

Seguridad y calidad de la leche humana en el ámbito clínico asistencial

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), es uno de los Organismos Intermedios del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), y como tal es responsable del seguimiento y control de los fondos que provienen de la Unión Europea, de dar a conocer y exigir a los beneficiarios el cumplimiento de la normativa de aplicación en materia de cofinanciación, así como de la difusión y publicidad del empleo de los mismos frente al público en general.

Atendiendo a estas responsabilidades, el ISCIII presenta como buena práctica de actuaciones cofinanciadas por FEDER en el período 2007-2013, los proyectos de investigación titulados *“Seguridad y calidad de la leche humana en el ámbito clínico asistencial. Estudio comparativo de las recomendaciones internacionales sobre su procesamiento en un servicio de neonatología”* (PI09/0040), y *“Estudio comparativo de la pasteurización HTST frente a la Holder en un Banco de Leche Humana: parámetros microbiológicos, nutricionales, bioquímicos e inmunológicos”*. (PI12/02128).

Estos proyectos se han cofinanciado con 152.714,92 euros en términos de gasto del Programa Operativo P.O. Regional Comunidad de Madrid, lo que con una tasa de retorno de un 50%, y supondrá una ayuda total de 76.357,46 euros.



Identificación de los proyectos de investigación presentados como buena práctica de actuaciones cofinanciadas

Los proyectos de investigación presentados forman parte de una línea de investigación desarrollada por el grupo en Salud Materno Infantil y Diagnóstico Prenatal, integrado por profesionales del Hospital Universitario 12 de Octubre y liderados por la Dra. Carmen Rosa Pallás Alonso, y que se centra en el estudio de la seguridad y calidad de la leche humana en aspectos concretos como la extracción, el procesamiento y el almacenamiento de la leche donada.

Esta línea de investigación es una de las áreas prioritarias del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario 12 de Octubre, de Madrid. Su financiación se gestiona a través de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital, que se configura como entidad beneficiaria de ambos Proyectos y de la Red Temática de Investigación Cooperativa de la que forma parte el grupo, a partir de las diferentes convocatorias de ayudas del ISCIII. En concreto, los proyectos que se presentan como buena práctica de actuaciones cofinanciadas con FEDER han sido financiados a través de los procesos de convocatoria descritos las siguientes Resoluciones:

- Resolución de 20 de marzo de 2009, conjunta de la Secretaría de Estado de Investigación y del Instituto de Salud Carlos III, por la que se publica la convocatoria correspondiente al año 2009 de concesión de ayudas de la Acción Estratégica en Salud, en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011. (BOE de 24 de marzo de 2009).

PI09/0040, titulado “Seguridad y calidad de la leche humana en el ámbito clínico asistencial. Estudio comparativo de las recomendaciones internacionales sobre su procesamiento en un servicio de neonatología”.

- Resolución de 8 de febrero de 2012, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se aprueba la convocatoria de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011. (BOE de 2 de marzo de 2012).

PI12/02128, titulado “Estudio comparativo de la pasteurización HTST frente a la Holder en un Banco de Leche Humana: parámetros microbiológicos, nutricionales, bioquímicos e inmunológicos”.

Como se indica más arriba, el grupo de investigación forma parte de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Materno-infantil y Desarrollo (Red SAMID), también financiada por el ISCIII (Resolución de 12 de marzo de 2008, del Instituto de Salud «Carlos III», por la que se publica la convocatoria correspondiente al año 2008 de concesión de ayudas de la Acción Estratégica en Salud, en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, identificada con expediente RD08/0072/0039); si bien las actividades y trabajos de esta red de investigación cumplen también los criterios para la identificación de buenas prácticas de actuaciones cofinanciadas, se aclara que no son objeto de este Informe.

Descripción de los Proyectos.

En este contexto se desarrollan los proyectos de investigación presentados como buena práctica de actuaciones cofinanciadas:

Hospital Universitario 12 de Octubre y Banco de Leche Materna Aladina-MGU

En primer lugar, es preciso señalar que estos proyectos de investigación se llevan a cabo en el Hospital Universitario 12 de Octubre, que es uno de los grandes hospitales de Madrid y además uno de los centros sanitarios de mayor prestigio nacional e internacional gracias a su equipamiento tecnológico, instalaciones y, sobre todo, al trabajo desarrollado por sus más de 6.000 profesionales. Este reconocimiento se proyecta no sólo en su faceta asistencial, sino también en la docente e investigadora.



En el Servicio de Neonatología de este centro se encuentra el Banco Regional de Leche Materna Aladina-MGU, que gracias a la inmensa generosidad de las mujeres donantes de leche, promueve y apoya la lactancia materna, siendo su objetivo que todos los recién nacidos enfermos o prematuros de la Comunidad de Madrid que precisen leche puedan recibirla, independientemente del Hospital en el que estén ingresados.

Los proyectos se plantean con el objetivo general de disponer de conocimiento que avale las recomendaciones en relación con el procesamiento de leche humana, tras la identificación de puntos críticos -desde la selección de los donantes hasta la administración de leche-, para el desarrollo de guías de trabajo comunes y basadas en el conocimiento científico, que permitan fijar además estándares de calidad en los bancos de leche.

Y en concreto:

PI09/0040, se enuncia en el planteamiento del proyecto con el siguiente objetivo: *Estimar la seguridad toxicológica y bacteriológica, y la calidad nutricional e inmunológica de la leche humana donada en función de distintos procedimientos de selección de donante y de extracción de la leche, de los tiempos de congelación y de administración de la leche, y de características de la leche y de la donante.*

PI12/02128, tiene el siguiente objetivo concreto: *Comparar el efecto del tratamiento HTST en la seguridad y calidad de la leche humana frente al método tradicional, la pasteurización Holder, en condiciones de volumen y tecnología que se adecúan a los requerimientos reales de un banco de leche humana donada. Con base a los resultados obtenidos y con el fin de mejorar la nutrición y calidad de vida de los recién nacidos en*

una unidad neonatal, se elaborarán recomendaciones para el manejo más adecuado de la leche humana en un banco de leche y se planteará la transferencia de los resultados a la práctica clínica y la posibilidad de la estandarización industrial del proceso de pasteurización de la leche humana donada.



Consideración de esta actuación como buena práctica de actuaciones cofinanciadas.

La actuación presentada cumple con los criterios para la identificación y selección de buenas prácticas de actuaciones cofinanciadas, acordados en el seno de la red GERIP de responsables de información y publicidad, atendiendo a lo siguiente:

Elevada difusión entre los beneficiarios, beneficiarios potenciales y el público en general

En primer término, señalar que las Resoluciones de convocatoria de proyectos de investigación se publican en el BOE, por lo que se garantiza la difusión de las líneas de ayudas para la investigación del ISCIII. En dichas convocatorias se recogen las obligaciones en materia de publicidad de la cofinanciación FEDER.

En lo que se refiere a la difusión de las actividades desarrolladas en el marco de estos proyectos, indicar que el grupo de investigación ha llevado a cabo numerosas publicaciones científicas, editoriales, poster y comunicaciones a congresos con los resultados de esta línea de investigación. Ejemplo de estas publicaciones científicas son: *A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs*. Anal Bioanal Chem. 2010. Q1 ; *Simultaneous analysis of frequently used licit and illicit psychoactive drugs in breast milk by liquid chromatography tandem mass spectrometry*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011.; *Heating-induced bacteriological and biochemical*

modifications in human donor milk after Holder pasteurization. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2011; Effect of freezing time on macronutrients and energy content of breast milk. Breastfeeding Medicine. 2011; Correlation between dornic acidity and bacterial growth in donor milk. Breastfeeding Medicine. 2012; Validation of a screening questionnaire for a human milk bank to determine the presence of illegal drugs, nicotine, and caffeine. J Pediatr. 2014; Donor milk volume and characteristics of donors and their children. Early Hum Dev. 2014; y Type of Homogenization and Fat Loss during Continuous Infusion of Human Milk. J Hum Lact. 2014.

Además, el grupo de investigación forma parte de la Asociación Española de Bancos de Leche y de la Asociación Europea de Bancos de Leche y se participa activamente en las actividades docentes y científicas de dichas asociaciones. El conocimiento generado hasta ahora en relación con el procesamiento de la leche de madre se va a incorporar en las guías de práctica clínica sobre el procesamiento de leche de madre que se están elaborando por parte de la Asociación Española de Bancos de Leche.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que no se ha realizado todavía ninguna comunicación específica en relación con el pasteurizador HTST, dado que se encuentra en proceso de patente, como se explica más adelante.

En la actividades que realiza el grupo de investigación para la difusión de los resultados de estos proyectos se efectúa la correspondiente publicidad de la cofinanciación FEDER, incluyendo imagen institucional del órgano concedente (Instituto de Salud Carlos III) y de la entidad cofinanciadora (FEDER), con la referencia “Unión Europea”, haciendo mención expresa de que la ayuda ha sido cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, e indicando el lema “Una manera de hacer Europa”, en cumplimiento de la normativa comunitaria en materia de comunicación y publicidad de FEDER.



Del mismo modo, el centro beneficiario de las ayudas cofinanciadas dispone de carteles colocados en lugares de acceso público donde se publicita conforme a la normativa que su actividad es cofinanciada por FEDER, e igualmente se realiza esta publicidad en los laboratorios donde se llevan a cabo las actividades de investigación. Además, en el material inventariable adquirido en el desarrollo de estos proyectos se ha identificado como equipamiento científico cofinanciado por FEDER, con el etiquetado correspondiente que reúne los requisitos previstos en la normativa sobre esta materia.



Incorporación de elementos innovadores

Con respecto a la incorporación de elementos innovadores en la actividad cofinanciada, destacar que para la realización de estos proyectos se utilizan equipos para la pasteurización de la leche materna, cuyo funcionamiento a continuación se describe:

La pasteurización Holder es un tratamiento térmico que consiste en calentar la leche a 62'5°C durante 30 minutos y persigue la destrucción de todos los microorganismos patógenos no esporulados y las partículas virales que pudieran estar presentes en la misma. Sin embargo, este tratamiento térmico altera la composición, concentración y actividad de diversos componentes bioactivos de la leche humana. Esta alteración de la calidad nutricional e inmunológica de la leche donada es un tema de especial preocupación, ya que muchos de estos componentes son los principales responsables de los beneficios que se atribuyen a la leche humana.

En la industria láctea se emplea desde hace muchos años un tratamiento de pasteurización basado en un calentamiento a alta temperatura durante un tiempo corto (72°C durante 15 segundos), seguido de un rápido enfriamiento a 10°C. Este tipo de pasteurización se denomina HTST (High Temperature, Short time), y se ha sugerido la conveniencia de aplicar la pasteurización HTST en los bancos de leche para mantener la calidad nutritiva e inmunológica de la leche humana, aunque hasta la fecha no existe ningún precedente. Se ha demostrado que la pasteurización HTST es efectiva para destruir microorganismos patógenos que se pueden encontrar en la leche materna y virus como el HIV, hepatitis B y C y CMV. Además, se ha comprobado que tras un calentamiento rápido la leche humana se puede mantener a temperatura ambiente durante más de 8 horas sin comprometer su seguridad.

Con estos proyectos plantean la importancia de determinar si la pasteurización HTST permite aumentar el tiempo de conservación (bien a temperatura ambiente, en refrigeración o congelación) de la leche donada pasteurizada para facilitar la distribución y administración de esta leche haciendo especial hincapié en la presencia y el potencial toxigénico de *Bacillus cereus*. Este microorganismo se encuentra con relativa frecuencia en leche, está adaptado al ser humano como hospedador y, por su termorresistencia, sobrevive al tratamiento de pasteurización. Para el control y comprobación del tratamiento de pasteurización HTST es de gran utilidad validar ensayos indirectos basados en la cinética de inactivación térmica de enzimas endógenas presentes en la leche humana.

Señalar además que la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre, beneficiaria de estos proyectos de investigación, junto al resto de socios que participan, han acordado la firma de un acuerdo de cotitularidad para la solicitud de derechos de propiedad industrial derivados del desarrollo del pasteurizador que se emplea en estos proyectos, que además contempla las condiciones de explotación del aparato. Para garantizar la protección legal del equipo se ha procedido en primera instancia a una búsqueda exhaustiva del estado de la técnica previo al objeto de la invención con el propósito de conocer las posibilidades de registro del equipo, al tiempo que se está en trámite de solicitud de un Informe Tecnológico de Patentes a la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) a tal efecto. El objetivo, es proteger este aparato bajo la modalidad de derecho de propiedad industrial (patente/modelo) nacional ante la OEPM en cotitularidad con el resto de los socios del proyecto. Una vez concedida la patente/modelo en España, se estudiaría la posibilidad de extender la patente en el plazo de 12 meses que marca la ley, a nivel internacional ya que se han detectado países, donde la aplicación del dispositivo resultaría innovador, con respecto a otros métodos convencionales que se vienen empleando hasta el momento.





Adecuación de los resultados obtenidos a los objetivos establecidos

Por una parte, indicar que estos proyectos se han financiado en el marco de la Acción Estratégica de Salud, que tiene como objetivo generar conocimiento para preservar la salud y el bienestar de la ciudadanía, así como para el desarrollo de los aspectos preventivos, diagnósticos, curativos, rehabilitadores y paliativos de la enfermedad, reforzando e incrementando para ello la competitividad y capacidad de I+D+I del Sistema Nacional de Salud (SNS) y de las empresas relacionadas con el sector. Por ello podemos decir que con la actuación del ISCIII concediendo ayudas para el desarrollo de estos proyectos se ha alcanzado el resultado pretendido.

Por otro lado, en lo que se refiere a la materialización de las investigaciones planteadas, los resultados obtenidos se han adecuados a los objetivos marcados inicialmente en estos proyectos, tal y como se ha reflejado en sendas publicaciones científicas.

En concreto, los objetivos alcanzados del PI09/0040, han sido:

1. En primer lugar, se desarrollaron y validaron las técnicas de cromatografía líquida acoplada en tándem a un sistema de espectrofotometría de masas para la determinación de 18 tóxicos en leche humana.
2. Se estudiaron las circunstancias que favorecían la extracción de leche, se encontró que la extracción que se realizaba inmediatamente después

de tener al niño en contacto piel con piel era la que significativamente obtenía más volumen de leche. Por otro lado se identificó que las donantes que trabajaban fuera de casa donaban durante más tiempo que las que no trabajaban.

3. Con respecto al estudio de la calidad de la leche donada se estableció una relación entre la acidez Dornic y el recuento de colonias en la leche donada.

4. Prepasteurización. A los 90 días de congelación se objetivó una disminución relativa estadísticamente significativa de la concentración de grasa, del nitrógeno total, de la lactosa y del contenido calórico. Tanto para la grasa como el contenido calórico la disminución relativa de la concentración aumentó conforme lo hizo el tiempo de congelación. Se concluyó que la congelación supone una pérdida importante de grasa y calorías que aumenta paralela al tiempo de congelación por lo que se sugiere acortar los tiempos de congelación.

5. Postpasteurización. Se ha encontrado también una reducción del contenido de grasa y del contenido calórico. La congelación tras la pasteurización produce de nuevo cambios en los macronutrientes, siendo el más significativo en la grasa que se reduce en un 3% a los 120 días de conservación. Por otro lado, se han evaluado también los cambios que sufre el calostro y la leche madura. Todas las inmunoglobulinas se reducen tras el tratamiento por calor tanto leche madura como en calostro. Se estudió la variación de la grasa, proteínas, lactosa y calorías de la leche descongelada sometida a tres formas diferentes de homogenización cuando se administra en bomba de infusión.

Complementario al estudio anterior, se ha desarrollado el PI12/02128, cuyo objetivo principal es comparar el efecto sobre los determinantes de calidad y seguridad en leche humana del tratamiento HTST frente al método tradicional, la pasteurización Holder, utilizando las condiciones de volumen y tecnología adecuadas a los requerimientos reales de un banco de leche humana donada.

Como objetivos específicos se han planteado los siguientes, que se encuentran en fase de desarrollo, estimando que se pueden cumplir todos en el tiempo determinado para el proyecto.

1. Diseño y desarrollo de un equipo de pasteurización HTST adaptado a las necesidades reales de un banco de leche. Instalación y puesta a punto en el ámbito hospitalario. Comparar la eficiencia de ambos métodos de pasteurización

2. Comprobar la eficacia del tratamiento térmico HTST en la destrucción de microorganismos patógenos y CMV.

3. Estudio de la vida útil de la leche donada pasteurizada por el tratamiento HTST a diferentes condiciones de almacenamiento (refrigeración, congelación y temperatura ambiente).

4. Determinar los parámetros de eficacia del tratamiento térmico y de sobrecalentamiento así como el efecto de las diferentes pasteurizaciones en enzimas de interés nutritivo para el recién nacido .
5. Comparar la composición y biodisponibilidad de macronutrientes y vitaminas de la leche humana en función del tipo de pasteurización a que es sometida.
6. Determinar la concentración de glicotoxinas y lipotoxinas en la leche sometida a pasteurización Holder y HTST.
7. Estudiar la alteración de varios parámetros bioquímicos (lipasa estimulada por las sales biliares, lisina), inmunológicos (inmunoglobulinas, citoquinas, factores de crecimiento) y hormonales (leptina, ghrelina y adiponectina) como consecuencia de la pasteurización Holder y HTST.
8. Estudio de diversos compuestos antioxidante de la leche (como lactoferrina, glutatión, catalasa, superóxido disputada, entre otros) y su grado de alteración tras el tratamiento térmico con pasteurización Holder y HTST.
9. Estudiar la presencia y concentración de drogas de abuso antes y después de la pasteurización HTST.



Contribución a la resolución de un problema o debilidad regional

Existen pruebas suficientes que demuestran que la alimentación con leche materna, comparada con la leche de fórmula, posee importantes ventajas para los neonatos prematuros o de muy bajo peso al nacer, siendo el alimento idóneo hasta los 6 meses de vida para todo recién nacido, ya que aporta importantes e innumerables ventajas.

Desafortunadamente, no siempre se dispone de la leche de la propia madre o, en otras ocasiones, la cantidad producida no es suficiente para cubrir las necesidades del recién nacido. En estos casos, la leche humana donada es la mejor alternativa no sólo como estrategia nutricional, sino también terapéutica, como recomiendan los máximos organismos internacionales dedicados a la salud de la población infantil como la OMS UNICEF, así como importantes sociedades científicas.

Cuando se ha comparado la evolución de los niños alimentados con leche humana donada o de fórmula se ha visto que la primera también protege frente a enfermedades e infecciones graves que se pueden producir en el periodo neonatal. También se han demostrado beneficios a largo plazo, como un mejor desarrollo psicomotor o menor riesgo cardiovascular. Por tanto, actualmente se dispone de pruebas científicas de excelente calidad sobre los beneficios de la leche donada y así la recomendación actual de las sociedades científicas es que cuando no se dispone de leche de propia madre para los niños muy prematuros, se utilice leche donada.



Por otra parte, señalar que la recogida, almacenamiento, procesamiento y distribución de la leche humana donada se realiza en los bancos de leche humana.

El cuidado de la salud se desarrolla desde dos perspectivas diferentes: la salud pública y el cuidado médico como tal. Los bancos de leche donada funcionan de ambas maneras: la leche humana donada es una estrategia nutricional y terapéutica para los niños gravemente enfermos y de esta forma se comporta como un instrumento de la atención médica como tal, y tiene una función preventiva en morbilidad grave y enfermedades a largo plazo.

Si los bancos de leche humana donada se ven desde una perspectiva de coste-beneficio, en todos los análisis realizados con diferentes modelos, se muestran altamente rentables. En resumen, por cada euro invertido en leche humana donada, la unidad neonatal se ahorra entre 6 y 19 euros.

No obstante, en España no ha habido iniciativas para la apertura de bancos de leche humana donada hasta muy recientemente. En diciembre de 2007 se puso en marcha el banco de leche humana donada del Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Es el segundo banco de leche en funcionamiento en España después del banco de leche de las Islas Baleares y es el primero integrado en una

unidad neonatal, y la experiencia de los primeros años de funcionamiento ha sido muy positiva.



Tras haberse mantenido contactos con diferentes redes de bancos del mundo se confirma el escaso grado de acuerdo entre los diferentes bancos en los procedimientos para el procesamiento de la leche humana donada y la poca evidencia disponible que pueda avalar la elección de uno u otro procedimiento. Sólo existe acuerdo en el procedimiento de pasteurización de la leche y ni siquiera este se aplica de forma universal.

Uno de los aspectos más críticos a tener en cuenta en el manejo de la leche humana es que se trata de un fluido que no es estéril y, por lo tanto, puede ser un vehículo de transmisión de bacterias comensales y patógenas y de virus.

Con este planteamiento, se explica que los proyectos desarrollados contribuyen a la resolución de la problemática enunciada.

Alto grado de cobertura sobre la población a la que va dirigido

Los resultados de estos proyectos, como se puede ver, tienen un alto grado de cobertura, teniendo en cuenta que el objetivo que se pretende es incorporarlos en las todas las guías de práctica clínica sobre el procesamiento de leche materna y generar estándares de calidad para los bancos de leche donada.

De esta forma, se trata de garantizar que el producto que se suministre en todos los bancos de leche haya sido procesado en las mejores condiciones, según determinen estas investigaciones, y que la cobertura sea la máxima posible para aquella población que lo requiera, como se ha indicado anteriormente.



Consideración de los criterios horizontales de igualdad de oportunidades

Con respecto a la *consideración de los criterios horizontales de igualdad de oportunidades*, señalar que las convocatorias públicas de ámbito nacional, promovidas por el ISCIII, en las que participa los investigadores que han llevado a cabo estos proyectos, se realizan en concurrencia competitiva, por lo que todos los investigadores en igualdad de oportunidades.

Sinergias con otras políticas o instrumentos de intervención pública

La actividad del grupo de investigación que desarrolla estos proyectos de investigación, está alineada con las actividades de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Materno Infantil y Desarrollo antes mencionada, y se incardina en la planificación estratégica del Instituto de Salud Carlos III.