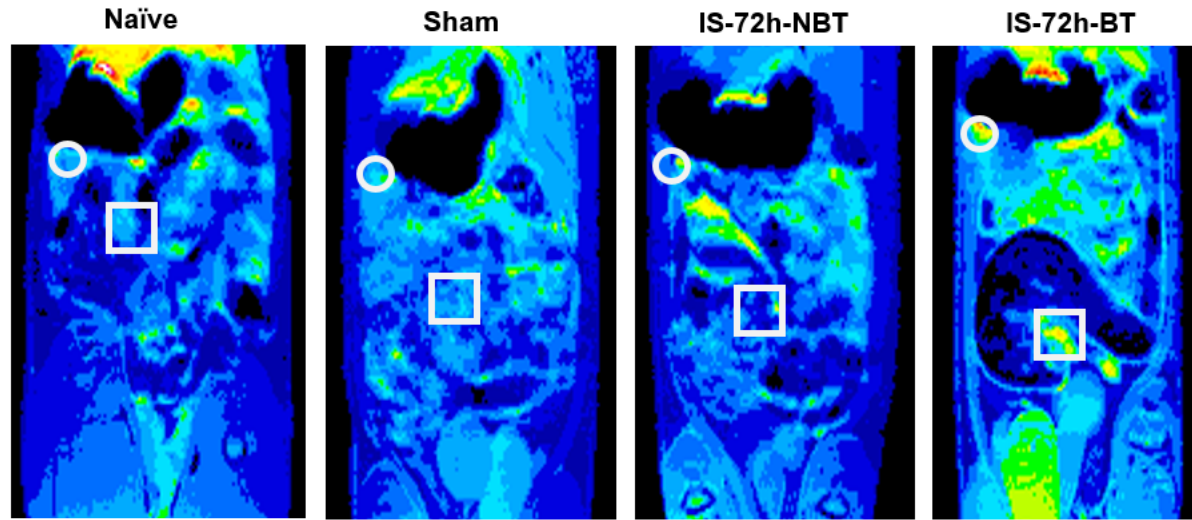


Fig 3. Quantification of bacterial loads in lungs of IS-72h-BT animals 72h after MCAO surgery. Data are expressed as log (UFC/ml) (n = 10) Detection limit: 1,3

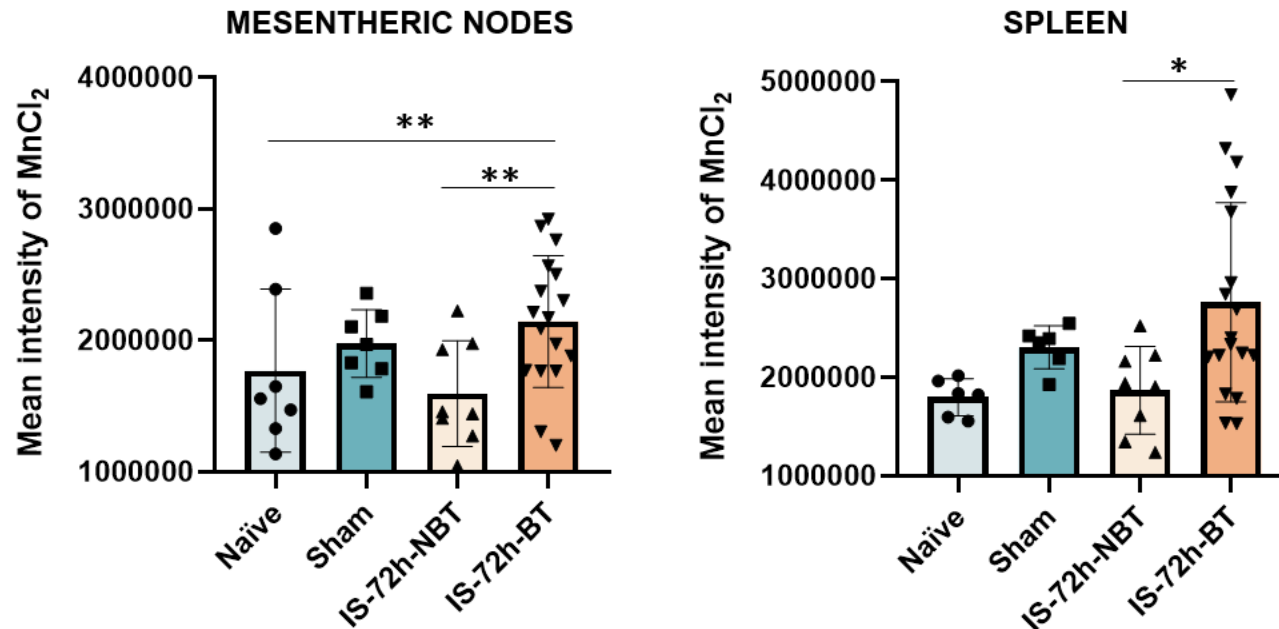
Las especies que más frecuentemente se aislaron fueron bacterias que residen en la **microbiota intestinal**

Efecto del ictus isquémico en la permeabilidad intestinal



□ GM ○ Bazo

Fig. 4. Abdominal T1W-MRI of naïve, sham and stroke animals without (IS-72h-NBT) and with BT (IS-72h-BT) at 72h post-surgery. Analysis of MnCl₂ intensity in MN and spleen. Results are expressed as mean±SD; U-Mann-Whitney test. P-values: *<0,05 ; **≤0,01



Los animales **IS-72h-BT** tienen mayor señal de contraste en la cavidad abdominal por presencia de **daño en la barrera intestinal**.

Efecto del ictus isquémico en la inflamación periférica

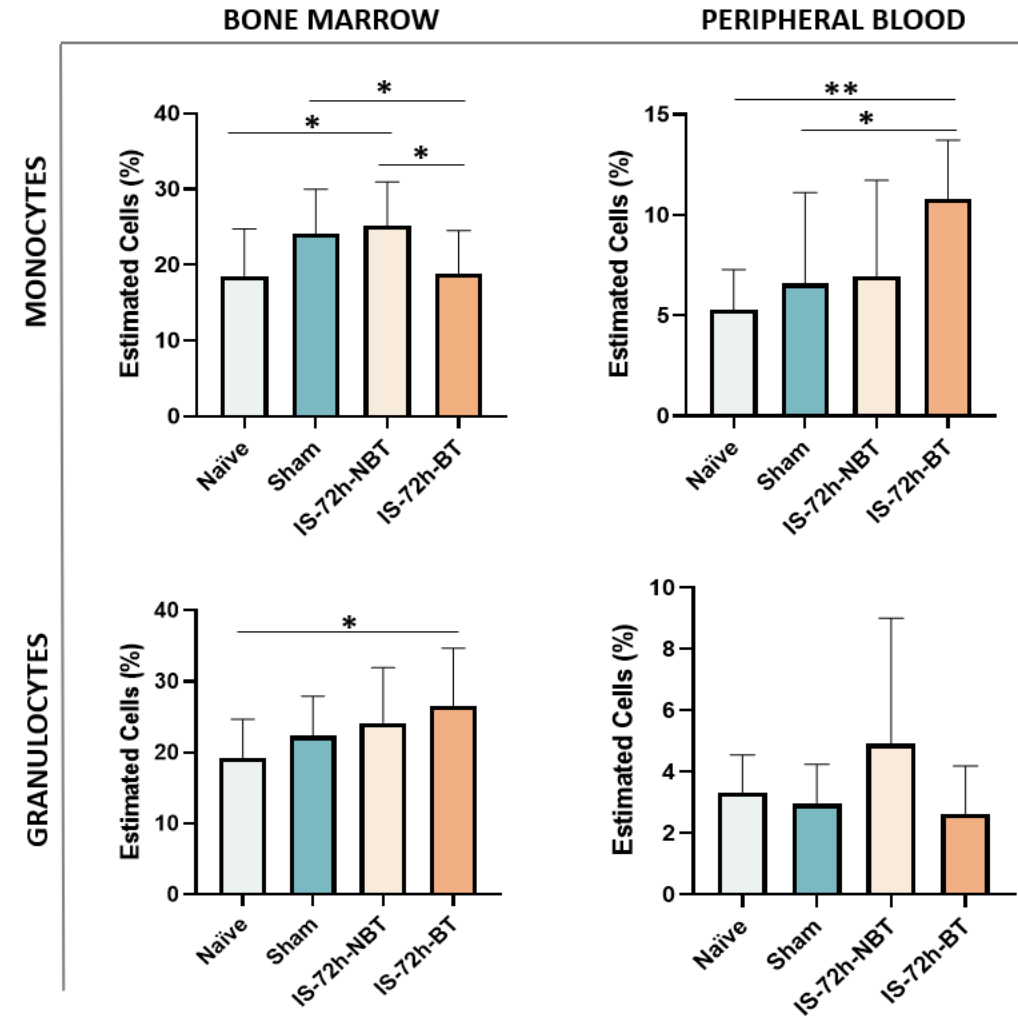


Fig 5. Analysis of monocytes and granulocytes by flow cytometry in BM and blood in naïve (n=8), sham (n=8), IS-72h-NBT (n=8) and IS-72h-BT (n=20) at 72h post-surgery. Results expressed as Mean±SD; U-Mann-Whitney test. P-values: *<0,05; **≤0,01

Efecto del ictus isquémico en la inflamación periférica

Los animales **IS-72h-BT** presentan alteraciones en poblaciones de monocitos y granulocitos a nivel periférico.

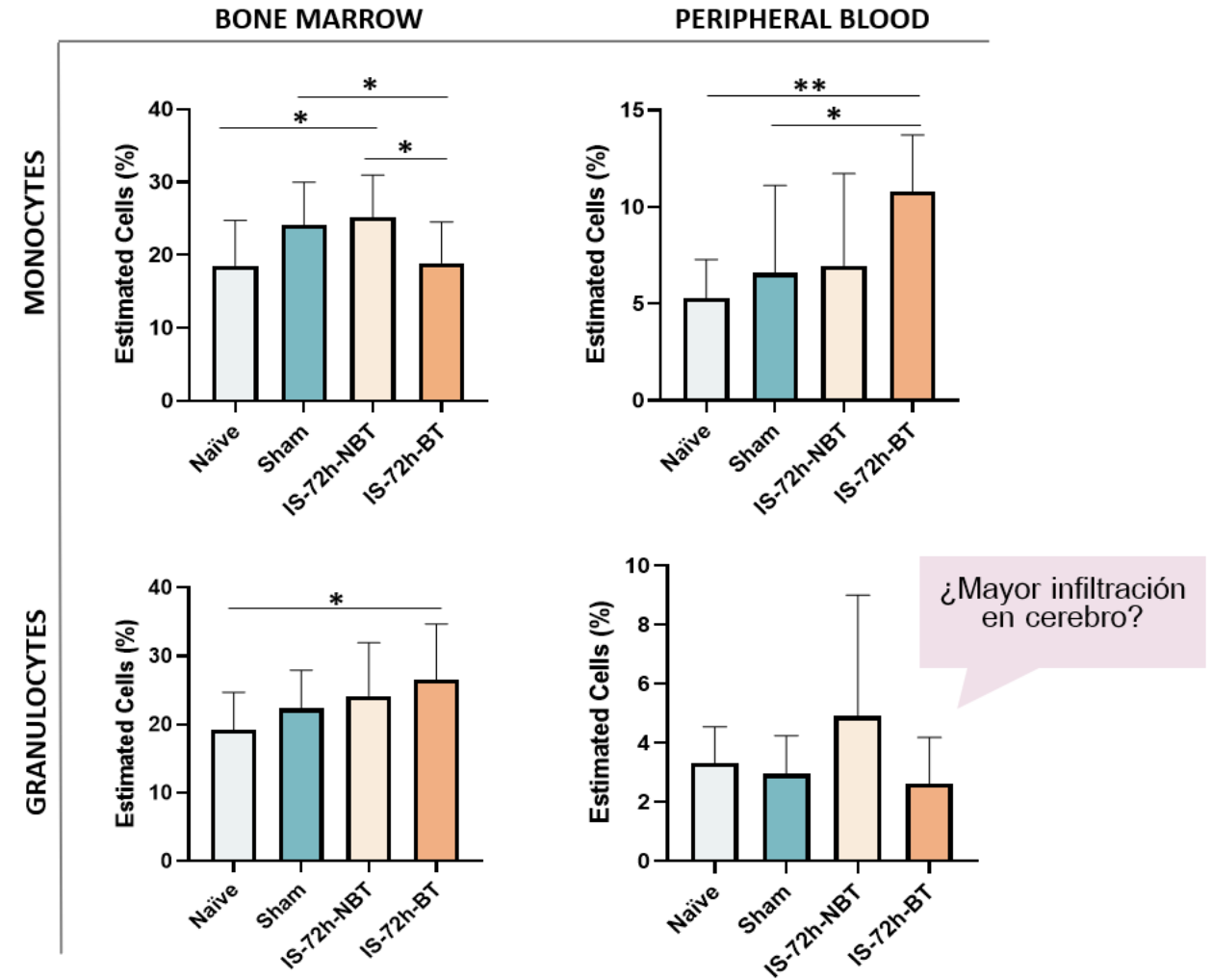


Fig 5. Analysis of monocytes and granulocytes by flow cytometry in BM and blood in naïve (n=8), sham (n=8), IS-72h-NBT (n=8) and IS-72h-BT (n=20) at 72h post-surgery. Results expressed as Mean±SD; U-Mann-Whitney test. P-values: *<0,05; **≤0,01

Efecto del ictus isquémico en la inflamación periférica

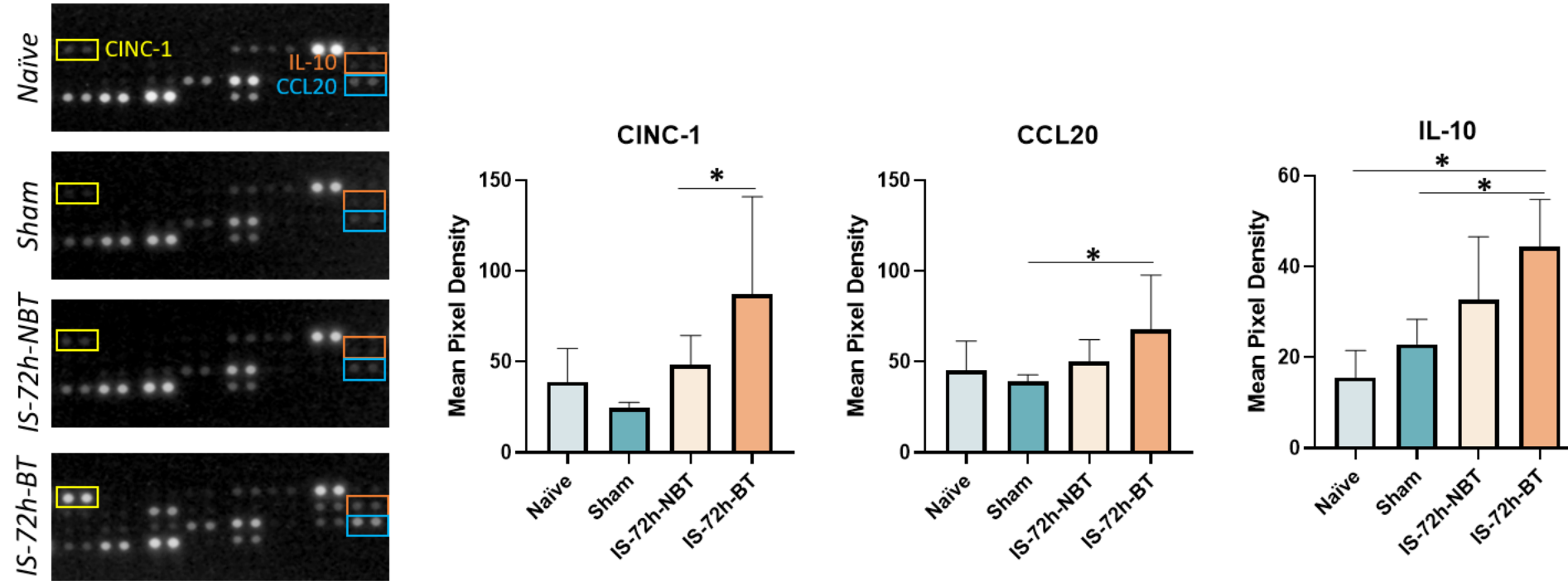


Fig 6. Cytokines levels by proteome profiler array in plasma in naive (n=3), sham (n=3), IS-72h-NBT (n=7) and IS-72h-BT (n=7) 72h after MCAO. Results expressed as Mean±SD; U-Mann-Whitney test. P-values: *<0,05

Efecto del ictus isquémico en la inflamación periférica

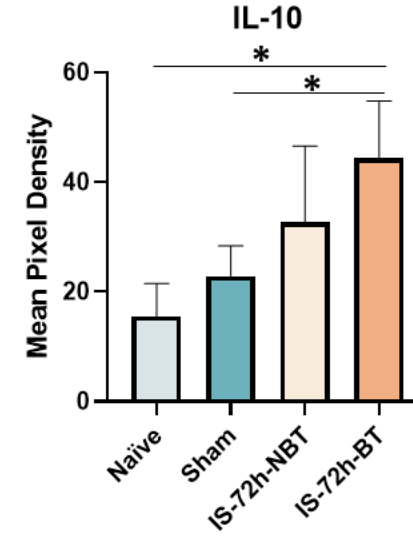
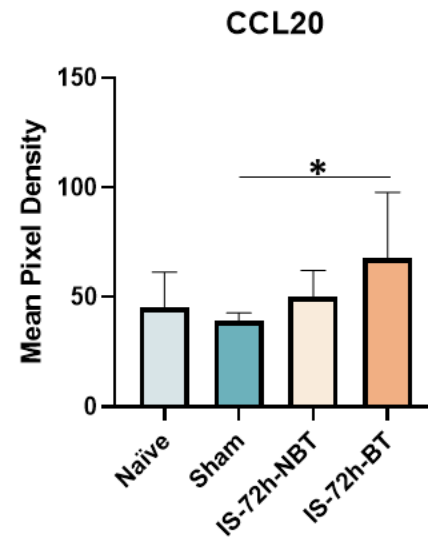
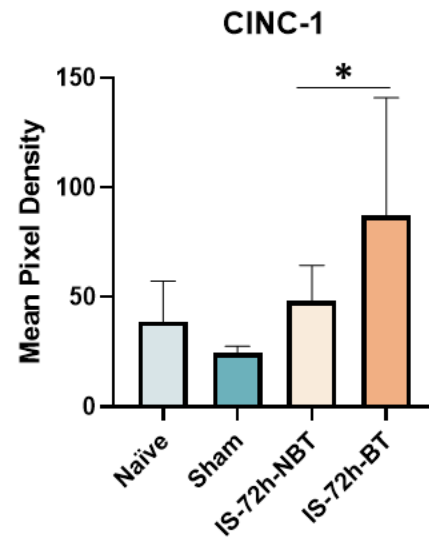
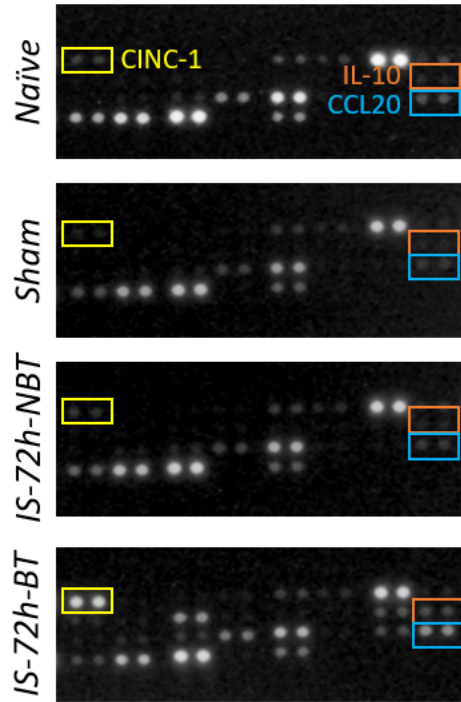
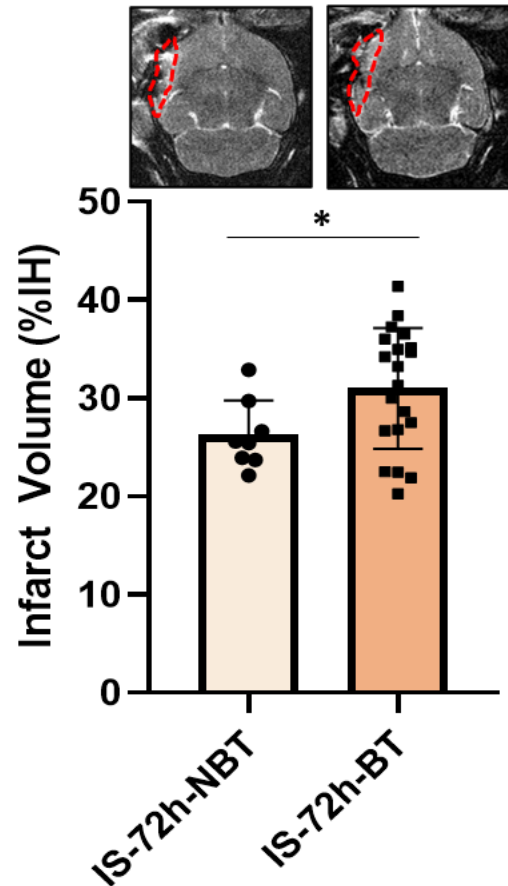


Fig 6. Cytokine levels by proteome profiler array in plasma in naive (n=3), sham (n=3), IS-72h-NBT (n=7) and IS-72h-BT (n=7) 72h after MCAO. Results expressed as Mean±SD; U-Mann-Whitney test. P-values: *<0,05

Quimioatrayentes de neutrófilos

Niveles elevados de IL-10 pueden conducir a inmunosupresión y peor pronóstico.

Efecto de la translocación bacteriana en el volumen de infarto



El volumen de infarto es significativamente mayor en presencia de translocación bacteriana

Fig 7. Infarct volume measured by MRI 72h poststroke in IS-72h-NBT (n=8) and IS-72h-BT (n=20). Results are expressed as Mean \pm SD; U-Mann-Whitney test. P-value: * $<$ 0,05

Conclusiones:

El ictus isquémico produce TB en al menos el 71% de los animales con isquemia (IS-72h-BT), observándose bacterias en pulmón en el 35% de ellos.

El daño en la barrera intestinal puede observarse mediante técnicas de IRM

La translocación bacteriana produce alteraciones en algunas poblaciones celulares del sistema inmune así como en los niveles de algunas citoquinas pudiendo empeorar el pronóstico

La presencia de translocación bacteriana se relaciona con un mayor volumen de infarto

Agradecimientos

Ignacio Lizasoain
María Ángeles Moro
Jesús Miguel Pradillo
Ana Moraga
Macarena Hernández
Maribel Cuartero
Alicia García-Culebras
Manuel Navarro-Oviedo
Carolina Peña Martínez
Nuria Alfageme López
Gaohong Di
Miguel Ángel Anta
Blanca Díaz Benito
Álvaro Ruiz
Javier de Castro
Cristina Torres
Sandra Vázquez
Enrique Fraga
Carmen Nieto
Carlos Parra
Tania Jareño
Lidia García



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

i+12
Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

cnic



Jesús Pradillo
(jmpradil@ucm.es)
Cristina Granados
(crisgran@ucm.es)

Daño en la barrera intestinal y translocación bacteriana tras ictus isquémico experimental. Detección mediante resonancia magnética y consecuencias sobre la respuesta inflamatoria y el pronóstico.

Cristina Granados Martínez | Unidad de Investigación Neurovascular (UIN)