

Inmunoterapia con calostro orofaríngeo: Impacto en la microbiota oral y fecal de prematuros ≤ 32 semanas y/o ≤ 1500 gramos

Código de autorización COIR: TFM.MMC.EMGC.PCG.240509

Alumna: Paula Cerdá Guilabert

Tutora: Eva María García Cantó

Curso académico: 2023-2024

29 de Junio de 2024

ÍNDICE

- 1. Introducción: Marco teórico**
- 2. Hipótesis. Objetivos**
- 3. Metodología:**
 - Diseño, lugar, tiempo de ejecución
 - Sujetos, tamaño muestral
 - Procedimiento
 - Variables
 - Recogida de variables
 - Análisis de datos
 - Dificultades y limitaciones
- 4. Plan de trabajo**
- 5. Aspectos éticos**
- 6. Aplicabilidad y utilidad de resultados**
- 7. Presupuesto**
- 8. Bibliografía**

1. INTRODUCCIÓN: MARCO TEÓRICO

PREMATUROS Y/O DE MUY BAJO PESO

Inmunológicamente inmaduros

+Complicaciones, como **enterocolitis necrotizante** o **sepsis**

↑ Beneficios de lactancia materna → Bancos de **leche materna donada (LMD)**



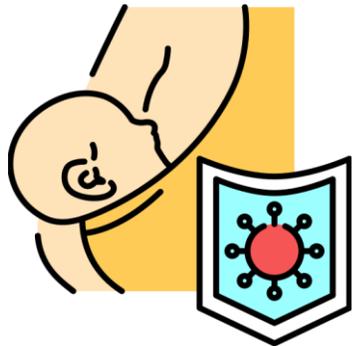
CALOSTRO

Primeros días post-parto

↑ Factores **inmunoprotectores**: *IgA, lactoferrina, citoquinas antiinflamatorias* y *factores de crecimiento*



+En leche de madres de recién nacidos **pretérmino**



1. INTRODUCCIÓN: MARCO TEÓRICO



Administración **orofaríngea** de **calostro** en **prematuros** durante las **primeras horas de vida**



↑ **SUSTANCIAS DEFENSIVAS**

Romero S et al (2022)

↑ **IgA** a los 7 y 28 días
(x3.8 y x5 respecto control)

Lee J et al (2015)

↑ **IgA y lactoferrina** en orina

Martín E et al (2016)

↑ **IgA** al mes (¿estímulo endógeno?)



↑ **TOLERANCIA ENTERAL**

Nasuf AWA et al (2018)

Nutrición enteral completa
+precoz = ↓ **2.58 días**

Romero S et al (2022)

-Tiempo para nutrición enteral
completa, alcanzar **peso al
nacimiento** y ser dado de **alta**



SEGURIDAD

Nasuf AWA et al (2018)

No efectos adversos
(*datos insuficientes y descriptivos)

1. INTRODUCCIÓN: MARCO TEÓRICO



↑ COLONIZACIÓN POR BACTERIAS BENEFICIOSAS

Sohn K et al (2016)

↓ *Staphylococcus* a las 96 h
(17% vs 73% en grupo placebo)

Cortez RV et al (2021)

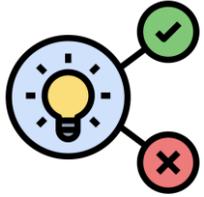
↑ *Bifidobacterium* y
Bacteroides



Por estímulo local del **tejido linfoide** y alteración de la **microbiota oral** → **colonización gastrointestinal**

Leche materna tiene una microbiota específica con **efecto probiótico**,
que es **diferente en** madres de **prematuros**
y que **se modifica tras pasteurización** en el caso de leche donada

2. HIPÓTESIS. OBJETIVOS



HIPÓTESIS

La **microbiota oral y fecal** de los recién nacido **pretérmino y/o de muy bajo peso** se modifica con la administración de **calostro orofaríngeo** en las **primeras horas de vida**, y es diferente según si este procede de su propia madre o de banco de leche (LMD)



OBJETIVOS

Principal

Describir los **cambios** que se producen **en la microbiota oral y fecal** de recién nacidos prematuros y/o de muy bajo peso con la administración precoz de calostro orofaríngeo, diferenciando si procede **de su propia madre o de banco de leche**

Secundarios

- 1) Analizar marcadores inmunológicos, con especial interés en la **IgA**
- 2) Valorar parámetros clínicos, sobre todo de **tolerancia enteral**
- 3) Evaluar la **seguridad** del procedimiento de forma precisa

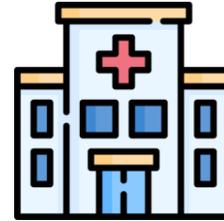
3. METODOLOGÍA: DISEÑO, LUGAR, TIEMPO DE EJECUCIÓN



Estudio analítico experimental
aleatorizado tipo
ensayo clínico doble ciego

Reclutamiento consecutivo,
**aleatorización 1:1 a grupo intervención
(calostro) y grupo control (placebo)**

Recién nacidos gemelares
aleatorizados en mismo grupo



Multicéntrico

Murcia (España)

Unidades de Neonatología:

- Hospital Virgen de la Arrixaca
- Hospital Santa Lucía



Reclutamiento desde
1 septiembre de 2024 hasta
31 de agosto de 2025

3. METODOLOGÍA: SUJETOS, TAMAÑO MUESTRAL



YES

CRITERIO DE INCLUSIÓN

Edad gestacional inferior o igual a **32 semanas** y/o peso al nacimiento menor o igual a **1500 gramos**



NO

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Condición letal
- Inestabilidad hemodinámica
- Malformación gastrointestinal grave
- Rechazo de calostro donado sin disponibilidad de calostro propio
- Transfusión sanguínea previa
- Infección materna por VIH, VHB, VHC y/o CMV



TAMAÑO MUESTRAL

Objetivo mínimo **40 pacientes**

3. METODOLOGÍA: PROCEDIMIENTO



0.2 ml (0.1 ml por mejilla) cada 3 horas, iniciado en las **primeras 12 horas de vida**, durante **5 días**

Independiente del inicio de nutrición enteral trófica

Rechazado uso de probióticos

CALOSTRO

Primeros 5 días post-parto

Se prioriza calostro fresco de su madre. Si no disponible → Se ofrece LMD (consentimiento)

PLACEBO

Agua para inyección

Cegamiento con jeringuillas cubiertas por aluminio



En todos: Hoja informativa + **Consentimiento informado por escrito**

3. METODOLOGÍA: VARIABLES

VARIABLES EXPLICATIVAS



Variables demográficas

- Edad materna
- Multípara/primípara
- Diabetes pre/gestacional
- HTA/preeclampsia
- ATB anteparto (>4 h)
- Corioamnionitis
- RPM prolongada (>18 h)
- Maduración pulmonar (parcial o completa)
- Tipo de parto
- Edad gestacional
- Peso al nacimiento
- Género
- Crecimiento retardado (CIR)
- Apgar minuto 1
- Apgar minuto 5

VARIABLES DE RESULTADO



Variables de microbiota oral e intestinal

- Índice de alfa-diversidad
- Índice de beta-diversidad
- Abundancia de cada especie



Variables nutricionales

- Horas de inicio de nutrición enteral
- Días para alcanzar nutrición enteral completa
- Días de nutrición parenteral
- Tiempo para recuperar peso al nacimiento
- Ganancia ponderal hasta el alta



Variables de seguridad del procedimiento

- Náuseas/vómitos
- Sospecha de aspiración/neumonía aspirativa
- Desaturación/bradicardia
- Incremento de necesidades de O2



Variables de morbi-mortalidad

- Enterocolitis necrotizante
- Otra cirugía digestiva
- Sepsis
- Días de antibioterapia
- Días de ventilación no invasiva
- Días de ventilación invasiva
- Neumonía asociada a ventilación
- Displasia broncopulmonar
- Hemorragia intraventricular (grado)
- Retinopatía de la prematuridad
- Días de hospitalización
- Fallecimiento antes del alta



Variables de inmunidad

- Inmunoglobulinas A, M y G

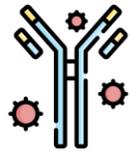
3. METODOLOGÍA: RECOGIDA DE VARIABLES



MICROBIOTA

3 muestras de **saliva y heces**

- Primeras 12 horas de vida, antes de 1ª dosis
- 5º-7º día de vida, tras finalizar
- 2 semanas de vida



INMUNIDAD

IgA, IgM e IgG en analíticas rutinarias

- Al nacimiento, antes de 1ª dosis
- 2 semanas de vida
- 4 semanas de vida



CLÍNICAS

Revisión de **historias clínicas electrónicas**



SEGURIDAD

Checklist de constantes vitales y tolerancia digestiva

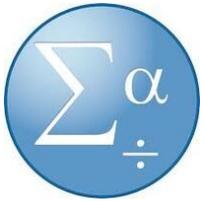
3. METODOLOGÍA: ANÁLISIS DE DATOS



ANÁLISIS POR PROTOCOLO → Grupo intervención (calostro) vs Grupo control (placebo)



Grupo calostro propio vs
Grupo calostro de banco de leche



IBM SPSS Statistics® (versión 29)

Significación estadística = **p valor <0.05**

3. METODOLOGÍA: DIFICULTADES Y LIMITACIONES

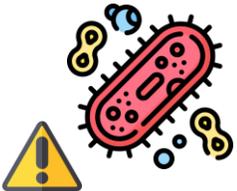


DIFICULTADES

Coordinación para inicio precoz (primeras 12 horas de vida)

→ **Evitar colonización por bacterias nosocomiales**

- Matronas: Instrucción en extracción manual de calostro y potenciales beneficios
- Auxiliares de enfermería: Preparación y distribución de jeringuillas
- Enfermeros: Monitorización y registro de posibles efectos adversos
- Neonatólogos: Información de progenitores y atención a pauta de administración y recogida de muestras



LIMITACIONES

Influencia en la microbiota de múltiples factores:

- *De la gestación (p.ej. diabetes materna)
- *Del parto (p.ej. vía vaginal/cesárea, amniorrexis prolongada, profilaxis antibiótica)
- *Comorbilidades de la prematuridad (p.ej. inmadurez intestinal, exposición a gérmenes nosocomiales en las UCIN)

→ **Análisis de potenciales factores de confusión** y ajuste de resultados

→ **Evitar terapias innecesarias:** uso no justificado de antibióticos, probióticos

4. PLAN DE TRABAJO

Actividades/Tareas	Participantes	2024				2025		2026
		1-5	6	7-8	9-12	1-9	10-12	1-4
Búsqueda bibliográfica y elaboración del proyecto	PCG	X						
Presentación al CEIm	PCG		X					
Difusión en la Unidad Neonatal	PCG, JAA, JLC			X				
Inclusión de casos y controles	PCG, JAA, JLC				X	X		
Análisis microbiológico de muestras	GLG				X	X		
Introducción de datos. CRD	PCG, JAA, JLC				X	X		
Análisis e interpretación de los resultados	PCG, JAA, JLC						X	
Elaboración de conclusiones y preparación de publicación	PCG, JAA, JLC							X

*PCG: Dra. Paula Cerdá Guilabert (investigadora principal, MIR de Pediatría HCUVA); JAA: Dr. Juan José Agüera Arenas (jefe de sección de Neonatología HCUVA); JLC: Dr. José Luis Leante Castellanos (jefe de sección de Neonatología HUSL); GLG: Ginés Luengo Gil (coordinador de investigación HUSL)

5. ASPECTOS ÉTICOS



Guiado por Declaración de Helsinki



Evaluado y aprobado por el CEIC



Riesgos y beneficios

Mínimo riesgo (no efectos adversos reportado) y elevado potencial beneficio



Equidad y justicia

Criterios de selección basados en fundamentos científicos
Información clara a los progenitores o tutores legales, con un lenguaje comprensible y adaptado, en el idioma que entiendan, con ayuda de un intérprete en caso necesario



Confidencialidad y privacidad

Seudonimización de los datos desde el momento de inclusión y aleatorización



Consentimiento informado

Por escrito, firmado por los progenitores o tutores legales de todos los participantes
Consentimiento para recibir leche donada procedente de banco



Divulgación de resultados

Comunicaciones en congresos científicos y publicación en revistas biomédicas

6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS



Aumentar la evidencia científica respecto a los beneficios del calostro orofaríngeo en grandes prematuros, en cuanto a la **colonización intestinal por bacterias protectoras**, que a su vez **favorecen la respuesta inmune y la tolerancia enteral**



Establecer una pauta estandarizada de administración, entendido como **inmunoterapia**, en las Unidades de Neonatología de los **hospitales participantes**

7. PRESUPUESTO

Partida de RRHH	Cuantía (€)
Propios de la unidad	0
Partida de Bienes y Servicios	Cuantía (€)
Material para el análisis microbiológico de las muestras de saliva y heces	6000
Partida de Viajes y Dietas	Cuantía (€)
Congresos y gastos de publicación	2000
TOTAL	8000



25€ por cada muestra de saliva y por cada muestra de heces, con tamaño muestral 40 pacientes



“Beca SENEQ José Quero a Proyectos de Investigación” (3000 €)

“Beca de investigación Invest-AEP” (resto del presupuesto)

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, Reyes-Muñoz E, Muñoz-Ortíz EG, Carrera-Muiños S, et al. Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Premature Newborns ≤ 32 Weeks of Gestation on the Immune Response and Neonatal Morbidity: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Front Pediatr.* 2022 Jul 8;10:891491
- (2) García-Lara NR, García-Algar O, Pallás-Alonso CR. Sobre bancos de leche humana y lactancia materna. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(5):247-249
- (3) Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, Choi JH. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics.* 2015 Feb;135(2):e357-66
- (4) Martín Álvarez E, Jiménez Cabanillas MV, Peña Caballero M, Serrano López L, Kajarabille N, Díaz Castro J et al. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A. *Nutr. Hosp.* 2016 Abr;33(2):232-238
- (5) Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 7;9(9):CD011921
- (6) Sohn K, Kalanetra K, Mills D et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol.* 2016;36:106-111
- (7) Cortez RV, Fernandes A, Sparvoli LG, Padilha M, Feferbaum R, Neto CM, et al. Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Newborns' Oral Microbiome. *Nutrients.* 2021 Nov 24;13(12):4224
- (8) Arishi RA, Lai CT, Geddes DT, Stinson LF. Impact of breastfeeding and other early-life factors on the development of the oral microbiome. *Front Microbiol.* 2023 Sep 7;14:1236601
- (9) Beghetti I, Barone M, De Fazio L, Laderchi E, Biagi E, Turrone S, et al. A Pilot Study on Donor Human Milk Microbiota: A Comparison with Preterm Human Milk Microbiota and the Effect of Pasteurization. *Nutrients.* 2022 Jun 15;14(12):2483
- (10) Wang N, Zhang J, Yu Z, Yan X, Zhang L, Peng H, et al. Oropharyngeal administration of colostrum targeting gut microbiota and metabolites in very preterm infants: protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2023 Oct 16;23(1):508
- (11) Xu W, Judge MP, Maas K, Hussain N, McGrath JM, Henderson WA, et al. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018 May;47(3):451-463

Muchas gracias por la atención