



## Evaluación anual de RETICS (Convocatoria 2012)

Periodo evaluado ~~septiembre 2013 - septiembre 2014~~

OBJETIVOS Y RESULTADOS DIRECTOS DEL PROGRAMA (un formulario por objetivo)

RETICS

PROGRAMA

Coordinador del Programa

Objetivo nº

**Revise el objetivo.** Enuncie en primer lugar el objetivo y especifique: 1. El/los resultado/s concreto/s que se espera conseguir, 2. Los beneficiarios directos de los resultados, 3. El efecto esperado en los beneficiarios y 4. El indicador cuantitativo o cualitativo (criterios de éxito) por el que se medirá el resultado (max. área visible, arial 11 pt.)

Objetivo:

To study early biochemical, biophysical and brain image biomarkers able to predict the postnatal development of disorders of ND and to identify risk factors of postnatal neurological development of children and evaluate the effectiveness of diagnostic methods on prevention and treatment.

1. Resultados concretos a conseguir:

Biomarcadores predictivos de daño a nivel del sistema nervioso central (SNC):

1.1. En el recién nacido prematuro secundario a patología general del mismo de tipo respiratorio (distres respiratorio idiopático); circulatorio (hiper-y/o-hipotensión; ductus arterioso); infecciosa (sepsis vertical u horizontal); específica del SNC (hemorragia intraperiventricular; meningitis)

1.2. En el recién nacido a término secundarios a la encefalopatía hipóxico-isquémica evolutiva de una asfisia perinatal.

2. Beneficiarios directo de los resultados:

Recién nacidos prematuros especialmente aquellos de una extremada prematuridad (<32 semanas de gestación)

Recién nacidos a término que han sufrido una asfisia intraparto y han evolucionado a una encefalopatía hipóxico isquémica.

3. Efecto esperado en los beneficiarios:

Detección precoz en las primeras fases de sospecha antes de que la patología se establezca en toda su extensión y produzca daño difícilmente reparable. Así, inicio de la terapia anti-infecciosa, protección del SNC (por ejemplo, hipotermia), administración de drogas vasoactivas, rehabilitación.

4. El indicador cuantitativo o cualitativo por el que se medirá en éxito:

4.1. Evolución de biomarcadores específicos de estrés y daño oxidativo al SNC antes y después de la intervención médica.

4.2. Evolución de la monitorización de la oxigenación cerebral mediante estudios seriados de espectroscopia próxima al infrarrojo.

4.3. Estudios seriados de neuroimagen mediante el uso de resonancia magnética, espectroscopia y tractografía.

4.4. Estudios de seguimiento del neurodesarrollo aplicando escalas específicas (Bayley III) a la edad de 12 y 24 meses.

**Nivel de desarrollo del objetivo.** Indique el grado de ejecución de las **actividades clave** (hitos o *milestones*) de los WP correspondientes al objetivo y valore si se han alcanzado los hitos o condiciones necesarias para la consecución del objetivo. (max. área visible, arial 11 pt.).

WORKPACKAGES planteados WP2 Y WP4:

WP 2. NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME [(F Cabañas (IP H La Paz); M Vento (IP H La Fe); C Pallás (IP H 12 Octubre)]

Para su desarrollo, se han marcado 5 objetivos específicos:

1. Analizar cambios en el estado REDOX en la transición fetal neonatal, y el daño oxidativo a membranas de lípidos y membranas de neuronas, y daño oxidativo, y nitrosativo causado a proteínas circulantes y ADN, así como inflamación.
2. Cambios metabólicos debidos a la transición fetal-neonatal, suplementación con oxígeno (hipoxia-hiperoxia), o factores que alteren el estado REDOX (inflamación, infección, nutrición parenteral, ventilación mecánica).
3. Estudiar los factores de riesgo neonatal causantes de daño cerebral y alteración en el neurodesarrollo en relación con: oxigenación cerebral, inestabilidad transitoria cardiocirculatoria y encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).
4. Desarrollar un sistema integral de adquisición de datos (e-system) para validar el desarrollo de algoritmos que se utilizarán como biomarcadores precoces de disfunción cerebral y cardiovascular.
5. Establecer modelos animales de EHI.

Para su consecución se han marcado las siguientes tareas:

\*\*\*\*Grupos 8 (H La Paz) y Grupo 12 (H La Fe):

- Estudio de la hemodinámica cerebral: neuroimagen, macro-y-microcirculación, y oxigenación (Técnicas de Monitorización Cerebral para prevención del daño cerebral en el prematuro).
- Análisis de biomarcadores específicos implicados en el daño al SNC mediante MS/MS QTOF acoplado a UPLC, GC, dirigida (target) o no dirigida (untarget).
- Desarrollo de estrategias para prevenir el daño cerebral en la EHI (Kuligowski J et al Plos ONE 2014; Kuligowski J et al Anal Bioanal Chem 2014).
- Diseño de sistemas electrónicos utilizados como marcadores precoces de daño cerebral y cardiovascular.
- Modelo animal de ratona gestante y sus crías sometidas a estrés hipóxico e hiperóxico con diseño de una cámara ad hoc (Escobar J et al Redox Biol 2013).

\*\*\*\*Grupo 10 [(C Pallás (IP H 12 de Octubre)]:

- Evaluación de los resultados de la implementación del programa NIDCAP (Newborn individualized Developmental Care Assessment Program) como estrategia individualizada de neuroprotección (H.12 de Octubre y H. Valle Hebrón) y su evaluación a los 2 años de edad corregida en cohortes de prematuros.
- Evaluación de los episodios de desaturación en neonatos con relación piel con piel y postura de sus madres en la sala de parto. Estudio aleatorizado y controlado.

WP4. POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIR NEURODEVELOPMENT OUTCOME

\*\*\*\* Grupo 6 [J López-Herce (IP H Gregorio Marañón)]

Para su desarrollo, se han marcado 4 objetivos específicos:

1. Identificar poblaciones y factores de riesgo postnatal de trastornos y/o deterioro relevante del SNC y trastornos neurológicos de la infancia: paro cardíaco, cirugía cardíaca, traumatismo craneal, infarto e intoxicación).

Para conseguir dicho objetivo, se ha definido una tarea. (ver apartado siguiente)

2. Evaluar la utilidad de métodos de detección de factores de riesgo y trastornos neurológicos: (i) métodos de neuroimagen (US, TAC, RMN, PET, NIRS), EEG, marcadores bioquímicos.

Para conseguir dicho objetivo, se han definidos dos tareas. (ver apartado siguiente)

3. Evaluar la eficacia de métodos para la prevención y tratamiento para reducir trastornos neurológicos. Oxigenación: analizar la influencia de la FiO<sub>2</sub> durante la reanimación cardiopulmonar, y tratamiento de las alteraciones hipóxico-isquémicas en el desarrollo y prevención del daño neurológico agudo.

Según lo anterior el desarrollo del objetivo está

En el nivel esperado

**Resultados del objetivo (outputs).** Especifique los resultados directos **ya alcanzados** (identificación de candidato a biomarcador, validación técnica o clínica de biomarcadores, ensayo clínico finalizado, artículo publicado, difusión de resultados,... (max. 2 páginas, arial 11 pt.).

Pág 1/2

RESULTADOS de la ejecución de las tareas del WP2 descritas en el apartado anterior:

**\*\*Grupos 8 [F Cabañas (IP La Paz)]:** Proyectos aprobados y en ejecución:

1) "Safeguarding the brains of our smallest children feasibility randomised trial on near infrared spectroscopy combined with treatment guidelines in premature infants (SafeBossC)". IP en España : Adelina Pellicer (Unión Europea); Grupo 8.

2) "Multinational, randomized, placebo controlled trial to evaluate the safety and efficacy of dobutamine as a treatment for low systemic blood flow (low SVC flow) in the neonate in the first 48 hours (NeoCirc)". PI: A Pellicer (en progresión; actualmente se comienza NEOCIR 1 (subproyecto previo para farmacocinética y búsqueda de dosis); Grupo 8.

**\*\*Grupo 10 [M Vento (IP La Fe)]:** Proyectos aprobados y en ejecución

1) EC11-244 ISCI: "Multicenter, randomized, blinded clinical trial comparing early use of total body moderate hypothermia plus topiramate or placebo in asphyxiated newborn infants evolving to moderate to severe hypoxic ischemic encephalopathy".

2) EC11-246 ISCI: "Extremely low gestational age neonates randomly assigned to be blindly resuscitated with 21% vs. 60% oxygen: influence upon mortality and chronic conditions in the neonatal period."

3) Publicaciones de artículos en revistas de impacto validando los métodos analíticos:

3.1. Kuligowski J, et al. Anal Bioanal Chem. 2014;406:4345-56.

3.2. Kuligowski J, et al. PLoS One. 2014;9:e93703.

3.3. Solberg R, et al. PLoS One. 2013;8:e66540.

4) Desarrollo de una cámara ad hoc para someter a ratona gestante y crías a diferentes FiO2. El proyecto está en curso y se están analizando biomarcadores y expresión de genes.

4.1. Escobar J, et al. Redox Biol 2013;1:297-303.

**\*\*Grupo 10 [C Pallás (IP H 12 Octubre)]**

1) PI13/00481 (FIS/ISCI)- "Episodios de disminución de la saturación de oxígeno en recién nacidos en contacto piel con piel en relación con la posición materna tras el parto".

2) Staff perception on NIDCAP Program.

Publicaciones que validan sus tareas:

Mosqueda R et al. Early Hum Dev 2013;89:649-53.

Espinosa-Martos I et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:560-8.

RESULTADOS de ejecución de las tareas del WP4 descritas en el apartado anterior: Del Objetivo 1:

\*ParteA. Diseñar y desarrollar estudios multicéntricos prospectivos observacionales de los factores de riesgo de daño neurológico secundario a parada, enfermedad, cirugía, y traumatismo cardíaco con seguimiento a largo plazo y estimular la participación en el estudio internacional sobre accidentes cerebrovasculares en niños y realizar el control a largo plazo de la cohorte española.

Outputs: 6 publicaciones y presentaciones y ponencia en diversos congresos.

1. RIBEPCI, Factors Associated With Mortality In Pediatric In-hospital... Intensive Care Med. 2013;39:309-18

2. RIBEPCI, Shockable Rhythms & Defibrillation During In-hospital ped.. Resuscitation 2014;85:1380-6.;

3. RIBEPCI, Cardiac Arrest & Resuscitation In The Pediatric Intensive Car.. Resuscitation 2014; 85:387-91;

4. Grupo De Estudio De Parada Cardiorrespiratoria En La Infancia. In-.. Rev Esp Cardiol. 2014;67:189-95;

5. Relación Entre El Estado De Gravedad Previo Y El Pronóstico De La P... An Pediatr (Barc). 2014;81:9-15;

6. Mayo 2014 (ponencia). Resuscitation 2014;85: Suppl 1; más dos ponencias presentadas.

\*ParteB. Secuelas neurológicas al año. Se ha comunicado en Resuscitation 2014 (seleccionada

entre las 6 mejores); Resuscitation 2014;85: Suppl 1:S3; trabajo inicial en fase de redacción. Se ha

planteado el seguimiento a LP de otra cohorte de riesgo (niños sometidos a oxigenación por

membrana extracorporea); ParteC. FIS multicentrico PI13/01449; ParteD: multicentrico internacional

PANGAEA

Del Objetivo 2: Tarea 1. Estudiar la correlación y capacidad predictiva de las alteraciones en las

**Resultados del objetivo (outputs).** Especifique los resultados directos **ya alcanzados** (identificación de candidato a biomarcador, validación técnica o clínica de biomarcadores, ensayo clínico finalizado, artículo publicado, difusión de resultados,... (max. 2 páginas, arial 11 pt.).

Pág 2/2

pruebas de imagen, flujo sanguíneo cerebral, saturación cerebral, EEG, y biomarcadores con las alteraciones neurológicas agudas y las secuelas a largo plazo;- Estudiar métodos de detección precoz de las alteraciones. Estudios específicos para evaluar métodos diagnósticos en cada una de las patologías. Neuroimagen: ecografía, TAC, RMN, PET, SPET. Oxigenación: saturación cerebral (NIRS), PO<sub>2</sub> intracerebral. Flujo cerebral: ecografía Doppler. Bioquímicos: mediadores de oxigenación (hipoxia-hiperoxia). Mediadores inflamatorios.

De estas tareas obtenemos los outputs que justifican:

- Estudio cardioneuro: se están recogiendo los datos para analizar estos factores en el desarrollo neurológico de los niños con cardiopatía congénita.
- Se está diseñando un proyecto para presentar en el año 2014 o 2015 sobre marcadores de evolución neurológica en la parada cardiaca.

Del Objetivo 3. Dos tareas.

1.- Correlación entre la FiO<sub>2</sub>, la frecuencia respiratoria y/o la PaCO<sub>2</sub> utilizada durante la reanimación cardiopulmonar y la ventilación mecánica con el daño neurológico agudo y las secuelas neurológicas a largo plazo en niños.

Se publicó un estudio previo: Del Castillo J, López-Herce J, Matamoros M; The Iberoamerican Pediatric Cardiac Arrest Study Network RIBEPCI. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children Resuscitation. 2012;83:1456-61.

Una reciente: López-Herce J, Castillo JD. Influence of oxygenation and ventilation on outcome after cardiac arrest in children. Crit Care Med. 2013;41:e392-3.

Se ha diseñado una encuesta internacional sobre ventilación durante la parada cardiaca en la infancia, que está actualmente en activo y de la que se han recogido 390 respuestas. Se está analizando la relación entre la ventilación y oxigenación con el pronóstico neurológico a largo plazo.

2.- Estudio prospectivo para analizar el efecto de la hipotermia en la prevención del daño neurológico agudo y las secuelas a largo plazo en los niños con parada cardiaca.

- Estudio multicéntrico latinoamericano sobre hipotermia (Dr Mauricio Yunge, Chile)

Se ha participado en el estudio multicéntrico internacional, siendo el miembro de la Red SAMID el coordinador de los grupos españoles participantes. Estudio experimental, multicéntrico de comparación de efectividad y seguridad entre la aplicación de hipotermia terapéutica con un sistema servo controlado versus medidas físicas en el manejo del síndrome post paro cardiorrespiratorio en pacientes pediátricos. 70 casos. Premio a la mejor comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos. Córdoba Argentina Septiembre 2013.

Presentada como comunicación en el Congreso Mundial de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Estambul 2014. En fase de redacción del estudio con los resultados del estudio

Del Objetivo 4. Dos tareas.

- Desarrollar modelos animales de isquemia, hipoxia y parada cardiaca. Dos entregables: El modelo animal de parada cardiaca asfíctica infantil está publicado; y Los modelos animales neonatales de hipoxia (HU.Cruces) está publicado.

- Comparar el efecto de diferentes frecuencias respiratorias, y FiO<sub>2</sub> sobre el flujo sanguíneo cerebral, la oxigenación cerebral y los marcadores bioquímicos de daño cerebral. En estudios experimentales aleatorizados de parada cardiaca, hipoxia e isquemia. Se han publicado un trabajo: González R, Urbano J, Botrán M, López J, Solana MJ, García A, Fernández S, López-Herce J. Adrenaline, Terlipressin, and Corticoids Versus Adrenaline in the Treatment of Experimental Pediatric Asphyxial Cardiac Arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:e280-7. También Se han presentado resultados preliminares a congresos: López J, Fernández SN, Urbano J, González R, Solana MJ, , López-Herce J Different respiratory rates during resuscitation in a pediatric animal model of asphyxial cardiopulmonary arrest. changes in ventilation and oxygenation values. 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies – EAPS Barcelona, Octubre 2014.

en proceso: Desarrollar modelos animales de diagnóstico, prevención y tratamiento de patologías que producen alteraciones neurológicas.- hay otros pero no cabe en este formulario.

Pendiente de plantear estudios específicos

**Contribución de los grupos al desarrollo del objetivo.** Valore en cantidad y calidad la aportación de cada grupo al objetivo. Identifique el grupo con el nombre de su responsable. **(max. 2 páginas, arial 11 pt.).**

**Pág. 1/2**

Grupo / Investigador Principal	CONTRIBUCIÓN
Grupo 4; Elisa Llurba	Esperada
Grupo 8; Fernando Cabañas	Esperada
Grupo 10; Carmen Pallás	Esperada
Grupo 12; Máximo Vento	Esperada
Grupo 6; Jesús López-Herce	Esperada
	Seleccione

