

> MICROBIOLOGÍA

Exploradores del origen de la diarrea crónica

Investigadores burgaleses y vallisoletanos estudian las bacterias presentes en el intestino de pacientes con esta enfermedad en hospitales / Buscan definir marcadores de severidad. Por **E. Lera**

A mayor diversidad de bacterias en el intestino, mejor salud general. Aunque pueda parecer lo contrario, la flora intestinal es una comunidad de cien billones de microorganismos vivos que previene de enfermedades infecciosas. Por tanto, se dice que es el *segundo cerebro* del cuerpo humano. Cualquier desequilibrio, por pequeño que sea, conlleva diversos problemas. Uno de los más comunes es la diarrea.

¿Quién no ha tenido alguna vez un episodio de este tipo? En la mayoría de los casos es una dolencia leve que se cura sin precisar tratamiento médico. Pero la solución no es tan rápida cuando la causa de estar más tiempo en el cuarto de baño que el salón es un virus, una bacteria, un parásito o una toxina. Una cuestión que abandona el hogar y pasa a ser de Estado. Un verdadero problema de salud pública global, que cada año produce más muertes que el sida.

De ahí que sea muy importante conocer todos los detalles que rodean a esta dolencia. Investigadores de la Universidad de Burgos (UBU) y del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid trabajan para caracterizar la capacidad de virulencia de los aislados de *Clostridioides difficile* y la microbiota intestinal. Un estudio que han basado en el análisis de muestras de 57 pacientes del centro vallisoletano durante los últimos tres años que presentaban infección intestinal por este microorganismo.

David Rodríguez Lázaro, profesor titular y director del área de Microbiología de la UBU, señala que el trabajo ha permitido observar que «la reducción de algunos gru-

pos microbianos es una clara desventaja para la flora intestinal sana y puede resultar un peor pronóstico de la enfermedad, incluyendo diarrea severa y una alta incidencia de recurrencia». También el estudio refleja que esta reducción puede estar asociada con un sistema inmunitario debilitado y un historial de terapia antibiótica agresiva. Además, añadió que una elevada abundancia de un determinado grupo microbiano, *Akkermansia*, puede ser un marcador predictivo de la presencia de esta patología.

El investigador burgalés reconoce que el estudio de las poblaciones microbianas intestinales es una tarea «ardua y compleja», que requiere gran cantidad de trabajo y que además no siempre puede producir los resultados esperados. Sin embargo, en este proyecto han utilizado las nuevas técnicas de secuenciación de ADN y el desarrollo de algoritmos bioinformáticos para el análisis de la gran cantidad de información obtenida, lo que favorece la obtención de resultados mucho más potentes, apunta Rodríguez Lázaro,

quien añade que estas nuevas técnicas de secuenciación de ADN ofrecen la posibilidad de obtener millones de secuencias que facilitan la caracterización de un número mucho mayor de microorganismos que mediante las técnicas convencionales de análisis. Asimismo, permiten conocer la abundancia relativa de los distintos grupos microbianos dentro de la población intestinal local.

Asegura que uno de los objetivos a largo plazo es poder definir marcadores de severidad de la diarrea crónica asociados a modificaciones en las poblaciones de pacientes. Información que, tal y como explica, puede servir para cambiar el tratamiento. En la actualidad una de las alternativas terapéuticas es el trasplante de contenido fecal de pacientes sanos para equilibrar los desajustes en las comunidades microbianas presentes en los pacientes con esta patología. «La caracterización detallada de las poblaciones microbianas y sus modificaciones puede permitir que este tipo de terapias puedan realizarse de una manera personalizada, dirigida y con mayor precisión».

A esto se une, subraya el director del área de Microbiología de la Universidad de Burgos, que este tipo de infecciones requiere el empleo de gran cantidad de antibióticos así como largos periodos de hospitalización, lo que supone tanto un gasto económico elevado como el incremento del riesgo de adquirir nuevas infecciones y la aparición de multiresistencias a antimicrobianos en los centros médicos. «Un tratamiento más selectivo e individualizado reduciría el uso de antibióticos y los periodos de estancia en los hospitales», precisa David Rodríguez Lázaro.

La diarrea crónica es una infección asociada a un microorganismo, *Clostridioides difficile*, que principalmente afecta de una manera recurrente y durante largos periodos de tiempo a pacientes mayores internados en hospitales o en instalaciones sanitarias, y por norma general se presenta después de usar antibióticos. Sin embargo, alerta de que estudios recientes indican que esta infección está en aumento en individuos más jóvenes y

sanos que no tienen antecedentes en el uso de antibióticos o exposición a lugares donde se brindan cuidados de salud.

Subraya que puede aparecer dentro de las ocho semanas desde el episodio anterior y tras haber finalizado un tratamiento, existiendo un periodo sin síntomas. Por otro lado, se puede producir una diarrea severa y complicada, hecho que sucede entre el 3-10% de los pacientes. En esos casos, se produce una infección del colon y algunas veces puede formarse zonas de tejido sumamente irritado que puede sangrar o producir pus. Entre las complicaciones se incluyen la perforación del colon y la peritonitis, con una tasa de mortalidad elevada.

El investigador burgalés expone que se registran más de 8.000 casos anuales de infección por este microorganismo en España, representando un gasto económico de alrededor de 50 millones de euros para el Sistema Nacional de Salud. En Europa, se estiman más de 125.000 infecciones anuales, con al menos 6.000 fallecimientos asociados. Del mismo modo, este agente ha sido elevado a la categoría de alerta urgente en Estados Unidos, donde se producen cerca de 336.000 casos anuales, con más de 14.000 muertes y un costo anual de 5.000 millones de dólares.

El trabajo, que se ha publicado en la revista *Frontiers in Microbiology*, busca seguir sumando pacientes para caracterizar «de una manera integral» los aislados de *Clostridioides difficile* mediante la secuenciación su ADN para conocer las características principales así como las particularidades de los aislados que están circulando por Castilla y León.



David Rodríguez Lázaro, profesor titular y director del área de Microbiología de la Universidad de Burgos. EL MUNDO



CIENCIA | SALUD

La UBU investigará la relación entre la flora intestinal y la esclerosis múltiple

El objetivo es hallar desequilibrios de poblaciones microbianas y buscar asociaciones con la patología neurológica e incurable. Tienen apoyo de las asociaciones de afectados de Burgos y de Valladolid

G.G.U. / BURGOS

El grupo de investigación de la UBU 'Microbiología Una Salud', que dirige el profesor titular David Rodríguez-Lázaro, ha empezado a recoger muestras de pacientes con esclerosis múltiple de Burgos y Valladolid para tratar de aportar «nuevas evidencias» sobre la relación entre determinados microorganismos y el desarrollo de esta enfermedad crónica del sistema nervioso central, para la que todavía no hay cura; entre otras cosas, porque no se conocen las causas. De ahí que el equipo que dirige este docente de la facultad de Ciencias se haya propuesto ahondar un poco más en el posible origen microbiano, a partir de las poblaciones presentes en cuatro elementos del organismo: la sangre, el líquido cefalorraquídeo, la garganta y, sobre todo, el intestino.

«Cada vez hay más evidencia de que algunos organismos específicos, así como el desequilibrio de la población microbiana intestinal, o de otro nicho ecológico, puede provocar la aparición de procesos neurológicos», explica Rodríguez-Lázaro, matizando que, de momento, han decidido limitar el estudio a la esclerosis múltiple por tres razones concretas. El experto recuerda que la teoría general para explicar la esclerosis múltiple es genética; es decir, en un momento dado y por razones desconocidas, se produce un proceso genético que provoca la inflamación en el sistema nervioso central y, por lo tanto, que desencadena la enfermedad.

Sin embargo, esto no explica por qué motivo hay casos de gemelos idénticos en los que uno desarrolla esclerosis múltiple y otro no. O por qué la prevalencia es mucho más alta en mujeres que en hombres (en Burgos, un 65% de las diagnosticadas son mujeres; un porcentaje que, en el mundo, se incrementa hasta el 75%). Y, por último, el experto se refiere a la detección de «microorganismos asociados específicamente, como el virus Epstein Barr» u otros «en la aparición o en la protección de la enfermedad». De todo ello se concluyó que, quizá, la microbiota estaba teniendo «un papel importante».

Así que el grupo 'Microbiología Una Salud' se propuso avanzar en este sentido y en el ámbito local. Para ello, cuentan con el apoyo de las asociaciones de afectados de Burgos y Valladolid y con la colaboración de una neuróloga del vallisoletano hospital Clínico, que dispone de una muestra de 600 pacientes. «Tenemos previsto



El profesor titular y director del grupo 'Microbiología Una Salud', David Rodríguez-Lázaro, en su laboratorio del centro de Investigación de la UBU. / A. RODRIGO

caracterizar la microbiota de, al menos, cien pacientes en distintos estadios de la enfermedad», apunta el responsable, matizando que, aunque consideran prioritaria la flora del intestino por la ya citada correlación entre salud intestinal y la posible aparición de enfermedades neurológicas, también quieren estudiar las poblaciones de otros

nichos, y sus desequilibrios.

En este punto, explica que la garganta se ha revelado como área fundamental para aislar microorganismos determinantes en «algunas meningitis importantes» que, en un momento de desequilibrio, pueden pasar al sistema nervioso central. Así que tienen previsto recoger varias muestras de la gargan-

ta (mediante hisopos), flora intestinal (heces), sangre (extracción), pero solo una del líquido cefalorraquídeo y limitado a nuevos diagnósticos, «porque es una medida cruenta».

Para llevarla a cabo, han concurrido a una convocatoria de la Obra Social 'La Caixa' pero, en caso de no conseguir la financiación, trata-

rán de obtenerla por otras vías. «Es una línea de trabajo prioritaria para nuestro grupo», apunta el experto, concluyendo que «no vamos a resolver el problema en tres años, pero si encontramos una correlación de una modificación de la microbiota, también podremos dar con una alternativa microbiológica» de tratamiento.

Este grupo acaba de identificar las bacterias de personas con diarreas recurrentes

G.G.U. / BURGOS

La revista *Frontiers in Microbiology* acaba de publicar una investigación que el grupo que dirige el profesor David Rodríguez-Lázaro, 'Microbiología Una Salud', ha realizado en colaboración con el área de Microbiología del hospital Río Hortega de Valladolid, sobre la flora intestinal de pacientes con diarreas recurrentes.

Rodríguez-Lázaro explica que se trata de un trabajo «pionero» porque han empleado una técnica

genética -la secuenciación masiva- para caracterizar cada uno de los microorganismos que pueblan el intestino de estas personas y su cantidad. «Es decir, qué bacterias hay y cuántas hay de cada una», dice.

Así, durante un año, han estudiado una muestra de unos 50 pacientes que tenían diarreas recurrentes a causa de una infección provocada por la bacteria *Clostridioides difficile*, un microorganismo presente en el intestino de cualquiera pero que, por razones

desconocidas, en algunas personas desencadena diarreas. Y, sobre todo, en personas que están o han estado hospitalizadas o que han recibido tratamientos antibióticos de larga duración.

Así, mediante la secuenciación masiva, se constató que en la flora de estos pacientes no solo había más cantidad de la normal de *Clostridioides difficile*, sino que también presentaban «una reducción anormal de otros grupos microbianos», explica el responsable del grupo, destacando que

eso abre la puerta a una novedad: el trasplante fecal.

«Hasta ahora lo normal era tratar la enfermedad con antibióticos, pero *Clostridioides difficile* está presentando resistencias a los antibióticos, que, por otra parte, favorecen la implantación de la bacteria», dice, destacando que puede ser interesante probar con una técnica ya habitual en Madrid: introducir muestras de flora compensada en el paciente afectado por la diarrea, para tratar de reorganizar su flora.