



F U N D A C I Ó N
Q U E R E R E R

PROPUESTA DE ESTUDIO CIENTÍFICO

RESULTADO DE LA ACCIÓN DE UNA COMBINACIÓN DE PROBIÓTICOS SOBRE LA MICROBIOTA Y PERMEABILIDAD INTESTINAL EN NIÑOS CON ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO Y SU INFLUENCIA EN LA MEJORÍA DEL LENGUAJE, EVOLUCIÓN CONDUCTUAL Y EN EL APRENDIZAJE.



DATOS GENERALES

<p><i>NOMBRE DEL ESTUDIO CIENTIFICO</i></p>	<p><i>Resultado de la acción de una combinación de probióticos sobre la microbiota y permeabilidad intestinal en niños con alteraciones del neurodesarrollo y su influencia en la mejoría del lenguaje, evolución conductual y en el aprendizaje.</i></p>
<p><i>FECHA DE PRESENTACION</i></p>	<p><i>4 de julio de 2021</i></p>
<p><i>DURACIÓN DEL PROYECTO</i></p>	<p><i>Septiembre 2021-Junio 2022</i></p>
<p><i>DIRECTOR DEL PROYECTO</i> <i>Nombre, empresa, email</i></p>	<p><i>Dr. Andrés Bodas Pinedo</i> <i>Fundación Querer</i> <i>andresbpinedo@yahoo.es</i></p>



Contenido

1. ALCANCE	4
CONTEXTO	4
PROPUESTA DE PROYECTO E HIPÓTESIS	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
RESULTADOS ESPERADOS	5
BENEFICIARIOS.....	5
2. EQUIPO E INSTITUCIONES INVOLUCRADAS	6
3. DURACIÓN, COMPONENTES Y ACTIVIDADES	7
4. COSTES Y PRESUPUESTO	8
5. POSIBLES AMENAZAS Y SOLUCIONES.....	8
6. ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN	9
7. SEGUIMIENTO, REPPORTING, EVALUACIÓN E INDICADORES	9
8. IMPLEMENTACIÓN.....	9
9. EVALUACIÓN Y CIERRE	11



1. ALCANCE

CONTEXTO

El 60% de nuestro sistema inmunitario está en el intestino, donde existen más de 2.000 especies diferentes de bacterias, hongos y levaduras que nos ayudan a obtener nutrientes de los alimentos que comemos. Al conjunto de estas bacterias, se le llama microbiota.

Cuando la microbiota está alterada, nuestro sistema de salud se debilita. En el caso de niños con TEA, se ha demostrado que la composición de su microbiota está alterada. Así mismo, existen estudios que han sugerido que dichas alteraciones pueden contribuir a varios síntomas gastrointestinales y neurológicos. En comparación con las personas sanas, las heces de personas con TEA presentan una mayor concentración de Clostridios, Bacteroidetes, Desulfovibrio, Sutterella spp y niveles más bajos de Firmicutes y Verrucomicrobia. Por ello, se planteó la hipótesis de que la progresión del autismo podría ser causada principalmente por el crecimiento excesivo de ciertas bacterias en el intestino de estos niños, a su vez relacionado con el uso de agentes antimicrobianos que suprimen otros elementos de la microbiota intestinal normal.

De forma añadida, el concepto de permeabilidad intestinal, se refiere a la "barrera" que forman las células de la mucosa intestinal. Cuando esta barrera es defectuosa, provoca la hiperpermeabilidad intestinal (anormalmente permeable), y produce que determinadas funciones del sistema nervioso central se vean afectadas directamente por los péptidos neuroactivos de origen nutricional, además de causar inflamación gastrointestinal y problemas de comportamiento.

Por todo lo expresado, entendemos que si la microbiota y la permeabilidad intestinales desempeñan un papel en la fisiopatología, puede haber posibilidades de un tratamiento mediante la intervención de la microbiota intestinal.

Durante los años 2019 al 2021, se han realizado en la Fundación Querere, un estudio que analizaba (i) la composición de la microbiota intestinal en niños con enfermedades neurológicas (no solo TEA, sino también otras enfermedades raras) y (ii) el impacto de la administración de un probiótico a dichos niños sobre la composición de su microbiota y sobre su permeabilidad intestinal. Adicionalmente, en ambos casos se analizó el impacto de esta toma sobre las áreas del lenguaje, conducta y aprendizaje y sobre los trastornos digestivos preexistentes.

Los resultados de los estudios fueron prometedores, arrojando esperanzas sobre el uso de probióticos específicos para estos niños, que puedan ayudarles a mejorar no solo sus síntomas digestivos, sino también sus trastornos neurológicos.

Ahora, queremos hacer un nuevo estudio para llegar más lejos: pretendemos, con los datos obtenidos de estos y otros estudios, crear un probiótico específico para niños con alteraciones neurológicas que puedan ayudarles a mejorar no solo sus síntomas digestivos, sino también sus trastornos neurológicos.



PROPUESTA DE PROYECTO E HIPÓTESIS

Este proyecto quiere estudiar los resultados obtenidos sobre la microbiota, permeabilidad intestinal, lenguaje, conducta y aprendizaje, de un probiótico que será administrado a los niños de varios colegios de niños con necesidades especiales de Madrid, incluido el Cole de Celia y Pepe. Serán un total de 120 niños de los cuales 60 serán con enfermedades neurológicas y 60 formarán parte del grupo de control. El probiótico, especialmente fabricado para este proyecto, se administrará durante 5 meses.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el resultado de la acción de un cocktail de probióticos en niños con alteraciones del neurodesarrollo sobre su microbiota y permeabilidad intestinal, así como su influencia clínica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Analizar el resultado de la administración de un cocktail de probióticos en niños con alteraciones del neurodesarrollo en el área del lenguaje, de la conducta y del aprendizaje.
- B. Analizar el resultado de la acción de un cocktail de probióticos en niños con alteraciones del neurodesarrollo sobre los trastornos digestivos preexistentes.
- C. Análisis de la composición de la microbiota intestinal y de la permeabilidad intestinal y su variación según el medio ambiente y el entorno de los niños estudiados, y su mejoría al administrar una combinación de probióticos.

RESULTADOS ESPERADOS

Esperamos observar una mejoría significativa en la sintomatología digestiva y en los ítems estudiados del desarrollo psicomotor.

Esperamos además analizar la composición de la microbiota intestinal y de la permeabilidad intestinal y su variación según el medio ambiente y el entorno de los niños estudiados, y su mejoría al administrar una combinación de probióticos.

BENEFICIARIOS

La noción de retraso psicomotor implica que los logros del desarrollo de un determinado niño durante sus primeros 3 años de vida aparecen con una secuencia lenta para su edad y/o cualitativamente alterada. Se distingue el retraso psicomotor global, que afecta no sólo a las adquisiciones motrices sino también al ritmo de aparición de las habilidades para comunicarse, jugar y resolver problemas apropiados a su edad. En otras ocasiones el retraso es sólo evidente en un área específica, como las adquisiciones posturomotrices



(la mayor parte de las veces, acompañándose de anomalías cualitativas del tono muscular), el lenguaje o las habilidades de interacción social.

Según los algoritmos de la asociación española de pediatría de atención primaria el retraso psicomotor es un rendimiento menor a 2 desviaciones standard en al menos 2 escalas: motórica (gruesa/fina), lenguaje, social y habilidades de la vida diaria. Se inicia en la infancia y presenta curso evolutivo estable. El retraso psicomotor queda incluido en el DSM-5 y CIE-10 en los 'Trastornos del desarrollo o del Neurodesarrollo' que corresponden al grupo de condiciones, con inicio en el periodo del desarrollo y se manifiestan generalmente antes de entrar en la escuela. La prevalencia del retraso psicomotor es del 2.5- 3% pero no siempre predice un retraso mental pues algunos mejoran o desarrollan sus capacidades potenciales (casi 3 niños de cada cien).

Podrán potencialmente beneficiarse de los resultados de este estudio los niños con problemas del neurodesarrollo independientemente de la etiología del mismo.

2. EQUIPO E INSTITUCIONES INVOLUCRADAS

Organización	Posición	Persona involucrada	Responsabilidades
FUNDACIÓN QUERER	Médico Especialista en Pediatría	Dr. A Bodas Pinedo	Investigador principal. Dirección médica del proyecto, elaboración de artículo científico y presentación de resultados.
FUNDACIÓN QUERER	Psicóloga	Sara Serrano	Responsable de área del proyecto relacionada con la evaluación del lenguaje, conducta y aprendizaje.
CANTABRIA LABS	Colaboradora del proyecto	Marisa Marquez	Facilitadora de la fabricación del probiótico, seguimiento del proyecto.
Cantabria Labs	Director Medico	Dr. M ^a Dolores Casas González	Facilitadora de información necesaria para la correcta identificación de cepas, creación del probiótico y monitoreo médico del proyecto.
FUNDACIÓN QUERER	Responsable de proyectos científicos de la Fundación Querer	Eugenia Arribas	Supervisión y monitoreos de las actividades del proyecto.



FUNDACIÓN
QUERERE
INSTITUTO PARA LA EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS DE LA SALUD Y BIOMEDICINA

3. DURACIÓN, COMPONENTES Y ACTIVIDADES

Qué		Quién	Cronograma											
			2021					2022						
			Jul/Ago	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.
1. ELABORACIÓN DEL PROBIÓTICO														
1.1	Análisis de los datos de los niños, bibliografía: base para la obtención del probiótico	Dr. A. Bodas Pinedo												
1.2	Fabricación del probiótico	Cantabria Labs.												
2. ANÁLISIS, TOMA Y RESULTADOS														
2.1	Información a los padres y tutores	Dr. A. Bodas Pinedo y Eugenia Arribas												
2.2	Citas médicas iniciales	Dr. A. Bodas Pinedo												
2.3	Realización de estudio de microbiota y permeabilidad	Dr. A. Bodas Pinedo												
2.4	Realización de pruebas neurocognitivas	Sara Serrano												
3. TOMA DEL PROBIÓTICO														
3.1	Administración combinado de probióticos y monitoreo	Dr. A. Bodas Pinedo												
3.2	Visita final	Dr. A. Bodas Pinedo												
4. PUBLICACION Y DISTRIBUCION DEL CONOCIMIENTO														
4.1	Elaboración de reportes, artículo científico.	A Bodas Pinedo/Sara Serrano/Cantabria Labs.												

4. COSTES Y PRESUPUESTO

Qué	
Componente / Actividades	COSTE
Gastos de Personal	
Dirección, coordinación, elaboración del paper y presentación de resultados	12.000,00 €
Gastos de Ejecución	
Visita inicial y final	12.000,00 €
Evaluaciones neurocognitivas	14.400,00 €
Gastos de publicación, estudio estadístico, etc..	3.000, 00 €
Análisis de microbiota	40.800, 00 €
TOTAL GASTOS	82.200, 00 €

5. POSIBLES AMENAZAS Y SOLUCIONES

La principal amenaza de este proyecto es la falta de cumplimiento terapéutico a lo largo del período del estudio. Para evitarlo se explicará adecuadamente a los familiares y tutores de los niños la importancia del cumplimiento del tratamiento pautado.

Otra amenaza es la salida anticipada del mismo de los pacientes incluidos inicialmente, bien porque no quieran seguir participando, o bien porque cambien de domicilio, colegio, etc. La información dada en la sesión inicial con los padres y tutores hará hincapié en la importancia de la realización completa del proyecto.

6. ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN

Una vez dé comienzo al proyecto, se realizarán notas de prensa y acciones de visibilización en las redes sociales de la Fundación Querer sobre el comienzo, avances y finalización del proyecto.

Acciones de comunicación adicionales con las entidades financiadoras podrán ser negociadas con el departamento de comunicación y relaciones institucionales.

7. SEGUIMIENTO, REPPORTING, EVALUACIÓN E INDICADORES

El seguimiento del proyecto se realizará por parte de la Fundación Querer a través de su departamento de proyectos científicos, de la mano de Eugenia Arribas y la parte médica será directamente monitoreada por el Dr. Andrés Bodas.

Cada etapa, incluye varios documentos que servirán para el monitoreo y la evaluación de la implementación del proyecto por etapa (consentimientos firmados, análisis de microbiota, evaluaciones conductuales, etc..). Adicionalmente, el Dr. Bodas estará en contacto directo con los padres de los niños que participan, para monitorear cualquier posible afección o pregunta que pudiera surgir.

En términos de comunicación interna, habrá reuniones en cada comienzo y finalización de etapa, ya que se requiere mucha coordinación para las citas médicas, las tomas del probiótico, etc.

8. IMPLEMENTACIÓN

El proyecto será llevado a cabo entre los meses de septiembre de 2021 y junio de 2022.

Etapa 1. ELABORACIÓN DEL PROBIÓTICO

julio-octubre 2021

- De acuerdo con los resultados obtenidos en las fases previas de los estudios llevados a cabo en la Fundación Querer y tras analizar los datos, los investigadores propondrán la elaboración de un combinado de cepas probióticas, que se preparará con la ayuda y colaboración de Cantabria Labs. Este preparado será administrado a los niños incluidos en el estudio.

Etapa 2: INFORMACIÓN Y EVALUACIONES PREVIAS**octubre- diciembre 2021**

- Se identificarán varios colegios de educación especial en Madrid, cuyos niños compartan características similares de neurodesarrollo y puedan adherirse al estudio. El número de niños necesario para un estudio científico es de 120 niños, de los cuales 60 deben ser niño de "caso" o con problemas neurológicos, y 60 niños deben ser neurotípicos, es decir sin problemas de neurodesarrollo, que pueden ser familiares.
- Los investigadores se reunirán con los padres de los niños de esos colegios para informales de los objetivos que esperamos conseguir, de las evaluaciones que se harán, de la duración del proyecto y de las características del probiótico que se les va a administrar. Para la aceptación de la entrada de los niños en el estudio se entregará a los padres o tutores un consentimiento informado elaborado a tal fin.
- Se instruirá a los padres o tutores, y a los profesionales del Cole de Celia y Pepe, para que sepan reconocer y comunicar a los investigadores cualquier efecto adverso ocasionado por la administración del preparado de probióticos.
- Se hará además la primera visita individualizada del investigador principal con cada uno de los niños incluidos y sus padres o tutores. En ella se realizará una historia clínica con antecedentes personales, y una exploración del niño, incluida una evaluación antropométrica (peso y talla).
- Se hará una encuesta encaminada principalmente a descartar sintomatología digestiva (reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, flatulencias, disfagia, distensión abdominal o estreñimiento), y se resolverán de forma individualizada las dudas que los padres puedan plantear.
- Se recogerán además datos sobre el tipo de vivienda, lugar de ubicación, número de miembros de la familia, existencia de mascotas, antecedente de lactancia materna o artificial, todo ello encaminado a estudiar posteriormente la relación entre microbiota y entorno/medio ambiente que rodea a los sujetos incluidos en el estudio.
- En esta etapa se realizará una evaluación neurocognitiva a los niños incluidos en el proyecto. Esta evaluación será realizada por el gabinete psicológico de la Fundación Querer.
- Se recogerán además muestras fecales previamente a la administración del probiótico, para la realización a cada uno de los 120 niños incluidos en el proyecto.



Etapas 3: TOMA DEL PROBIÓTICO Y MONITOREO enero – mayo 2022

- Esta etapa incluye la toma del preparado de probióticos a los sujetos incluidos en el estudio, durante un total de 5 meses.
- Monitorización telefónica y/u on-line de los niños incluidos en el estudio para detección de cualquier efecto adverso ocasionado por la administración del preparado de probióticos, mediante comunicación de estos por padres o tutores.

Etapas 4: PRUEBAS FINALES, RESULTADOS Y DISTRIBUCION DEL CONOCIMIENTO junio- octubre 2022

- En esta cuarta fase se realizará una nueva cita con el investigador principal del estudio, en la que se hará de nuevo una exploración física completa, un estudio antropométrico y una encuesta de sintomatología digestiva. Todo ello encaminado a detectar cambios tras la toma del combinado de probióticos.
- Se realizará una nueva evaluación neurocognitiva a los niños incluidos en el proyecto por el gabinete psicológico de la Fundación Querer, encaminado a detectar cambios tras la administración del combinado de probióticos.
- Se recogerán además nuevamente muestras fecales tras la administración del probiótico, para la realización a cada uno de los niños incluidos en el proyecto.
- En julio de 2022 se producirá el cierre del estudio. Se comenzará el análisis de todos los datos. Se prepararán, por un lado, reportes individuales para cada familia y por otro, se preparará un artículo científico para la difusión de los resultados que se esperan poder comenzar a compartir a partir de octubre 2022.

9. EVALUACIÓN Y CIERRE

La finalización de la administración del combinado de probióticos y cierre del estudio está prevista para junio de 2022. En ese momento se analizarán los resultados obtenidos y se elaborará una comunicación científica. El resultado del estudio será publicitado a través de los medios de comunicación en el formato que la Fundación Querer decida.