



F U N D A C I Ó N
Q U E R E R E

PROPUESTA DE PROYECTO 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

<i>NOMBRE DEL PROYECTO</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>FECHA DE PRESENTACION</i>	30 de septiembre de 2021
<i>DURACIÓN DEL PROYECTO</i>	octubre 2021-octubre 2022
<i>DIRECTOR DEL PROYECTO</i> <i>Nombre, empresa, email</i>	Dr. Pablo Lapunzina plapunzina@gmail.com Hospital Universitario La Paz



Contenido

1. ALCANCE.....	4
CONTEXTO	4
PROPUESTA DE PROYECTO E HIPÓTESIS	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
RESULTADOS ESPERADOS	5
BENEFICIARIOS.....	6
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	8
7. SEGUIMIENTO, REPPORTING, EVALUACIÓN E INDICADORES	9
8. IMPLEMENTACIÓN.....	9
9. EVALUACIÓN Y CIERRE	12
10. BIBLIOGRAFÍA	12



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 realizó en la Fundación Querer un estudio previo, en el cual se analizó el resultado de la administración de un probiótico y luego de un combinado de ellos a niños con alteraciones del neurodesarrollo y su efecto sobre la composición de su microbiota y la permeabilidad intestinal, sobre las áreas del lenguaje, conducta y aprendizaje y sobre los trastornos digestivos preexistentes. Estos análisis se realizaron sobre una población de 26 niños, del Cole de Celia y Pepe, con trastornos neurológicos que provocan dificultades del lenguaje.

El resultado de este estudio fue prometedor, 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

Se pretende con este proyecto **estudiar los resultados obtenidos sobre la microbiota, permeabilidad intestinal, lenguaje, conducta y aprendizaje, de un combinado de probióticos que será administrado a los niños de varios centros educativos que se ocupan de niños con alteraciones del neurodesarrollo** durante 5 meses (abril – agosto 2022).

El estudio incluye niños y niñas con alteración de trastornos de neurodesarrollo con edades comprendidas entre los 3 y 16 años, pertenecientes a dos centros educativos de Madrid, a los que asisten niños con este tipo de trastornos. Ambos centros reúnen características similares en cuanto al tipo de alimentación y manejo de los niños que asisten a ellos. El estudio será randomizado, de manera que a unos niños se administrará probiótico y a otros placebo; y ciego, de manera que ni el paciente ni su familia sabrán si se administra probiótico o placebo.

OBJETIVO GENERAL

Analizar el resultado de la acción de una combinación 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 una combinación 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 una combinación 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. Este análisis se realizará en niños neurotípicos de una escuela con entorno rural.

RESULTADOS ESPERADOS

Esperamos 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. Con dichos resultados, estudiados en un total de **aproximadamente 90 niños**, se espera poder escribir una comunicación científica divulgativo.



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.

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
H. U. La Paz	Médico Especialista en Pediatría	Dr. P. Lapunzina	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		Facilitadora de información necesaria para la correcta identificación de cepas, creación del probiótico y monitoreo médico del proyecto.
FUNDACIÓN QUERER	Resp. proyectos científicos de la Fundación Querer	Eugenia Arribas	Supervisión y monitoreos de las actividades del proyecto.



3. DURACIÓN, COMPONENTES Y ACTIVIDADES

Qué		Quién	Cronograma																
			2021					2022											
Componente / Actividades		Responsable	Jul/Ago	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sep.	Oct	Nov	Dec
1. ELABORACIÓN DEL PROBIÓTICO																			
1.1	Análisis y base para la obtención del probiótico	Fundación Querer																	
1.2	Fabricación del probiótico	Cantabria Labs.																	
2. ANÁLISIS, TOMA Y RESULTADOS																			
2.1	Información a los padres y tutores	Dr. P. Lapunzina y Eugenia Arribas																	
2.2	Citas médicas iniciales	Dr. P. Lapunzina																	
2.3	Realización de estudio de microbiota y permeabilidad	Dr. P. Lapunzina																	
2.4	Realización de pruebas neurocognitivas	Sara Serrano																	
3. TOMA DEL PROBIÓTICO																			
3.1	Administración combinado de probióticos y monitoreo	Dr. P. Lapunzina																	
3.2	Visitas médicas finales	Dr. P. Lapunzina																	
4. PUBLICACION Y DISTRIBUCION DEL CONOCIMIENTO																			
4.1	Elaboración de reportes, artículo científico.	Dr. P. Lapunzina /Sara Serrano/C.Labs.																	

4. COSTES Y PRESUPUESTO

Qué	COSTE
Componente / Actividades	
Gastos de Personal	
Dirección, coordinación, elaboración del paper y presentación de resultados	12.000,00 €
Gastos de Ejecución	
(a) Visita médica inicial y final	9.000,00 €
(b) Evaluaciones neurocognitivas	10.800,00 €
Gastos de publicación, estudio estadístico, etc..	3.000,00 €
(c) Análisis de microbiota (90 niños)	30.600,00 €
TOTAL GASTOS	65.400,00 €

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. P. Lapunzina.

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. P. Lapunzina estará en contacto directo con los padres de los niños que participan, para monitorear cualquier posible afección o pregunta que pudiera surgir. Los padres y tutores serán informados en una sesión inicial sobre la hipótesis y los objetivos del proyecto, su estructura y sobre cómo será llevado a cabo, así como sobre los efectos beneficiosos o adversos que tendrá sobre sus hijos. Se realizarán al menos dos visitas online individualizadas de los pacientes incluidos en el estudio con el médico coordinador del proyecto, al inicio y al final del estudio. Se realizarán además dos encuestas por parte de la psicóloga encargada de la valoración neuropsicológica, también al principio y al final del estudio.

El test de conducta aplicado será el SENA: Sistema de evaluación de niños y adolescentes. Estaremos disponibles para solucionar las dudas de los padres y tutores de los niños incluidos en el estudio. Protocolos y actividades de monitoreo más detalladas son señaladas en cada etapa de la implementación.

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.

Además de las visitas con los pacientes, sus padres y/o tutores, el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio será prácticamente diario en su centro educativo, comunicándose inmediatamente cualquier incidencia al gabinete médico o psicológico de la Fundación Querer. El resultado del estudio será publicitado a través de los medios de comunicación en el formato que la Fundación Querer decida.

8. IMPLEMENTACIÓN

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

El proyecto se implementará en 3 etapas:

Fase 1: ELABORACIÓN DEL PROBIÓTICO**julio-diciembre 2021**

- De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio previo, tras analizar los datos y realizar una búsqueda bibliográfica, 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 utilizado para la realización del estudio, que será randomizado, de manera que unos niños recibirán el probiótico y otros placebo, y ciego, de manera que ni los niños ni sus familiares sabrán si toman placebo o probiótico.

Fase 2: INFORMACIÓN, VISITA DE INICIO E INCLUSIÓN DE PACIENTES**noviembre-abril 2021**

- Se identificarán varios colegios de educación especial en Madrid, cuyos niños compartan características similares de neurodesarrollo y puedan adherirse al estudio. Esta segunda fase del estudio comienza con una reunión de los investigadores con los padres o tutores de los niños que van a ser incluidos en el proyecto, en la que se les informará de los objetivos que esperamos conseguir, de las evaluaciones que se harán a los sujetos del estudio, de la duración del proyecto y de las características del probiótico que se les va a administrar. En el colegio de zona rural, la presentación del proyecto a los padres se realizará de forma presencial.
- Tras esta reunión, los padres que decidan participar en el proyecto, pasarán por una primera visita individualizada online con los padres o tutores de cada uno de los sujetos incluidos. Se instruirá a los padres o tutores para que sepan reconocer y comunicar a los investigadores cualquier efecto adverso ocasionado por la administración del preparado de probióticos. En ella se realizará una historia clínica completa orientada a la realización del proyecto.
- 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, incluyendo un colegio en zona rural.
- 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. Tras la evaluación inicial, el equipo médico se reserva el derecho de aceptar o denegar la entrada al proyecto de alguno de los niños, por motivos médicos, si así lo estiman oportuno.

- Al mismo tiempo, la Dr. Serrano, psicóloga del cole de Celia y Pepe y el Dr. Lapunzina, se reunirán con la dirección de los otros dos colegios de madrid y sus respectivos psicólogos y DUE's. En esta reunión se les informará por un lado de:
 - la evaluación neurocognitiva que se pasará a los niños participantes.
 - Se les explicará el futuro monitoreo de los niños durante los 5 meses de duración del estudio.
 - El colegio de zona rural será diferente ya que no es de educación especial.
- Se recogerán además muestras fecales previamente a la administración del probiótico, para la realización de un estudio de microbiota intestinal y permeabilidad intestinal a cada uno de los niños incluidos en el proyecto.

Fase 3: TOMA DEL PROBIÓTICO Y MONITOREO

abril – agosto 2022

- Esta etapa incluye la administración del preparado de probióticos o placebo a los sujetos incluidos en el estudio, durante un total de 5 meses. El probiótico podrá ser administrado por los tutores del niño o por el personal del centro si fuera administrado dentro del colegio.
- 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.

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

- En esta fase se realizará una nueva visita online con los padres o tutores de los niños incluidos en el estudio, en la que se hará de nuevo una historia clínica completa y una encuesta encaminada principalmente a descartar sintomatología digestiva. Todo ello encaminado a detectar cambios tras la toma del combinado de probióticos o placebo, *siguiendo el mismo procedimiento que en la segunda etapa del proyecto.*
- Se realizará una nueva evaluación neurocognitiva a los niños incluidos en el proyecto por el gabinete psicológico de la Fundación Querer, utilizando el test de conducta SENA, encaminado a detectar cambios tras la administración del combinado de probióticos, *siguiendo el mismo procedimiento que en la segunda etapa del proyecto.*
- Se recogerán además nuevamente muestras fecales tras la administración del probiótico, para un nuevo estudio de microbiota intestinal y permeabilidad intestinal, *siguiendo el mismo procedimiento que en la segunda etapa del proyecto.*

9. EVALUACIÓN Y CIERRE

- La finalización de la administración del combinado de probióticos está prevista en mayo de 2022, la recogida de nuevas muestras fecales en julio de 2022, momento del cierre del estudio- 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.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Navarro F, Liu Y, Rhoads JM. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders?. *World J Gastroenterol.* 2016;22(46):10093-10102. doi:10.3748/wjg.v22.i46.10093
- Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2115. Published 2019 Apr 29. doi:10.3390/ijms20092115
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014 May;133(5):872-83. doi: 10.1542/peds.2013-3995. PMID: 24777214.
- Johnson D, Letchumanan V, Thurairajasingam S, Lee LH. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome. *Nutrients.* 2020 Jul 3;12(7):1983. doi: 10.3390/nu12071983. PMID: 32635373; PMCID: PMC7400420.
- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, Jousson O, Leoncini S, Renzi D, Calabrò A, De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome.* 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1. PMID: 28222761; PMCID: PMC5320696.
- Bezawada N, Phang TH, Hold GL, Hansen R. Autism Spectrum Disorder and the Gut Microbiota in Children: A Systematic Review. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(1):16-29. doi: 10.1159/000505363. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31982866.
- Liu X, Cao S, Zhang X. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. *J Agric Food Chem.* 2015 Sep 16;63(36):7885-95. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02404. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26306709.
- Martín R, Laval L, Chain F, Miquel S, Natividad J, Cherbuy C, Sokol H, Verdu EF, van Hylckama Vlieg J, Bermudez-Humaran LG, Smokvina T, Langella P. *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* CNCM-I2494 Restores Gut Barrier Permeability in Chronically Low-Grade Inflamed Mice. *Front Microbiol.* 2016 May 6;7:608. doi: 10.3389/fmicb.2016.00608. PMID: 27199937; PMCID: PMC4858658.
- Hughes KR, Harnisch LC, Alcon-Giner C, Mitra S, Wright CJ, Ketskemety J, van Sinderen D, Watson AJ, Hall LJ. *Bifidobacterium breve* reduces apoptotic epithelial cell shedding in an exopolysaccharide and MyD88-dependent manner. *Open Biol.* 2017 Jan;7(1):160155. doi: 10.1098/rsob.160155. PMID: 28123052; PMCID: PMC5303268.