



Memoria anual de RETICS  
(Convocatoria 2012)  
**2015**  
MEMORIA DE GRUPO

**A. DATOS DEL GRUPO**

Expediente

RD12/0026/0004

NOMBRE DE LA RED RED DE SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO

NOMBRE DEL/DE LOS PROGRAMA/S EN EL/LOS QUE PARTICIPA (TRES COMO MÁXIMO):

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

Investigador Principal FERNANDO CABAÑAS GONZALEZ

Centro FUNDACION DE INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ. MADRID

**B. MEMORIA DEL GRUPO (Periodo evaluado enero 2013 - septiembre 2015)**

**B1. 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

**PROGRAMAS Y ACTIVIDADES EN LAS QUE HA PARTICIPADO EL GRUPO**

Los objetivos de investigación de nuestro grupo, alineados con los objetivos de la RETIC, han sido el prevenir o minimizar las alteraciones derivadas de nacer prematuramente o las derivadas de una alteración durante el embarazo y/o parto.

En este sentido, como queda reflejado en la aplicación informática, las publicaciones, guías clínicas y registro de aplicaciones informáticas tienen sus beneficiarios directos en los señalados anteriormente.

F Cabañas (IP) ha participado en todos los objetivos ya que se estableció una Coordinación colegiada de la RED: M. Vento (coordinador de la RED), Oscar García-Álgar y F Cabañas. y como grupo clínico a participado activamente en promover, desarrollar y hacer un seguimiento de estudios colaborativos incluidos en la red.

F Cabañas es el Responsable de la Comisión de Investigación y Ensayos Clínicos de la RED SAMID participando activamente en promover, desarrollar y hacer un seguimiento de estudios colaborativos incluidos en la red y acordes a los objetivos de la misma, además de establecer las conexiones necesarias para cooperación con organismos e instituciones nacionales e internacionales.

El grupo ha participado no sólo en las actividades de investigación propias del grupo sino también en la consecución de los 4 objetivos que definen el programa, realizando las tareas ad hoc:

Del proceso de consecución del Objetivo 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 y evaluar la efectividad de métodos diagnósticos en prevención y tratamiento (WP2 Y WP4), se han conseguido los siguientes outputs o indicadores:

- Sistema de adquisición de datos síncronos para equipos hospitalarios.
- Herramienta informática para la selección y clasificación de datos en función de criterios de calidad y estabilidad.

## **B1. 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

- Herramienta informática para la aplicación de algoritmos matemáticos para el cálculo de la pérdida de autorregulación del FSC
- Aplicación informática denominada "BIOACSYS", número de protocolo patente registro intelectual: 828/2013.
- Aplicación informática denominada "Soporte al diagnóstico clínico mediante valores de oxigenación cerebral", número de protocolo registro intelectual: 827/2013.
- Sistema para transformar imágenes médicas en el formato (anónimas y con formato DICOM) para estudios multicéntricos internacionales.
- El análisis de las variables de resultado principales del estudio internacional SAfeBossC han demostrado la utilidad de la oximetría cerebral en la reducción del riesgo de hipoxia e hiperoxia cerebral en el prematuro de peso extremadamente bajo al nacimiento (reducción en el grupo experimental del 58% respecto a los controles). BMJ 2015;350:g7635 doi:10.1136/bmj.g7635) y Arch Dis Child Fetal Neonatal (in press). Los pacientes del grupo control mostraron mayor prevalencia de lesión cerebral grave (Pediatr Res, en prensa). Los pacientes con hipoxemia cerebral asociaron hemorragia intracraneal grave, trazado hipovoltado en el EEG a las 72h o muerte (Pediatrics, submitted).
- En el primer estudio controlado con placebo sobre el uso de drogas cardiovasculares en el prematuro (EF: Ministerio de Sanidad y Política Social. Convocatoria de Investigación Clínica independiente (SAS/2481/2009)). El Flujo en vena cava superior se normalizó más precozmente en el grupo experimental que en el control; y el déficit de bases fue menos negativo. Sin embargo, mostraron un aumento de la frecuencia cardiaca en respuesta a la dobutamina (J Pediatr 2015). El análisis en retrospectivo de los biomarcadores que guiaron a los clínicos a iniciar el soporte cardiovascular en el grupo de pacientes incluidos en el estudio y que no fueron aleatorizados a recibir dobutamina o placebo por presentar flujo en VCS  $\geq 41$  ml/kg/min en primeras 24h de edad postnatal (n=98 pacientes) nos ha servido de base para el diseño de los EC del proyecto Neocirculation Neocirculation (NeoCirc CTs- FP7; HEALTH-2011.4.2-1) (datos aún no publicados).
- Nuestro método de análisis de Autorregulación (BiAR-COH) ha mostrado una alta capacidad predictiva del bajo flujo en VCS y ha permitido clasificar a los pacientes en relación a su pronóstico (muerte o lesión cerebral grave) (J Pediatr 2014; Pediatr Res, in press). Evaluando ahora los marcadores bioquímicos de estrés oxidativo
- En el ensayo clínico "DOBUTAMINE FOR NEONATAL CIRCULATORY FAILURE DEFINED BY NOVEL BIOMARKERS" Proyecto multicéntrico financiado en la Convocatoria 2010 del 7º Programa Marco de la UE (NEOCIRC CTS FP7 HEALTH 2010 single stage Health): Hemos finalizado el reclutamiento y análisis del primero de los estudios (NeoCirc-001<sup>a</sup>) sobre el cálculo de la vida media de eliminación de una nueva formulación pediátrica de Dobutamina.
- Actualmente estamos definiendo la mejor estrategia (diseño de estudio) para abordar las siguientes etapas del PIP. Posible inicio del siguiente estudio (dosis-eficacia) en Marzo 2016. Varios grupos de la RETIC participarán Ha sido presentado un Paediatric Investigational Plan (PIP) a la EMA. El PIP se compone de una serie de estudios secuenciales.
- Mediante el PI Evaluación de la autorregulación cerebral en el recién nacido asfíctico tratado con hipotermia moderada: (FIS PI 10/0244- Memoria Final Sept 2015). Se han identificado patrones diferenciados de AR en función de la evolución de los pacientes ya desde las primeras 24h de edad postnatal y nuestro clasificador de pérdida de AR (BiAR-COH) ha permitido identificar a los pacientes con evolución desfavorable (papers en fase de elaboración)
- En el "Ensayo clínico, multicéntrico aleatorizado y ciego con topiramato versus placebo para el tratamiento de recién nacidos con asfisia perinatal tratados con hipotermia moderada corporal total". estamos en fase de reclutamiento de pacientes y ha n sido enviadas las muestras de PK y estrés oxidativo a H La Fé (M Vento).

### **B1. 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

Objetivo 3. Estudiar los factores de riesgo que inciden en alteraciones nutricionales y metabólicas en el período neonatal (WP3): 1. Los recién nacidos muy prematuros que reciben fórmula con una relación w6/w3 2/1 tienen concentraciones plasmáticas más elevadas de ácidos grasos esenciales durante el primer año de vida y mejor neurodesarrollo (Nutr J 2015). 2. Colonización intestinal por probióticos (J Immunol Research 2015). 3. Hallazgos prematuro 24 meses (Neonatology 2014). 4. Estudio experimental en cerditos y NEV (PLoSOne 2014)

Objetivo 4. Investigar factores ambientales prenatales y postnatales relacionados con trastornos neurológicos, nutricionales y metabólicos desde el período prenatal a la adolescencia. WP-6

Estudio: "Impacto de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en la salud del recién nacido  
Proyectos de Investigación de ETS y servicios de salud (IIS III). PI09/9033. Se ha elaborado un registro y una base de datos para el seguimiento de las gestaciones y los recién nacidos tras TRA, y en la actualidad se están introduciendo los datos de forma prospectiva. Los niños nacidos tras TRA tienen una mayor morbilidad asociada: mayor prematuridad, un menor peso al nacer, una mayor incidencia de bajo peso para EG, mayor número de gestaciones múltiples en el GE, más complicaciones obstétricas en el GE así como un aumento de malformaciones congénitas

-----Colaboración en las actividades con otros grupos: Colaboración en las actividades del grupo 8 ( F Cabañas) 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:

- Proyecto europeo NEOCIRC CTS FP7 HEALTH 2010 single stage Health. En la fase preparación el siguiente estudio (dosis-eficacia) en Marzo 2016. Varios grupos de la RETIC participarán G-8 (F Cabañas), G-1 (Ion López), G-4 (E LLurba), G-10 (C Pallás), G-11 (M Vento)
- Estudio internacional SAfeBossC: en preparación SafeBoosC III, consistente en un ECR confirmatorio sobre la utilidad de la oximetría cerebral frente a una variable de resultado clínico relevante (hemorragia intracraneal). El tamaño muestral calculado son 1400 pacientes de <28 semanas. La plataforma de unidades participantes y coordinadores nacionales está establecida y el protocolo elaborado. Pendiente la obtención de financiación. Participarán: G-8 (F Cabañas), G-1 (Ion López), G-4 (E LLurba), G-10 (C Pallás), G-11 (M Vento).
- Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas” Proyecto Coordinado perinatal y neonatal con varios grupos de la RETIC: G-8 (F Cabañas), G-1 (Ion López), G-4 (E LLurba), G-10 (C Pallás), G-11 (M Vento) Estudio multicéntrico "Impacto de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en la salud del recién nacido". Grupo G-8 (F Cabañas), G-1 (Ion López), G-4 (E LLurba), G-10 (C Pallás), G-11 (M Vento)
- Autorregulación cerebral en el recién nacido asfíctico tratado con hipotermia moderada: (FIS PI 10/0244-Memoria Final Sept 2015): G-11 (M Vento)
- “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”. PI13/00481 (FIS/ISCIII). G-1 (Ion López), G-0 (E Pallás), G-11 (M Vento).
- Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas” FIS 2013.PI13/02364. G-8 (F Cabañas), G-4 (E LLurba), G-10 (C Pallás), G-11 (M Vento)
- “Ensayo clínico, multicéntrico aleatorizado y ciego con topiramato versus placebo para el tratamiento de recién nacidos con asfixia perinatal tratados con hipotermia moderada corporal total”. (EC11-244). Se han reclutado 50 pacientes hasta la fecha (G-8 F Cabañas)., Grupos 3 4 6, 8, 10 y el H La Fe (grupo 11)
- Participación en la Coordinación colegiada de la Red, participación con EnprEMA y EMA, Road Map del European Strategic Forum for Research Infraestructure, Coordinación con los coordinadores de la nueva Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Salud Carlos III (Emilio Vargas y Cristina Avendaño. G-1 (M Vento), G-8 (F Cabañas), G-5 (O García-Algar)

## B2. 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.)

### NACIONALES:

- Impacto de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en la salud del recién nacido PI 09/90332 : 2010-2013 : 23385 €
- Autorregulación cerebral en el recién nacido asfíctico tratado con hipotermia moderada:PI 10/0244 (ENERO 2011-DICIEMBRE 2014) : 50820 €
- “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”. PI13/00481 (FIS/ISCI). (ENERO 2014- 1 DICIEMBRE 2016) : 112530 €
- Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas”: PI13/02364 (ENERO 2014- 1DICIEMBRE 2016): 46101 €
- 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 SAS 2481/2009: 2009.2012): 67955,81
- “Ensayo clínico, multicéntrico aleatorizado y ciego con topiramato versus placebo para el tratamiento de recién nacidos con asfixia perinatal tratados con hipotermia moderada corporal total”. (EC11-244)::

TOTAL RECURSOS NACIONALES: 300791,81 €

### INTERNACIONALES:

Dobutamine for NEOnatal CIRCuLatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC). “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)”. Financiación: 7º Programa Marco de la Unión Europea. FP7- HEALTH-2011-single-stage. (2012-2017) : 681948,80 €

Safeguarding the brains of our smallest children feasibility randomised trial on near infrared spectroscopy combined with treatment guidelines in premature infants (SafeBossC)”.  
Proyecto piloto Financiado por el “The Danisch Council for Startegic Research”. (2012-2014). (1392-CI-399)SAFEBOCC: 2011-2014 : 125112,67 + 18000 SEGUIMIENTO: 143112 €

TOTAL RECURSOS INTERNACIONALES: 825060,8 €

TOTAL ( NACIONALES +INTERNACIONALES : 1125852,62 €

-- Actualmente pendiente de financiación el estudio colaborativo europeo con grupos de la RETIC: - Estudio internacional en preparación SafeBoosC III, consistente en un ECR confirmatorio sobre la utilidad de la oximetría cerebral

### **B3. 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.)

- La RETIC ha permitido y facilitado 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 expone en la aplicación informática, 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, va a permitir la inclusión de varios grupos de la nueva RETIC para el reclutamiento de pacientes. Por último el haber podido contratar a un ingeniero de telecomunicaciones, gracias a la ayuda establecida por el ISCIII para la RETIC, está permitiendo el desarrollo tecnológico necesario de monitorización para la prevención de la lesión cerebral del prematuro, tanto a nivel nacional como europeo, y tendrá implicación en el desarrollo de los estudios en marcha mencionados. En este sentido estamos tremendamente agradecidos. Nuestro grupo participa activamente en los 4 objetivos de la RED

Consideramos que nuestro grupo ha sido uno de los motores fundamentales de la RED, tanto como promotor de estudios como de búsqueda de financiación para el desarrollo de proyectos de investigación. relevante el poder haber incluido a grupos de la RETIC en 2 ensayos clínicos europeos (en breve se iniciará el reclutamiento de los estudios confirmatorios).

Tal como consta en la memoria de la aplicación informática científica participa o es líder de proyectos de investigación y ensayos clínicos no comerciales incluidos en las diferentes áreas estratégicas de la RED SAMID.

- La plataforma de desarrollo de tecnología para adquisición de señales biológicas y su análisis espectral, desarrollada por nuestro grupo, van a ser aplicados o están siendo ya aplicados en un amplio abanico de proyectos nacionales y también internacionales.

- Otras participaciones de la RETIC SAMID dentro de ENPR-EMA han sido la colaboración en diferentes encuestas y guías que han sido remitidos por dicha institución. Entre ellas, por mencionar algunas: "Paediatric clinical research asset map", "EMA communication perception survey", "Questionnaire to children & adolescents seeking their views on taking medicines and taking part in clinical trials".

Uno de los esfuerzos de la Red y de su dirección colegiada (M Vento como coordinador nacional y F Cabañas y O García. Algar) mediante comunicaciones escritas, teleconferencias, reuniones en la EMA.Londres ha sido el incluir a la LA RED EN EUROPA: La Red SAMID ha sido reconocida por Enpr-EMA (European network for Pediatric Research – European Medicines Agency) y recientemente como el referente oficial en España 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). Decisivo fué Rafael de Andrés del Departamento de Internacional del Instituto de Salud Carlos III al que se le comunicó nuestro acuerdo y nos proporcionó en tiempo record una carta de intenciones de compromiso de apoyo para mantener la RED SAMID, firmada por el Director General del Instituto de Salud Carlos III Dr Jesús Fernández Crespo.

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, visibilidad; mejora de las estructuras; financiación para poder establecer nuestra propia plataforma con apoyo metodológico y logístico para la investigación tanto clínica como experimental; ampliar el número de contratos de investigadores por centro; publicaciones de impacto; liderazgo nacional.

- Ha habido reuniones con los actuales coordinadores de la nueva Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Salud Carlos III (Emilio Vargas y Cristina Avendaño) que están dispuestas a hacer un papel de gestor en ensayos clínicos pediátricos. Hay que tener en cuenta que los EC europeos traerán financiación, parte para gestión. Consideramos este hecho un aspecto muy relevante.

**B4. 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.)

La nueva estructura fomenta la consecución de objetivos considerados relevantes para el desarrollo de la investigación en el área de salud materno-infantil. Los cimientos se han desarrollado en la primera etapa de la RETIC iniciándose estudios multicéntricos en RED. Estamos en el camino del intercambio y complementariedad de los diferentes grupos implicados.

El desarrollo de plataformas comunes tecnológicas y de biomarcadores, así como el que se estén realizando estudios multicéntricos encaminados a conseguir los objetivos de este programa de la RETIC, han hecho que exista una mayor conexión entre los grupos investigadores

Actualmente y debido a la implicación de diferentes grupos clínicos que van a participar en el reclutamiento de dos EC europeos, implicará la formación y movilidad de investigadores de otros grupos en nuestro centro para el aprendizaje y manejo de técnicas especiales como son estudios mediante ecocardiografía funcional para la valoración del flujo en vena cava superior y estudios de oxigenación cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo.

Nuestro grupo ha participado en la formación de estas técnicas a investigadores de diferentes centros europeos, además de utilizar el desarrollo de aplicaciones y herramientas informáticas registradas por nuestro grupo.

La coordinación por parte de M Vento ha sido muy valiosa, estableciendo una direcciónn colegiada con F Cabañas (G-8) y O García-Algar (G 5)

Particularmente útil ha sido el establecer responsables de Comisiones: Investigación y Ensayos Clínicos (F Cabañas G-8); Investigación Experimental (Jesus López Herce G6 ) Comuicación y Registro de la Actividad Científica (C Pallás G 10) , Docencia y Formación (L Alberto Moreno)

Han sido particularmente útiles las reuniones presenciales de los IP y de sus grupos, así como el dar protagonismo a investigadores jóvenes para presentación de la evolución de los estudios de investigación de os diferentes grupos de la RED.

**B5. Observaciones.** (max. área visible, arial 11 pt.)

Consideramos que la RED de SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (RETIC SAMID), es el eje fundamental para el desarrollo de la investigación en este área, y con la inclusión de la RED Enpr-EMA (European network for Pediatric Research – European Medicines Agency) y recientemente como representante oficial en España 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), hace que nuestra red y el Instituto Carlos III vehiculice, capte y promueva investigación con fondos europeos.

La RETIC SAMID tiene entre sus objetivos más importantes el coordinar, planificar e impulsar EC en esta población, atrayendo EC Europeos, promoviendo EC multicéntricos nacionales e internacionales de investigadores de nuestro país, así como realizar un acercamiento con la Industria para la promoción de EC de interés en la población materno infantil.

Aspectos de importancia será el conseguir la articulación y organización de aspectos operativos propios de CROs, para el adecuado desarrollo de los EC, tanto con estructuras colaborativas institucionales como de la Industria. En tal sentido la RED debería ser uno de los motores para el desarrollo de la actual Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Salud Carlos III (Emilio Vargas y Cristina Avendaño) que están dispuestas a hacer un papel de gestor en ensayos clínicos pediátricos. Hay que tener en cuenta que los EC europeos traerán financiación, parte para gestión.