



**SUBPROGRAMA RETICS
MEMORIA CIENTÍFICA ANUAL GRUPOS**

Convocatoria de la Acción Estratégica en Salud
del Instituto de Salud Carlos III. Línea de
Articulación del Sistema.

Subdirección General de Redes y Centros de
Investigación Cooperativa

MEMORIA CIENTÍFICA ANUAL GRUPOS

NUMERO DE EXPEDIENTE

RD08 0 0 7 2 / 0 0 1 8

Nombre Red: **Red de Salud Materno-Infantil y del Desarrollo. RED SAMID**

Nombre coordinador de la Red: **Adolfo Valls i Soler**

Nombre del Investigador Principal: **Fernando Cabañas Gonzalez**

Centro del Investigador Principal: **Hospital La Paz / Fundación para la Investigación Biomédica H.La Paz**

Financiación anual del grupo: **35962,90 € (overhead 20% incluido)**

1. Área científica de la RETIC a la que está adscrito.

1. Área Estratégica 1. Prematuridad:

1.1 Impacto de las técnicas de reproducción asistida en la salud del recién nacido. Se ha elaborado proyecto de investigación multicéntrico (obtenida financiación a través de la Convocatoria del subprograma de proyectos de investigación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios de Salud- PI 09/90332, (Investigador Principal: Fernando Cabañas) que tiene como objetivo 1) Crear un registro representativo de las gestaciones y niños concebidos por TRA. 2) Realizar un estudio multicéntrico para clarificar los potenciales riesgos asociados a las TRA y a la infertilidad. 3) Establecer las bases para generalizar el seguimiento a nivel nacional. Participan los principales centros de reproducción asistida a nivel nacional: 15 centros y 52 investigadores, con hospitales pertenecientes a la RED SAMID Estudio exploratorio prospectivo multicéntrico de cohortes (TRA versus no intervención). Actualmente se han cumplido los objetivos de los primeros 9 meses del proyecto (Inicio Enero de 2010).

1.2 Técnicas de Monitorización Cerebral dirigidas a la prevención de la lesión cerebral del prematuro. Investigación y Desarrollo:

1.2.1 Investigación y desarrollo de la tecnología necesaria para el análisis espectral de señales biológicas. Para así registrar y almacenar simultáneamente las señales de monitorización estándar (FC, PAI y SpO2) y los datos ópticos obtenidos mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS), Dhb, TOI. Para ello se ha establecido un convenio de colaboración entre el Departamento de Bioingeniería y Biomédica de la Facultad de Telecomunicaciones de la Universidad Politécnica de Madrid (Prof. Enrique Gómez y Prof. Javier Serrano). De esta forma ha sido contratado mediante los recursos obtenidos por nuestro grupo a través de la RETIC SAMID, del Instituto de Salud Carlos III, un ingeniero de telecomunicaciones (Joan Riera Banal) que está siendo fundamental para el desarrollo tecnológico de nuestro grupo y de la RED SAMID. Su trabajo comenzó a principios de Junio y está permitiendo el desarrollo anteriormente mencionado. Se ha realizado un estudio de las variables médicas útiles, estudiando su rango de valores, resolución y variabilidad temporal.

Programa de adquisición de señales biomédicas. Durante este año se ha finalizado la implementación en lenguaje C++ un conjunto de 3 programas para la adquisición de señales biomédicas para los monitores de paciente Philips/Hewlett-Packard/Agilent modelos V24-V26, Monitores de Oximetría cerebral de la marca Hammamatsu y pulsi-oxímetros de Radical. También se ha implementado otro programa mediante Visual C# para la adquisición de señales de monitores Philips Intellivue junto con los monitores de oximetría cerebral de Hammamatsu. optimizando el código para la incorporación de un sistema de monitorización de actividad cerebral desarrollado a partir de un EEG. Ambos conjuntos de programas proporcionan una adquisición sincrónica de todas las señales biomédicas disponibles, estando disponibles en dos ordenadores portátiles, permitiendo la adquisición de datos en dos pacientes a la vez.

Se ha implementado un programa en Matlabs (Mathworks) para el filtrado y adecuación de las señales adquiridas. Se ha empezado a realizar estudios de coherencia (análisis espectral) con los estudios

disponibles en el momento, para comprobar, entender y optimizar las distintas variables implicadas en el análisis de coherencia entre señales de PAI y oxigenación cerebral (TOI y HHbc).

1.2.2 Estudio multicéntrico Europeo: Desarrollo tecnológico de un prototipo de equipo de oximetría cerebral basada en tecnología de espectroscopia cercana al infrarrojo y de resolución espacial, con el objeto de definir valores normativos de saturación cerebral en el recién nacido de extremado bajo peso, con el objeto de prevenir la lesión cerebral. Estudio multicéntrico Europeo en fase inicial (Adelina Pellicer, Investigadora Principal en España). Una vez desarrollado este equipo se comenzará el estudio clínico multicéntrico, en el que participarán al menos 4 centros en España, algunos incluidos en la RED SAMID.

1.2.3 Estudio multicéntrico Europeo del grupo “Neocirculation” cuyo proyecto multicéntrico será presentado en la convocatoria del 7º Programa Marco de la Unión Europea, y cuyo protocolo está actualmente en desarrollo (fecha de entrega del proyecto Noviembre de 2010) y que tiene como objetivos la definición del shock en el periodo neonatal y el estudio de la Dobutamina (eficacia, seguridad, PK y PD). La variable principal de entrada será muy probablemente el flujo en vena cava superior medida por ecocardiografía funcional, como indicador de flujo cerebral. Este estudio responde a la normativa de la EMEA para el estudio de fármacos off label en Pediatría. Partner Hospital Universitario La Paz. En el Comité Directivo de este proyecto están implicados Adelina Pellicer y Fernando Cabañas así como Adolf Valls del Hospital de Cruces de Bilbao, coordinador de la RETIC SAMID,

1.2.4 Estudio aleatorizado y doble ciego con dobutamina versus placebo para el tratamiento del bajo flujo en vena cava superior en recién nacidos de bajo peso: evaluación sistemática de los efectos sobre la hemodinámica cerebral y sistémica

Este ensayo clínico ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad y Política Social. Convocatoria de Investigación Clínica independiente (SAS/2481/2009). Dirección General de Terapias Avanzadas y Transplantes (DGTATX).

Se ha iniciado en Julio de 2010 y el investigador principal es Fernando Cabañas

Los objetivos de este estudio en desarrollo son: conocer la prevalencia del bajo Flujo en vena cava superior (FVCS) en nuestra población de riesgo además de analizar el efecto del tratamiento precoz del bajo FVCS con DB sobre la circulación cerebral y sistémica en el prematuro más vulnerable.

1.2.5 Prevención del síndrome de bajo gasto postoperatorio en recién nacidos del síndrome de bajo gasto postoperatorio en recién nacidos sometidos a cirugía cardiovascular: estudio piloto sobre farmacocinética y farmacodinamia dosis dependiente de dos inodilatadores. EC08/00206 Nº EurodraCT: 2009-01404-28.

Este ensayo ha sido financiado por el FIS. Convocatoria 2008- de Proyectos de Investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano. En este mes se enviará la memoria final

Los objetivos han sido evaluar el efecto de la administración precoz de IND sobre la inestabilidad hemodinámica y secundariamente el SBGP en los recién nacidos sometidos a cirugía cardiovascular Y explorar la farmacocinética y farmacodinamia dosis-dependiente en el periodo neonatal de dos IND, MR y LEVO, administrados intraoperatoriamente (antes de iniciar el bypass cardiopulmonar para la prevención del Síndrome de bajo gasto.

Investigador principal: Adelina Pellicer

1.2.6 Evaluación de la autorregulación cerebral en el recién nacido asfíctico tratado con hipotermia moderada.

Para este estudio multicéntrico de la RED SAMID, se ha solicitado la financiación en la convocatoria del FIS 2010 (PI10/02446).

Estudio multicéntrico de la RED SAMID ; Investigador principal : Eva Valverde. Investigadores Asociados Hospital Universitario La Paz: Fernando Cabañas, M C Bravo, Adelina Pellicer, Paloma López-Ortego, Juan Arnaiz, Joan Riera, Elia Pérez, José Quero.

Investigadores del Hospital La Fé de Valencia: Maximo Vento, Javier Escobar

El objetivo principal es el estudiar la autorregulación cerebral en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-severa durante las diferentes fases de hipotermia moderada; identificar los patrones de perfusión-oxigenación cerebral potencialmente indicativos de mal pronóstico y explorar el comportamiento de biomarcadores.

Además se estudiará la correlación entre los marcadores de estrés oxidativo y la autorregulación cerebral

Después de este estudio piloto se propondrá un estudio más amplio dentro de la RED SAMID

2. Área Estratégica 2. Infección e inflamación:

Actualmente se están desarrollando varios estudios y ensayos clínicos multicéntricos en relación con esta área estratégica

2.1 Estudio SPRING: Estudio observacional para evaluar la incidencia de sibilantes de repetición y eventual ulterior alteración de la función respiratoria durante la primera infancia en niños prematuros (32-35 semanas de gestación) que fueron hospitalizados por infección de VRS durante su primer año de vida. Fernando Cabañas (Investigador Principal Hospital Universitario La Paz).

2.2 Estudio fase IIa, observador-ciego, multinacional, multicéntrico, aleatorizado para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y reactividad de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) adyuvada con diferentes dosis de AS03 de GSK (GSK2584786A) administrada en niños de 6 a 35 meses de edad y comparada con la vacuna QIV sin adyuvante y con Fluarix

Investigador P: Fernando Cabañas.

Inicio ensayo: Septiembre 2010

EUDRACT: 2010-020312-12

2.3 Estudio fase III, doble ciego aleatorizado para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antigripal tetravalente de GSK Biologicals GSK2282512A (FLU-Q-QIV) comparada con la vacuna antigripal trivalente de GSK Biologicals Fluarix, administradas por vía intramuscular a niños de 3 a 17 años; y describir la seguridad e inmunogenicidad de GSK2282512A en niños de 6 a 35 meses.

Investigador P: Fernando Cabañas.

Inicio ensayo: Septiembre 2010

EUDRACT: 2010-021073-36

2.4 Estudio epidemiológico del diagnóstico precoz de la candidiasis en pacientes neonatos pretérminos de muy bajo peso.

Estudio en el que participarán varias unidades neonatales de la RED SAMID, y cuyo objetivo es determinar la exactitud diagnóstica de la Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) y la detección en sangre de los niveles de Beta-D- Glucano en el diagnóstico precoz de la infección invasiva por *Cándida spp*, en recién nacidos de muy bajo peso. Coordinación: Unidad de Epidemiología Neonatal del centro coordinador de la RED SAMID en el Hospital de Cruces.

2.5 Estudio MAB-N007: Ensayo de fase 2b/3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de Pagibaximab inyectable en recién nacidos con peso de nacimiento de muy bajo peso (para la prevención de la septicemia estafilocócica).

Investigador Principal: Jose Quero

Inicio del ensayo: Enero 2010.

Se ha solicitado la inclusión de otro investigador en esta área, Felix Omeñaca, miembro del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz y con gran experiencia clínica e investigadora en el campo de la infección perinatal y vacunas. Actualmente este investigador tiene una línea de investigación consolidada que servirá para incrementar el área en la RETIC:

En esta área, ya consolidada y como investigador principal Félix Omeñaca, se ha seguido investigando sobre la seguridad, reactividad y respuesta inmune de los RN prematuros y a término frente a diversas vacunas. Aceptadas para publicación en Pediatrics (neumococo 10 valente), rotavirus en Lancet Infectious Disease y una publicación en agosto 2010 en Vaccine sobre vacuna gripe A H1N1. Participación en el estudio europeo NEOMERO financiado por la UE (en curso) y pendiente de desarrollo del estudio sobre Citomegalovirus y lactancia materna en niños prematuros, financiado por los fondos de cohesión del SNS.

3. Área Estratégica 3. Factores epigenéticos y ambientales:

- Registro Nacional de Gestantes Trasplantadas y Recién Nacidos: Un Proyecto Piloto.

Se ha elaborado proyecto de investigación multicéntrico (obtenida financiación a través de la Convocatoria del subprograma de proyectos de investigación en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Servicios de Salud, PI09/90217; cuyo Investigador Principal: Maximo Vento, Hospital Universitario La Fé, de la RETIC SAMID, Investigadores colaboradores de este grupo: Fernando

Cabañas y Jesús Pérez-Rodríguez. Título: Registro Nacional de Gestantes Trasplantadas y Recién Nacidos: Un Proyecto Piloto. El objetivo primario es la realización de un estudio piloto prospectivo de tres años de duración que utilizando una base de datos recoja información en 6 hospitales de referencia de la red pública con hospitales pertenecientes a la RETIC SAMID en cuyos Servicios de Obstetricia se controlan estos embarazos y parto de alto riesgo. Se han conseguido los objetivos de los primeros 9 meses de estudio (Inicio Enero de 2010).

- **Impacto de las técnicas de reproducción asistida en la salud del recién nacido (ver área estratégica 1).**

Este proyecto tiene como objetivos secundarios o exploratorios: 1. Conocer la prevalencia de defectos congénitos y anomalías citogenéticas en esta población de recién nacidos; 2. Definir los potenciales riesgos asociados a los procedimientos usados en TRA y tipo de intervención (FIV vs ICSI) y los asociados a los factores determinantes de la infertilidad; 3. Estudiar la asociación entre las TRA y ciertos tipos de cáncer; 4. Planificación y elaboración de un protocolo citogenético en los casos de infertilidad y en los casos de pérdida fetal.

4. Área Estratégica 4. Nutrición y desarrollo:

Estudio longitudinal de niños de muy bajo peso al nacimiento: Determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal. FIS Expediente: PI041631. Actualmente se siguen desarrollando los estudios cuyo IP es el Miguel Sáenz de Pipaón. Actualmente se están recogiendo muestras de ADN de los progenitores incluidos en la cohorte de prematuros y finalizando el seguimiento. Se ha completado el seguimiento hasta los tres años y nos encontramos en fase de completar la base de datos y realizar estudios estadísticos, así como últimas determinaciones de laboratorio y recopilar evaluación psicométrica, densitometría ósea y de encuesta nutricional. Gracias a la RETIC se ha entrado en contacto con el grupo de Luis Moreno de Zaragoza, con aspectos muy positivos en la discusión de resultados. En la actualidad con el grupo del Hospital Gregorio Marañón se está elaborando un PI con el objetivo de evaluar las necesidades proteicas del niño críticamente enfermo.

Los determinantes de la desnutrición postnatal han sido enviados para evaluación y si procediera publicación en la revista Pediatrics. Los resultados de la composición corporal en los tres primeros años de edad, especialmente la adquisición de tejido adiposo será presentada en la academia Europea de Pediatría, datos preeliminares fueron presentados en la Academia Americana de Pediatría este año en Mayo. Los resultados de antropometría y composición corporal forman el cuerpo de una tesis doctoral en fase de redacción final.

El efecto de la desnutrición al alta sobre el neurodesarrollo a los dos años será enviado para su presentación a la academia Americana de Pediatría el año 2011.

El efecto del tránsito intestinal sobre la tolerancia, estudio no financiado que consta de dos fases un estudio de cohortes y una segunda fase con un estudio aleatorizado y controlado ha finalizado en agosto 2010. La primera fase ha sido enviada para su evaluación y si procede publicación en Pediatrics.

Estudio de la repercusión de la restricción de crecimiento intrauterino en las funciones frontales y del hipocampo. Correlación con parámetros volumétricos y de difusión con resonancia magnética.

Para este estudio multicéntrico de la RED SAMID, se ha solicitado la financiación en la convocatoria del FIS 2010 (PI10/02683).

Estudio multicéntrico de la RED SAMID : Investigador principal. Xavier Krauel Vidal. Hospital san Joan de Deu (Barcelona). Investigadores asociados de HULP: Celia Díaz (Neonatología) y Pilar Raya (Neuroradiología). Asesor externo: F Cabañas (HULP), A Valls (H Cruces), C Pallás (12 de Octubre), A García-Alix (Sant Joan de Deu).

El objetivo principal será caracterizar la memoria, atención y las funciones ejecutivas que gobiernan el aprendizaje en niños en edad escolar con antecedentes de restricción de crecimiento intrauterino y examinar la correlación entre el estado funcional neuropsicológico (memoria, atención y funciones ejecutivas) y el desarrollo de las estructuras anatómicas relacionadas con estas funciones, particularmente el hipocampo y los lóbulos frontales.

2 ¿Su grupo alberga una plataforma?, indicar cual.

NO.

3 Actividades de movilidad y formación.

- Período de formación durante 6 meses en el hospital Royal Prince Alfred Hospital de Sídney, Australia. (Junio-Diciembre 2009) de la Dra. Maria del Carmen Bravo Laguna (Contrato post-formación MIR). Entrenamiento en ecocardiografía funcional neonatal bajo la supervisión del Dr Nick Evans (Jefe de Departamento de Neonatología y Profesor Asociado de la Universidad de Sydney). La Dra. Maria del Carmen Bravo Laguna tiene un **contrato post-formación MIR** (FIS 2007) a través de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Paz). El proyecto general tiene por título: "Estudio de la hemodinámica y oxigenación cerebral y sistémica por técnicas no invasivas en el período neonatal". Director del proyecto: Fernando Cabañas y la tutora es la Adelina Pellicer. **Se ha solicitado la inclusión en nuestro grupo de la RED SAMID.**
- II Jornada Científica de la Red: (Barcelona 2010): Se presentaron proyectos concretos en marcha y los solicitados (28-29 Enero 2010)
- Reunión Perinatal de la RED SAMID. Zaragoza 23 de Febrero de 2010. Se discutieron y planificaron los proyectos perinatales de la RED
- Reunión del Comité de Dirección del grupo investigador europeo para el desarrollo del proyecto que será presentado en Noviembre 2010 en el 7 programa marco de la UE (Adelina Pellicer, F Cabañas y A Valls i Soler). Brighton Septiembre de 2009, Hamburgo Octubre 2010.
- Durante el año se han establecido varias multiconferencias con los grupos europeos de los dos consorcios, en relación a la elaboración de los dos proyectos europeos a los que se va aplicar en Octubre y Noviembre de 2010
- Multiconferencias del grupo perinatal de la RETIC

4 Proyectos con otros grupos RETICS

- Impacto de las técnicas de reproducción asistida en la salud del recién nacido. (ver punto 1.1 y 3)
- Registro Nacional de Gestantes Trasplantadas y Recién Nacidos: Un Proyecto Piloto. (Ver punto 3)
- Estudio multicéntrico Europeo: Desarrollo tecnológico de un prototipo de equipo de oximetría cerebral (ver punto 1.2.2)
- Estudio multicéntrico Europeo del grupo "Neocirculation". (Ver punto 1.2.3)
- Estudio SPRING: Estudio observacional para evaluar la incidencia de sibilantes de repetición y eventual ulterior alteración de la función respiratoria durante la primera infancia en niños prematuros (32-35 semanas de gestación) que fueron hospitalizados por infección de VRS durante su primer año de vida. (ver punto 2.1)
- Estudio epidemiológico del diagnóstico precoz de la candidiasis en pacientes neonatos pretérminos de muy bajo peso (Ver punto 2.4).
- Evaluación de la autorregulación cerebral en el recién nacido asfíctico tratado con hipotermia moderada. **(Ver punto 1.2.6)**
- Estudio longitudinal de niños de muy bajo peso al nacimiento: Determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal. (ver punto 4)

5 5 mejores publicaciones del IP en relación con la temática de la RETIC.

- Pellicer A, Bravo MC, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: Impact on neurodevelopment. **Pediatrics 2009; 123 (5):1369-76 PMID: 1940350**
- Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine Versus Epinephrine for Cardiovascular Support in Low Birth Weight Infants: Analysis of Systemic Effects and Neonatal Clinical Outcomes. **Pediatrics 2006; 117 (6):e1213-22 PMID: 16717120**
- A Pellicer, E Valverde, D Elorza, R Madero, F Gaya, J Quero, F Cabañas. Cardiovascular support in low birth weight infants and cerebral hemodynamics: A randomized blinded clinical

trial. *Pediatrics* 2005 ; 115 (6):1501-1512 PMID: 1593021

- A Pellicer, F.Gayá, R. Madero, J. Quero, F.Cabañas. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics* 2002;109:434-440. PMID: 11875138

- A Pellicer, E.Valverde, F.Gayá, J. Quero, F. Cabañas. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. *Pediatric Neurology* 2001;24:103-109 PMID: 11275458

6 Indicar las actividades de transferencia más relevantes relacionadas con la actividad de la RETIC:

- **Editorial** relacionada con uno de los puntos importantes de actividad de la RETIC: Assisted reproduction techniques and health of the newborn. Cabañas F, López-Azorín M, Pellicer A, An Pediatr (Barc) 2009; 70 (4):319-22 PMID: 19282255

- **Editorial: Research in maternal and child health in Spain.** Valls i Soler; Consorcio de la Red de investigación SAMID. An Pediatr (Barc) 2010 April; 72 (4):239-42. Epub 2010 Mar 16. PMID 20236873

- **Diferentes conferencias y mesas redondas, nacionales e internacionales en relación a la temática científica de los investigadores.**

- **Patentes**

Pendiente del desarrollo completo para **Patente de la Tecnología necesaria para el análisis espectral de señales biológicas.** Joan Riera, Adelina Pellicer, Fernando Cabañas, M Carmen Bravo, Enrique Gómez, Javier Serrano.

Otras publicaciones (ver en aplicación telemática anual)

7 Que valor añadido ha tenido la actividad de la RETIC sobre lo que Vds. hubieran hecho como grupo individual si la RETIC no existiera.

La RETIC está permitiendo el desarrollo de estudios multicéntricos y multidisciplinarios fundamentales para el desarrollo de las diferentes áreas de investigación en la que estamos implicados. Actualmente como se describe en la memoria están en marcha varios proyectos multicéntricos que desde nuestro punto de vista tendrán repercusión en el conocimiento y mejora de la salud del recién nacido. Los proyectos europeos de los que nuestro grupo está incluido como líder, actualmente en fase de elaboración, permitirá la inclusión de varios grupos de la RETIC para el reclutamiento de pacientes. Por último el haber podido contratar a un ingeniero de telecomunicaciones, permitirá el desarrollo tecnológico necesario de monitorización para la prevención de la lesión cerebral del prematuro, y tendrá implicación en el desarrollo de los estudios en marcha mencionados.

Fecha: 20/09/2009

Firma Investigador Principal

Dr. Fernando Cabañas González