



**Memoria anual de RETICS  
(Convocatoria 2012)  
2015  
COORDINADOR DE LA RED**

**A. DATOS DE LA RED**

Expediente

RD12/0026/0012

NOMBRE DE LA RED

RED DE SALUD MATERNO INTANTIL Y DEL DESARROLLO (RED SAMID)

NOMBRE DEL PROGRAMA

Prevención y tratamiento de trastornos neurológicos, nutricionales y metabólicos desde la etapa prenatal hasta la adolescencia

Coordinador de la RED y del PROGRAMA

Máximo Vento Torres

Centro

Hospital Policlínico La Fe

**B. MEMORIA DE LA RED (Periodo evaluado septiembre 2014 - septiembre 2015)**

**B1. Avance de la estrategia de la Red.**

Indique si el desarrollo de la red en su misión y objetivos es satisfactorio o no y argumente su respuesta. (max. área visible, arial 11 pt.)

La estrategia científica de la Red SAMID en el período 2013-2014 comprende dos aspectos principales. Aspectos científicos: En este sentido se ha profundizado en las iniciativas ya acometidas ya en el informe del año 2012-2013, a saber:

- 1) Estudiar biomarcadores de Restricción del Crecimiento Intraútero (RCIU).
- 2) Estudiar biomarcadores precoces bioquímicos, biofísicos y de neuroimagen capaces de predecir el desarrollo postnatal e identificar los factores de riesgo de alteraciones postnatales del neurodesarrollo en la edad infantil
- 3) Estudiar los factores de riesgo que inciden en alteraciones nutricionales y metabólicas en el período neonatal y las posibles estrategias preventivas nutricionales
- 4) Investigar factores ambientales prenatales y postnatales relacionados con trastornos neurológicos, nutricionales y metabólicos desde el período prenatal a la adolescencia.

Aspectos estratégicos propiamente dichos que constituyen la auténtica renovación de la filosofía de la red y que pretenden: (i) actualizar su estructura; (ii) acentuar su visibilidad; (iii) reforzar la cooperación entre los grupos con objetivos comunes "en red"; (iv) fomentar la incorporación de los centros asociados a tareas comunes en estudios multicéntricos y (v) Internacionalizar su actividad mediante redes de ensayos clínicos pediátricos europeos.

Estas propuestas han logrado fines altamente satisfactorios en los objetivos de la Red SAMID ya que han motivado a sus integrantes a una mayor participación y han favorecido el interés por la red de otras sociedades y estructuras científicas nacionales e internacionales, y han aumentado nuestra capacidad de producción científica conjunta.

## B2. Actividades organizativas y de coordinación de Red.

Indique las actividades de coordinación y gobernanza de la Red realizadas por los órganos de dirección de la misma (reuniones, jornadas, plan de evaluación, sistema de gestión en red, etc.).

Señale los procedimientos de intercambio y acceso a información de los grupos (intranet, otros medios).(max. área visible, arial 11 pt.)

Actividades organizativas y de coordinación:

(1) Jornada de Reflexión sobre Ensayos Clínicos en Pediatría y Neonatología celebrado en febrero 2014 el Ministerio de Sanidad bajo los auspicios de la AEMPS (César Hernández García) y la RED SAMID (Máximo Vento Torres; Coordinador Nacional)

(2) Asociación Española de Farma-Industria (Barcelona) El coordinador fue invitado a participar en una mesa redonda sobre "Investigación en Perinatología" en el congreso anual de AEF donde se debatieron aspectos reguladores, problemática ética y metodológica de esta área tan específica de la medicina.

(3) Reunión en EnPrema (Red Europea para la Investigación en el paciente pediátrico) celebrada en Londres.

(4) Reuniones del Coordinador de la Red SAMID con los responsables de las distintas comisiones: Se han celebrado dos reuniones en Madrid, una en Bilbao y otra en Valencia (cada trimestre) con los coordinadores y el gestor para hacer un seguimiento de los objetivos.

(5) Comunicación personal del coordinador vía telefónica periódica con los IPs de los grupos para analizar problemas concretos de cada uno.

Actividades Científicas

(6) V Jornada Científica de la Red Samid extraordinaria por el cambio de Coordinador con la participación de todos los IP y miembros de los 12 grupos:

a. Presentación del proyecto de Red SAMID y votación del Dr Máximo Vento Torres como nuevo coordinador.

b. Presentación de los resultados de los workpackages y publicaciones derivadas.

c. Programa de Formación en Investigación Experimental (Dr López Herce).

d. Ponencia sobre: "Futuro y Reflexiones sobre Red SAMID"

(7) VI Jornadas Científicas de la Red SAMID (Junio 2014) que constó de

a. Informe del Coordinador y propuestas de colaboración con entidades nacionales y europeas; plataforma de ensayos clínicos del ISCIII, reuniones con EnPrEMA (Londres) para el lanzamiento de la red de ensayos clínicos europeos; creación de una red de excelencia perinatal.

b. Informes de los coordinadores de las comisiones

c. Presentación de resultados científicos de los Workpackages.

d. Conferencia de Emilio Vargas (Plataforma de Ensayos Clínicos; ISCIII)

(8) VII Jornada Científica de la Red SAMID (Octubre 2015)

a. Análisis crítico de la red. Importancia de la incorporación de grupos que representen las áreas:

PERINATAL, NUTRICIÓN, METABOLISMO Y ENDOCRINOLOGÍA e INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL.

b. Proyección de la red como PLATAFORMA DE ENSAYOS CLÍNICOS en el marco de la Unión Europea siguiendo el ROAD MAP 2016 propuesto por ESFRI.

c. Informes de los coordinadores.

d. Propuesta de nuevos IP en Granada y Zaragoza.

e. Presentación de investigación clínica y experimental.

f. Debate sobre el futuro de la red.

Procedimientos de intercambio y acceso a información de los grupos

Los medios más utilizados son: (i) comunicación por email del IP y Gestor con los IPs de los grupos; (ii) multiconferencias telefónicas; (iii) reuniones de presencia física limitada a los coordinadores; (iv) web de la Red SAMID donde se cuelga la información relativa a la red, producción científica, becas, publicaciones, noticias y links de interés, en proceso de actualización a una web más actual (pendiente autorización del gasto), más operativa y más útil para el investigador y para el visitante externo como se recomendó por parte del ISCIII en la evaluación de la Red SAMID.

**B3. Indique las principales actividades de difusión de resultados de la red y los logros obtenidos con ella.** (max. área visible, arial 11 pt.)

- 1) Stand de la Red SAMID en el XXV Congreso de la Sociedad Española de Neonatología (Junio 2015; Sevilla). Se proyectaron videos con las actividades de los distintos grupos de la Red; se repartieron trípticos; se informó a los profesionales que se acercaban de cuáles eran las actividades y cómo integrarse en la red.
- 2) Se ha remitido el enlace de la web ([www.redsamid.net](http://www.redsamid.net)) de la red SAMID a Sociedades Científicas nacionales e internacionales.
- 3) Difusión de la Red como Soporte Financiero de Investigaciones en las Presentaciones realizadas por investigadores de la Red en congresos nacionales e internacionales poniendo el logotipo de la Red SAMID y de los Fondos FEDER en la diapositiva de presentación de las conferencias, abstracts, poster, etc.
- 4) Difusión de la Red como Soporte Financiero de Investigación en la afiliación y reconocimientos de los autores miembros de la red en las publicaciones nacionales e internacionales realizadas en este período.
- 5) Participación en el congreso anual de AEFI (Asociación Española de Farmacia Industrial) en Barcelona. El Coordinador presentó una ponencia sobre Investigación en el área perinatal y su problemática específica.
- 6) Cuidado Piel con Piel. Ensayo Clínico. Mesa Red de Investigación SAMID. 63º Congreso de la AEP. Bilbao, 11-13 de Junio de 2015.
- 7) Publicaciones y Comunicaciones en Congresos Nacionales e Internacionales con el logo de la Red SAMID en el período indicado en revistas de impacto que se han especificado en otro apartado.

#### **B4. Plan de formación y movilidad.**

Actividades formativas dirigidas a los miembros de la red. Estancias financiadas desde coordinación indicando nombre de la persona, posición en el grupo (staff o con cargo a esta u otras ayudas), centro de destino, tiempo de estancia y finalidad de la misma.

(max. 2 págs.) . Pág. 1/2

(1) SEMINARIO IPOKRATES "Frontiers in Neonatal Neurology and Neurointensive Care" (Valencia; 2015). Los seminarios Ipokrates son los más prestigiosos a nivel internacional en el área de la neonatología. El curso fue impartido por profesores distinguidos de USA, Canadá, Holanda y España a miembros de la Red SAMID de los distintos grupos y a alumnos de 27 países hasta un total de 80. El logo y las fuentes de financiación constaban en el anuncio.

(2) Curso de Experimentación Animal en Pediatría (Hospital Gregorio Marañón; Madrid) organizado bajo la dirección del Profesor Jesús López Herce con clases teóricas y prácticas en aulas y laboratorios de la Unidad Experimental del Hospital Gregorio Marañón. La Red SAMID ha publicado un libro con los temas del curso.

(3) Publicación de un Manual de Investigación Experimental (J López Herce Ed. Barcelona; Ergon Editores; 2015)

(4) Financiación de los desplazamientos de los investigadores cuando son invitados a presentar resultados en reuniones científicas nacionales e internacionales con logo de RED SAMID y FONDOS FEDER.

Se ha retrasado la repetición del curso de experimental y del nuevo curso de introducción a la investigación al próximo año por carecer de recursos, tanto para personal de la Red como para investigadores ajenos a la misma.

**B4.Plan de formación y movilidad.**

Actividades formativas dirigidas a los miembros de la red. Estancias financiadas desde coordinación indicando nombre de la persona, posición en el grupo (staff o con cargo a esta u otras ayudas), centro de destino, tiempo de estancia y finalidad de la misma.

(max. 2 págs.) . Pág. 2/2

### **B5. Plataformas de apoyo a la Red.**

Indique si dispone de plataformas propias o si comparte otras pertenecientes a otras estructuras (Redes, CIBER, Plataformas de apoyo, etc.). (max. área visible, arial 11 pt.)

La Red SAMID dispone de las plataformas propias para la realización de sus investigaciones y que les corresponden a los grupos acreditados por su pertenencia a Institutos de Investigación Sanitaria, e indirectamente por su vinculación a entidades del Servicio Nacional de Salud o Institutos de Investigación del ISCIII, CSIC o Institutos de Investigación soportados por comunidades autónomas.

Otras plataformas son:

1 - WEB SAMID: [www.redsamid.net](http://www.redsamid.net) . En esta plataforma vienen detalladas la composición, objetivos, actividades, publicaciones, noticias relacionadas etc. Estamos en un proceso de revisión para agilizar los trámites de los investigadores (CV, publicaciones, etc.) así como hacerla más atractiva para la difusión de actividades.

2 - Enpr-EMA: La red SAMID consta como el organismo representante a nivel nacional de la plataforma de Ensayos Clínicos europea según consta en documento dirigido a la misma por D. Jesús Fernández Crespo (Director General del Instituto de Salud Carlos III) con fecha 26/3/2015.

3 - SCReN. Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos.

4 - Sociedad Española de Neonatología; Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología; Asociación Española de Pediatría.

5 - SEN1500

**B6. Observaciones.** (max. área visible, arial 11 pt.)

## **B7. Futuro de la Red.**

A efectos de recabar su opinión ante una futura convocatoria de RETICS, nos gustaría que nos detallara los siguientes aspectos:

- Necesidad de la Red (valor añadido para la I+D+I).
- Indique si le parece adecuada la actual estructura mediante programas o cree que debe estructurarse de otra manera. En caso de que se mantuviese la actual estructura por programas, detalle los programas a incluir.
- Número de grupos participantes.
- Financiación.

(max. 2 págs.) . Pág. 1/2

### **Necesidad de la Red en la actividad investigadora clínica:**

Desde el punto de vista clínico, la medicina basada en la evidencia ha impuesto sus criterios. El estándar de oro es el ensayo clínico aleatorizado y enmascarado, con un adecuado cálculo muestral para tener una potencia estadística que permita avalar la modificación de los protocolos diagnósticos y/o de tratamiento. Esta última condición requiere del acceso a un número muy elevado de pacientes para poder realizar el reclutamiento en un tiempo adecuado que en la mayoría de los ensayos oscila entre 36 y 48 meses (3-4 años). Tanto en el área de la salud maternal, pero sobre todo en el área neonatal y pediátrica, la casuística de la mayoría de las situaciones que requieren mayor esfuerzo investigador es muy escasa. Así, por ejemplo, los estudios que afectan a los prematuros extremos que son la vanguardia de la neonatología chocan con la dificultad de que de 425.000 recién nacidos/año en España los prematuros extremos representan alrededor de un 1% del total, es decir 4250 pacientes, y de los mismos sólo van a sobrevivir un 50% a 60% es decir 2000-2500. A ello se une que sólo un 50% otorgan el consentimiento informado quedando por lo tanto la cifra susceptible de reclutamiento y análisis en 1000 a 1200 pacientes/año para todo nuestro país. Por lo tanto, resulta imposible que un solo centro de referencia con 3-5000 partos anuales pueda realizar un ensayo clínico si actúa de forma individualizada. Se impone, por lo tanto, la formación de redes de grupos de investigación que abarquen un número determinado de centros hospitalarios que alcancen la significación adecuada para la realización de ensayos. Hospitales que además cuenten con el personal entrenado y los medios para el reclutamiento, obtención de muestras biológicas, procesado y almacenamiento de las mismas previo su análisis final. En este sentido, también es complicado que un solo centro disponga de todas las herramientas analíticas y la experiencia para realizar todas las determinaciones que muchas veces exige el rigor metodológico, y es muy conveniente que las pruebas sean evaluadas por investigadores ciegos de otros hospitales.

La RED SAMID implica a 12 centros especializados con experiencia en investigación clínica y con medios adecuados tanto de personal como materiales para la realización de ensayos clínicos multicéntricos. En el momento actual se están realizando dos estudios importantes multicéntricos sobre “contacto piel con piel” en el inmediato postparto (IP Dr MC Pallás; H 12 de Octubre) y sobre “hipotermia más topiramato/placebo en la asfisia intraparto” (IP Dr M Vento; HU i P La Fe).

### **Necesidad de la Red en investigación experimental**

La RED SAMID cuenta con varios grupos que realizan desde hace tiempo experimentación en modelos animales. Las actividades científicas y la difusión de resultados han permitido el establecimiento de nexos de unión entre grupos para la implementación de los modelos, aprendizaje de técnicas quirúrgicas, utilización de biomarcadores validados y la incorporación de nuevos grupos. Ha sido un área de gran beneficio y que ha permitido a especialistas clínicos adentrarse en aspectos biológicos de la experimentación.

#### **Estructura de la Red**

1) Potenciación de los grupos asociados. La red SAMID se estructura en la actualidad en torno a un enunciado común que es un “continuum” que abarca la salud del ser humano desde la concepción al final de la adolescencia y por lo tanto incluye aspectos de la perinatología y pediatría. Los IP de cada uno de los 12 grupos son investigadores destacados de distintas áreas del enunciado común: obstetricia, neonatología, intensivos pediátricos, nutrición, endocrinología, etc. Sin embargo, para poder realizar investigación clínica cada grupo debería tener investigadores que representaran todas las áreas de interés, así tendríamos 12 grupos de obstetricia, de neonatología, de nutrición etc., y podríamos afrontar la realización de ensayos clínicos adecuadamente dimensionados. Estamos trabajando en la incorporación de investigadores de las distintas áreas en todos los grupos.



## **B7. Futuro de la Red.**

A efectos de recabar su opinión ante una futura convocatoria de RETICS, nos gustaría que nos detallara los siguientes aspectos:

·Necesidad de la Red (valor añadido para la I+D+I).

·Indique si le parece adecuada la actual estructura mediante programas o cree que debe estructurarse de otra manera. En caso de que se mantuviese la actual estructura por programas, detalle los programas a incluir.

·Número de grupos participantes.

·Financiación.

(max. 2 págs.) . Pág. 2/2

### 2) Programas:

a. Desarrollo fetal y prevención de la patología neonatal mediante intervenciones prenatales.

b. Intervención en el período perinatal para reducir la morbi-mortalidad neonatal y las secuelas a largo plazo.

c. Desarrollo de biomarcadores, patrones de resonancia y ultrasonidos pronósticos de desarrollo neurológico a largo plazo.

d. Programas de nutrición de la gestante, promoción de la lactancia en el período neonatal y de lactante (bancos de leche), fortificación de la leche materna, desarrollo de la microbioma, suplementación con factores específicos.

e. Alteraciones endocrinológicas secundarias a la prematuridad y su seguimiento en la edad infantil, escolar y adolescencia.

f. Acentuar la visibilidad de la red (iii) reforzar la cooperación entre los grupos con objetivos comunes “en red”; (iv) fomentar la incorporación de los centros asociados a tareas comunes en estudios multicéntricos y (v) Internacionalizar su actividad mediante redes de ensayos clínicos pediátricos europeas.

g. Desarrollo e implementación de modelos experimentales para el estudio de aspectos relevantes del desarrollo fetal, transición fetal neonatal y desarrollo postnatal.

3) Grupos participantes: Consideramos que el número de grupos participantes es adecuado a los objetivos de la red. El objetivo primordial sería que dentro de cada grupo se implementase la afiliación de grupos asociados para cubrir las necesidades en el reclutamiento de pacientes.

4) Financiación: La disponibilidad de un contrato por grupo es adecuado, aunque hay grupos muy numerosos con actividades en áreas diversas que podrían beneficiarse enormemente de un segundo contratado. Tal vez, según la producción científica se podría incrementar a un segundo contratado en algunos casos excepcionales cuando se ha obtenido financiación importante en fungible para algún proyecto de relevancia. El aspecto de la financiación que más me ha preocupado como Coordinador ha sido el de la disponibilidad de fondos para la realización de actividades científicas, financiación de ediciones y/o de estancias de formación y/o reciclaje científico. Creo que este capítulo debería incrementarse sustancialmente con el retorno oportuno. El intercambio de investigadores entre grupos financiando estancias cortas, la reunión de grupos con proyectos comunes, la presentación de resultados conjuntos a nivel internacional, las estancias de formación etc., precisan de fondos que en el momento actual son insuficientes dado que además las otras ayudas de investigación también han recortado en este sentido.

5) LA RED EN EUROPA: La Red SAMID ha sido reconocida por Enpr-EMA (European network for Pediatric Research – European Medicines Agency) como el referente oficial para la integración en la Red Europea de Ensayos Clínicos en la Edad Pediátrica integrada en el Road MAP 2016 de ESFRI (European Strategy Forum for Research Infrastructures) con el link

[https://ec.europa.eu/research/infrastructures/index\\_en.cfm?pg=esfri-roadmap](https://ec.europa.eu/research/infrastructures/index_en.cfm?pg=esfri-roadmap)

Ello va a permitir a los miembros de la red participar en ensayos clínicos de la industria e independientes lo que indudablemente va a proporcionar: (i) visibilidad; (ii) mejoría de las estructuras; (iii) financiación para poder establecer nuestra propia plataforma con apoyo metodológico y logístico para la investigación tanto clínica como experimental; (iv) ampliar el número de contratos de investigadores por centro; (v) publicaciones de impacto; (vi) liderazgo nacional.

## C. MEMORIA DEL PROGRAMA (Periodo evaluado septiembre 2014 - septiembre 2015)

**C1. Justifique si el programa y los objetivos siguen siendo necesarios en función de los últimos avances científicos.**

(max. área visible, arial 11 pt.)

El programa "Prevención y tratamiento de los trastornos neurológicos, nutricionales y metabólicos desde la etapa prenatal hasta la adolescencia" está en plena vigencia desde que estudios realizados en las últimas décadas han demostrado la influencia de la epigenética en la modificación del ADN, la constitución y desarrollo de una microbiota adecuada a nivel gastrointestinal pero también en el aparato respiratorio, y la influencia de estos cambios sobre la salud en la etapa adulta y envejecimiento. Factores perinatales, tanto aquellos que afectan a la madre (estado nutricional, infecciones, patologías metabólicas, tóxicos, etc.) como los postnatales (problemas de adaptación metabólica, respiratoria, infecciones, nutrición, estimulación sensorial, etc.), como factores en la época de lactante, preescolar y escolar pueden influir sobre el desarrollo del sujeto modificando su programación celular y dando lugar a una mayor incidencia de determinadas patologías cardiovasculares, metabólicas, endocrinológicas, oncológicas, etc.

En este sentido los 4 objetivos primordiales definidos, a saber:

- 1) Estudiar los biomarcadores de retraso del crecimiento intraútero
  - 2) Estudiar biomarcadores precoces bioquímicos, biofísicos y de neuroimagen capaces de predecir el desarrollo postnatal
  - 3) Estudiar factores neonatales de riesgo para el desarrollo de trastornos nutricionales y metabólicos
  - 4) Estudio de factores ambientales prenatales y postnatales que pueden influir en el neurodesarrollo, en aspectos nutricionales y metabólicos desde el período prenatal hasta la adolescencia.
- son perfectamente asumibles por los 12 grupos que integran la Red SAMID dadas las características de los mismos y sus áreas de experto respectivamente.

## **C2. Objetivos. Para cada uno de ellos señale:**

- Enunciado del objetivo tal como figura en la memoria inicial.
- Grado de ejecución del mismo según la planificación prevista (si ya se ha alcanzado o está en desarrollo, indicando en este caso la fecha prevista de finalización).
- Resultados más destacables obtenidos (hitos) como por ejemplo la identificación de nuevos biomarcadores, desarrollo de modelos animales, ensayos clínicos, fase de ejecución, expresión de nuevos genes, etc. No incluya como resultado las publicaciones ni los proyectos.

### **OBJETIVO 1**

***“Estudiar biomarcadores de Restricción del Crecimiento Intraútero (RCIU) capaces de predecir el desarrollo postnatal de trastornos del neurodesarrollo, nutricionales y/o metabólicos.”***

#### **WP1. RESULTADOS**

El proceso de la consecución de las tareas descritas en el apartado anterior se han conseguido los siguientes outputs:

#### **Ponencias; Abstracts y Póster**

-MD. Gómez Roig. Aspirina en la prevención de la pre-eclampsia. Congreso Nacional de la Sociedad Panamela de Obstetricia y Ginecología, 2015.

-MD. Gómez Roig. Trastorno hipertensivo del embarazo y crisis hipertensivas: qué hacer y cómo clasificar? Congreso Nacional de la Sociedad Panamela de Obstetricia y Ginecología, 2015.

(hasta un total de 32, pero no deo sitio) y también varias guías clínicas.

#### ***\*\*Grupo 11 [M Vento (IP La Fe)]: contribución al WORKPACKAGE 1 del OBJETIVO 1***

#### ***Biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en líquido amniótico***

Nuestro grupo ha validado desde 2013-2015 siguiendo los estrictos requerimientos de la FDA una serie de biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en líquido amniótico que pueden tener una gran aplicabilidad en la detección de fetos en riesgo de: (i) hipoxemia por pre-eclampsia; diabetes; insuficiencia placentaria; (ii) corioamnionitis o infección secundaria de feto (funisitis; neumonía intraútero) y daño secundario a órganos fetales especialmente sistema nervioso central.

Se han realizado estudios en colaboración con el Departamento de Obstetricia (S Vedran; K Teramo) y el Departamento de Neonatología (S Andersson) del Hospital Central de la Universidad de Helsinki. Fruto de esta colaboración han sido estudios: (1) Estudios sobre estrés oxidativo y nitrosativo en líquido amniótico en fetos con hipoxia crónica; (2) Estudios sobre fetos con un compromiso cardiocirculatorio debido a patología materna; (3) Estudios de corioamnionitis.

### **OBJETIVO 2**

***“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.”***

#### **RESULTADOS DEL OBJETIVO 2 (WORKPACKAGE 2)**

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

- 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 11 (H La Fe; Valencia; Dr M Vento) Proyectos aprobados y en ejecución**

- 1) EC11-244 ISCIII: “Multicenter, randomized, blinded clinical trial comparing early use of total body

moderate hypothermia plus topiramate or placebo in asphyxiated newborn infants evolving to moderatetosevere hypoxic ischemic encephalopathy”.

2) EC11-246 ISCIII: “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) 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.

#### **Grupo 10 H 12 de Octubre; Madrid; Dra CR Pallás**

1) PI13/00481 (FIS/ISCIII)- “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.

#### **WP4. POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME**

##### **Grupo 6 (Hospital Gregorio Marañón; Madrid; Dr J López-Herce**

Del objetivo 1, parte a: **Outputs:** 6 publicaciones y presentaciones y ponencia en diversos congresos. Las publicaciones se han incluido en el documento indicado. **PONENCIAS:** *Resuscitation. Mayo 2014 (ponencia). Publicada en Resuscitation 2014;85: Suppl 1.2 guías clínicas; ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS* - Diseño e

inicio de la recogida de datos del estudio prospectivo europeo sobre parada cardíaca pediátrica en la urgencia. El miembro de la Red SAMID forma parte del grupo coordinador del estudio.- Participación en el diseño del registro europeo de parada cardíaca pediátrica (en fase de elaboración). **COMUNICACIONES** Congreso Internacionaal **Resuscitation 2014**. Las comunicaciones presentadas has sido seleccionadas entre las 6 mejores) y publicadas en **Resuscitation 2014;85: Suppl 1:S3**. Se ha planteado el seguimiento a LP de otra cohorte de riesgo (niños sometidos a oxigenación por membrana extracorporea)

Del objetivo 1; parte B.

**Del Objetivo 2:** 1) Estudio cardioneuro: se están recogiendo los datos para analizar estos factores en el desarrollo neurológico de los niños con cardiopatía congénita. 2) Se está diseñando un proyecto de: *Registro multicéntrico sobre marcadores de evolución neurológica en la parada cardíaca*. 3) Se está desarrollando la creación de un *Biobanco de muestras biológicas en parada cardíaca* y 4) Se está diseñando un proyecto para presentar en el año 2014 o 2015 sobre *Marcadores de evolución neurológica en la parada cardíaca*.

**Objetivo 3.: Ponencias** Se ha diseñado una encuesta internacional sobre ventilación durante la parada cardíaca en la infancia. Se han presentado dos comunicaciones con los resultados preliminares en el congreso **Resuscitation 2015**. **Proyectos** Se ha presentado un proyecto experimental y clínico sobre el efecto de la ventilación en la reanimación cardiopulmonar. “Efecto de la ventilación y el masaje cardíaco sobre la calidad de la reanimación cardiopulmonar: estudio experimental animal y en un modelo de simulación pediátrica” PI15/00743. **Objetivo 3; Parte B** *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 cardíaca. Estudio multicéntrico latinoamericano sobre hipotermia.* **Objetivo 4; Parte A RESULTADOS:**

1. Los modelos animales de parada cardíaca asfíctica infantil y modelos animales neonatales de hipoxia están publicados. 2) Se ha elaborado un entregable con todos los modelos animales de la Red SAMID que está disponible en la página de la Red. 3) Se ha desarrollado un **Curso de formación en experimentación animal pediátrica** desarrollado en noviembre de 2014, con modelos animales de asfixia neonatal y parada cardíaca pediátrica. 4) Se ha publicado el **Manual de formación experimentación animal pediátrica y obstétrica (Barcelona; Ergón Editores; 1ª edición; 2015).**

**Objetivo 4; Parte B. COMUNICACIONES.**

#### **OBJETIVO 3**

**“To study neonatal risk factors for adverse nutritional and metabolic outcomes and possible preventive nutritional strategies and to study risk factors for adverse nutritional and metabolic outcomes in early childhood and possible preventive interventional strategies.**

#### **WP 3. RESULTADOS**

a los 10 descritos el año pasado, se añaden, escuetamente.

11. **Se ha estudiado por primera vez la seguridad de la leche materna donada en relación con el**

**consumo de tabaco, alcohol y sustancias ilegales.**

12. **Se ha estudiado como matriz no solo la leche materna sino también el pelo que da información de los meses anteriores de lactancia e incluso de la gestación.**

13. **Se han estudiado los cambios que sufre la leche donada fresca y pasteurizada en relación con el tiempo de congelación.**

14. **Se ha valorado la pérdida calórica y de grasa que sufre la leche materna durante la administración a través de una sonda.**

15. **Se han identificado las mejores circunstancias para la extracción de leche.**

16. **Respecto a la comparación entre la pasteurización Holder y la pasteurización de alta temperatura y corto tiempo (HTST) se diseñó un pasteurizador adaptado las necesidades de un banco de leche donada y se desarrolló un prototipo. .**

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

Se está en proceso de patente del pasteurizador. El 11 de Agosto de 2015 quedó depositada ante la Oficina Española de Patentes y Marcas la solicitud de Patente de referencia. El número de solicitud que le ha sido asignado es el 201531186.

Se está tramitando un modelo de utilidad sobre las bombas de perfusión habituales que incorpora el método de homogenización idóneo.

Junto con el grupo de la Fe (grupo 11) se están elaborando las guías clínicas sobre el procesamiento de leche para Bancos de Leche Donada.

#### **WP5. Resultados**

##### **PUBLICACIONES:**

3 Sobre desnutrición intraútero; 4 Sobre indicadores de riesgo metabólico a edades tempranas; 9 sobre Nuevas variantes génicas y genes expresados diferencialmente en tejido adiposo asociadas a obesidad infantil y comorbilidades; 5 sobre la influencia del estatus de ácidos grasos en los recién nacidos de madres diabéticas.; 6 sobre la relación entre diferentes estilos de vida y su efecto en la composición corporal durante la infancia;

#### **GUIAS Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS EN NUTRICIÓN INFANTIL**

- Uso de azúcares y edulcorantes en la alimentación del niño. Recomendaciones del comité de nutrición de la asociación española de pediatría. Mercedes Gil-Campos, Miguel Ángel San José González, Juan José Díaz Martín y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr (Barc) 2015

- Recomendaciones nutricionales para el niño deportista. F. Sánchez-Valverde Visus, A. Moráis López, J. Ibáñez; J. Dalmau Serra, y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr (Barc) 2014; 81:125.e1-6. - Vitamina D y salud infantil: claves para el pediatra general. V. Martínez Suárez, J.

Dalmau Serra, J.M. Moreno Villares, M. Gil Campos, A. Moráis López, L.A. Moreno Aznar, F. Sánchez-Valverde Visus, en nombre del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Pediatría Integral 2013. XVII(1): 70-72.

#### **OBJETIVO 4**

*“Investigación sobre factores ambientales prenatales y postnatales relacionados con enfermedades neurológicas, nutricionales y metabólicas desde el período prenatal hasta la adolescencia.”*

#### **WP 6. resultados**

1. Se han definido las matrices alternativas pediátricas útiles para la determinación de biomarcadores de exposición o daño: meconio, pelo materno, pelo del niño, leche materna, placenta.

2. Se ha creado un banco de muestras clínicas.

3. Se han definido los biomarcadores de distintas sustancias (sustancia madre y sus metabolitos) a las que pueden estar expuestos el feto, el recién nacido, el niño y el adolescente (alcohol, tabaco, medicamentos, tóxicos, metales pesados).

4. Se ha descrito y validado la metodología analítica para cada biomarcador en cada matriz alternativa (meconio, pelo, leche materna, placenta, etc.).

5. Se ha determinado la prevalencia de la exposición prenatal y postnatal a diversas sustancias y en

diversos escenarios geográficos.

6. Se está llevando a cabo el seguimiento clínico de las cohortes de recién nacidos y niños expuestos prenatalmente a diversas sustancias de abuso, principalmente alcohol.
  7. Se ha iniciado la inclusión de recomendaciones respecto al cribado de sustancias de abuso en leche materna donada en bancos de leche (guía de práctica clínica).
  8. Se ha acabado la edición de una guía de práctica clínica respecto al consumo de alcohol y sustancias de abuso en el embarazo, incluyendo un programa de intervención para profesionales (guía de práctica clínica).
  9. Se han acabado de definir los criterios de excelencia de los hospitales de la Red para conseguir la acreditación como estructura reconocida por la AEMPS para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en embarazadas, recién nacidos y niños, puesto que la Red SAMID pertenece a EnprEMA. Se está participando en la iniciativa EPCTRI, de la EMA.
  10. Se han desarrollado modelos animales de exposición prenatal y daño derivado de ella para sustancias de abuso, principalmente alcohol (rata embarazada consumidora de alcohol y pez cebra).
  11. Se ha validado la factibilidad del modelo de detección precoz e intervención breve estructurada en servicios de urgencias respecto al consumo/abuso de alcohol y otras drogas en adolescentes.
  12. Se ha acabado la validación de la guía de práctica clínica de diagnóstico del espectro de los trastornos relacionados con la exposición al alcohol (FASD), incluyendo el estudio multidimensional la validación de las pruebas neuropsicológicas, el estudio de nuevas pruebas morfológicas y de marcadores bioquímicos de daño por la exposición prenatal al alcohol.
  13. Se ha finalizado el estudio del trastorno del espectro alcohólico fetal en el colectivo de los niños adoptados en Europa del Este: diagnóstico e intervención. Esto ha dado lugar a la creación de una unidad asistencial experta en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del FASD (se está acabando de implementar su puesta en marcha en el entorno del Parc de Salut Mar, Barcelona) y a establecer convenios de colaboración con asociaciones de pacientes (AFASAF: Asociación de Familias Afectadas por el SAF).
  14. Se ha iniciado un ensayo clínico con un candidato terapéutico en niños con FASD (está inscrito en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), además del modelo animal del mismo en pez cebra y en rata embarazada consumidora de alcohol.
  15. El grupo oferta una plataforma analítica de biomarcadores a los otros grupos de la Red.
- La aportación del grupo 9 (H La Paz - Leo Martínez)
- Comunicaciones a congresos (como outputs de este objetivo):
- Fragoso AC, Martínez L, Estevao-Costa J, Tovar JA. Maternal hyperthyroidism increases the prevalence of foregut atresias in fetal rats exposed to adriamycin. XXVIIth International Symposium on Pediatric Surgical Research, Toronto, Canadá 22-23 September 2014.

### **C3. Contribución de los grupos al desarrollo de los objetivos.**

Valore la actividad de cada grupo y su contribución al desarrollo del programa. Identifique el grupo con el nombre de su responsable.

#### **SALUD MATERNAL y FETAL (Grupos 3, 4, 11)**

La red SAMID ha funcionado como un continuo que cubre desde aspectos relacionados con la salud maternal (embarazo y parto) que han sido cubiertos por los grupos 3 (Dra E Llurba) y 4 (Dra D Gómez). Estos grupos han desarrollado estrategias para la prevención de las complicaciones gestacionales y marcadores del retraso del crecimiento intraútero especialmente ligados a patologías gestacionales como pre-eclampsia. En este sentido ha colaborado el grupo 11 (Dr M Vento) con la puesta a punto de

biomarcadores de daño oxidativo que se han validado en líquido amniótico, contando con la colaboración del Departamento de Perinatología de la Universidad de Helsinki.

### **SALUD NEONATAL (Grupos 1, 8, 9, 10 y 11)**

En el área neonatal han participado especialmente los grupos 1 (Jon López de Heredia), 8 (Dr F Cabañas), 9 (Dr L Martínez), 10 (Dra MC Pallás) y 11 (Dr M Vento). La prevención del daño neurológico durante el período neonatal implica el establecimiento de nuevas medidas diagnósticas en las que el grupo 8 (Dr F Cabañas) ha trabajado en colaboración con Consorcios Europeos (Safe-Boosc II; Neo-Circulation) obteniendo ayudas del VII programa marco, y habiendo solicitado ayudas del H2020. Asimismo, durante este período han desarrollado un estudio de validación de marcadores pronósticos mediante una ayuda del FIS (ISCIII) en colaboración con el grupo 11 (Dr M Vento) Fundamentalmente sus estudios van orientados a la neuroimagen mediante el uso de ecografía cerebral y Doppler, resonancia magnética, pero especialmente la monitorización de la Saturación Regional de Oxígeno Cerebral y Esplácnica mediante el diseño de nuevos monitores más precisos, y establecimiento de valores normales. El grupo 11 (Dr M Vento) ha validado biomarcadores muy específicos de daño cerebral mediante UPLC-MS/MS en matrices diversas como son plasma/suero, orina y LCR de recién nacidos habiendo elaborado un nomograma de Isoprostanos, Isofuranos, Neuroprostanos y Neurofuranos seriados durante las primeras 4 semanas de vida en recién nacidos pretérmino que pueden servir de rango de referencia a clínicos y analíticos (Kuligowski J et al Antioxid Redox Signal 2015). Este apartado de prevención del daño neurológico también hay que destacar que se está realizando en el momento actual un estudio multicéntrico, aleatorizado, placebo-topiramato para recién nacidos con asfixia que evoluciona a encefalopatía hipóxico isquémica tratado con hipotermia dirigido por el grupo 11 (Dr M Vento) pero en el que participan los grupos 1, 4, 6, 7, 8, y 10 lo que supone el primer gran ensayo clínico que se realiza en España en el área neonatal y dirigido y participado esencialmente por grupos de la red aunque hay participación de otros hospitales asociados. En el momento actual se llevan reclutados 50 pacientes del total de 120 que se requieren. El grupo 11 (Dr M Vento) pertenece a un consorcio que ha obtenido una Ayuda del Horizonte 2020 para un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico, internacional placebo/alopurinol en pacientes con asfixia intraparto y como coordinador nacional puede establecer contratos con todos los hospitales de la red. Ello supone que en 2017 se pondrá en marcha otro estudio transversal que implicará a los hospitales de la red y a muchos de los asociados. El grupo 10 (Dr CR Pallás) está realizando con financiación competitiva del FIS un estudio multicéntrico aleatorizado que implica a varios centros de la red sobre la saturación de oxígeno medida por pulsioximetría en el contacto piel con piel. Este mismo grupo en colaboración con el grupo 3 (Dra E Llurba) está realizando estudios sobre Cuidados Centrados en la Familia y el Desarrollo en los prematuros hospitalizados. Todo ello dentro de la estrategia de lograr una mejor evolución neurológica.

El grupo 1 (Dr J López de Heredia) esta llevando a cabo con todos los miembros de la red y otros hospitales del país un registro de infecciones (NeoKiss) con financiación FIS (ISCIII).

Desde el punto de vista experimental se han realizado estudios mediante la creación de modelos animales con ratones para el estudio de la oxigenación en la transición fetal neonatal en el grupo 11 (Dr M Vento) en colaboración con centros de Noruega, Canadá, Finlandia, y Alemania. Por su parte el grupo 9 (H La Paz Experimental) ha puesto a punto un modelo de hernia diafragmática fetal colaborando con el grupo 5 (Dr O García-Algar) que ha facilitado metodología para la determinación de la actividad de enzimas antioxidantes.

### **ETAPA INFANCIA Y ADOLESCENCIA (Grupo 6)**

El grupo 6 (Dr J López-Herce) ha desarrollado estudios multicéntricos y ha elaborado guías clínicas para optimizar la intervención en la parada cardiorrespiratoria, cirugía cardiaca, politraumatismos, etc. y disminuir las secuelas neurológicas secundarias. Los estudios de este grupo han sido experimentales con un modelo de cerdo en parada cardiorrespiratoria, y también estudios clínicos multicéntricos internacionales observacionales. Los estudios del grupo 6 han contribuido al enunciado de prácticas clínicas aceptadas internacionalmente. Asimismo, el Grupo 6 ha dirigido un CURSO DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL en el área perinatal y postneonatal en el que han participado investigadores de los distintos grupos de la Red SAMID con sus modelos. El curso ha tenido una gran aceptación y se ha publicado en forma de libro. El grupo 6 también ha proyectado estudios que están en fase de desarrollo en este momento dedicados a la

detección de factores de riesgo de daño neurológico utilizado métodos de neuroimagen. Finalmente, se ha implicado en el estudio de la influencia de la oxigenación durante la reanimación cardiopulmonar y corrección de las situaciones metabólicas derivadas de la hipoxia-isquemia en el desarrollo y prevención del daño neurológico.

#### **NUTRICIÓN EN LA EPOCA DE LACTANCIA, INFANCIA, ADOLESCENCIA (Grupos 2, 7, 10, 11, 12)**

Los estudios del Grupo 10 (Dra CR Pallás) han contribuido de forma notable a un mayor conocimiento de la leche materna como nutriente, así como los efectos de la pasteurización, congelación, y tiempo de permanencia en los bancos de leche, así como los modos de administración. El grupo 10 (Dra CR Pallás) ha desarrollado un nuevo sistema de pasteurización que ha sido patentado. Se están analizando las consecuencias sobre distintos componentes de la leche y su poder antioxidante con la colaboración del Grupo 11 (Dr M Vento). El estudio se ha financiado con un FIS (ISCIII) conjunto a ambos grupos.

En relación con el riesgo de alteraciones metabólicas secundarias a problemas nutricionales como la obesidad, tenemos estudios muy relevantes con financiación nacional e internacional de los grupos 2 (Dr L Moreno), 7 (M García Fuentes), y 12 (Dra C Aguilera). Se ha evaluado estilos de vida, dietas, intervenciones y se han dictado guías clínicas aceptadas nacional e internacionalmente.

#### **SUSTANCIAS DE ABUSO EN EL EMBARAZO. EFECTO FETAL, NEONATAL E INFANCIA.**

El grupo 5 (Dr O García-Algar) ha desarrollado estudios clínicos relevantes utilizando el análisis de matrices maternas (pelo; uñas) y neonatales (meconio) para la detección de la exposición perinatal a sustancias tóxicas especialmente cocaína y alcohol con resultados publicados en revistas relevantes del área. Se han dictado guías clínicas. Igualmente este grupo ha desarrollado un modelo experimental con peces zebra para el estudio de estas alteraciones y ha comenzado a colaborar con el grupo 9 (Dr L Martínez) en el modelo de hernia diafragmática congénita. El grupo 5 ha conseguido financiación por el FIS (ISCIII).

#### **GUÍAS CLÍNICAS**

De estas actividades se han derivado numerosas Guías Clínicas, Abstracts, Ponencias, y Publicaciones que han sido descritas por cada grupo en el apartado correspondiente.



#### **C4. Cooperación con otros grupos de investigación relacionados con las actividades del Programa.**

Señale las colaboraciones con otros grupos o estructuras afines a la temática del programa y el valor añadido que aportan. (max. área visible, arial 11 pt.)

Colaboraciones nacionales de los miembros de la RED SAMID  
Plataforma de Genómica del IIS La Fe (Valencia) GWE, NGS, MicroRNA  
Unidad Central de Investigación INCLIVA (U Valencia) - GWE, Epigenética;  
Plataforma de Metabolómica (SCIES; U Valencia) - UPLC, GC, MS/MS QTOF;  
Inst. Val. Est. Salud Pública (CSISP) Gases Masas;  
Dep Biotecnología; IATA; CSIC; Valencia (estudios de microbioma);  
Dep Automatización; U Politécnica Valencia (diseño de sistemas automáticos de control y registro de datos);  
Dep Química Orgánica y de Química Inorgánica; U Valencia (UPLC-MS/MS/QTOF)  
Sociedad Española de Neonatología (SENeo): bases de datos SEN1500 y multicéntrico sobre prevención de la infección nosocomial con 42 centros y 60 investigadores (NeoKiss)  
Asociación Española de Pediatría (AEP): difusión de noticias y plataformas conjuntas de formación.  
Empresa IBERLACT  
Universidad del País Vasco (Proyecto sobre: Metabolómica y dosificación personalizada de fármacos. Aplicación a la población pediátrica mediante modelos animales).  
Centro de Investigación en Biología y Bioquímica Molecular (CIBBIM-Nanomedicina) Universidad de Barcelona  
CIBERER DE OBESIDAD  
CIBERER DE ENFERMEDADES RARAS

#### Colaboraciones internacionales

Grupo PALISI (Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators);  
Red Iberoamericana de estudio de la parada cardiaca en la infancia;  
Pediatric Intensive Care Unit (Children's Hospital of Philadelphia; USA); Forsningsinstitutet (University of Oslo; Noruega);  
Respiratory Research Laboratory (University of Toronto; Canada);  
Respiratory Research Laboratory (Case Western University; Cleveland; USA);  
University of Helsinki (Helsinki; Finland);  
Grupo SafeBoost-II (Grupo Europeo de Investigación sobre NIRS)  
Proyecto GRIP (coordinado europeo)  
Red EURONEONET  
HORIZONTE 2020 Proyecto HC2020-PHC18-2015 Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia for hypoxicischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome (Participan centros universitarios de Alemania; Bélgica; Suecia; Holanda; Austria; Portugal; Noruega; Italia; Finlandia.  
Programa Marco FP7-HEALTH-2010: "Neocirculation"  
Grupo internacional GENUD (Growth; Exercises; Nutrition and Development).

Miembro de pleno derecho de Enpr-EMA (European Network for Pediatric Research – European Medicines Agency)

Con el aval de la Dirección General del Instituto Carlos III somos el representante oficial para la realización de Ensayos clínicos en la edad pediátrica en Europa.

**C5. Cooperación con el sector empresarial.**

Describe el tipo de colaboraciones que se están llevando a cabo con el sector empresarial y el valor que suponga o pueda suponer en la transferencia de resultados. (max. área visible, arial 11 pt.)

La colaboración existente en la actualidad en con la empresa IBERLACT establecida por la coordinadora del grupo 10 (Dra CR Pallás) para la elaboración del prototipo de nueva pasteurizadora. Se ha patentado el proyecto.

La colaboración de la empresa DYNAKIN en proyectos europeos como el GRIP y NEOCICULATION.

## C6. Observaciones.

Incluya en este apartado si se han reformulado los objetivos iniciales y actividades previstas e indique el motivo. (max. área visible, arial 11 pt.)

La red SAMID estableció unos objetivos iniciales a los que se asignó unos workpackages transversales para que hubiese interacción de los grupos aportando cada uno su área de experto en un proyecto continuado de salud materno-fetal, neonatal e infantil hasta la adolescencia, especialmente destinada a preservar un adecuado desarrollo neurológico, desarrollar métodos de detección y biomarcadores precoces de alteraciones del neurodesarrollo, nutrición, y evolución cognitiva.

Los objetivos se han ido definiendo de forma más precisa a lo largo de esta segunda etapa (2013-2015) y los grupos participantes se han ido integrando en proyectos transversales con mayor participación en proyectos comunes multicéntricos.

Si se revisan los nuevos proyectos se verá que, efectivamente, hay varios de ellos como NeoKiss, Contacto Piel con Piel, Safeboost-II, Neocirculation, Hypotop, etc.

No se han reformulado los objetivos iniciales ya que están en perfecta consonancia con la finalidad última de la Red SAMID.

Como COORDINADOR de la Red SAMID creo que los cambios introducidos en la dirección de la misma han sido muy positivos.

1) La dirección colegiada ha promovido la participación activa y la toma de decisiones conjunta a espolado la colaboración implementando así el sentido de red. Fruto de ello es que ahora estamos más y mejor informados de lo que ocurre, comunicamos más a menudo, nos reunimos más y estamos "preocupados" por la red!

2) Nos falta aumentar la MOVILIDAD y lograr que los jóvenes investigadores especialmente se desplacen a otros centros de la red a aprender y compartir ideas y proyectos.

3) Es esencial como indiqué en la última Jornada de la Red (Octubre 1-2; 2015) que todos los grupos deben tener representación de los 4 pilares básicos que conforman la red: PERINATOLOGÍA, NUTRICIÓN, METABOLISMO Y ENDOCRINOLOGÍA y EXPERIMENTAL. Ello potenciaría nuestra relación pero sobre todo la capacidad de afrontar retos como ensayos multicéntricos.

4) Conformar la red como una PLATAFORMA DE ENSAYOS CLÍNICOS integrada en Enpre-EMA, la sección de la EUROPEAN MEDICINES AGENCY dedicada a la investigación clínica en el área pediátrica y neonatal. En este sentido tenemos el aval expreso del Director General del Instituto Carlos III y hemos sido reconocidos a nivel europeo como el referente a nivel nacional. Nos hemos incorporado a la EFCTRI con objeto de participar en la Hoja de Ruta Europea para Ensayos Clínicos en el Edad Pediátrica. Ello supone que en breve podremos participar en estudios europeos que nos va a proporcionar experiencia, proyección internacional, publicaciones y dinero para la red que podrá ser invertido en otras actividades como investigación experimental, formación, contratos, financiación de una plataforma de apoyo metodológico, etc.

## D. MEMORIA DEL GRUPO (Periodo evaluado enero 2013 - septiembre 2015)

### D1. Actividad del grupo en el/los programa/s de la Red.

- Programa/s y actividades en las que ha participado el grupo.
  - Resultados obtenidos. Solo alcances científicos, no incluir publicaciones o proyectos que se recogen en los indicadores de resultados.
  - Colaboración en las actividades con otros grupos del/de los programa/s (identifique el IP) o con grupos ajenos a la Red que hayan contribuido a la realización de las actividades del grupo.
- (max. 3 págs.) . Pág. 1/3

#### OBJETIVO 1 - WP 1

“Estudiar biomarcadores de Restricción del Crecimiento Intraútero (RCIU) capaces de predecir el desarrollo postnatal de trastornos del neurodesarrollo, nutricionales y/o metabólicos.”

Nuestro grupo en colaboración con el Departamento de Obstetricia (S Vedran; K Teramo) y el Departamento de Neonatología (S Andersson) del Hospital Central de la Universidad de Helsinki, ha validado desde 2013-2015 siguiendo los estrictos requerimientos de la FDA biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en líquido amniótico por UPLC-MS/MS: Productos de oxidación de la tirosina circulante: orto-tirosina; meta-tirosina; nitro-tirosina y 3-cloro-tirosina; Productos de la oxidación de bases del ADN: 8 oxo2-dihidro-deoxi-guanosina y 2 deoxiguanosina (8oxo-dG/2dG); Productos de la oxidación del ácido araquidónico: F2-isoprostanos; Isofuranos; Prostaglandinas E2; Productos de la oxidación del ácido docosahexanoico: Neuroprostanos y neurofuranos. Estos metabolitos pueden tener una gran aplicabilidad en la detección de fetos en riesgo de: (i) hipoxemia por pre-eclampsia; diabetes; insuficiencia placentaria; (ii) corioamnionitis o infección secundaria de feto (funisitis; neumonía intraútero) y daño secundario a órganos fetales especialmente sistema nervioso central.

Resultados obtenidos han sido refrendados por publicaciones:

- (1) Escobar J et al Amniotic fluid oxidative and nitrosative stress biomarkers correlate with fetal chronic hypoxia in diabetic pregnancies. Neonatology. 2013;103(3):193-8.
- (2) Vento M, Teramo K. Evaluating the fetus at risk for cardiopulmonary compromise. Semin Fetal Neonatal Med. 2013 Dec;18(6):324-9.
- (3) Chafer-Pericas C et al. Novel Biomarkers in Amniotic Fluid for Early Assessment of Intraamniotic Infection. Free Radic Biol Med 2015 (accepted for publication September 2015)

#### OBJETIVO 2 - WP 2

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.
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.

En relación con estos objetivos el grupo 11 (Dr M Vento) lidera un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, controlado, placebo-topiramato para la prevención de la hiper-excitabilidad en los neonatos con asfixia intraparto que evoluciona a encefalopatía hipóxico-isquémica (EC11-244). Participación de 13 centros de los cuales pertenecen a la red SAMID los grupos 1, 3 4, 6, 8, 10 y el H La Fe (grupo 11)

Avances realizados:

- Confeccionado la Hoja Electrónica de Registro de Datos
- Protocolo definitivo aprobado los Comités de ética de todos los hospitales.
- Elaboración del fármaco y placebo, control de estabilidad y bacteriológico, farmacocinética y farmacodinámica.
- Validado el método de UPLC-MS/MS para estudios de estabilidad. Los estudios de estabilidad se han remitido y han sido aprobados por AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) para un período de 6 meses y estamos a punto de enviar los resultados para la estabilidad a 12 meses.

### D1. Actividad del grupo en el/los programa/s de la Red.

- Programa/s y actividades en las que ha participado el grupo.
  - Resultados obtenidos. Solo alcances científicos, no incluir publicaciones o proyectos que se recogen en los indicadores de resultados.
  - Colaboración en las actividades con otros grupos del/de los programa/s (identifique el IP) o con grupos ajenos a la Red que hayan contribuido a la realización de las actividades del grupo.
- (max. 3 págs.) . Pág. 2/3

- Puesta a punto y validación de métodos de UPLC-MS/MS para biomarcadores de estrés oxidativo y metabolismo energético (ciclo de Krebs; glucolisis; vía pentosas).

- Reuniones periódicas por vía telefónica con los IPs de los centros participantes.

- Se han reclutado ya 50 pacientes que representan el 40% del total calculado.

Implicados en el estudio de la asfixia, nuestro grupo se ha integrado en un consorcio europeo que ha obtenido un ayuda de Investigación del Horizonte 2020 de la Unión Europea HC2020-PHC18-2015 para estudiar si el alopurinol mejora el pronóstico neurológico de los pacientes con asfixia. El coordinador nacional para España Dr M Vento (Grupo 11) van a vincular a este proyecto con contratos individuales todos los hospitales pertenecientes a la RED SAMID que estén acreditados para la realización de Hipotermia Moderada Precoz en recién nacidos asfixiados. Este proyecto nos va a permitir tener por primera vez un proyecto que una a todos los hospitales de la RED SAMID en un estudio común. Idealmente se iniciará el reclutamiento a principios de 2017 cuando el EC11-244 haya concluido.

Asimismo en relación con los objetivos el Grupo 11 (Dr M Vento) lidera un proyecto multicéntrico, aleatorizado, controlado y enmascarado con participación de hospitales de Europa, Canadá, USA y Australia para evaluar el daño causado por un exceso de oxígeno durante la reanimación (EC11-246).

Avances realizados:

- Se ha confeccionado la Hoja Electrónica de Registro de Datos (Red Cap; University of California at San Diego; USA)

- Protocolo definitivo aprobado por todos los Comités de ética de todos los hospitales. Se han contratado ya los seguros médicos necesarios para el inicio del reclutamiento.

- Se ha elaborado un sistema de adquisición de datos para registro de variables clínicas en al sala de partos y un sistema de control de la saturación de oxígeno que permite el ajuste individualizado de la FiO2.

- Se ha puesto a punto y validado el método de UPLC-MS/MS y genéticos para la realización de estudios de biomarcadores de estrés oxidativo, daño a ADN, reparación de ADN y metilación de ADN.

- Se han realizado reuniones periódicas por vía telefónica con los IPs de los centros participantes.

- Se ha obtenido una ayuda de 300.000 USD de "The Thrasher Foundation" para el IP de USA, Dr N Finer.

- Se ha obtenido una ayuda APP 1089056 de la NHMRC (National Health and Medical Research Council) de Australia de 2.5 millones de dólares australianos. El Dr M Vento es co-IP de este proyecto.

- Se ha comenzado el reclutamiento de pacientes en USA y Canadá. En Europa se comienza en octubre 2015. En Australia en junio 2016.

En paralelo con el estudio anterior se va a estudiar el daño oxidativo y metilación del ADN y actividad de las enzimas reparadoras y su frecuencia mutagénica en prematuros según la carga de oxígeno recibida en la reanimación. Este proyecto financiado por el FIS PI14/0443 está en progreso.

Avances realizados

El proyecto financiado tiene como finalidad aprovechar el reclutamiento de prematuros extremos en el EC11-246 para la realización de estudios de daño oxidativo y metilación del ADN en estos pacientes aprovechando el pellet celular resultante de la obtención de muestras en el estudio EC11-246.

- Se ha aprobado el estudio por el Comité de Ética del H La Fe y se expandirá al resto de hospitales participantes.

- Se ha elaborado el protocolo de recogida de muestras, procesado, y conservación.

- Se ha elaborado el protocolo de aleatorización.

- Se ha elaborado la hoja electrónica de recogida de datos.

- Se han puesto a punto y validado metodologías de nuevos biomarcadores de estrés oxidativo y daño oxidativo al ADN.

### **D1. Actividad del grupo en el/los programa/s de la Red.**

- Programa/s y actividades en las que ha participado el grupo.
  - Resultados obtenidos. Solo alcances científicos, no incluir publicaciones o proyectos que se recogen en los indicadores de resultados.
  - Colaboración en las actividades con otros grupos del/de los programa/s (identifique el IP) o con grupos ajenos a la Red que hayan contribuido a la realización de las actividades del grupo.
- (max. 3 págs.) . Pág. 3/3

- Se están poniendo a punto pruebas de validación con sangre de recién nacidos normales indicativas de la frecuencia mutagénica de las enzimas reparadoras de ADN (glicosilasas), capacidad de reparación mediante el estudio de la persistencia de defectos aberrantes del ADN a los 12 meses de vida.
- Se ha desarrollado un algoritmo acoplado a un monitor de funcionalidad respiratoria que permite el cálculo de la “carga de oxígeno” recibida por el paciente durante la reanimación. Ello nos permitirá correlacionar la misma con los parámetros clínicos y analíticos.

Ayuda de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe

Nuestro grupo ha obtenido una ayuda complementaria para la realización de los estudios estadísticos y la monitorización del ensayo clínico EC11-246 y el FIS PI14/0443.

El progreso de estos estudios requiere según nuestro criterio de disponer de un modelo animal. Para ello hemos realizado los siguientes avances:

Avances en el campo experimental

- 1) Diseño y materialización de un prototipo de cámara de oxígeno para el estudio de la oxigenación en la transición fetal – neonatal y adaptación postnatal realizado por la becaria PFIS FI12/0109 María Isabel Torres-Cuevas.
- 2) Colaboración con la Universidad Politécnica de Valencia en el diseño y software necesarios, acoplamiento de cámara y sensores.
- 3) Se han realizado experimentos con variaciones de las concentraciones prenatales en la rata gestante y postnatales en los fetos.
- 4) Se ha determinado marcadores de estrés oxidativo en tejido cerebral (tirosinas oxidadas; oxidación de bases guanídicas del ADN) así como marcadores de inflamación, expresión de genes de respuesta antioxidante (NrF2) y neurotransmisores por qPCR, y estudios de endotelio vascular y mitocondrias por microscopía electrónica (Escobar J et al Redox Biol 2013) Los resultados han merecido el Young Researcher Award de la 7th European Symposium on Delivery Room Management (Gustav Carus Universität; Dresden; Alemania).

## D2. Captación de recursos externos para el/los programa/s.

Describe brevemente los recursos obtenidos por el grupo (financiación, personal, etc.) añadidos a la financiación recibida dedicados a las actividades desarrolladas en el/los programa/s en el/los que participa. (max. área visible, arial 11 pt.)

FIS PI11/0313 (IP: Dr M Vento; Grupo 11) Alteraciones metabonómicas en el prematuro extremo dependientes de la carga de oxígeno recibida en la reanimación postnatal: un estudio prospectivo aleatorizado (171.930,11€)

EC11-244 (IP: Dr M Vento; Grupo 11) Multicenter randomized, blinded clinical study comparing early use of total body hypothermia plus topiramate or placebo in asphyxiated newborn infants evolving to moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy (166.000,00 €)

EC11-246 (IP: Dra P Saénz; Grupo 11) 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 (154.020,00 €)

Laerdal Foundation Grant (Laerdal; Stavanger; Norway): 18.500,00 USD: Determinación de metabolitos marcadores de daño cerebral en el recién nacido asfíctico.

Becario Postdoctoral "Sara Borrell" CD11/00154 ISCIII (Javier Escobar Cubiella) 2012-2014.

Becario Postdoctoral "Sara Borrell" CD12/00667 ISCIII (Julia Kuligowski) 2013-2015.

Becario Postdoctoral "Carmen y Severo Ochoa" Ayuntamiento de Valencia (M Consuelo Cháfer Pericas) 2013-2015.

Ayuda de Investigación Jerónimo Forteza Generalitat Valenciana (M Martinez) 2013.

Becario Predoctoral "Rio Hortega" CM13/00017 (María Cernada Badía) 2014-2015.

Becario Predoctoral "Rio Hortega" CM14/00012 (Ana García-Blanco) 2015-2016.

Ayuda de Investigación Respisurf (Sociedad Española de Neonatología) 2014 concedida a Antonio Nuñez Ramiro (Contratado Red SAMID Grupo 11)

Ayuda de Investigación del National Health & Medical Research Council APP1089056 (Australia) a un consorcio de hospitales de Australia; Nueva Zelanda; USA; Canadá y Europa. Co-IP Dr M Vento (Grupo 11) (2.225.000,00 AuD).

Micah Batchelow Award de la Miller School of Medicine; University of Miami; Florida; USA (Dr N Claire; Dr M Vento IP Grupo 11) para el desarrollo de un sistema automatizado de control de la FiO2 en prematuros y su eficacia frente al control manual mediante estudios de análisis de datos y de metabolitos oxidativos en la orina (250.000,00 USD)

FIS PI14 /00443 IP Dr M Vento (Grupo 11) con el título: Daño oxidativo y metilación del ADN y actividad de las enzimas reparadoras y su frecuencia mutagénica en prematuros según la carga de oxígeno recibida en la reanimación. (128.865,00 €)

Ayuda del Horizonte 2020: H2020 PHC 18: 667224 bajo el título: Effect of aLlopurinol in addition to hypothermia for hypoxic ischemic brain injury on neurocognitive outcome. Consorcio multicéntrico europeo. Duración 5 años. Fondos obtenidos 6 millones de euros. Co-Investigador Principal M Vento (Grupo 11); Coordinador para España.

The Gerber Foundation 2015: Efficacy of Oropharyngeal Mother's Milk on Late Onset Sepsis in ELBW Infants. Consorcio con North Shore University Health Systems. Duración 5 años. Co-Investigador Principal M Vento (Grupo 11). Fondos: 347.728,00 USD.

### D3. Beneficio de la actividad colaborativa en Red.

Valore el beneficio para el grupo de la participación en la Red (acceso a proyectos más ambiciosos, posibilidad de publicar más y en revistas de mayor calidad, mayor probabilidad de éxito en solicitudes de proyectos, posibilidad de acceso a fuentes de financiación como proyectos internacionales, financiación privada, etc.)

Valor añadido que el grupo aporta al/a los programa/s en el/los que participa y a la Red en general.  
(max. área visible, arial 11 pt.)

Los beneficios de la red han sido:

#### 1) Facilitación de la realización de ensayos clínicos

- a. En un entorno clínico neonatal y perinatal poder tener acceso a un número significativo de pacientes que permitiese cumplir en plazos adecuados el reclutamiento de pacientes.
- b. En este sentido se han planteado estudios multicéntricos aleatorizados que están reclutando a un ritmo importante y que, de no trabajar en red, habría sido imposible.
- c. El estudio Hypotop sobre hipotermia y topiramato (EC11-244) ha reclutado en un año 50 pacientes. Dada la prevalencia de la asfixia, y descartando los pacientes que fallecen y los que no aceptan participar en el estudio, nuestro cálculo es que hacen falta 80.000 partos para poder reclutar este número de casos. La Red SAMID nos ha permitido este estudio que es el primero de esta envergadura que se va a publicar a nivel internacional con liderazgo español. Esperamos reclutar 50 pacientes más en el primer semestre de 2016. Otros estudios como el "Piel con Piel" (Grupo 10; Dra CR Pallás) han aglutinado igualmente a un número elevado de grupos y será un gran éxito seguro.
- d. Estudios epidemiológicos que pueden abarcar un importante sector de la atención neonatal y pediátrica como Euro Neo Kiss para las infecciones nosocomiales se ven enormemente facilitados por el trabajo en red.
- e. Los grupos que obtienen financiación internacional (Grupo 8; Grupo 11) y tienen que contratar centros nacionales para sus estudios recurren por la calidad a grupos integrados en la red con los que tienen más contacto. Ello facilita que muchos de los centros de la red se vayan incorporando a Proyectos Europeos.

#### 2) Facilitación de la obtención de fondos

- a. Los proyectos diseñados en red cumplen condiciones de calidad enormes dada la experiencia y el curriculum de los investigadores. Ello facilita enormemente la obtención de ayudas en convocatorias competitivas nacionales e internacionales.

#### 3) Publicaciones en revistas de impacto

- a. Los grupos de la red publican con frecuencia en revistas de impacto. Sin embargo, aún es poco frecuente que se publiquen trabajos compartidos. Con la realización de los ensayos clínicos, a partir del 2016 va a aparecer ya muchos trabajos en colaboración de numerosos grupos de la red y ello permitirá publicar en revistas de primer cuartil.

#### 4) Metodología disponible

- a. Los grupos se han especializado tanto en metodología experimental como en determinación de biomarcadores. Los investigadores junior de la red pueden visitar laboratorios y centros para mejorar sus conocimientos. Creo que este es uno de los aspectos que se DEBEN MEJORAR.
- b. Nuestro grupo (Grupo 11; M Vento) viene haciendo determinaciones de biomarcadores para muchos otros grupos a través de la red SAMID.
- c. A nivel experimental se están intercambiando modelos animales. La convocatoria de un Curso Experimental (Dr J López Herce; Grupo 6) con participación de profesores de muchos de los grupos ha sido un gran éxito. Concluyo que después de varios años, la red SAMID ha madurado lo suficiente para plantearse estudios prospectivos multicéntricos transversales que beneficiarán notablemente la captación de recursos y la publicación de trabajos de elevado impacto.



**D4. Valore la comunicación con el coordinador de la red, con el coordinador de el/los programa/s y con el resto de grupos.**

Valore la actividad del grupo en el programa de Formación y Movilidad.  
(max. área visible, arial 11 pt.)

No voy a valorar la comunicación con el Coordinador ya que soy yo.

En relación con los otros grupos de la red la comunicación es buena con aquellos con los que nos une una afinidad de área de conocimiento, fundamentalmente en nuestro caso la perinatología. Por lo tanto, tenemos comunicación muy habitual con los grupos que tienen un perfil obstétrico y neonatal. Ello supone que con los grupos 1, 3, 4, 5, 6, 8, y 10 tenemos una relación bastante fluida y estamos implicados en numerosos estudios comunes, consultamos dudas, y proponemos iniciativas comunes como la creación de una PLATAFORMA DE ENSAYOS CLÍNICOS PERINATALES.

Sin embargo, a lo largo de este último año hemos profundizado también en la relación con otros grupos a nivel experimental para impulsar nuestro propio modelo (Grupos 6 y 8), hemos realizado un Curso Experimental conjunto y publicado un libro conjunto, y planeamos ayudar a los grupos 6 y 8 en aspectos relacionados con el metabolismo oxidativo.

Finalmente, como COORDINADOR he impulsado la propuesta de que TODOS LOS GRUPOS tienen que tener representantes de los 4 PILARES de la RED SAMID: Perinatología (Obstetricia y Neonatología), Nutrición, Endocrinología y Metabolismo y Experimental. Si los 12 grupos tienen representantes de estas áreas la Red se va a ver fortalecida enormemente en su capacidad de aceptar retos.

La movilidad dentro de la red es prácticamente inexistente, es un debe que tiene que ser SUBSANADO. La verdad es que hay fondos escasos para la misma y sería uno de los puntos a replantear.

**D5. Observaciones.** (max. área visible, arial 11 pt.)

Considero que la red SAMID está madurando como “red” y con una evolución positiva en los últimos 2 años. Ello se refleja en una mayor comunicación entre los miembros de la misma, una mayor proyección en proyectos comunes, y probablemente la publicación y obtención de fondos en el futuro inmediato. El proceso de maduración ha sido necesario y conveniente. Veo que dentro de la red va a haber un núcleo duro dentro del AREA PERINATAL que se va a constituir como una PLATAFORMA DE ENSAYOS CLÍNICOS que será capaz de captar enormes recursos de Europa al estar integrada en Enpr-EMA (Red de Ensayos Clínicos de la European Medicines Association) de pleno derecho según aval recibido de la misma y con apoyo de la DIRECCIÓN GENERAL del INSTITUTO CARLOS III. La plataforma generará recursos para contratos, investigación experimental, contratación de servicios de diseño de ensayos, estadística, monitorización etc. El reto es conseguir que todos los grupos tengan representantes de los pilares básicos que he definido antes y poder afrontar retos de investigación clínica y básica con la suficiente potencia. La duda es siempre respecto al futuro de la red, el número de grupos, y la financiación que se debería implementar en viajes, movilidad, organización de proyectos conjuntos, etc.

Nota:

En los documentos los grupos a veces los llaman por el número interno:  
Apunto la correspondencia entre grupo y expedientes:

Grupo 1: Hospital Universitario Cruces – RD12/0026/0001  
Grupo 2: Universidad de Zaragoza – RD12/0026/0009  
Grupo 3: Hospital Sant Joan de Deu – RD12/0026/0002  
Grupo 4: Hospital Vall de Hebron – RD12/0026/0016  
Grupo 5: Hospital del Mar – RD12/0026/0003  
Grupo 6: Hospital Gregorio Marañón – RD12/0026/0006  
Grupo 7: Hospital Valdecilla – RD12/0026/0008  
Grupo 8: Hospital La Paz – Neo – RD12/0026/0004  
Grupo 9: Hospital La Paz – Experimental – RD12/0026/0011  
Grupo 10: Hospital 12 de Octubre – RD12/0026/0007  
Grupo 11: Hospital La Fe – RD12/0026/0012  
Grupo 12: Universidad de Granada – RD12/0026/0015