



www.redsamid.net

PLAN ESTRATÉGICO DE LA RED DE SALUD MATERNO INFANTIL 2009-2012

(REVISIÓN 2)

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Índice

1. ANÁLISIS DEL ENTORNO	4
1.1. Impacto en la Salud de la Población	4
1.2. Impacto en el Sistema Sanitario	13
1.3. Oferta Investigadora	16
1.4. Análisis de las Necesidades de la Investigación	21
2. ANÁLISIS INTERNO. SELECCIÓN DE GRUPOS	25
2.1. Metodología de Selección de Grupos	25
2.2. Aplicabilidad de la Configuración de la RED al Sistema Nacional de Salud	27
3. JUSTIFICACIÓN DE LA RED	28
3.1. Resumen de la actividad en 2009	30
3.2. Listado de proyectos actuales y solicitados en 2010	30
4. MISIÓN, VISIÓN Y VALORES DE LA RED	34
4.1. Misión	34
4.2. Visión	34
4.3. Valores	34
5. OBJETIVOS DE LA RED	35
5.1. Objetivos Estratégicos	35
5.2. Objetivos Tácticos	36
5.3. Objetivos Operativos	36
6. PROYECTO CIENTÍFICO	39
6.1. Hipótesis de la RED	39
6.2. Metodología de la RED	39
6.3. Plan de Actuación	52
6.4. Distribución de Grupos	55
6.5. Áreas Estratégicas de Investigación	57
6.6. Plan de Trabajo y Actividades	104
7. GRUPOS CLÍNICOS AFILIADO (no pertenecen a la red)	109
7.1. Participación de los Grupos Clínicos Afiliados	110

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

8. PLATAFORMAS COMUNES, BASES DE DATOS Y BIOBANCOS	113
8.1 Plataforma Nueva: Modelos Animales de Enfermedades con Relevancia en el Humano	113
8.2 Base de datos Perinatal EURONEOSTAT I y II, EURONEOSAFE y EURONEONET	126
8.3 BASES DE DATOS DISPONIBLES POR LOS ACUERDOS CON LA SEM Y LA SECCION DE MEDICINA PERINATAL DE LA SEGO	131
9. PLAN DE FORMACIÓN	138
9.1. Análisis de Necesidades Formativas	138
9.2. Objetivo del Plan	140
9.3. Análisis de la Demanda Social: Académica, Investigadora y Profesional	141
9.4. Análisis del Potencial de la RED para Responder a la Demanda	142
9.5. Análisis del Potencial de Captación de otros Entornos	142
9.6. Ficha Resumen del Programa de Formación y Comisión Promotora	143
10. PLAN DE DIFUSIÓN Y TRANSFERENCIA DE LOS RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN	144
10.1. Plan de Transferencia de Resultados de Investigación	144
10.2. Difusión de la Ciencia entre la Comunidad Científica	144
10.3. Difusión de la Ciencia a la Sociedad	145
10.4. Difusión de la Ciencia al Mundo Económico	145
10.5. Difusión de la Ciencia a la Práctica Clínica	146
11. PLAN DE MOVILIDAD	147
12. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS. CUADRO DE MANDOS	149
13. BIBLIOGRAFIA	150

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

1. ANÁLISIS DEL ENTORNO

Una mejor posición de nuestro país en el área de la Biomedicina sólo vendrá determinada por la posibilidad de ofrecer líneas excelentes de investigación, estableciendo prioridades en torno a problemas de salud cuyo interés social y sanitario sea más relevante, y asegurando al mismo tiempo su calidad y la capacidad de alcanzar resultados válidos. Bajo este prisma, se deben establecer las prioridades de investigación en base a un triple enfoque:

- ❖ **Impacto en la salud de la población:** Los más importantes centros de investigación en Salud Pública recomiendan tener en cuenta las necesidades de salud de la población a la hora de definir las prioridades y la asignación de recursos.
- ❖ **Impacto en el sistema sanitario:** Las necesidades del propio sistema sanitario deben ser consideradas a la hora de establecer las prioridades de investigación.
- ❖ **Oferta investigadora:** Para la asignación de recursos a la investigación debería tenerse en cuenta la capacidad científica demostrada.

A continuación se analizan estas perspectivas desde la óptica de las enfermedades perinatales, objeto de la configuración de la presente propuesta de investigación reticular cooperativa.

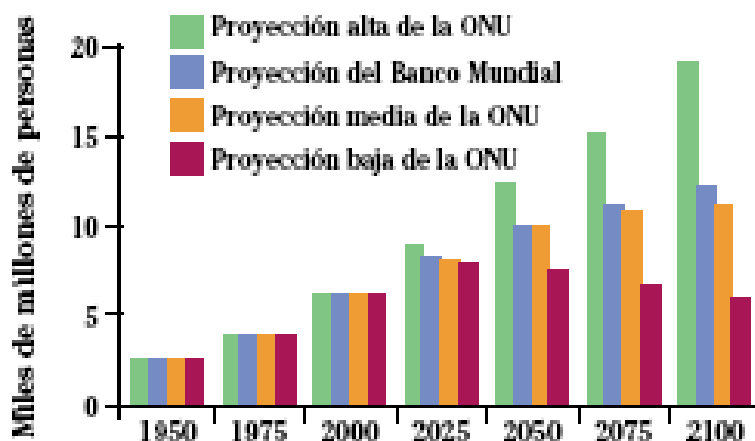
1.1. Impacto en la Salud de la Población

❖ **Mortalidad:**

A nivel mundial, sólo en los últimos 30 años, las tasas medias de mortalidad infantil y de menores de 5 años se han reducido a la mitad o más, en gran parte gracias a la lucha contra enfermedades infantiles transmisibles y a reducciones logradas en las muertes perinatales. Estas extraordinarias reducciones de la mortalidad no tienen precedente en la historia. En estos momentos la tasa media mundial de mortalidad infantil, es decir, la proporción de muertes de menores de 1 año respecto del total de nacidos vivos, es de 61, inferior a 123, tasa registrada a mediados del decenio de los 60. De igual modo, la tasa de mortalidad de menores de 5 años disminuyó de 191 a mediados del decenio de 1960 a 90.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Proyecciones de la población mundial, 1950-2100



Fuente: UNICEF, Estado Mundial de la Infancia 2000 (NY 2000)

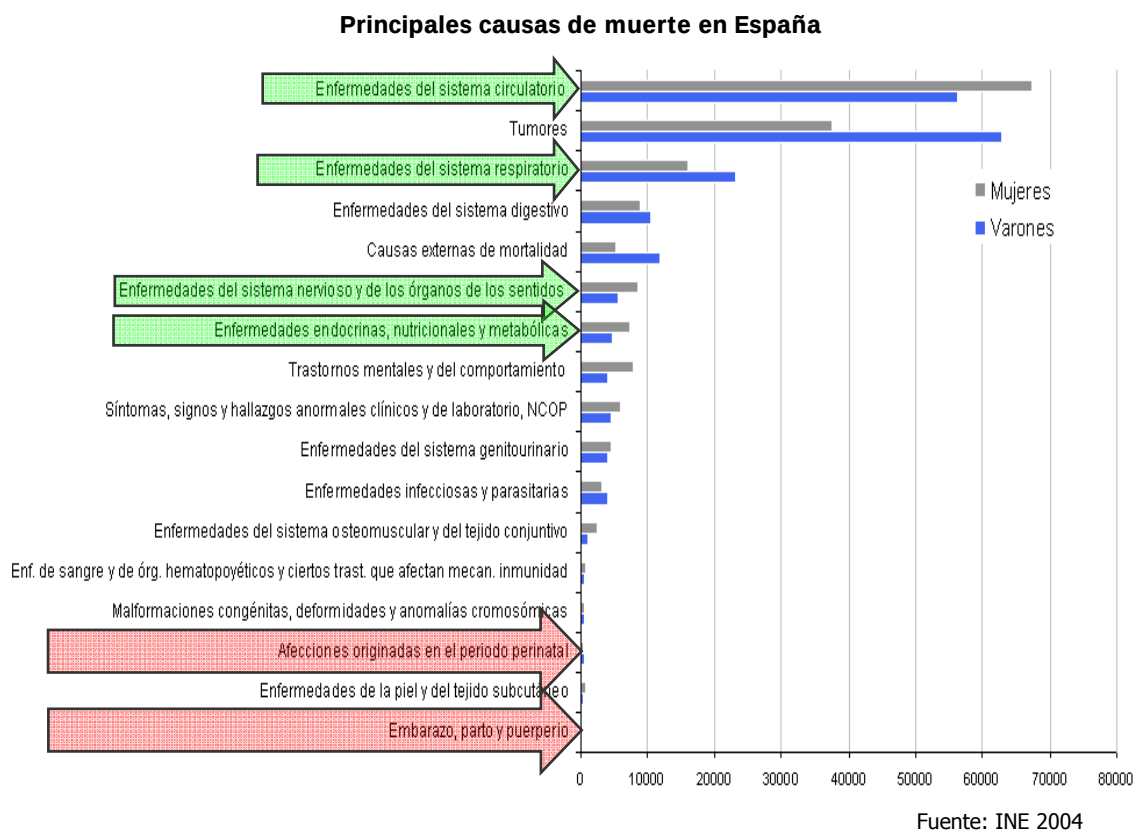
La salud de la madre y el niño es una prioridad que se remonta a mucho antes de los años noventa, pues tiene a sus espaldas un siglo de programas, actividades y experiencias. Ahora bien, lo que ha cambiado en la última década es el enfoque mundial de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y su insistencia en seguir de cerca los avances en todas las partes del planeta. Por otro lado, también se ha ido modificando con el tiempo la naturaleza de la prioridad asignada a la salud materno-infantil. Mientras que las madres y los niños eran antes destinatarios de programas bienintencionados, ahora reclaman cada vez más la posibilidad de acceder a una atención sanitaria de calidad como un derecho garantizado por el Estado. Ese cambio de actitud ha hecho que la salud materno-infantil haya dejado de ser una preocupación técnica para convertirse en un imperativo moral y político.

Una muerte materna es el producto final de una serie compleja de factores que actúan sobre el continuo de la vida de la mujer, desde su nacimiento hasta su etapa productiva. Los factores determinantes de una muerte materna pueden estar relacionados con el contexto social, entre los cuales se destacan el estado de inferioridad económica, educativa, legal o familiar de la mujer y los relativos a su estado de salud, su conducta reproductiva y el acceso y calidad de los servicios de atención materna y planificación familiar.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Son condicionantes también, el nivel de nutrición, la existencia de enfermedades previas como la hipertensión, la diabetes y las cardiopatías y en especial la historia obstétrica anterior.

Como observamos en este gráfico, las afecciones originadas en el periodo perinatal ocupan un puesto muy bajo en las principales causas de muerte en España (flechas en rojo). Sin embargo, diversos condicionantes (ver sección 6) parecen afectar a la aparición, durante la fase adulta, de gran variedad de enfermedades inducidas durante el embarazo o la fase perinatal (flechas en verde).



Un estudio realizado por la OMS, y actualizado en el 2005, analiza el cambio en el *ranking* mundial de las principales enfermedades que causan la muerte. Las enfermedades perinatales ocupan el 6º puesto, pasando en el año 2030 a ocupar el 10º lugar.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Ranking mundial de las principales enfermedades que causan la muerte de 2002-2030

2002			2030		
Disease or injury	% total deaths	Rank	Rank	% total deaths	Disease or injury
Ischaemic heart disease	12.6%	1	1	13.1%	Ischaemic heart disease
Cerebrovascular disease	9.7%	2	2	10.3%	Cerebrovascular disease
Lower respiratory infections	6.9%	3	3	8.7%	HIV/AIDS
HIV/AIDS	4.8%	4	4	7.9%	Chronic obstructive pulmonary disease
Chronic obstructive pulmonary disease	4.8%	5	5	3.5%	Lower respiratory infections
Perinatal conditions	4.3%	6	6	3.1%	Diabetes mellitus
Diarrhoeal diseases	3.3%	7	7	3.0%	Trachea, bronchus, lung cancers
Tuberculosis	2.7%	8	8	2.8%	Road traffic accidents
Trachea, bronchus, lung cancers	2.2%	9	9	2.4%	Tuberculosis
Road traffic accidents	2.1%	10	10	2.1%	Perinatal conditions
Diabetes mellitus	1.7%	11	11	1.8%	Stomach cancer
Malaria	1.6%	12	12	1.8%	Hypertensive heart disease
Hypertensive heart disease	1.6%	13	13	1.5%	Self-inflicted injuries
Self-inflicted injuries	1.5%	14	14	1.3%	Nephritis and nephrosis
Stomach cancer	1.5%	15	15	1.3%	Liver cancer
Cirrhosis of the liver	1.4%	16	16	1.2%	Diarrhoeal diseases
Nephritis and nephrosis	1.2%	17	17	1.2%	Colon and rectum cancers
Colon and rectum cancers	1.1%	18	18	1.1%	Cirrhosis of the liver
Liver cancer	1.1%	19	19	1.1%	Violence
Measles	1.1%	20	20	1.0%	Oesophagus cancer
Violence	1.0%	21	23	0.80%	Malaria
Oesophagus cancer	0.8%	24	42	0.40%	Measles

OMS, 1996

En el Informe sobre la salud en el mundo 2005 se señala que este año casi 11 millones de niños menores de 5 años fallecerán por causas en gran medida prevenibles. De ellos, 4 millones no vivirán más de un mes. Al mismo tiempo, más de medio millón de mujeres morirán durante el embarazo o el parto, o poco después. El informe advierte, que si se desea reducir ese enorme tributo en consonancia con los ODM, es necesario garantizar a cada madre y a cada niño el derecho a acceder a la atención sanitaria desde el embarazo, pasando por el parto y el periodo neonatal, hasta la niñez. «**iCada madre y cada niño contarán!**»

❖ Carga de enfermedad:

La OMS reconoció en 1998 la importancia de incorporar una perspectiva de género en los programas de salud para eliminar todas las formas de discriminación y contribuir a mejorar sensiblemente la salud de las mujeres y sus descendientes. Desde entonces, además de la construcción teórica de cómo introducir las relaciones de género, se trabaja en el establecimiento

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

de unos indicadores que permitan valorar la situación de salud de hombres y mujeres, aplicables a todas las poblaciones.

Los ODM están formulados como un pacto en el que se reconoce la contribución que pueden hacer los países desarrollados a través del comercio, la asistencia para el desarrollo, el alivio de la carga de la deuda, el acceso a los medicamentos esenciales y la transferencia de tecnología.

Analizando el informe de los Objetivos del desarrollo del Milenio: 3 de los 8 objetivos, 8 de las 16 metas y 18 de los 48 indicadores se relacionan directamente con la salud. La salud también contribuye de manera considerable a varios objetivos. La importancia de los ODM radica en la relación existente entre ellos, puesto que se refuerzan recíprocamente en un marco encaminado a mejorar el desarrollo humano en general.

Concretamente, el objetivo 4 es reducir la mortalidad infantil en dos terceras partes entre 1990 y 2015 y el objetivo 5, es mejorar la salud materna. Ahora bien, pese a estos logros significativos registrados en los últimos decenios, los riesgos de mortalidad infantil siguen siendo elevados en todos los países en vías de desarrollo, en particular en el África Subsahariana y en el Asia meridional. La diarrea y las infecciones agudas de las vías respiratorias representan en conjunto un 38%, las enfermedades evitables mediante vacunación el 13%, y las crisis neonatales y perinatales, exacerbadas en más de la mitad de los casos debido a la malnutrición, aproximadamente el 18%.

La OMS y los más importantes centros internacionales de investigación en salud pública recomiendan tener en cuenta los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) a la hora de definir las prioridades y la asignación de recursos. Los AVAD combinan información sobre las consecuencias mortales y no mortales de las enfermedades/lesiones y expresan el nivel de salud de una población en un único valor.

Las características de los indicadores de mortalidad se sintetizan en que tradicionalmente, las medidas de mortalidad se han utilizado como indicadores de salud de las poblaciones lo que supone expresar la salud de las poblaciones, sólo a partir de información sobre la consecuencia

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

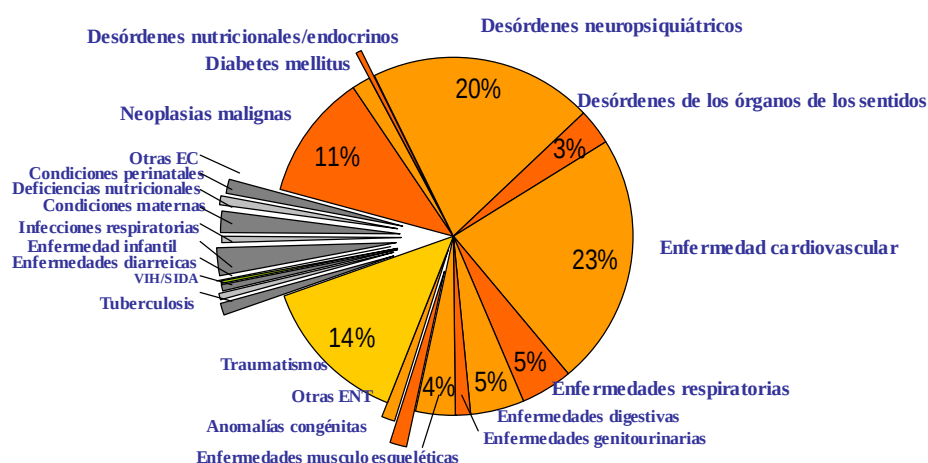
última o extrema del empeoramiento de dicha salud, es decir, a partir de información sobre la no-salud, que es la muerte.

Las características de los AVAD se resumen en que estiman la diferencia entre el estado de salud observado en una población y una situación ideal (salud perfecta) y su principal utilidad es valorar la carga de enfermedad atribuible a los distintos problemas de salud en una población.

Los objetivos del cálculo de AVAD son, desde el punto de vista retrospectivo, evaluar el grado de adecuación de la investigación biomédica a los problemas prioritarios de Salud, y desde el punto de vista prospectivo, tener en cuenta la distribución de los AVAD para priorizar la asignación de recursos en investigación biomédica.

En el siguiente gráfico se refleja la carga de enfermedad en años de vida perdida en Europa, ajustados por edad, y el lugar que ocupan las enfermedades perinatales.

Carga de enfermedad, en años de vida perdida en Europa, ajustada por edad 2001



Fuente: WHR 2002

❖ Riesgo:

Los prematuros representan el 18 % de los casos de mortalidad infantil y en todos los estudios se confirma una asociación muy significativa que se incrementa con la inmadurez y el menor

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

peso. Se han aducido causas directas, indirectas o comunes para ambas situaciones, prematuridad y muerte súbita.

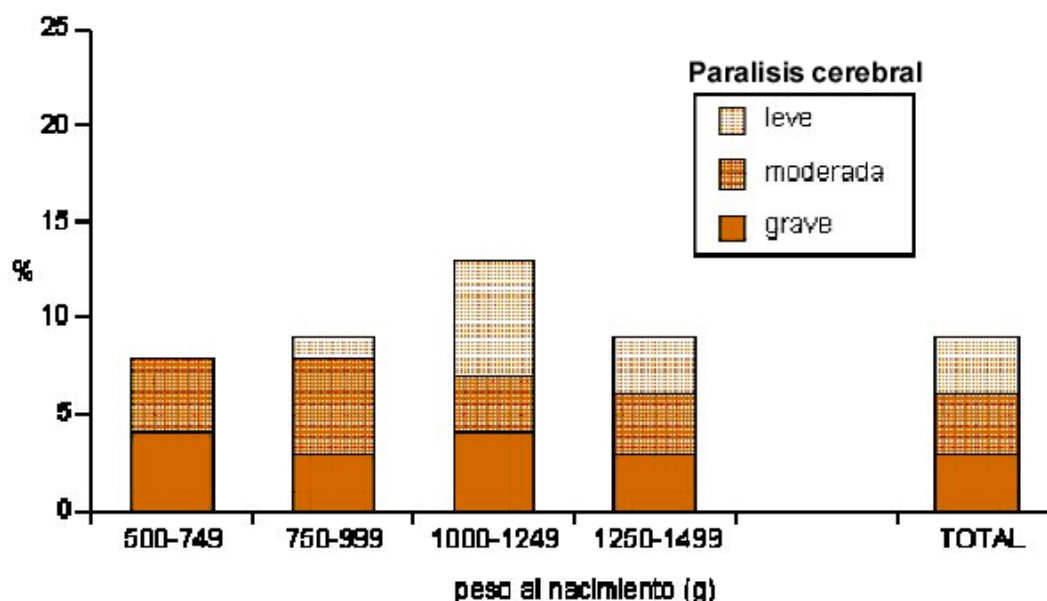
El nacimiento prematuro, el bajo peso al nacer y que el feto sea pequeño para su edad gestacional, son tres de las situaciones de riesgo perinatal más comunes. Se calcula que el 28% de las muertes de recién nacidos se deben a partos antes de los nueve meses. Podemos agrupar los más importantes:

- 1) Riesgo de desnutrición e hipoprecimiento. Incluye el riesgo de osteopenia y raquitismo.
- 2) Riesgo de anemia.
- 3) Riesgo de muerte súbita.
- 4) Riesgo de patología respiratoria aguda y crónica.
- 5) Riesgo de discapacidades motoras.
- 6) Riesgo de alteraciones de la conducta y de dificultades en el aprendizaje.
- 7) Riesgo de discapacidades neurosensoriales: alteraciones visuales e hipoacusia.
- 8) Riesgo de alteraciones en la familia: padres y hermanos. Riesgo de maltrato.
- 9) Riesgo de deformidades craneofaciales. Malposiciones y maloclusión dental.
- 10) La vacunación de los prematuros.

Los prematuros constituyen un grupo de riesgo de reingreso hospitalario por infecciones respiratorias agudas. Su tendencia a presentar bronquiolitis o neumonía cuando adquieren infecciones respiratorias es mayor en los primeros 6 meses de vida, y sobre todo, es muy importante en los niños con displasia broncopulmonar grave (DBP). Además, **la parálisis cerebral es el problema motor que con mayor frecuencia se identifica en los prematuros y conlleva una gran demanda de apoyo sanitario, educativo y social.** La frecuencia de parálisis cerebral en la población de recién nacidos por debajo de los 1.500 g en España y en otros países desarrollados, está **alrededor del 10 %**.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Frecuencia de parálisis cerebral por grupos de peso



Fuente: Hospital 12 de Octubre

Los principales factores de riesgo para el desarrollo motor son los siguientes:

- Peso al nacer inferior a 750 gr.
- Antecedente de infección del sistema nervioso central.
- Antecedente de lesión en el parénquima cerebral o hidrocefalia.

La hipótesis de origen fetal o temprano de la enfermedad del adulto fue formulada por Barker y colaboradores en 1993. Esta hipótesis proponía que los factores ambientales, particularmente la nutrición, actuaban en etapas muy tempranas de la vida y programaban los riesgos del descendiente de padecer enfermedades metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta. **La relación entre la nutrición y el crecimiento perinatal y el riesgo de padecer algunas enfermedades degenerativas en la edad adulta despierta en la actualidad un considerable interés.** Evidencias científicas sugieren que existe una relación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de hipertensión, enfermedad coronaria y síndrome metabólico en la edad adulta. La obesidad de distribución central o troncal se asocia con una serie de patologías que definen el síndrome metabólico (hipertensión, dislipemia, hiperinsulinemia, mala tolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2). En este sentido, resulta interesante resaltar que una gran cantidad de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han puesto de manifiesto que existe una relación entre el ambiente nutricional temprano, el patrón de crecimiento posnatal y la cantidad y distribución del tejido adiposo en la vida adulta.

Tabla 1: Factores de riesgo antes del embarazo			
Factores de riesgo	Puntuación	Factores de riesgo	Puntuación
Características de la madre		Problemas médicos	
De 35 años o más	5	Hipertensión crónica	10
Menos de 15			
Peso inferior a 45 kg	5	Enfermedad renal de moderada a severa	10
Superior a 90 kg			
Problemas en un embarazo previo	10	Enfermedad coronaria grave	10
Feto nacido muerto			
Muerte del recién nacido	10	Diabetes con dependencia de insulina	10
Recién nacido prematuro	10	Drepanocitosis	10
Recién nacido pequeño para su edad gestacional(más pequeño de lo esperado en comparación con el número de semanas de embarazo)	10	Resultados anormales de una Pap	10
Transfusión de sangre al feto por enfermedad hemolítica	10	Afección cardíaca moderada	5
Parto postérmino (más de 42 semanas)	10	Enfermedad de tiroides	5
Repetidos abortos	5	Historia de tuberculosis	5
Recién nacido grande (más de 4,5 kg)	5	Enfermedad pulmonar, como asma	5
		Resultados positivos de test de sífilis o virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	5
6 o más embarazos completos	5		
Historia de eclampsia (ataques durante el embarazo)	5	Historia de infección de vejiga	1
Cesárea	5	Historia familiar de diabetes	1
Epilepsia o parálisis cerebral en la madre	5		
Historia de preeclampsia (hipertensión, proteína en la orina y acumulación de fluido durante el embarazo)	1		
Hijo anterior con defectos de nacimiento	1		
Defectos estructurales	10		
Útero bicompartimentado			
Cuello uterino incompetente	10		
Pelvis pequeña	5		

Algunos trabajos observan que la relación entre el peso al nacer y el índice de masa corporal en la edad adulta podría tener forma de U o de J; es decir, las mayores tasas de prevalencia de obesidad se producirán en individuos cuyo peso al nacer se situará en cualquiera de los dos

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

extremos, muy bajo o muy alto. Evidencias recientes sugieren que un tamaño pequeño en el recién nacido podría dar lugar a una menor proporción de masa magra en la infancia y la adolescencia. Además, algunos estudios muestran que el bajo peso al nacer seguido por un crecimiento posnatal temprano podría dar lugar a una mayor acumulación de grasa visceral en etapas posteriores de la vida.

1.2. Impacto en el Sistema Sanitario

La Seguridad Social calcula que la ampliación del permiso de maternidad por parto prematuro tendrá un coste de **15-16 millones €/año**, según informaron el 8 de marzo de 2007 a Europa Press, fuentes del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Cada año nacen en España unos 90.000 niños con problemas de salud y de ellos cerca de 40.000 precisan hospitalización superior a 7 días. Será a este último grupo y a sus familias a quienes afecte la extensión del permiso de maternidad por hijos prematuros.

En concreto, la Ley de Igualdad, aprobada el 7 de marzo de 2007 en el Pleno del Senado, ampliará el permiso de maternidad en los casos de parto prematuro y en aquellos en que, por cualquier otra causa, el recién nacido deba permanecer hospitalizado a continuación del parto. Así, en los casos de partos prematuros con falta de peso y aquellos en los que el neonato precise hospitalización por un periodo superior a 7 días por alguna enfermedad, el permiso de maternidad se ampliará los días en los que el bebé se encuentre ingresado, hasta un máximo de 13 semanas.

Además, los días de permiso derivados de la permanencia en el hospital del recién nacido podrán ser compartidos por el padre y la madre y se ampliará este derecho a otros colectivos que no se rigen por el Estatuto de los Trabajadores, como los miembros de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Como se ha comentado con anterioridad, los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) registran cada año unos 90.000 casos de neonatos con problemas de salud. La estancia media en los centros sanitarios de estos bebés es de 8,5 días.

Sin embargo, no todos los recién nacidos con problemas de salud requieren una estancia superior a una semana en el hospital. De hecho, cerca de 50.000 no se quedan en el hospital más de siete días.

Entre los casi 40.000 bebés que precisan una asistencia sanitaria superior a la semana, destacan los que nacen con un peso inferior a 750 gramos. En los casos en los que estos bebés logran sobrevivir, su permanencia en el hospital alcanza una media de 88,94 días, es decir, casi 13 semanas, que es lo máximo que podrá ampliarse el permiso de maternidad por parto prematuro. Por su parte, los que nacen con un peso de entre 750 y 999 g y logran sobrevivir se quedan una media de 78,55 días en el hospital, algo más de 11 semanas.

Como se puede observar en la siguiente tabla, el coste medio inmediato y directo de un neonato prematuro de menos de 750 g es de 59.033 euros [Melchor, 2004]. De 750 a 999 g, la cifra baja a 47.846 euros. Entre 1.000 y 1.500 g es de 25.965 euros y de 1.500 a 2.500 el coste asciende a 4.800 euros. En términos generales, la media del coste de un prematuro es de 14.710 euros. Hay que tener en cuenta que los niños concebidos por fecundación *in vitro* (FIV) tienen más ingresos hospitalarios, lo que incide en el coste de su tratamiento (tabla 2).

Tabla 2: Coste medio por caso durante el período neonatal según el peso al nacimiento [Melchor, 2004]	
Peso al nacimiento	Coste medio (euros)
• <750 g	• 59.033
• 750-999 g	• 47.846
• 1.000-1.499 g	• 25.965
• 1.500-2.499 g	• 4.800
• Media	• 14.710

El impacto no solo es en el sistema sanitario, sino también sobre el total del gasto en el área de asistencia social. Así, recientemente, con la aprobación de la Ley de Dependencia (Ley 39/2006, BOE 2099 del 15/12/2008 sobre promoción de la autonomía personal y atención a las personas

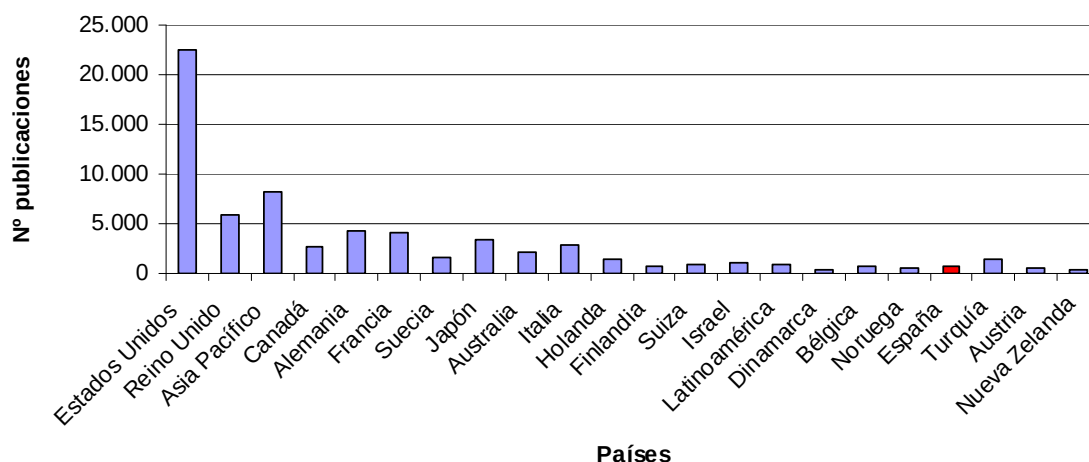
PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

en situación de dependencia), se regulan los derechos a retribución económica en los primeros 6 meses de vida de los neonatos de peso natal inferior a 1.500 g. Además, se regula la ampliación de la baja por maternidad, así como el derecho a la atención temprana.

En resumen, con la ampliación de este permiso, las medidas contempladas en la Ley de Igualdad (bonificaciones, exenciones del periodo de carencia para recibir prestaciones o el permiso de paternidad) supondrán un coste para la Seguridad Social de 490 millones de euros, de los que entre 15 y 16 millones corresponderán a la extensión de la baja maternal por hijos prematuros. La Seguridad Social destinó durante el primer trimestre del año un total de 329,3 millones de euros al pago de prestaciones económicas por maternidad, lo que representa un incremento del 11,57% en relación al mismo periodo de 2006.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

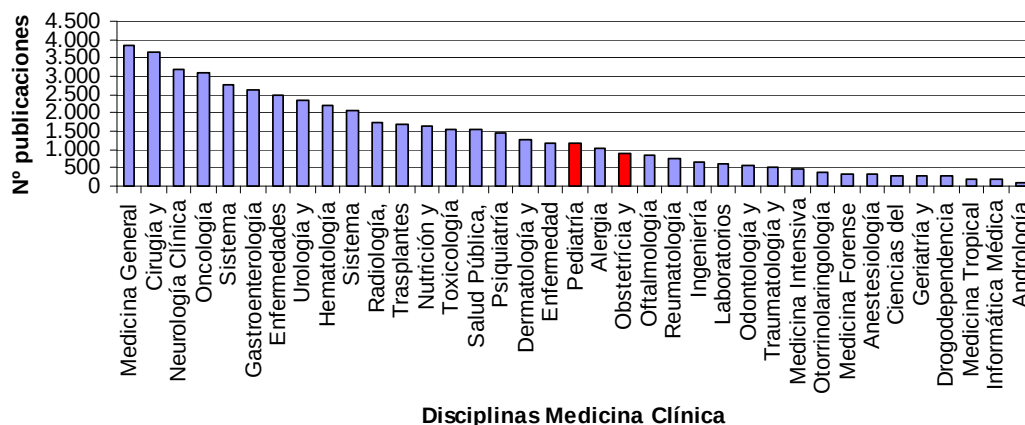
1.3. Oferta Investigadora



Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996-2004

España ocupa el puesto número diecisiete en el Ranking de las publicaciones en pediatría (las publicaciones españolas en pediatría suponen aproximadamente un 4% de las publicaciones de la UE), lo que supone un 1,3 % del total de publicaciones mundiales. En España, la investigación en Pediatría es la 19ª más productiva en el área de la Medicina Clínica, mientras que la Ginecología y Obstetricia ocupa el puesto 21º.

Principales disciplinas médicas en España

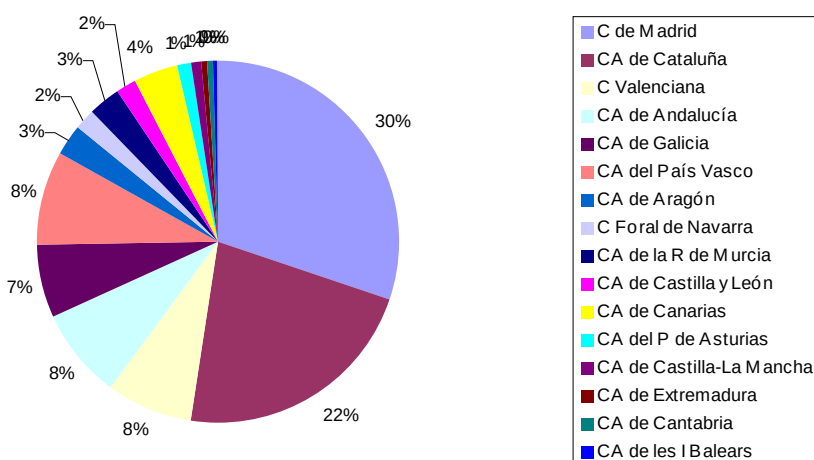


Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996-2004

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

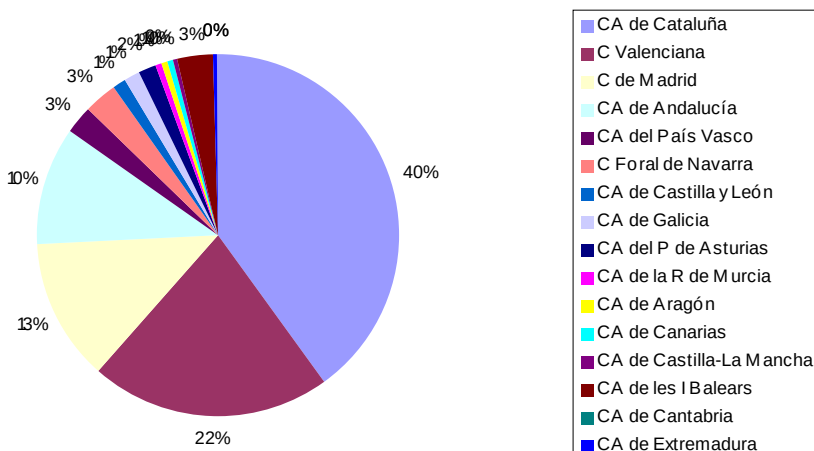
La mayoría de los artículos citados en pediatría y en ginecología están realizados en Comunidad de Madrid, Cataluña y la Comunidad Valenciana.

Distribución por CCAA del número de citas en pediatría



Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996 - 2004

Distribución por CCAA del número de citas en Ginecología y Obstetricia

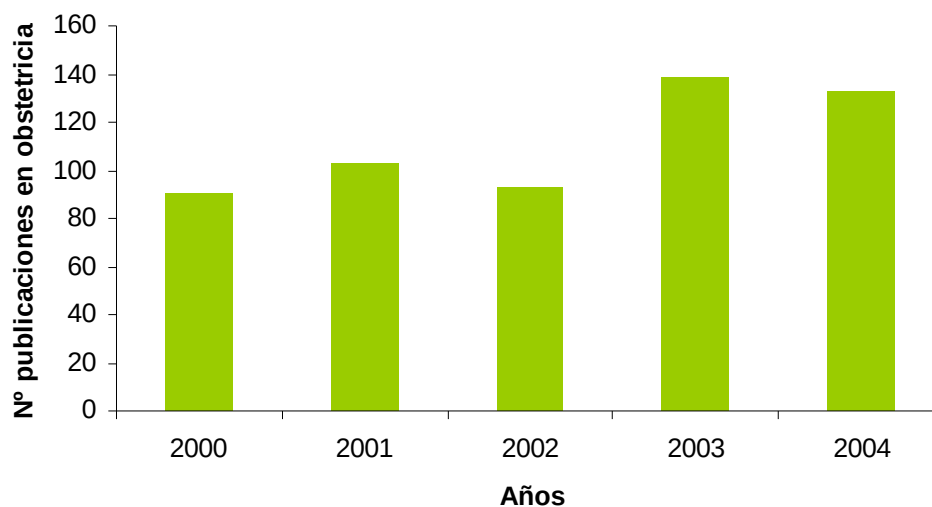


Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996 - 2004

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

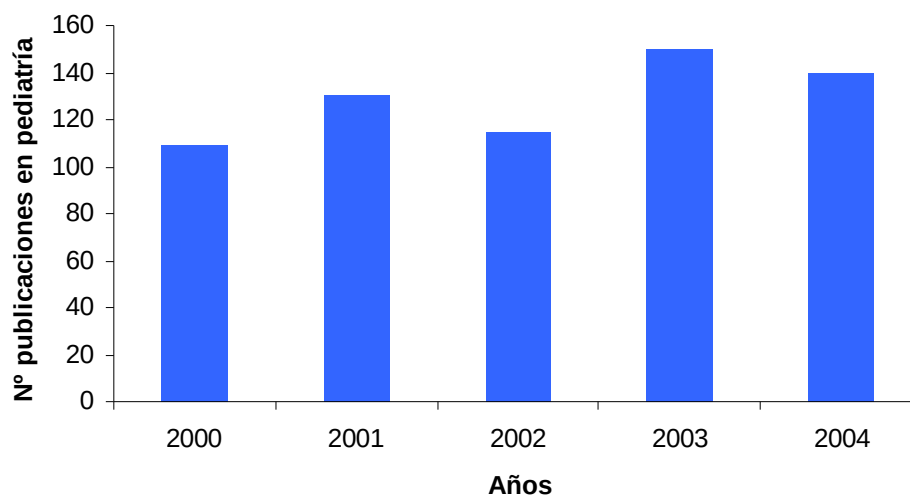
A medida que van pasando los años, van aumentando las publicaciones en este ámbito y en ambas disciplinas la evolución es prácticamente la misma.

Evolución temporal de las publicaciones en obstetricia y ginecología



Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996-2004

Evolución temporal de las publicaciones en pediatría

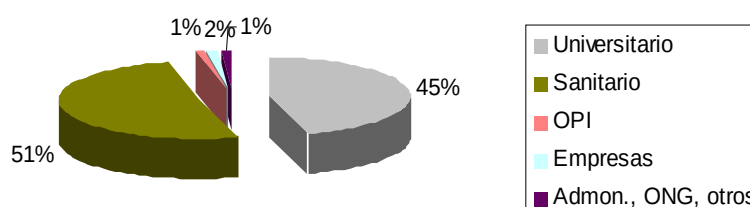


Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996-2004

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

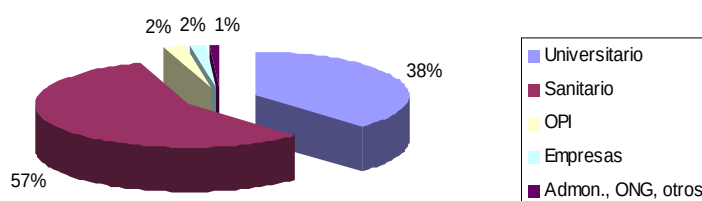
La gran mayoría de la investigación tanto en pediatría como en Ginecología y Obstetricia, se lleva a cabo en los Centros Sanitarios, que lideran el ranking seguidos del sector universitario. A continuación se encuentran los OPI, las empresas, y por último, la administración y las ONG.

Distribución de la Investigación en Ginecología y Obstetricia por sectores



Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996- 2004

Distribución de la Investigación en pediatría por sectores



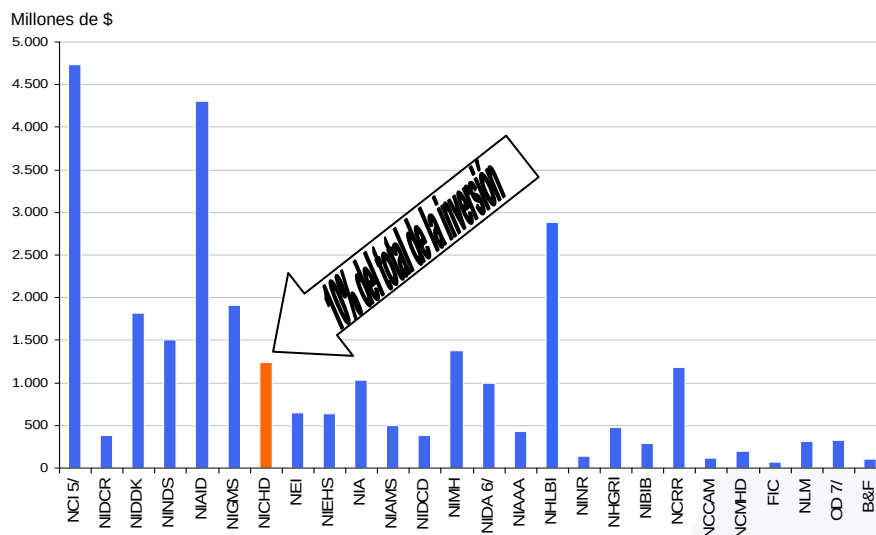
Fuente: Mapa Bibliométrico de España 1996- 2004

Aunque la investigación en Salud Materno Infantil no ocupa un lugar destacado entre las disciplinas, existe suficiente masa crítica, necesidad sanitaria e interés científico para conformar una RED que potencie la investigación en esta área. Así, lo reconoce el

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

NICHD de EEUU (*National Institute for Child Health & Human Development*) que destina unos **1200 millones \$ (unos 800 millones €) a la investigación en Salud Materno Infantil.**

Presupuestos del NIH. Año 2004



(Fuentes: NIH, Summary of the FY 2006 President's Budge. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute, Fact Book 2004.)

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

1.4. Análisis de las Necesidades de la Investigación

❖ Análisis de estrategias internacionales en investigación Materno Infantil:

El NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development* – www.nichd.nih.org) ha identificado siete áreas prioritarias de investigación en salud materno infantil:

1. Causas y prevención de anomalías congénitas.
2. **Prematuridad.**
3. Causas, prevención y tratamiento de enfermedades crónicas en niños.
4. Trayectorias del desarrollo saludable.
5. Efectos del ambiente físico-químico en la reproducción, en salud infantil y desarrollo.
6. Mejorar la salud, el desarrollo y la calidad de vida de niños y jóvenes con enfermedades crónicas y discapacidad.
7. Salud de las madres, niños y jóvenes.

El NICHD de EEUU en su Plan Estratégico 2005-2010 define una serie de prioridades estratégicas de Investigación:

1. Prematuridad.
2. Desarrollo del feto.
3. Morbilidad maternal.
4. Neonatología, específicamente los cuidados intensivos y resultados a largo plazo.
5. Desarrollo fetal/neonatal del cerebro y daño del mismo (incluyendo las fases prenatal, perinatal, neonatal e infancia y los factores ambientales que influyen en el desarrollo de los niños).

En el VII Programa Marco se explicita como prioritaria la investigación traslacional a través de la elaboración de estrategias orientadas al paciente desde la prevención y el diagnóstico al tratamiento, incluida la investigación clínica. Además, se incluye la Biotecnología, las herramientas y tecnologías genéricas para la salud humana y la optimización de la prestación de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

asistencia sanitaria a los ciudadanos europeos. De ahí la necesidad nacional de aunar los esfuerzos de grupos de investigación multidisciplinares como es el objeto de esta RED.

❖ Estrategias nacionales:

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud estableció los siguientes criterios básicos en Salud Materno Infantil, para la elaboración de Programas en este ámbito:

- 1) Atención a la planificación familiar, entendiéndose como planificación familiar el derecho a decidir libre y responsablemente el número y espaciamiento de los hijos, con el objetivo de:
 - Prevenir los embarazos no deseados y embarazos de riesgo.
 - Favorecer la accesibilidad a los Servicios de planificación familiar a toda la población en edad fértil tanto para la anticoncepción como para la atención a la esterilidad.
 - Coordinación entre los distintos niveles de atención sanitaria en planificación familiar.
- 2) Detección precoz de cánceres ginecológicos, para disminuir la morbilidad en nuestro país por cáncer de mama y cáncer de cervix.
 - Atención al embarazo, parto y puerperio.
 - Cobertura universal en la atención al embarazo, parto y puerperio.
 - Prevención de los problemas asociados con la gestación, parto y puerperio ofreciendo atención adecuada al riesgo cuantificado en cada caso.
 - Captación precoz de la embarazada.
 - Generalizar la atención en psicoprofilaxis obstétrica (educación maternal y preparación al parto) a todas las embarazadas.
 - Promover la participación activa de la gestante y su pareja a lo largo de todo el proceso de embarazo, parto y puerperio.
- 3) Diagnóstico prenatal, cuyo objetivo principal es la detección de anomalías diagnosticables en el periodo intrauterino que puedan originar minusvalías psíquicas o físicas severas, para informar a la mujer gestante y facilitar, dentro de los supuestos legales, la libre decisión de ésta sobre el destino del embarazo.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

También se pretende disminuir la incidencia de alteraciones congénitas en los recién nacidos, extender a la población de riesgo los estudios prenatales, detectar y derivar precozmente a las embarazadas de riesgo, orientar de forma específica a la gestante con patología embrionaria y/o fetal, así como controlar específicamente a los recién nacidos con diagnóstico positivo, cuando la gestante decida proseguir el embarazo.

Con estos criterios, se engloba la investigación en Salud Materno Infantil como una herramienta específica y necesaria para el desarrollo de actuaciones preventivas en las distintas CCAA. La Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud en el Programa Nacional de Biomedicina del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, prioriza la investigación en Salud Materno Infantil desde sus aspectos básicos, clínicos, de salud pública y servicios de salud. Esta estrategia se detalla en el apartado "*Objetivos de la RED*" (apartado 5 del presente documento), donde se explicita la adecuación de la RED a la Iniciativa del Programa.

❖ **Tendencias en la investigación en Salud Materno Infantil:**

A nivel general, los países más avanzados tienden a considerar la Investigación de Excelencia en Salud Materno Infantil como un todo, desde sus aspectos más básicos a los más poblacionales. Para ello se debe promover y fomentar la investigación perinatal traslacional, orientando la investigación básica a la práctica clínica y a la demanda industrial, promoviendo los instrumentos de financiación para los grupos de investigación y los emergentes, mediante la atracción de los jóvenes científicos a esta área.

El incremento de la masa crítica de investigadores, la optimización de los recursos tecnológicos compartidos a través de la incorporación de técnicos de apoyo a la investigación, el fomento de programas de investigación multicéntricos, el trabajo en equipo, la cultura de alianzas entre diferentes centros, administraciones y sectores industriales (compartiendo objetivos de investigación, infraestructuras científicas, etc..) son en definitiva los objetivos de los distintos agentes financiadores y centros de investigación, que orientan la misión y visión de la RED.

❖ **Conclusiones del análisis del entorno:**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Aunque las tasas de mortalidad infantil se han reducido, la salud de la madre y el niño siguen siendo prioridad para la OMS y para los políticos de los distintos países. La Salud Materno Infantil está incluida en los ODM. La carga de enfermedad de las condiciones perinatales supone un 1,5 % de los AVAD. Los factores de riesgo más importantes son la nutrición, las infecciones, los factores ambientales y epigenéticos y la prematuridad, identificándose como condiciones perinatales básicas para el posterior desarrollo del individuo. Cada año nacen 90.000 niños con problemas de salud y de ellos 40.000 necesitan hospitalización más de 7 días. En términos generales el coste de un prematuro es de 14.710 €. Los países más avanzados en el ámbito de la investigación como EEUU y Canadá tienen centros o institutos específicos en este área. El VII Programa Marco y el Programa Nacional, donde se engloba la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, promueven la investigación traslacional en grupos de enfermedades relevantes y en grupos poblacionales específicos como los que aborda esta RED. El Consejo Interterritorial ha promovido la elaboración de programas en Salud Materno Infantil en las CCAA, englobando la investigación como una herramienta específica para la acción.

Recientemente, bajo la coordinación del Observatorio de la Mujer (Dirección General de la Agencia de Calidad, Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo) se ha publicado la iniciativa "Estrategias de atención al parto normal" en el Sistema Nacional de Salud. El plan está basado en la mejor evidencia disponible y promueve una buena práctica clínica en el área de la atención materno infantil. Entre sus conclusiones propone la promoción de acciones de investigación traslacionales en un área de vital importancia como es esta.

Además, tanto en el VII Programa Marco, como en la última convocatoria del Instituto de Salud Carlos III, se promueve la investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos o formulaciones específicas para su uso en niños.

Por todo ello, el Instituto de Salud Carlos III financió a una red en el área temática de Salud Materno-Infantil y del Desarrollo (Red SAMID). De hecho, no existía ninguna estructura de investigación cooperativa (RETIC o CIBER) que cubra las necesidades de investigación en esta área, ni en la Medicina Reproductiva.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

2. ANÁLISIS INTERNO. SELECCIÓN DE GRUPOS

La Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (RED SAMID) ha apostado por una estricta y ordenada evaluación y preselección de los grupos que se presentan como parte de la RED, basándose en los criterios de la última convocatoria. Para cumplir este objetivo y asegurar la calidad de los 13 grupos que ya forman la RED, se puso en marcha un proceso de evaluación con sus metodologías definidas y con la intervención de evaluadores externos con perfiles básicos y clínico-epidemiológicos.

2.1. Metodología de Selección de Grupos

La metodología para la evaluación de los grupos de la red ha constado de tres fases:

- 1) Validación del solicitante como grupo mediante el análisis de las solicitudes de los demás grupos y siguiendo la definición de la convocatoria.
- 2) Análisis de la calidad del grupo a través de 5 indicadores bibliométricos.
- 3) Puntuación global de cada grupo a través de la aplicación de un modelo de selección validado por el Comité Ejecutivo de la RED.

Tras una validación por el Comité Ejecutivo de la RED (periodo evaluado 2002-2008), los indicadores empleados en el análisis de la calidad y captación de recursos de los grupos fueron los siguientes:

INDICADORES PARA CRITERIO DE CALIDAD	DESCRIPCIÓN	PESO RELATIVO DEL INDICADOR	PUNTUACIÓN MÁXIMA
1. Producción científica	Suma de los artículos publicados por el grupo en el período de estudio (excluidos letters, abstracts....).	23,3 %	70 PUNTOS
2. Tasa de citación	Cociente del número de citas bruto entre la producción.	23,3 %	
3. Factor de impacto medio	Cociente de la suma del Factor de Impacto de las revistas en las que se ha publicado en el periodo de estudio entre la producción.	23,3 %	
INDICADORES PARA CRITERIO DE CAPTACIÓN RECURSOS	DESCRIPCIÓN	PESO RELATIVO DEL INDICADOR	PUNTUACIÓN MÁXIMA

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

1. Proyectos	Número de proyectos activos en el año 2008 y cuyo IP forme parte del grupo.	10%	30 PUNTOS
2. Financiación	Financiación activa en el año 2008.	40%	

Considerando este conjunto de indicadores bibliométricos, fue posible definir un modelo de priorización de grupos de investigación para la RED.

- Se ha realizado un ranking de grupos por cada uno de los indicadores BIBLIOMÉTRICOS considerados, dando valor 1 al grupo mejor situado en cada indicador.
- El valor final se calcula sumando los valores de los rankings de cada indicador, obteniendo el grupo mejor valorado la puntuación más baja.
- En este modelo se está dando más peso a los indicadores de calidad (70 puntos) frente a los 30 puntos que se les da a los indicadores de financiación.

Como resultado de la aplicación de este modelo resultaron clasificados y aprobados en la última convocatoria los grupos siguientes:

NOMBRE GRUPO	COORDINADOR
Hospital de Cruces	Adolf Valls i Soler
Hospital de Cruces	Pablo Sanjurjo Crespo
Universidad de Zaragoza	Luis Alberto Moreno Aznar
Hospital Sant Joan de Deu	José Maria Laila Vicens
Hospital Vall d'Hebro	Luis Cabero Roura
Hospital del Mar	Oriol Vall Combelles
Hospital La Paz	Fernando Cabañas González
Hospital La Paz	Juan Antonio Tovar Larrucea
Hospital 12 de Octubre	Carmen Pallás Alonso
Hospital La Fe	Máximo Vento Torres
Hospital Marques de Valdecilla	Miguel García Fuentes
Hospital Gregorio Marañón	Jesús López-Hérce Cid
Universidad de Granada	Angel Gil Hernández

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

2.2. Aplicabilidad de la Configuración de la RED al Sistema Nacional de Salud

La configuración de la RED tiene clara aplicabilidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS) por los siguientes argumentos:

- 1) Gran parte de los centros de investigación que la integran, pertenecen al SNS. Esto garantiza de facto la aplicabilidad directa del diseño aquí propuesto al SNS, ya que al dotar a los centros de la RED de personal e infraestructura de investigación, se está dotando al propio SNS de estos elementos. Con ello se contribuye a potenciar la estrategia del Instituto de Salud Carlos III de considerar a los centros del SNS como auténticos centros de investigación biomédica.
- 2) La estrategia de investigación que subyace de la RED se basa directamente en la transferencia de resultados a la práctica clínica (investigación traslacional). Esta estrategia puede, por tanto, tener impacto directo en la atención sanitaria prestada por el SNS.
- 3) La participación (sin financiación directa) de los centros del SNS en los proyectos de investigación clínica que se planteen es de gran relevancia sanitaria. Se espera que con su participación en el debate de los proyectos y resultados obtenidos, se contribuya a ir generando la cultura de investigación necesaria en cada uno de ellos, como para que con el tiempo, puedan cumplir los criterios preestablecidos en calidad de grupo de investigación de la RED.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

3. JUSTIFICACIÓN DE LA RED

En los últimos 20 años en España se ha logrado reducir en un 50% la mortalidad neonatal y perinatal gracias al progreso en los cuidados del embarazo y del recién nacido. Simultáneamente se está registrando un gran incremento en la tasa de nacimientos, lo que consolida una nueva tendencia en este sentido. Por otra parte, asistimos a cambios sociales que hacen variar muchos de los esquemas de la atención perinatal con la aparición de nuevos problemas y patologías. La mujer ha reforzado su rol en la vida social y laboral y busca la maternidad a una edad más avanzada, un alto porcentaje de jóvenes y adultos consumen productos que tienen incidencia en el desarrollo fetal, el fenómeno masivo de la inmigración determina que buena parte de los cuidados perinatales se dediquen a esta población, que además presenta mayor necesidad de cuidado y nuevas patologías que abordar.

El incremento de un 25% en la tasa de natalidad en los cinco últimos años y el progreso en la atención al neonato, con mayor participación de las familias, han planteado la necesidad de un nuevo plan funcional para los servicios de neonatología y de obstetricia. Hoy el neonato que entra en una incubadora no queda aislado, sino que los padres son partícipes en el cuidado, incluso en el caso de las madres, aportando la lactancia materna. Esta circunstancia, da lugar a cambios funcionales. Desgraciadamente, en los últimos años no se han incrementado las unidades neonatales y de obstetricia al mismo ritmo que la demanda, y por ello, hay que aunar esfuerzos, entre otras cosas, para movilizar todas estas inquietudes y que encuentren eco en la administración.

Es sabido que un gran número de enfermedades crónicas del adulto tienen raíz en la primera infancia. En el periodo neonatal se gestan las bases para una mejor o peor salud futura. Por ello el gasto en prevención perinatal se amortiza con creces, ya que la estadística nos habla de que el ahorro sanitario a lo largo de la vida del individuo se traduce en un 400% de ese gasto en el periodo perinatal.

El planteamiento temático habitual aplicado a la clínica e investigación de las enfermedades de la edad adulta (áreas asistenciales agrupadas por órganos, sistemas o patologías como cáncer,

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

enfermedades cardiovasculares, neurológicas, etc.) no tiene sentido en el área perinatal. La razón principal es que las causas de la mayoría de procesos peri y neonatales responden a causas comunes: la inflamación fetal y el daño oxidativo, todo ello modulando por la inmadurez de órganos y sistemas.

El hecho de que la tasa de prematuridad en España ha ido incrementándose en los últimos años hasta situarse en un 9% del total de nacidos, justifica la idoneidad de la RED propuesta. Esta es una de las tasas más elevadas de toda Europa (EuroPeriStat 2006). Sí bien las causas son diversas, la difusión de las técnicas de reproducción asistida y su cobertura por el SNS, junto con el aumento de la edad materna contribuyen en gran manera a este aumento, debido al incremento de la tasa de gemelaridad. A pesar de esta elevada prevalencia, la investigación sobre la prematuridad y sus consecuencias no está adecuadamente promocionada, ni financiada. Un buen ejemplo de ello es la inexistencia de un registro nacional de mortalidad peri y neonatal. De este modo el proyecto europeo EuroPeriStat, sólo figuran los datos referentes a unos 25.000 recién nacidos, exclusivamente de la Comunidad Valenciana. Tampoco existen programas de prevención de la prematuridad, de análisis de sus causas y consecuencias o del impacto de las técnicas de reproducción asistida.

Por otra parte, la trascendencia de las alteraciones del bienestar fetal y neonatal no solo tienen consecuencias en la infancia y adolescencia, sino también en la vida adulta. Así, hoy es evidente que estos procesos son claves como factores causales de enfermedades propias de la edad adulta como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y el síndrome metabólico, que de modo cada vez más frecuente comprometen la salud de la población general.

Por todo ello, se planteó la constitución de una RED en el área Materno Infantil, formada por grupos de investigación consolidados en Obstetricia, Neonatología, subespecialistas pediátricos, otros especialistas clínicos y epidemiológicos, e investigadores básicos, con líneas afines a esta temática. La clara vocación traslacional está apoyada por la numerosa representación de Unidades de Medicina Perinatal y Neonatología que forman parte de la presente propuesta, no sólo como suministradores de datos y muestras biológicas, sino también como componentes de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

una red asistencial para la posible implementación de los avances logrados mediante la realización de ensayos clínicos no comerciales.

3.1. Resumen de la actividad en 2009

Durante el primer año de la Red SAMID (datos del informe 2009).

El ISCIII evaluó positivamente el informe emitido por el Coordinador de la Red y por todos los grupos que la integran. Financió el segundo año: la actuación para todo el 2010.

Véase ANEXO 1: informe del coordinador del año 2009.

3.2. Listado de proyectos actuales y solicitados en 2010

3.2.1. Proyectos conseguidos en 2009

Proyectos de Investigación de tecnologías sanitarias y servicios de salud

- PI09/90217. Registro nacional de gestantes transplantadas y recién nacidos: un proyecto piloto.

IP: Máximo Vento (Hospital La Fe).

Años: 2

Financiación: 10.000€ (1º año), 5.500€ (2º año). Total: 15.500€ (más 3.255€ overhead).

- PI09/90332. Impacto de las técnicas de reproducción asistida en la salud del recién nacido.

IP: Fernando Cabañas Gonzalez (Hospital La Paz).

Años: 2

Financiación: 13.000€ (1º año), 5.500€ (2º año). Total: 18.500€ (más 3.885€ overhead).

Proyectos de Investigación en Salud

- PS09/00434. Estudio de seguridad del uso de cannabinoides en un modelo experimental de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

IP: Francisco José Álvarez Díaz (Hospital de Cruces)

Años: 3

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Financiación: 25.000€ (1º año), 12.500€ (2º año), 12.500€ (3º año). Total: 50.000€ (más 10.500€ overhead).

- PS09/00545. Evaluación de la eficacia de la asociación adrenalina, terlipresina y corticoides en el tratamiento de la parada cardiaca asfíctica en un modelo animal infantil.

IP: Jesus Lopez-Herce Cid (Hospital Gregorio Marañón)

Años: 3

Financiación: 39.100€ (1º año), 19.300€ (2º año), 19.300€ (3º año). Total: 77.700€ (más 16.317€ overhead).

- PS09/00040. Seguridad y calidad de la leche humana en el ámbito clínico asistencial. Estudio comparativo de las recomendaciones internacionales sobre su procesamiento en un servicio de neonatología.

IP: Carmen Rosa Pallas Alonso (Hospital 12 de Octubre)

Años: 3

Financiación: 21.000€ (1º año), 25.500€ (2º año), 25.500€ (3º año). Total: 72.000€ (más 15.120€ overhead).

- PS09/00661. Valor diagnóstico y pronóstico sobre el resultado perinatal del estudio del funcionalismo cardíaco y su asociación con marcadores de daño celular miocárdico y disfunción cardíaca en sangre de cordón en fetos con retraso de crecimiento intrauterino. PS0900/661.

IP: José María Lailla (Hospital Sant Joan de Deu)

Años: 3

Financiación: 45.000€ (1º año), 30.500€ (2º año), 1.600€ (3º año). Total: 77.100€ (más 16.191€ overhead).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- PS09/01943. Estudio morfofuncional de la motilidad del esófago y del intestino en el modelo de hernia diafragmática congénita inducida con nitrofen.

IP: Leopoldo Martinez Martinez (Hospital La Paz).

Años: 3

Financiación: 45.000€ (1º año), 20.500€ (2º año), 10.500€ (3º año). Total: 76.000€ (más 15.960€ overhead).

Fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas (ensayos clínicos) (según convocatoria SAS/2481/2009 y bases SAS/2750/2009 de 2 de octubre de 2009)

- Reanimación del recién nacido de extremado bajo peso mediante un sistema de monitorización integral: estudio de la influencia de la fracción inspiratoria de oxígeno.

IP: Máximo Vento (Hospital La Fe).

Financiación: 61.200,00€.

- Estudio aleatorio y ciego con dobutamina vs placebo para el tratamiento del bajo flujo en vena cava superior en recién nacidos de bajo peso: evaluación sistemática de los efectos sobre la hemodinámica cerebral y sistemática.

IP: Fernando Cabañas (Hospital La Paz).

Financiación: 67.955,81€.

- Corticoides para la prevención de las complicaciones de la vía aérea postextubación en niños críticos.

IP: Jesus Lopez-Herce Cid (Hospital Gregorio Marañón)

Financiación: 89.760,00€.

3.2.2. Proyectos solicitados o que se solicitaran en 2010

Proyectos de Investigación en Salud

- Proyecto 1. C.I.R.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

IP: Neonatólogo/Obstetra (Hospital Sant Joan de Deu)

- Proyecto 2. Cohorte CIR. (5 a 10 años para atrás).

IP: Dr. Iriondo

- Proyecto 3. Sobre escacilococos.

IP:

- Proyecto 4. Valor de las metilargininas como marcadores de función renal y evolución en el neonato.

IP: Hospital de Cruces (Grupo 2)

Fomento de la traslación de la aplicación terapéutica de medicamentos de uso humano, huérfanos y terapias avanzadas (ensayos clínicos). (A falta de la convocatoria)

- HBPM para la prevención de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en las pacientes de riesgo: estudio multicéntrico randomizado.

IP: Luis Cabero (Hospital Vall d'Hebron).

- Intubación neonatal.

IP: Dr. Bustos / Dr. Perapoch (U. 12 de Octubre / H. Vall d'Hebron)

- Metformina en la obesidad infantil.

IP: Dr. Gil / Dr. García Fuente (U. de Granada / H. Valdecilla)

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

4. MISIÓN, VISIÓN Y VALORES DE LA RED

4.1. Misión

La Salud Materno Infantil y del Desarrollo constituye una de las mayores preocupaciones sanitarias en nuestro entorno y, por consiguiente, comporta un enorme costo social y económico. Suponen, por tanto, un problema sociosanitario de primer orden. Por ello, la misión de la RED es producir y transferir a la práctica médica, el conocimiento de calidad y la relevancia social en el ámbito de actuación de la RED que pueda ser de utilidad tanto en la salud pública como en la política sanitaria del país.

4.2. Visión

La Visión de la RED es ser reconocida tanto a nivel nacional como internacional como una organización generadora de conocimiento y facilitadora de su aplicación al SNS, asegurando el mayor nivel posible de Salud Materno Infantil.

4.3. Valores

Los valores y principios que guían las decisiones y las estrategias de la RED son:

- **Excelencia:** Fomentar una investigación de la mayor calidad de acuerdo a estándares internacionales.
- **Innovación:** Crear un medio favorable para la generación de nuevas ideas, enfoques y soluciones, a través de la investigación en Salud Materno Infantil.
- **Liderazgo:** Promover, a través de la excelencia investigadora, la investigación en Salud Materno Infantil como prioridad en los planes nacionales y autonómicos.
- **Ética, integridad y respeto:** Realizar la actividad investigadora en un entorno ético, transparente y de respeto.
- **Conocimiento traslacional:** Promover la investigación traslacional y el intercambio entre investigadores y ámbitos de investigación.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

5. OBJETIVOS DE LA RED

La RED tiene como principal objetivo estudiar los diferentes procesos patológicos y condiciones nutricionales (ambientales) perinatales desde un amplio abanico de abordaje: estudio de factores etiopatogénicos, prevención, nuevas terapéuticas actualmente en investigación. Así mismo es objetivo de la RED el estudio de las consecuencias a largo plazo de dichas circunstancias y en concreto, su relación con ciertas alteraciones de alta prevalencia en edades posteriores de la vida como son las enfermedades neuropsiquiátricas, la obesidad y las complicaciones derivadas. Un enfoque fundamental será el de determinar los orígenes perinatales de ciertas enfermedades del adulto (riesgo cardiovascular, enfermedades neuropsiquiátricas, asma, obesidad, diabetes, etc.). Para alcanzar estos objetivos, se desarrollarán cuatro áreas de investigación: 1) prematuridad, 2) infección perinatal e inflamación, 3) factores ambientales y epigenéticos del feto-neonato, y 4) nutrición y desarrollo infantil.

Este objetivo general se descompone, de acuerdo a la misión y visión de la RED en los siguientes objetivos: estratégicos, tácticos y operativos.

5.1. Objetivos Estratégicos

- 1) Generar conocimiento de alta calidad en un área específica de la patología humana de gran relevancia sociosanitaria, contribuyendo con ello a mejorar la calidad de la atención sanitaria recibida por el paciente aquejado de enfermedades perinatales, reduciendo la incidencia de las enfermedades del adulto relacionadas y retornando a la sociedad la inversión económica a través de los presupuestos generales del Estado.
- 2) Optimizar el uso de los recursos de investigación ya existentes (humanos y tecnológicos) en toda la geografía del país y dotarlos de nuevas herramientas (humanas y tecnológicas) que permitan su desarrollo coordinado y, por consiguiente, permitan alcanzar el objetivo anterior.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 3) Impulsar el desarrollo de nuevos grupos y centros de investigación que en el futuro puedan incorporarse a la RED, contribuyendo con ello a aumentar la cantidad y calidad de investigación biomédica en nuestro País.
- 4) Realizar Ensayos Clínicos en niños tanto de tipo farmacológico como no farmacológico, académicos o comerciales.

5.2. Objetivos Tácticos

- 1) Incorporar jóvenes investigadores al Área de Investigación en Salud Materno Infantil y del Desarrollo, mediante la incorporación directa de estos investigadores a los grupos participantes en la propuesta, o promoviendo la preparación y formación de personal investigador a través del Plan de Formación de la RED.
- 2) Desde el punto de vista de diseño y ejecución de los proyectos de investigación multicéntricos y multidisciplinarios que desarrollen las líneas de investigación se dividiran en las siguientes Áreas Estratégicas:
 - Prematuridad, sus causas y consecuencias
 - Infección perinatal e inflamación
 - Factores ambientales y epigenéticos del feto-neonato
 - Nutrición y desarrollo infantil

En cambio desde el punto de vista de dirección de proyectos, las Áreas Estratégicas las clasificaremos del modo siguiente:

- Experimental
- Perinatal
- Crecimiento y Desarrollo

5.3. Objetivos Operativos

Los correspondientes a cada uno de los proyectos de investigación que se ejecuten, según se especifiquen en el diseño del estudio.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Estos objetivos se adecuan a los objetivos y actuaciones prioritarias del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007 y a la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud tal como se refiere a continuación.

El Plan Nacional 2008-2011, y concretamente el Programa Nacional de Biomedicina donde se encuentra la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, establece prioridades en torno a problemas de salud que contemplan una visión amplia, desde las bases moleculares, genéticas y fisiopatológicas, hasta las fases clínicas de diagnóstico, tratamiento, aspectos comunitarios y evaluación de servicios sanitarios, preferentemente de aquellos grupos cuyo interés social y sanitario es más relevante, teniendo en cuenta los estudios de carga de enfermedad. Igualmente se hace énfasis en criterios de estrategia poblacional como aspectos de género, infancia y colectivos socialmente desfavorecidos. Entre estos grupos se encuentran los problemas de salud y la población diana objeto de esta RED.

Las líneas de investigación de la Iniciativa se agrupan en torno a tres subprogramas:

- 1) Investigación básica en mecanismos de enfermedad y nuevas estrategias y modelos terapéuticos.
- 2) Investigación clínica en enfermedades, ensayos clínicos, epidemiología, salud pública y servicios de salud.
- 3) Investigación farmacéutica en descubrimiento, desarrollo y evaluación de medicamentos.

En estos subprogramas se priorizan distintos grupos de enfermedades tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades del sistema nervioso y mentales, las enfermedades infecciosas y SIDA, las enfermedades genéticas y modelos de enfermedad, las enfermedades respiratorias y otras enfermedades crónicas e inflamatorias.

La Iniciativa resalta explícitamente aspectos incluidos en los objetivos de la RED como líneas a desarrollar, tales como: los aspectos clinicoepidemiológicos del retraso mental, de los trastornos del aprendizaje y la comunicación en el niño; el análisis de la relación entre medio

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

ambiente y salud (exposición a sustancias tóxicas, a radiaciones electromagnéticas e ionizantes y a agentes biológicos) sobre todos los grupos de edad, destacando sus consecuencias sobre la salud infantil. Por último, la Investigación en servicios de salud de ciertos grupos o poblaciones de características especiales como son los niños también son objetivo de estudio de la RED.

En los tres subprogramas de la Iniciativa y del Plan Nacional, destaca el trabajo de la RED en todas sus Áreas Estratégicas: PREMATURIDAD, SUS CAUSAS Y CONSECUENCIAS (daño cerebral perinatal y daño pulmonar crónico), INFECCIÓN PERINATAL E INFLAMACIÓN, FACTORES AMBIENTALES Y EPIGENÉTICOS DEL FETO-NEONATO, y NUTRICIÓN Y DESARROLLO INFANTIL (aterosclerosis y síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes infantiles, obesidad infantil). En dichas áreas se abordan diferentes aspectos terapéuticos de una manera coordinada, dándole un especial énfasis a la investigación traslacional.

En lo referente a la relación con el entorno industrial, destaca la inclusión de la innovación en la estructura organizativa de la RED, basada concretamente en la figura de un promotor de evaluación e innovación con el objetivo de desarrollar la interfase con la industria.

Por otro lado, la RED hace hincapié de manera especial en los recursos humanos en investigación, objetivo señalado en la Estrategia Nacional de Ciencia y Tecnología.

Por último, queremos destacar que los objetivos de la RED están en consonancia con los objetivos en el ámbito de la investigación en salud de los Planes Regionales de I+D+I de las distintas CCAA participantes.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6. PROYECTO CIENTÍFICO

6.1. Hipótesis de la RED

La hipótesis general del plan de investigación que la RED SAMID propone es:

«Un mejor conocimiento de las bases moleculares y celulares, así como de las complejas interrelaciones del trinomio Prematuridad-Inflamación-Nutrición, modulado por factores ambientales y epigenéticos, debe contribuir a prevenir y mejorar el diagnóstico y terapéutica de las posibles alteraciones derivadas de dichos factores de manera clínicamente significativa». Las hipótesis operacionales y estadísticas asociadas se han de formular serán formuladas específicamente en cada proyecto concreto de investigación en el seno de las distintas Áreas Estratégicas identificadas por la RED SAMID:

- 1) Prematuridad, sus causas y consecuencias.
- 2) Infección perinatal e Inflamación.
- 3) Factores ambientales y epigenéticos del feto-neonato.
- 4) Nutrición y desarrollo infantil.

6.2. Metodología de la RED

La metodología que se expone a continuación es un breve compendio de los diversos aspectos (de diseño, tecnológico y de análisis) que serán utilizados en el desarrollo de los diferentes proyectos específicos de investigación que se planteen en las Áreas Estratégicas identificadas por la RED.

Aspectos generales:

Los aspectos generales que deben regular la metodología de investigación de la RED, tanto en su vertiente básica como clínica, se discuten extensamente en el apartado *«Guía escrita que asegure la calidad ética y la buena práctica científica en investigación y el cumplimiento de los principios legales»*. De forma resumida, deberán tenerse en cuenta los siguientes elementos de actuación:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ **Presentación de un proyecto de investigación al Comité Ejecutivo:**

Para su valoración por el Comité Ejecutivo de la RED y eventual financiación, los protocolos de investigación identificados por los diferentes Subcomités Temáticos de la RED deberán incluir, como mínimo, los siguientes apartados:

- 1) Título, fecha, nombre, dirección del investigador principal y centro donde se va a realizar.
- 2) Estado del conocimiento/marco conceptual/revisión exhaustiva de la literatura. Bases que justifican su realización.
- 3) Hipótesis que se van a verificar y preguntas de investigación principales que se van a explorar.
- 4) Propósito y objetivos del proyecto-extensión de las hipótesis y preguntas de investigación.
- 5) Métodos y procedimientos: diseño del estudio, que debe incluir: desenlaces primarios y secundarios, tipo y diseño del estudio, medidas para evitar/minimizar sesgos, intervenciones, duración esperada de la participación de los sujetos de estudio, criterios para suspender el estudio y, en caso de estudios en seres humanos, criterios de selección de sujetos del estudio (criterios de inclusión, de exclusión, de abandono del estudio); variables biológicas y clínicas, parámetros que se van a medir, métodos de medición, reproducibilidad, lugar donde se van a realizar las mediciones, persona a cargo de las mismas; criterios de evaluación de la eficacia, criterios para evaluación de la seguridad de los sujetos de estudio (incluida la recogida sistemática de efectos adversos); técnicas de análisis estadístico (con inclusión de las técnicas de análisis intermedios si son apropiados, número necesario de sujetos de estudio y justificación, nivel de significación estadística exigido, previsiones para informar de posibles desviaciones del plan inicial, selección de sujetos para inclusión en el análisis, resultados anticipados y potenciales peligros de error); y discusión y acciones e intervenciones posteriores.
- 6) Presupuesto estimado

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ Estudios en seres humanos:

Se entiende por investigación sobre seres humanos la realizada directamente sobre personas o con material o información obtenida de ellas. Este tipo de investigación debe ceñirse estrictamente a las condiciones de investigación en humanos exigidas en la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial* (actualizada en 1989 en la 41ª Asamblea), la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* (UNESCO, última revisión 31 de Marzo de 2002), el *Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respeto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina* (Abril 1997), las *Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos con Medicamentos en la Comunidad Europea* (III/3976/88 efectiva desde Julio 1991, y actualizaciones), y la *Legislación Española sobre Investigación* (Ley 25/1990 de 20 de Diciembre o Ley del medicamento), el *Real Decreto de Ensayos Clínicos* (RD 562/1993 de 16 de Abril) y la *Ley Orgánica que Regula el Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal* (L.O.R.T.A.D., BOE, 29 Octubre 1992). Todos los proyectos científicos específicos que se desarrollen en el seno de las 4 grandes Áreas Estratégicas identificadas por la RED en los que participen seres humanos, deberán contar con la aprobación de los comités de ética e investigación clínica de todos los centros participantes, pertenecientes o no a la RED (grupos de investigación y clínicos asistenciales).

❖ Estudios en animales de experimentación:

En todos los casos, los animales de experimentación serán tratados de acuerdo a la "*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*" [ILAR, 1996] y siguiendo las directivas europeas (86/6097/CEE, 90/67/CEE, 99/575/CE) sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Toda la experimentación animal se realizará siguiendo protocolos previamente aprobados por el comité de ética de bienestar animal y siguiendo la normativa vigente (RD 1201/2005). Todos los animales serán estabulados en instalaciones adecuadas y registradas para tales efectos. Las principales especies utilizadas serán rata (razas Wistar y Sprague Dawley), ratón (raza CD1:CR1), conejo (raza New Zealand), oveja (raza Latxa) y cerdos (raza Dalan). Los modelos experimentales en los que se utilizarán animales irán encaminados a reproducir patologías humanas (encefalopatía

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

hipoxicoisquémica, distrés respiratorio, sepsis, etc.) con el fin de ensayar nuevos tratamientos y dispositivos, o para verificar las observaciones clínicas obtenidas en pacientes.

❖ **Cultivos celulares:**

La RED podrá utilizar también técnicas de cultivo y mantenimiento de líneas celulares o cultivos primarios para el desarrollo de sus proyectos específicos. En todos los casos, se respetará la legislación vigente al respecto, tanto en sus aspectos de seguridad biológica como en los de adecuación ética.

6.2.1. Instrumentación y Técnicas

La metodología a emplear se ajustará a las necesidades de cada proyecto científico concreto. En general, se anticipa el empleo de las siguientes técnicas y métodos, disponibles en uno o más centros de la RED:

6.2.1.1. Clínico - Epidemiólogo

La RED dispone en su Centro de Coordinación en el hospital de Cruces de Barakaldo, de un Grupo Epidemiológico Pediátrico, que dispone de recursos propios. A continuación se detalla el personal que colabora con el Grupo (A), financiado por la propia RED o por otros programas o proyectos, así como aspectos concretos en los que presta apoyo a los proyectos de la RED.

❖ **Recursos de personal:**

El Grupo Epidemiológico está coordinado por el Prof. Adolf Valls-i-Soler, Jefe Clínico de la Unidad Neonatal del Servicio de Pediatría y Catedrático de Pediatría de la UPV/EHU. La responsable de la coordinación y asesoramiento de proyectos clínicos es la Dra. Elena Santesteba, Doctora en Farmacia y epidemióloga experta en ensayos clínicos, que está contratada por la RED.

Además, colaboran también Águeda Azpeitia, bioestadística contratada por el programa de apoyo a la investigación del ISCIII. También colaboran con el grupo: Marisela Madrid, Microbióloga contratada con una beca de la Fundación Gangoiti, así como tres administrativos, con contratos del proyecto euroNeoStat II de la DGSANCO.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ **Apoyo a proyectos:**

El Grupo inició su actividad en el 2005, para coordinar el proyecto EuroNeoStat ("European Information System to Monitor Short and Long-Term Morbidity to Improve Quality of Care and Patient Safety for Very Low Weight Infants", contrato DGSANCO 2005/16).

El Grupo dispone de un adecuado espacio de trabajo, dotada de conexiones de comunicación y a bases de datos y de todo lo necesario para realizar el diseño, seguimiento, mecanización y tratamiento estadístico de datos. Además cuenta con una Unidad Experimental que realiza trabajos sobre la fisiopatología pulmonar neonatal, y se ha especializado en ensayos preclínicos en modelos con animales jóvenes, neonatales e incluso fetales.

La mayoría de los proyectos que dirige el Grupo se centran en la prematuridad, sus causas y consecuencias a corto, medio y largo plazo en los ámbitos clínico y epidemiológico y en la investigación sobre medicamentos pediátricos, ensayos clínicos y estudios de seguridad en la indicación, transcripción, preparación y dispensación.

En estos momentos el grupo da apoyo a los siguientes proyectos de investigación:

- 1) EuroNeo Stat II. Estudios de seguimiento, prevención de la infección nosocomial y seguridad del paciente en más de 100 unidades neonatales de 23 países europeos (financiación DG SANCO de la CE).
- 2) Proyecto de Investigación Comisionada sobre resultado de la asistencia perinatal de los embarazos prematuros en el País Vasco (financiación Depto. Sanidad País vasco).
- 3) Proyecto Seguridad del Paciente en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. ¿Cuál es su estado en España?" (financiado ISCiii).
- 4) Estudio epidemiológico del diagnóstico precoz de la candidiasis invasora en neonatos pretérmino de muy bajo peso (financiado por Astellas Pharma).
- 5) "Egyptian Neonatal Network" (financiado TEMPUS de la CE), para la colaboración en la constitución de una red Neonatal y formación de los pediatras egipcios.

Además, se apoya a varios grupos de investigación de la Red SAMID, que tiene previsto concursar en la próximas convocatorias del MiCINN; MsiPC y CAIBER, para la realización de ensayos clínicos no comerciales de medicamentos obstétricos, neonatales y pediátricos.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ Plan para la elaboración de ensayos clínicos y estudios prospectivos:

Mediante la realización de ensayos clínicos, se pretende la obtención sistemática y objetiva de información para lo que es muy importante una buena planificación, un diseño adecuado. Se da apoyo en las siguientes tareas metodológicas:

1. Búsqueda bibliográfica y revisión sistemática para la obtención de la evidencia científica.
1. Elaboración de un protocolo de investigación clínica que señale los objetivos que se pretenden, diseño del estudio, tamaño muestral, criterios de inclusión/exclusión, las variables del estudio, valoración de la eficacia, valoración de la seguridad, la ética, financiación y seguros y política de publicidad.
2. Solicitud de número EudraCT.
3. Coordinación entre los diferentes grupos participantes en el ensayo.
4. Análisis de resultados y elaboración de un informe final con los resultados del estudio.

Además se dará apoyo a los diferentes grupos de la Red en la preparación de toda la documentación necesaria para aportar en las diferentes entidades administrativas, en cumplimiento de los requisitos y recomendaciones éticas y legales:

1. Apoyo a la redacción de documentación relacionada con los distintos tipos de solicitudes de estudios que pueden presentarse a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en los casos que proceda.
2. Apoyo a la redacción de la documentación relacionada con la solicitud de autorización y/o modificación de estudios a los Comités Éticos de Investigación Clínica.
3. Apoyo a la redacción de la documentación relacionada con la solicitud de autorización por parte de los órganos competentes de las Comunidades Autónomas, cuando proceda.
4. Apoyo a la redacción de cualquier otra documentación en relación con los estudios de intervención.

En particular se encargará de la adecuación de criterios éticos y técnicos complementarios al diseño metodológico.

❖ Técnicas de análisis estadístico:

Antes de la elaboración de proyectos, se pondrá especial atención en:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Condicionar siempre la técnica de análisis a un modelo (concepto) científico explícitamente expuesto.
- Utilizar técnicas de descripción potentes: exploración gráfica multivariada, análisis de reducción de datos (componentes principales y análisis de correspondencias, multidimensional *scaling*, análisis de *clusters*).
- Utilizar modelos algebraicos y no algebraicos, multivariantes y multivariados (análisis de variables latentes como análisis factorial o de estructura de covarianza).
- Describir por anticipado, y posteriormente contrastar, las potenciales variables de confusión y de modificación del efecto.
- Cuantificar por anticipado la potencia de los tests estadísticos para contrastes uni y multivariantes.
- Evaluar la validez del modelo en subconjuntos de observaciones y con técnicas de *bootstrapping*.
- Propiciar la utilización de técnicas menos utilizadas como estadística bayesiana, *targeted-cluster methods* o redes neuronales, entre otras.
- Interpretar los resultados estadísticos a la luz del modelo científico propuesto.
- Completar los resultados estadísticos con una evaluación de la magnitud del efecto analizado.

Las bases de datos estarán formadas por variables discretas (dicotómicas o categóricas), continuas, tipo fecha, etc. Los datos serán mecanizados, validados y analizados con el programa SPSS-PC/R 13.0. La depuración de datos se hará mediante condiciones lógicas (variables cualitativas) y análisis de extremos en variables cuantitativas.

Los métodos estadísticos usados serán:

- Estadística descriptiva. Para el análisis descriptivo, se usarán los estadísticos más apropiados a la naturaleza y escala de medición de cada variable. Es decir, frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y medidas de tendencia central, dispersión más adecuadas para variables cuantitativas continuas (media y

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

desviación típica) y discretas (mediana y rango o desviación intercuartil). Se tendrá en cuenta la utilización de intervalos de confianza del 95% para los principales estimadores (frecuencia de variables componentes de la morbilidad neonatal, de la tasa global de outcomes adversos, etc., dependiendo de la cohorte estudiada).

- Inferencia estadística básica. Para variables cuantitativas independientes, se usará la *t de Student* si se confirma homogeneidad de varianzas y normalidad. De lo contrario se emplearán pruebas no paramétricas (*U de Mann-Whitney*). En variables categóricas se realizará χ^2 (corrección de *Yates* o test de *Fisher* si fuera necesario). Se considerará significativa una probabilidad de error menor del 5%. Si fuera necesaria la realización de análisis de variables dependientes, se usarían los estadísticos más apropiados según el caso.
- Análisis específicos de las diferentes cohortes. Para valorar la fuerza de las asociaciones en las diferentes cohortes, se estudiará la conveniencia de estimar la *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95%.

En el caso de la cohorte específica de prematuridad se analizará la influencia de las variables consideradas como "confundidoras" mediante análisis multivariante sobre prematuridad. Así mismo se utilizará para establecer la influencia de las diferentes complicaciones que ocurran en los prematuros sobre capacidad neurosensorial a los 2 y 4 años, formando ésta, parte de la cohorte de seguimiento. Además, se estudiará la variabilidad existente en los resultados principales de estos recién nacidos, recogidos en las diferentes Unidades Neonatales participantes en los proyectos. Para ello, se usarán las técnicas básicas de estandarización directa e indirecta y el cálculo de los estadísticos descriptivos usados regularmente en este tipo de análisis: cociente extremo, coeficiente de variación, SVC, etc.

En el caso de la cohorte de seguimiento, se realizará un análisis univariante para detectar asociaciones entre los factores de riesgo y el desarrollo de secuelas u otros acontecimientos adversos. Luego, mediante regresión logística múltiple, se valorará la influencia de los factores perinatales en la presencia, o no, de estos acontecimientos adversos, usando como criterio de selección el AIC (criterio de *Akaike*). La interpretación de la regresión se realizará

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

según la OR esperada, que se obtiene mediante el producto de exponenciales de cada componente de la combinación lineal del modelo. Además de los coeficientes estimados para las variables predictoras y sus OR correspondientes, también se presentarán los siguientes índices de rendimiento diagnóstico del modelo: especificidad (Verdaderos Negativos), inespecificidad (Falsos Negativos), insensibilidad (Falsos Positivos) y sensibilidad (Verdaderos Positivos).

Para determinar la validación externa del modelo estimado, se usarán varios modelos. Primero se usará el estadístico propuesto por *Hosmer-Lemeshow* para la validación externa usando una muestra aleatoria simple de los datos, que habrá sido seleccionada previamente. En segundo lugar se calculará el área bajo la curva ROC como índice de mayor exactitud diagnóstica de la prueba para esta misma muestra aleatoria simple de la población total.

Finalmente se realizará un análisis de residuos para determinar aquellas observaciones no ajustadas correctamente por el modelo. También se calculará el estadístico *h* de *Leverage* para identificar aquellas observaciones que influyen en mayor grado en la regresión logística estimada.

Además, se planteará realizar un análisis de supervivencia mediante los modelos de *Cox* para el tiempo transcurrido desde el parto hasta la aparición del acontecimiento adverso. Para ello se estimarán los Riesgos Relativos (RR), sus intervalos de confianza al 95% y la correspondiente curva de supervivencia sobre el modelo de *Cox*. También se estudiará la posible influencia de las variables secundarias en la supervivencia.

6.2.1.2. Experimental

❖ Plataforma de modelos experimentales neonatal-juvenil-adulto:

- Rata. Animales a término y postnatales (P0-P14).
- Conejo. Animal joven y adulto.
- Cerdo. Neonato (1-5 días) y juvenil (30 días).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Oveja. Animales prematuros (125-133 días de gestación) y neonatales (1-5 días)

❖ Técnicas de exploración de conducta animal:

- Aprendizaje espacial (laberinto acuático de Morris).
- Aprendizaje no espacial y memoria a corto y largo plazo (prueba de la Evitación Pasiva).
- Ansiedad (laberinto elevado en cruz y prueba del campo abierto).
- Desarrollo sensorio-motor.

6.2.1.3. Biomarcadores

❖ Técnicas de biología celular y molecular:

- Purificación de DNA y RNA (total o mensajero) mediante columnas de extracción.
- Técnicas de Restricción. Obtención de diferentes fragmentos de DNA gracias al uso de distintas enzimas de restricción
- Amplificación de DNA mediante técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) y amplificación de RNA mediante RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*). El uso de cebadores diana permite la amplificación de genes de interés. En el caso de RT-PCR se determinará a tiempo real.
- Clonación, transformación, mutación dirigida y por transposición. La inserción de genes en determinados vectores nos permitirá su expresión controlada. Tanto en sistemas de traducción *in vitro* como en cultivos celulares.
- RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Caracterización de polimorfismos mediante técnicas de restricción de DNA.
- *Southern blot*. Determinación de la presencia de genes de células en cultivo o tejidos mediante el uso de sondas complementarias marcadas para su posterior detección.
- Electroforesis de campo pulsado. Permite la separación efectiva de pequeños fragmentos de DNA.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- *Northern blot*. Determinación de la expresión genética (RNA_m) en extractos nucleicos de cultivos celulares o tejidos fijados a una membrana mediante el uso de sondas complementarias marcadas para su posterior detección.
- Secuenciación de ácidos nucleicos para determinar la secuencia de nucleótidos de un determinado fragmento de DNA.
- SNP (*Single Nucleotide Polimorphism*). Detección de cambios en un sólo nucleótido que dan lugar a diferentes polimorfismos que pueden asociarse a determinados fenotipos.
- *DNA-Array*. Técnica que permite conocer el transcriptoma (expresión genética coordinada de un número de genes) de un tejido en un momento dado.
- Transfección. Técnica que permite introducir genes de interés al genoma de células vivas mediante vectores (electroporación, lipofección).
- Fragmentación diferencial de componentes celulares y nanotecnologías. Permite estudiar propiedades fisicoquímicas de distintos componentes y proteínas aisladas de su entorno.
- *Western blot*. Para la determinación de proteínas en extractos celulares mediante el empleo de anticuerpos poli o monoclonales.
- Electroforesis de 2 dimensiones. Permite la separación en geles de acrilamida de miles de proteínas separadas tanto por su peso molecular, como por su punto isoelectrico.

❖ Técnicas morfofuncionales:

- Técnicas de microscopía. Microscopía confocal, de fluorescencia, contraste de fases, electrónica (transmisión y barrido) que permitirán la localización subcelular de la expresión de proteínas.
- Tinciones (rutinarias y específicas).
- Inmunohistoquímica de luz visible y luz fluorescente, colocalizaciones.
- Hibridación *in situ*. Resolución celular (digoxigenina), colocalizaciones.

❖ Técnicas de inmunología:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Este tipo de técnicas tiene por objeto la identificación y caracterización de proteínas y otros componentes celulares, así como la producción de anticuerpos poli o monoclonales.

- ELISA. Para la cuantificación de proteínas en líquidos biológicos (suero, sangre de cordón, etc.) y sobrenadantes de cultivos celulares.
- Citometría de flujo. Para la identificación de poblaciones celulares, marcadores de activación celular y otras proteínas de superficie e intracitoplásmicas; realización de estudios de apoptosis y ciclo celular; estudio de citoquinas en líquidos biológicos (suero, lavado broncoalveolar, etc) e identificación de poblaciones celulares productoras de citoquinas utilizando técnicas de tinción intracitoplásmica. Separación de poblaciones celulares (*cell sorting*) atendiendo a los parámetros analizados anteriormente en poblaciones de células mediante citometría de flujo.
- Inmunofluorescencia. Para la detección de proteínas en preparaciones de tejidos o células así como para desenmascarar la presencia de anticuerpos en suero utilizando preparaciones de tejidos o células.
- Producción y purificación de anticuerpos poli y monoclonales.

❖ Técnicas de microbiología:

Se utilizarán en todos aquellos proyectos que estén relacionados con aspectos microbiológicos, fundamentalmente los desarrollados en las Áreas Estratégicas 1 y 2. Entre ellas destacan:

- Cultivo y mantenimiento de microorganismos. Para el cultivo e identificación de las bacterias aisladas en los distintos estudios clínicos y de las bacterias mutantes generados en los estudios experimentales, se utilizarán los medios de cultivo apropiados para cada especie bacteriana y los sistemas de identificación standard en microbiología clínica.
- Identificación y caracterización de microorganismos. Además de las técnicas clínicas standard, algunos aislamientos clínicos serán identificados por técnicas moleculares (secuenciación de ARN16S, detección de genes específicos). En los estudios epidemiológicos, los aislamientos serán caracterizados por técnicas de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

serotipado y/o técnicas moleculares como: RFLP, ribotipado, RAPD, electroforesis en campo pulsado, análisis de secuencias de inserción, etc. Se caracterizará la susceptibilidad de determinados aislamientos a ciertos antibióticos siguiendo la normativa de la NCCLS.

- Manipulación de microorganismos. Para determinados proyectos de investigación experimental se combinará el uso de técnicas previamente descritas en esta memoria para los siguientes procesos: construir mutantes bacterianos (biología molecular), estudiar interacciones huésped-bacteria (inmunología, modelos animales, cultivo celular, microscopía), purificar componentes bacterianos como lipopolisacárido, polisacáridos capsulares, toxinas (bioquímica), aislamiento de virus (cultivo celular, ultracentrifugación).

❖ Técnicas bioquímicas y biofísicas:

- Cromatografía. Para la purificación y caracterización de componentes celulares tanto eucariotas como procariotas, se utilizarán técnicas de cromatografía en sus diversas variantes: cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), de filtración en gel (*Sephadex*), de gases o capa fina (TLC). Además estas técnicas también se utilizarán para caracterizar y cuantificar la interacción de distintas moléculas.
- Cuantificación de componentes celulares. Se utilizarán técnicas ampliamente descritas para la cuantificación de proteínas, azúcares, lipopolisacárido, etc. En determinados casos se utilizarán sistemas indirectos para determinar la actividad y/o síntesis de determinadas proteínas. Estos sistemas indicadores están basados en proteínas como la *green fluorescent protein* o luciferasa, o el cloramfenicol acetil transferasa (CAT). Estas proteínas se cuantificarán por citometría de flujo, luminometría o fluorimetría.
- Cromatógrafos de gases de alta resolución (HPTLC).
- Espectrómetro de masas y columna líquida.
- Cromatografo de TAM de masas.

❖ Técnicas de función cerebral:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- USC-3D mediante equipo de última generación de ultrasonidos con sondas multifrecuencias.
- Resonancia magnética cerebral con equipo de 1,5 Tesla.
- Flujo sanguíneo regional mediante PD con contraste ecopotenciador.
- Imágenes secuenciales de una proyección parasagital con USC-3D.
- NIRS. Oxigenación cerebral mediante espectrofotometría cercana al infrarrojo.
- Actividad eléctrica cortical total y amplificada.

❖ Técnicas de composición corporal:

- Pletismografía por desplazamiento de aire (BodPod).
- Densitometría de rayos X (Hologic).
- Impedancia bioeléctrica. Se estima el agua corporal total, que se puede convertir en masa no grasa (Akern).
- DXA. Mide masa mineral ósea, masa grasa y masa no grasa.
- Estadiometría.

6.3. Plan de Actuación

El plan de actuación conjunta se basa en tres pilares fundamentales:

- 1) La delimitación del marco de trabajo (Áreas Estratégicas).
- 2) La identificación y ubicación de los diversos grupos de investigación de la RED en dichas áreas (distribución de grupos).
- 3) La definición de la metodología a seguir para la identificación, priorización, financiación y seguimiento de proyectos científicos concretos, en el seno de cada una de las Áreas Estratégicas, a realizar por los grupos de investigación.

6.3.1 Áreas estratégicas

I. Impacto de las enfermedades perinatales sobre el desarrollo posnatal:

A. PREMATURIDAD:

- Causas: reproducción asistida, gemelaridad

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Consecuencias: daño cerebral y pulmonar crónico

B. INFECCIÓN PERINATAL E INFLAMACIÓN

C. FACTORES AMBIENTALES Y EPIGENÉTICOS DEL FETO-NEONATO

II. Bases perinatales de ciertas enfermedades del adulto:

D. NUTRICIÓN Y DESARROLLO INFANTIL

6.3.2. Justificación

Las razones que justifican esta selección son:

- (a) Prevalencia y gravedad. Estas Áreas Estratégicas incluyen enfermedades graves y de gran repercusión sociosanitaria.
- (b) Complementariedad. Los resultados obtenidos en los proyectos de un área temática determinada, pueden ser de utilidad para otra, dado el alto grado de interacción entre las diferentes Áreas Estratégicas seleccionadas.
- (c) Multidisciplinariedad. Este planteamiento facilita y estimula la participación y cooperación de grupos clínicos y básicos, por lo que se establece un marco de trabajo idóneo para el tipo de investigación que quiere plantearse. En este sentido, la **estrategia general de investigación de la RED** es clara: pretende **impulsar proyectos científicos de alta calidad que aborden aspectos diagnósticos y terapéuticos en cada una de las 4 grandes Áreas Estratégicas** enunciadas anteriormente. Esta estrategia se fundamenta en el convencimiento existente actualmente en la comunidad científica internacional, de que **el progreso en la práctica clínica debe cimentarse en el conocimiento de las diversas enfermedades (investigación traslacional)**. Para ello, se **precisa ineludiblemente de una colaboración entre investigadores básicos e investigadores clínicos** como la que la RED propone.
- (d) Experiencia previa de los grupos que componen la RED. La RED dispone de la experiencia necesaria en cada una de las cuatro Áreas Estratégicas para poder desarrollar satisfactoriamente los proyectos planteados. Sin embargo, la masa crítica

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

de investigadores en algunas áreas es escasa. Por ello, es fundamental la estrategia de incorporación de nuevos investigadores al estudio de esta temática, y por eso, uno de los objetivos estratégicos de la RED apuesta por la incorporación de jóvenes investigadores a los grupos de la RED.

La RED en el área materno infantil y del desarrollo esta formada por grupos de investigación en Obstetricia, Neonatología, subespecialistas pediátricos e investigadores básicos con líneas afines a esta temática.

La RED aborda problemas no aclarados que afectan tanto a la salud de la madre gestante como al feto y al neonato, pero cuya trascendencia va más allá del período perinatal, hasta la niñez, la adolescencia e incluso la vida adulta. Es sabido que por una parte, las enfermedades perinatales (prematuridad, asfixia, DBP, etc.) pueden conllevar alteraciones del desarrollo neurosensorial y dar lugar a discapacidades. Por otra parte, algunas enfermedades del adulto pueden tener su origen en la época perinatal (Síndrome metabólico: resistencia a la insulina, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares, etc.).

La RED tiene como "norte" la investigación traslacional. Cada Área Estratégica de investigación propuesta, es abordada desde la investigación básica a la clínica: «*desde el laboratorio a la cama del enfermo*». Para lograr que esto sea una realidad, la RED SAMID ha involucrado a un gran número de grupos clínicos asociados, que no sólo sean pasivos donantes de datos y muestras biológicas, sino receptores activos de los resultados que puedan generarse, para ser evaluados mediante ensayos clínicos "académicos", promovidos por la propia RED, y promocionados por la industria o las propias instituciones públicas.

El carácter traslacional de la investigación en red está en línea con las directrices de la UE y de nuestro país. Estos objetivos estratégicos están también en concordancia con las recomendaciones de la *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA) y del *Foro Europeo de Buena Práctica Clínica* (EFGCP), por cuanto incluye como **objetivo estratégico la realización de ensayos clínicos específicos en el área de pediatría**. Para ello, se espera que la RED pueda servir también para liderar un amplio proyecto en las próximas convocatorias del VIII Programa Marco de la UE y de la *Dirección General de Sanidad y Protección del Consumidor* (DG Sanco), tal y como hoy en día el Coordinador de la RED,

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Adolfo Valls i Soler, y varios centros de nuestra RED están realizando dentro de la red europea EuroNeoStat.

6.4 Distribución de Grupos

La RED que se propone está compuesta por 11 Centros que engloban un total de 13 grupos de investigación y 95 investigadores. Los grupos de investigación se reparten por toda la geografía española, participando 7 Comunidades Autónomas (Andalucía: Universidad de Granada; Aragón: Universidad de Zaragoza; Cantabria: Hospital Marques de Valdecilla; Cataluña: Hospital Vall d'Hebro, Hospital Sant Joan de Deu, Hospital del Mar; Madrid: Hospital La Paz, Hospital 12 de Octubre y Hospital Gregorio Marañón; País Vasco: Hospital de Cruces; Valencia: Hospital La Fe).

Distribución de grupos por Áreas

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	ÁREAS DE INVESTIGACIÓN			
	Prematuridad	Infección e Inflamación	Factores ambientales y epigenéticos	Nutrición y desarrollo
Grupo 01. Hosp. Cruces (A Valls i Soler)				
Grupo 02. Hosp. Cruces (P Sanjurjo Crespo)				
Grupo 03. Univ. Zaragoza (LA Moreno Aznar)				
Grupo 04. Hosp. Sant Joan de Deu (JM Lailla Vicens)				
Grupo 05. Hosp. Vall d'Hebro (L Cabero Roura)				
Grupo 06. Hosp. del Mar (O Vall Combelles)				
Grupo 07 Hosp. Gregorio Marañón (J López-Herce Cid)				
Grupo 08. Hosp. M. de Valdecilla (M García Fuentes)				
Grupo 09. Hosp. La Paz (F Cabañas González)				
Grupo 10. Hosp. La Paz (JA Tovar Larrucea)				
Grupo 11. Hosp. 12 de Octubre (C Pallás Alonso)				
Grupo 12. Hosp. La Fe (M Vento Torres)				
Grupo 13 Univ. Granada (A Gíl Hernández)				
SUBTOTAL	8	7	8	5
PORCENTAJE	61 %	53 %	61 %	38 %

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

La tabla anterior muestra la distribución de estos grupos en referencia a las 4 Áreas Estratégicas identificadas anteriormente. Se presentan los resultados en valores absolutos (n) y en forma de porcentaje. Se identifican, asimismo, los grupos cuya actividad de investigación se centra, fundamentalmente, en aspectos de investigación clínica y aquellos otros que lo hacen, fundamentalmente, en investigación básica. Puede observarse que la suma total de grupos de investigación (n = 28) es superior al valor absoluto de grupos de investigación incluidos en la RED (n = 13). Esta discrepancia se debe a que casi todos los grupos participan en más de un Área Estratégica. En cualquier caso, la distribución que muestra esta tabla garantiza que todas las Áreas Estratégicas identificadas disponen de: un número amplio de grupos de investigación, la presencia de grupos clínicos y básicos y existencia de una interacción entre la Áreas Estratégicas propuestas.

Estas tres características permitirán desarrollar proyectos científicos concretos, de tipo multicéntrico y multidisciplinario en todas las Áreas Estratégicas identificadas como prioritarias para alcanzar la Misión de la RED.

Si esta clasificación la definimos según la dirección de proyectos, marcando su labor predominante, quedaría de la siguiente manera:

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN	ÁREAS DE INVESTIGACIÓN		
	Experimental	Perinatal	Crecimiento y desarrollo
Hosp. Cruces (A Valls i Soler)			
Hosp. Cruces (P Sanjurjo Crespo)			
Univ. Zaragoza (LA Moreno Aznar)			
Hosp. Sant Joan de Deu (JM Lailla Vicens)			
Hosp. Vall d'Hebro (L Cabero Roura)			
Hosp. del Mar (O Vall Combelles)			
Hosp. Gregorio Marañón (J López-Herce Cid)			
Hosp. Marques de Valdecilla (M García Fuentes)			
Hosp. La Paz (F Cabañas González)			
Hosp. La Paz (JA Tovar Larrucea)			
Hosp. 12 de Octubre (C Pallás Alonso)			
Hosp. La Fe (M Vento Torres)			
Univ. Granada (A Gil Hernández)			

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6.5. Áreas Estratégicas de Investigación

Los riesgos perinatales se inician en la vida fetal (infección, inflamación, malnutrición) y continúan en el período neonatal inmediato (peso bajo, asfixia, infección, etc.). De hecho, son las bases causales de las enfermedades crónicas de la infancia (DBP), de las discapacidades neuro-sensoriales, de los trastornos del comportamiento y aprendizaje, además de las enfermedades del adulto (síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc.). Todo ello enmarcado en un aumento de las tasas de prematuridad por diversas causas (reproducción asistida, embarazos múltiples...) y de un aumento de la supervivencia. El esquema responde al anagrama siguiente:



PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

El cronograma de desencadenamiento de este cuadro anterior se puede explicar horizontalmente según el siguiente esquema:



La RED tiene como principal objetivo estudiar los diferentes procesos patológicos perinatales desde un amplio abanico de abordaje: estudio de factores etiopatogénicos, estudios epidemiológicos, así como preventivos y terapéuticos. El fin último sería la valoración e implementación de nuevas estrategias terapéuticas, actualmente en investigación. Un enfoque fundamental será determinar los orígenes perinatales de ciertas enfermedades del adulto (riesgo cardiovascular, enfermedades neuropsiquiátricas, obesidad, diabetes, etc.). **Las áreas de especial potencia de la RED y de gran valor añadido para el SNS en el campo de Salud Materno Infantil y del Desarrollo son:**

- 1) **Medicina Reproductiva:** Valoración de su impacto en las tasas de prematuridad y su prevención, en las malformaciones congénitas, estandarización y propuestas de calidad de las técnicas y de los gametos, y en la salud embrionaria. Creación de un biobanco de material sobrante (DNA, células, tejidos, cordones umbilicales y embriones).
- 2) **Medicina Fetal:** Valoración del crecimiento intrauterino y de las bases genéticas y epigenéticas de la prematuridad, con miras para implementar estrategias preventivas.
- 3) **Medicina Neonatal:** Prematuridad y bajo peso. Sus causas y consecuencias: Estudios epidemiológicos (bases de datos obstétrica y neonatal a nivel nacional, y estudio

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

europeo EuroNeoStat de la DG Sanco), estudios clínicos (generación de cohortes de alto riesgo y de gemelos, estudios de *clusters* y valoración de intervenciones farmacológicas/no farmacológicas, o de técnicas diagnósticas). Implementación de estrategias de mejora de la calidad asistencial (prevención de la prematuridad y de la infección nosocomial, implementación de guías y vías clínicas basadas en la evidencia que promuevan una buena práctica clínica).

- 4) **Medicina del Desarrollo Humano:** Estudios de seguimiento de cohortes de riesgo neuro-sensorial, estudios del crecimiento posnatal y valoración de sus implicaciones en el neurodesarrollo, obesidad y otras enfermedades del adulto.
- 5) **Colaboración Científica:** Dado el papel clave de los eventos perinatales en el desarrollo humano y en la salud del adulto, son claras las posibles colaboraciones con varios de los CIBER y RETIC existentes. Esta colaboración trascendería la mera transferencia de material del Biobanco Perinatal.

Para alcanzar estos objetivos, se desarrollarán las ya mencionadas cuatro Áreas Estratégicas de investigación. A su vez, estas Áreas tienen una clara vocación traslacional, siendo la transversalidad y multidisciplinariedad sus principales bastiones.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6.5.1. IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES PERINATALES SOBRE EL DESARROLLO POSNATAL

6.5.1.1. PREMATURIDAD, SUS CAUSAS Y CONSECUENCIAS. ÁREA ESTRATÉGICA 1

Como se ha mencionado, la prematuridad es un problema sanitario importante cuya prevalencia crece en España tanto a corto (morbimortalidad neonatal, la necesidad de una prolongada estancia en unidades de cuidados intensivos neonatales), como a medio (discapacidades neurosensoriales, reingresos hospitalarios) y a largo plazo (discapacidades e influencia en el desarrollo del llamado síndrome metabólico del adulto). Además, posee un elevado impacto en los siempre escasos recursos sanitarios, y genera un estrés familiar y social.

❖ Los entornos fetal, neonatal e infantil:

Los orígenes del desarrollo de la salud y de la enfermedad se pueden entender gracias a los fundamentos de la plasticidad del desarrollo. Es esencial distinguir entre los efectos ambientales que actúan durante el desarrollo, cuáles son disruptores y cuáles adaptativos. Estos últimos son esenciales para sostener la programación y los orígenes del desarrollo de la enfermedad en el adulto. Se sugiere que el mayor riesgo de la enfermedad es debido a una gran desigualdad entre el ambiente ideal durante la fase plástica del desarrollo y el ambiente real experimentado en la fase posplástica. Esta fase plástica se extiende desde la concepción hasta después del nacimiento, por lo menos para algunos sistemas. No es necesario invocar un mecanismo particular en el período neonatal o infantil. Está aumentando la evidencia de que la prematuridad puede estar asociada con secuelas a largo plazo.

❖ Coste socio-sanitario:

El gasto asociado al parto prematuro se puede dividir en costes directos, indirectos e intangibles. Los gastos directos están generados por el consumo de recursos sanitarios para la atención de los niños y de las madres. Los indirectos se derivan de la atención requerida por los recién nacidos, ya sea la necesidad de dejar el trabajo, el cambio de la vivienda o del

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

vehículo. Los intangibles están relacionados con las cargas familiares y sociales, los problemas psicológicos que puedan surgir y el incremento de conflictividad familiar por la tensión de la atención de los bebés.

Entre los costes directos inmediatos de la madre, hay que evaluar la morbilidad. Los más comunes son los trastornos hipertensivos, la diabetes gestacional, el desprendimiento de placenta, la amenaza de parto prematuro, la rotura prematura de membranas o la *corioamnionitis*. Además, en el caso de partos gemelares respecto a los simples, el riesgo de prematuridad se multiplica por 7, mientras que comparado con los triples, la probabilidad se multiplica por 20. El riesgo contemplado para la parálisis cerebral se multiplica por 6 en los gemelos y por 18-20 en los triples. Además, este riesgo se multiplica por 25 en los niños que nacen con menos de 1.000 g [Prieto, 2005].

❖ Fortalezas de la RED:

La composición multidisciplinar de la RED formada tanto por especialistas clínicos (obstetras, neonatólogos, pediatras y subespecialistas pediátricos en nutrición, neurología y neurodesarrollo, etc.) como por básicos (biólogos celulares y moleculares, bioquímicos, nutricionistas, etc.) es sin duda su principal fortaleza, y garantiza el abordaje global de la patología perinatal.

Al estudiar los individuos en las primeras edades de la vida (embrión, feto, neonato, lactante, niño y adolescente), la RED genera datos y muestras en la fase de crecimiento y desarrollo. Todas estos aspectos serán de gran interés y apoyo para otras redes que abordan problemas y enfermedades del adulto, cuyas bases etiopatogénicas se originan en el período neonatal. Esto afecta claramente tanto a CIBER (*Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina; Epidemiología y Salud Pública; Fisiopatología de la obesidad y nutrición; Enfermedades Neurodegenerativas; Enfermedades Respiratorias; Enfermedades Raras; Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas*) como RETIC (*Investigación en insuficiencia cardíaca; SIDA; Determinantes genéticos y ambientales de la disfunción vascular en la hipertensión y la cardiopatía isquémica; Alimentación saludable en la prevención primaria de enfermedades*

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

crónicas, etc...) así como a redes de *Terapia Celular* y de *Actividades Preventivas y Promoción de la Salud en Atención Primaria*.

De modo más específico, las fortalezas de la RED en las diferentes etapas del desarrollo humano son:

1) Medicina reproductiva. Período embrionario.

La fecundación *in vitro* es cada vez más demandada y tiene un enorme impacto en nuestro país. Esta técnica precisa de un gran esfuerzo investigador, y además tiene un impacto significativo en las tasas de prematuridad y gemelaridad, y plantean retos de futuro de una trascendencia patente, en la mejora de su calidad, eficacia y eficiencia.

2) Medicina Perinatal. Período fetal.

Período crítico del desarrollo humano que afecta a los procesos que se inician en el período neonatal o infantil, pero también a otros que aparecen en la edad adulta (síndrome metabólico). La RED aporta una base de datos perinatal (Sección de Medicina Perinatal de la SEGO) que incluye datos de la mayoría de maternidades del país.

3) Medicina Perinatal. Período neonatal.

Fase inicial del desarrollo posnatal con las tasas de mortalidad específica más elevadas, sobretudo en los más inmaduros y de peso bajo. En este período se genera una morbilidad que trasciende este período, generando discapacidades y comprometiendo la plena integración familiar y social de los colectivos de alto riesgo neuropsensorial (daño perinatal del SNC por encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular), respiratorio (DBP), digestivo (enterocolitis necrosante con grandes resecciones intestinales), y sensoriales (ceguera como secuela de la retinopatía de la prematuridad y sordera multifactorial).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

La RED aporta una base de datos nacional de neonatos muy inmaduros y de peso muy bajo (SEN-1500 de la Sociedad Española de Neonatología) que cubre casi todos los nacimientos.

Se dispone también de datos de los hospitales españoles de diferentes comunidades autónomas. Además, el Coordinador propuesto para la RED SAMID, lo es también del proyecto europeo **EuroNeoStat**, financiado desde 2006 por la DG Sanco de la UE. Éste es un sistema de información para valorar los resultados a corto y largo plazo de la gran inmadurez y muy bajo peso de los prematuros. Además, aborda también la seguridad de estos pacientes en las UCIN.

Los numerosos grupos clínicos asociados a la RED garantizan la obtención de datos y muestras biológicas para investigación, así como una verdadera red para cumplimentar la clara vocación traslacional de la RED SAMID (aplicar a la clínica las innovaciones logradas, así como iniciativas de mejora de la calidad y seguridad asistencial basadas en la mejor evidencia disponible). Las unidades perinatales y neonatales de la RED tienen la capacidad de generar cohortes de recién nacidos con riesgos específicos.

4) Medicina del Desarrollo. Periodo posneonatal.

En la infancia y adolescencia, además de las enfermedades específicas que tienen su inicio a estas edades, tienen un gran impacto los procesos patológicos que han tenido un origen perinatal y que pueden generar procesos crónicos y discapacidades.

La RED ofrece un alto grado de experiencia en la valoración del seguimiento de las cohortes de riesgo de desarrollo neurosensorial y nutricional.

❖ Debilidades de la RED:

La predominancia de grupos de investigación traslacional del sector clínico –obstetras y pediatras-, puede ser valorado como una debilidad, dado que el volumen y factor de impacto

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

de sus publicaciones no pueden competir con las de los grupos básicos o clínicos del adulto. Sin embargo, la valoración del producto científico ponderado por el máximo factor impacto dentro de su especialidad, se comprueba el grado de excelencia de un gran número de grupos de la RED SAMID.

A modo de resumen, señalamos que no existe en España una red de investigación que aborde el período perinatal y del desarrollo humano, con tanta trascendencia en la salud global de la población española, no solo pediátrica y adolescente, sino adulta. La participación de grupos de investigación pediátricos de excelencia en CIBER y RETIC centradas en el adulto han sido poco eficaces, salvo en áreas muy específicas. Hasta la fecha, los pocos intentos de aglutinar la investigación cooperativa en esta área, no han prosperado. Muy posiblemente, el fracaso no sea debido tanto al escaso interés de los grupos de investigación, como a la carencia de una macroestructura (Instituto, RETIC o CIBER) que aglutine y unifique todos los esfuerzos de la investigación materno infantil. La administración sanitaria de nuestro país esta en el momento crucial de decidir sobre la importancia de la salud infantil y de las madres, siguiendo las directrices propuestas por *World Health Report* del 2005.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales del Área Estratégica 1. **Prematuridad: sus causas y consecuencias.**

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. La Paz	F Cabañas González (Coord. Área)
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens
Hosp. Vall d'Hebro	L Cabero Roura
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. 12 de Octubre	C Pallás Alonso
Hosp. La Fe	M Vento Torres

❖ **Linea 1. Inmadurez pulmonar y daño pulmonar crónico:**

Entre las consecuencias de la prematuridad se encuentra la presencia de una insuficiencia respiratoria causada por un déficit del surfactante pulmonar. A pesar del tratamiento con surfactante exógeno y los sofisticados métodos de asistencia respiratoria, un 15% de RNMBP

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

y algunos nacidos a término con enfermedades pulmonares graves (hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, etc.), desarrollan una enfermedad pulmonar crónica, conocida como DBP. Esta frustrante enfermedad no tiene tratamiento efectivo conocido, originando una prolongada hospitalización con necesidad de ventilación mecánica y oxigenoterapia. Da lugar además a numerosas rehospitalizaciones y a alteraciones de la función pulmonar, que pueden prolongarse hasta la edad adulta, favoreciendo la gravedad de las infecciones respiratorias víricas, sobretodo del virus respiratorio sincitial.

Se ha iniciado un proyecto de investigación prospectivo para la utilización de concentración baja de oxígeno en la reanimación del prematuro extremo mediante la monitorización con un sistema automatizado de registro de datos y ventilación no invasiva. El estudio va encaminado a disminuir el daño pulmonar secundario al *high-stretch* y al "estrés oxidativo" durante la reanimación, monitorizando parámetros clínicos y bioquímicos.

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Estudio prospectivo sobre la eficacia de la aplicación precoz de la presión positiva en RNMBP.
- 2) Bases moleculares y celulares de la inmadurez pulmonar y daño pulmonar crónico.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. La Fe	M Vento Torres

❖ **Línea 2. Desarrollo neurológico y prevención de la lesión cerebral perinatal:**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Con cierta frecuencia, los eventos adversos en el periodo perinatal, originan daño cerebral que da lugar a secuelas que desembocan en discapacidades neurosensoriales permanentes. Las dos causas principales de lesión cerebral en los recién nacidos son la encefalopatía hipoxicoisquémica y la hemorragia intracraneal. La prevalencia de este tipo de lesiones, así como las diferentes formas de expresión anatomoclínica, dependerán del tipo de insulto y de la madurez del niño, puesto que en función de éstas, las características estructurales del cerebro del recién nacido varían. Diferentes investigaciones sobre los mecanismos fisiopatológicos que subyacen de este tipo de lesiones, así como los estudios neuropatológicos acerca de la distribución de las mismas, apuntan hacia un desajuste de la perfusión cerebral como factor desencadenante. Por ello, el desarrollo de las técnicas de exploración de la vascularización y hemodinámica cerebral han tenido un interés y desarrollo especial en las últimas décadas. Así, los episodios de hipoxia-isquemia-reperfusión *in-* o *ex-utero* y la prematuridad (inmadurez del SNC) comportan un "estrés oxidativo" con acúmulo de radicales libres por la inmadurez del sistema antioxidante [interacción con el Área Estratégica 2. Infección Perinatal e Inflamación].

Las nuevas técnicas predictivas de monitorización bioquímica (marcadores) y biofísica (neuroimagen, NIRS y aEEG) ayudan a comprender la funcionalidad cerebral en estos casos. Las técnicas de Doppler proporcionan una información muy completa sobre la anatomía vascular cerebral, además de facilitar información inmediata sobre la perfusión cerebral. Además, la aEEG es un método de monitorización continua de la actividad eléctrica cerebral simple, de fácil interpretación y con buena correlación con el EEG estándar. En la actualidad, está siendo utilizado en el recién nacido a término (RNT) con encefalopatía hipoxicoisquémica, para la evaluación de la actividad eléctrica del trazado de base, la detección de convulsiones, la evaluación del efecto de las drogas antiepilépticas utilizadas, la selección de pacientes para medidas de neuroprotección, y la predicción del pronóstico neurológico de forma precoz durante las primeras horas de vida. Estudios realizados con aEEG en RNT con asfisia perinatal, y presentación clínica de encefalopatía hipoxicoisquémica entre las 3 y 12 horas de vida, han mostrado un elevado valor predictivo de los registros obtenidos en determinar el pronóstico neurológico a largo plazo. También permite analizar el curso natural que siguen los patrones de aEEG durante los primeros días de vida, y la relación de éste con la evolución

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

neurológica posterior. La monitorización electroencefalográfica continua puede dar información clínica relevante en el niño prematuro. Permite evaluar de forma precoz, la repercusión del daño cerebral en función de la actividad eléctrica del cerebro.

Diferentes líneas de investigación han hecho importantes aportaciones de cara a la prevención del daño cerebral en estos pacientes. Lamentablemente, las estrategias preventivas no son universalmente eficaces y/o la ventana terapéutica para interrumpir la secuencia de eventos condicionantes del daño histológico y funcional, inexistente. Por tanto, en muchos de los supuestos nos limitamos a observar, diagnosticar y confiar en la plasticidad del cerebro, aún no completamente desarrollado, para recuperar las funciones potencialmente perdidas.

El trasplante neural ha sido utilizado para promover el potencial regenerativo del cerebro tras un insulto isquémico. Las células madre neurales fetales reducen las alteraciones de la neuroconducta en cerebros dañados tanto en animales de experimentación como en el adulto humano. Las células madre embrionarias de origen humano (hESC) se derivan a partir de células totipotenciales de embriones, son capaces de autoperpetuarse indiferenciadas *in vitro* de forma ilimitada y presentan potencial para diferenciarse en cualquier tipo celular de las tres capas germinales embrionarias - endodermo, mesodermo y ectodermo -, convirtiéndose en un soporte fundamental para su posterior aplicación en medicina regenerativa.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

- 1) Estrategias preventivas del daño cerebral perinatal experimental.**
- 2) Electroencefalografía integrada por amplitud en el recién nacido de riesgo neurológico.**
- 3) Terapias neuroprotectoras en la asfixia perinatal.**
- 4) Medicina regenerativa neuronal en el prematuro y neonato de riesgo neurológico.**

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. La Fe	M Vento Torres

❖ **Línea 3. Prevención, seguimiento y secuelas:**

Los niños prematuros presentan una frecuencia mayor de alteraciones en el desarrollo que los niños nacidos a término. Se aconseja incluir a todos los niños con peso de nacimiento menor de 1.500 g en programas específicos de seguimiento. La sistematización de todas las actividades de información, consejo y prevención constituyen el objetivo de esta línea.

A pesar de los esfuerzos realizados en el control del embarazo y el parto, la frecuencia de los partos prematuros se mantiene estable e incluso se aprecia desde hace unos años cierto incremento en la frecuencia de nacimientos extremadamente prematuros. Actualmente del 8% al 10% de los recién nacidos vivos nacen antes de la 37ª semana de gestación, y por debajo de los 1.500 g de peso el 1,5 % aproximadamente. El hecho de que no se haya podido disminuir esta frecuencia se debe a la aparición de nuevas situaciones de riesgo, como el aumento de edad de las madres y la utilización masiva de las técnicas de reproducción asistida. Muchas de estas gestaciones están abocadas a un parto prematuro, y en el caso de las gemelares, a un parto antes de 33 semanas.

Además de haber aumentado el número de nacimientos prematuros, la supervivencia de estos niños también ha aumentado espectacularmente, incluso en los grupos de peso y edad gestacional más bajos. Por lo tanto, cada vez van a llegar a las consultas de pediatría de atención primaria más niños con antecedentes de prematuridad y peso inferior a 1.500 g. Aunque la prematuridad y las patologías asociadas siguen constituyendo la primera causa de mortalidad infantil por delante de las malformaciones y la muerte súbita, sólo el grupo con peso menor de 750 g mantiene una mortalidad elevada, relacionada con la inmadurez extrema y la infección [interacción con el Área Estratégica 2. Infección Perinatal e Inflamación]. Casi todos los menores de 1.000 g abandonan el hospital con el peso por

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

debajo del percentil diez. No se ha conseguido disminuir la frecuencia de la retinopatía de la prematuridad o de la DBP, ni su gravedad, aunque sí parece que el número de lesiones cerebrales graves se ha reducido.

Actualmente el 50% de los niños con parálisis cerebral tienen el antecedente de haber nacido muy prematuramente y de entre las personas con déficit visual grave, el 17% fueron niños que pesaron al nacer menos de 1.500 g. Con respecto a la valoración del cociente intelectual, la gran mayoría de los niños que nacieron muy prematuramente presentan un cociente dentro de la normalidad, pero al comparar la distribución del cociente de desarrollo y del cociente intelectual con la de los niños nacidos a término se observa una leve desviación a la baja. Las infecciones en prematuros son más frecuentes y graves. El riesgo de reingreso por infecciones de las vías respiratorias inferiores, especialmente por bronquiolitis, es elevado en el primer año, entre el 15 y el 40 % aproximadamente.

Ninguna pareja está preparada para tener un hijo que nazca prematuramente, y esto sin duda, afecta a las relaciones entre los padres y la de estos con el hijo, no sólo durante el ingreso hospitalario sino durante gran parte de su infancia. La incertidumbre sobre su evolución es grande y condiciona en ocasiones actitudes que dificultan la plena aceptación del hijo.

Grupos de la RED han concluido un proyecto sobre "Alta Precoz Neonatal" para evaluar aspectos psicológicos de estrés y ansiedad en padres de recién nacidos de alto riesgo. El programa de *Alta Precoz Neonatal* se ha consolidado como programa estable y se acompaña de un programa de seguimiento para recién nacidos de alto riesgo en una unidad especializada (*Rainbow Babies & Children's Hospital; Case Western Reserve University; Cleveland; Ohio; USA*). Asimismo, se trabaja en un proyecto *cross over* de Intervención Psicológica en las UCIN, para paliar el estrés y la ansiedad paternos mediante un programa diseñado *ad hoc*, así como otros protocolos de seguimiento a largo plazo (Grupo asociado: Francisco Bolumar Montrull, CIBER de Epidemiología y Salud Pública)

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 1) Seguimiento a largo plazo del desarrollo neurosensorial de recién nacidos muy inmaduros (<32 sem. gestacionales) y de muy bajo peso (<1500 g).
- 2) Implementación de una bases de datos común sobre morbilidad y mortalidad de los neonatos muy inmaduros y de muy bajo peso natal.
- 3) Estudio comparativo de la calidad asistencial de las unidades neonatales españolas en relación a las de otros países europeos.
- 4) Estudio prospectivo sobre la seguridad y riesgo/beneficio del uso del ibuprofeno i.v. -medicamento huérfano en preparación pediátrica-neonatal- en relación al tratamiento clásico con indometacina (uso para el adulto).

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de esta sublínea:**

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens
Hosp. Vall d'Hebro	L Cabero Roura
Hosp. 12 de Octubre	C Pallás Alonso
Hosp. La Fe	M Vento Torres

❖ **Linea 4. Modelos experimentales y desarrollo tecnológico:**

Los estudios con animales de laboratorio y epidemiológicos en humano demuestran que el entorno subóptimo en la placenta o durante la vida neonatal precoz, pueden alterar el desarrollo del feto-neonato, predisponiendo al individuo a problemas a largo plazo. El concepto del origen del desarrollo de las enfermedades en el adulto esta bien extendido ya que los estudios con animales han definido de forma exacta el pronostico a una exposición de baja dieta nutritiva, sobrealimentación durante el embarazo, estrés materno, exposición a fármacos y tóxicos (glucocorticoides, nicotina, etc.). Los diez principios de la programación fetal (tabla 3) se pueden definir como fundamentales en el contexto de los sistemas fisiológicos involucrados. Por ejemplo, el feto reacciona a los cambios tales como la hipoxia y la restricción de nutrientes de forma que asegura su supervivencia, pero este proceso de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

plasticidad acarreará consecuencias a largo plazo que no serán beneficiosas durante su vida adulta. Para comprender la programación fetal, la cual representa la interacción entre la naturaleza y la nutrición, es necesario integrar el conocimiento de los sistemas fisiológicos del animal por completo, la biología celular *in vitro*, la proteómica/genómica y el uso de los modelos animales, caracterizados rigurosamente para el tema de estudio. Los modelos animales desempeñan un papel importante en esta evaluación, ya que permiten la combinación de estudios *in vivo* e *in vitro* a diferentes periodos críticos durante la exposición y el desarrollo de las respuestas adaptativas (Grupo asociado: Julian Romero Paredes, CIBER Enfermedades Neurodegenerativas).

Tabla 3: Búsqueda de modelos experimentales que respondan a los principios básicos de la programación fetal y sus consecuencias [Nathanielzs, 2006]

1. Durante el desarrollo, existen periodos críticos de vulnerabilidad en condiciones subóptimas. Los periodos de vulnerabilidad ocurren en diferentes intervalos para cada órgano. Las células con mayor tasa de división celular están sometidas a mayor riesgo. Los factores que aumentan el riesgo incluyen:
 - Demasía o escasez de compuestos normales (vgr., hormonas, glucosa, oxígeno o vitaminas);
 - Compuestos químicos anómalos (vgr. alcohol, nicotina, etc...); y
 - Fuerzas físicas anómalas (vgr. alta presión sanguínea).
2. La programación tiene efectos permanentes que alteran la respuesta en la vida posterior y pueden modificar la susceptibilidad a desarrollar enfermedades en etapas posteriores.
3. El desarrollo fetal es dependiente de la actividad. El desarrollo normal es dependiente de la actividad normal continua. Cada fase del desarrollo crea las condiciones necesarias para las posteriores etapas.
4. La programación involucra diversos cambios estructurales en órganos importantes:
 - El número absoluto de células en el órgano aumentar o disminuye;
 - La proporción relativa y la distribución de diferentes tipos de células en el órgano varía;
 - El suministro normal de sangre al órgano puede no existir; y
 - Demasiadas o escasos receptores hormonales se podrían formar produciendo un reinicio del feedback y de otros mecanismos de control.
5. La placenta juega un papel clave en el desarrollo.
6. La compensación fetal comporta un precio. En un ambiente desfavorable, el niño en desarrollo intenta compensar las deficiencias. Después de la compensación, el peso al nacimiento puede ser normal o sólo ligeramente menor. Sin embargo, el esfuerzo compensatorio conlleva un precio.
7. Los intentos posteriores al parto para revertir las consecuencias de la programación pueden producir sus propios contraefectos indeseados. Cuando la situación posnatal es diferente a la que el feto estaba preparado, los problemas pueden aparecer.
8. Los mecanismos celulares fetales a menudo difieren de los del adulto. Los fetos reaccionan diferentemente a las condiciones subóptimas de cómo lo hace el individuo adulto.
9. Los efectos de la programación deben ser transgeneracionales mediante mecanismos que no necesariamente implique cambios génicos.
10. La programación fetal a menudo tiene efectos diferentes en machos y hembras.

El uso de técnicas que permitan el análisis no invasivo, marcaje de fluorescencia, luminiscencia, análisis de señales electrofisiológicas, neuroimagen, etc., permitirán avanzar más rápidamente en el análisis del desarrollo de la enfermedad y la respuesta a terapias,

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

reduciendo enormemente el número de animales a emplear en estos estudios. Muchos de los compuestos con interés en terapia no muestran resultados satisfactorios en los ensayos clínicos debido a una falta de **modelos preclínicos adecuados**. La disponibilidad de modelos va a suponer en los próximos años una herramienta esencial para evaluar nuevas terapias y obtener información que permita decidir de una manera más inteligente en sistemas preclínicos si una determinada estrategia terapéutica puede ser efectiva o puede suponer riesgos secundarios en la salud de los pacientes. Con estos modelos se podrá ensayar la efectividad de diseños experimentales específicos en sistemas controlados y en animales vivos.

A pesar del gran avance que se ha producido en el conocimiento de las enfermedades con relevancia en el humano, esta información ha tenido poco impacto todavía en la forma en que estas enfermedades son tratadas. El acceso directo y de primera mano a esta información y la disponibilidad de modelos animales preclínicos es una necesidad para cualquier intento de mejora en los tratamientos de terapia y repercute muy directamente en la capacidad de mejorar los tratamientos de los pacientes y en el impacto económico que esto tiene en el SNS.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

- 1) Modelos de prematuridad y síndrome de distres respiratorio.**
- 2) Modelos experimentales de encefalopatía hipóxico-isquémica.**
- 3) Desarrollo tecnológico en sistemas de información, diagnóstico precoz, monitorización y soporte vital neonatal.**
- 4) Nuevas tecnologías sanitarias y cooperación internacional.**

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. Gregorio Marañón	J López-Herce Cid

❖ **Linea 5. Medicina Reproductiva:**

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

- 1) **Calidad de las técnicas de reproducción asistida (RA) y de la salud embrionaria.**
- 2) **Mejora de la eficacia de las técnicas fecundación in vitro en colectivos de riesgo (edad avanzada, con endometriosis o con procesos oncológicos) de diversas intervenciones (LH recombinante, triptolerina).**
- 3) **Estudio del potencial de un biobanco de muestras sobrantes de la RA para su uso en Medicina Regenerativa.**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6.5.1.2 INFECCIÓN PERINATAL E INFLAMACIÓN. ÁREA ESTRATÉGICA 2

La infección perinatal puede ocurrir en el útero o en la vida posnatal. Las infecciones a estas edades tienen efectos profundos en la estructura anatómica y en los procesos del desarrollo de un cierto número de sistemas. Estos efectos pueden tener consecuencias graves a corto y a largo plazo y conducir directamente a la enfermedad en el adulto o aumentar la susceptibilidad a los factores más adelante en la vida. La detección del origen perinatal puede ser difícil una vez que la enfermedad del adulto se haya desarrollado.

La inflamación interfiere con el desarrollo del pulmón en los modelos experimentales y está presente crónicamente en los pulmones de los pretérminos [interacción con el Área Estratégica 1. Prematuridad, sus causas y consecuencias] que desarrollan DBP. La inflamación prenatal es comúnmente asociada a partos prematuros, pero generalmente existe información mínima sobre la duración, la intensidad, o los organismos asociados a la *corioamnionitis*. En modelos de cordero prematuro, la *corioamnionitis* causa lesión del pulmón similar a la DBP, y también causa la maduración clínica del pulmón. La exposición continua del pulmón en desarrollo a la inflamación, antes y después del parto, puede ser crucial.

❖ Líneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Mecanismo inflamatorio y sus consecuencias.
- 2) Prevención y sepsis.
- 3) Prevención de la infección nosocomial.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales del Área Estratégica 2. Infección Perinatal e Inflamación:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. La Fe	M Vento Torres (Coord. Área)
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. 12 de Octubre	C Pallás Alonso
Hosp Gregorio Marañón	J López-Herce Cid
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes

❖ **Linea 1. Mecanismo inflamatorio y sus consecuencias:**

La respuesta inflamatoria es el mecanismo básico de defensa a nivel pulmonar y sistémico (sepsis). De hecho, la evolución inmediata de la neumonía depende en gran medida de la reacción inflamatoria pulmonar del huésped ya que, independientemente de la respuesta a la terapéutica, la lesión pulmonar puede evolucionar en función de la respuesta inflamatoria, que debe ser lo suficientemente eficaz para limitar la infección sin causar efectos perjudiciales en el huésped. Es por tanto plausible, pensar que una adecuada monitorización y control de la inflamación pulmonar, mediante la detección de citocinas y/o productos intermediarios de la agresión oxidativa y nitrosativa en muestras biológicas, permita predecir, y eventualmente prevenir, una evolución desfavorable.

Además, la inmadurez de los órganos del neonato, y principalmente el pulmón inmaduro, desencadenan una respuesta inflamatoria, debida básicamente a la no operatividad del pulmón para la respiración gaseosa, que pueden desencadenar una cascada inflamatoria debida a diferentes causas: exposición a altas concentraciones de oxígeno (hiperoxia), proceso asfíctico (isquémico y/o hipóxico), estrés mecánico por la ventilación asistida, etc. [interacción con el Área Estratégica 1. Prematuridad, sus causas y consecuencias].

La capacidad de evaluar en el genoma humano la expresión de múltiples factores que puedan estar implicados en la repuesta del paciente frente a la infección e inflamación, proporcionará oportunidades únicas en la comprensión de la etiopatogenia de estas enfermedades. La RED propone desarrollar proyectos de investigación sobre regulación genética de la respuesta inflamatoria en varias patologías: DBP, encefalopatía hipoxicoisquémica, sepsis perinatal, corioamnionitis, etc.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Se han publicado trabajos recientes sobre modelos de inflamación/asfixia neonatal y monitorización no invasiva mediante el estudio de orto-tirosina y 8-oxodG en orina de pacientes de riesgo de estrés oxidativo y nitrosativo.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

- 1) Estudio de las bases moléculares de la prematuridad de base infecciosa.
- 2) Inserción, ensamblaje y topología de proteínas de membrana.
- 3) Estudio de biomarcadores de inflamación.
- 4) Sepsis nosocomial.

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. La Fe	M Vento Torres
Hosp. Cruces	A Valls i Soler
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes

❖ **Línea 2. Prevención y sepsis:**

Los prematuros constituyen un grupo de riesgo de reingreso hospitalario por infecciones respiratorias agudas. Su tendencia a presentar bronquiolitis o neumonía cuando adquieren infecciones respiratorias es mayor en los primeros 6 meses de vida y, sobre todo, es muy importante en los niños con DBP grave. Aunque las variaciones regionales e interanuales pueden ser muy importantes, alrededor del 10 al 15% de todos los prematuros reingresan por problemas respiratorios en la primera epidemia, siendo esta proporción mayor (15-40%) en los menores de 1.500 g. El riesgo es mayor a menor edad cronológica en el momento de la exposición, menor edad gestacional, mayor patología pulmonar previa, mayor hacinamiento y mayor exposición al tabaco [interacción con el Área Estratégica 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato]. La asociación del padecimiento de una bronquiolitis precoz

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

con el ulterior desarrollo de asma en los primeros años de vida parece claramente establecida, aunque la relación causal sigue siendo debatida. El estudio de variaciones en la secuencia de DNA (polimorfismos) y su papel en las interacciones huésped-patógeno supondrá una nueva era en el estudio de las infecciones respiratorias.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. 12 de Octubre	C Pallás Alonso
Hosp. Gregorio Marañón	J López-Herce Cid
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes

❖ **Línea 3. Infección nosocomial:**

Para poder intervenir sobre los procesos inflamatorios es necesario profundizar en los mecanismos básicos que los desencadenan y los componentes implicados. En este contexto, el epitelio pulmonar representa la superficie más extensa del tracto respiratorio. A su vez, es la región más expuesta al contacto con agentes externos (tabaco, patógenos, etc.) por ser la primera y la de mayor extensión. Así pues, no es de extrañar que las últimas tendencias reconozcan que el epitelio pulmonar es el "*centinela*" del tracto respiratorio. Sin embargo, la inmunobiología del epitelio pulmonar es poco conocida. Las investigaciones que se abordarán en la RED pretenden profundizar en los conocimientos básicos del funcionamiento celular y molecular del epitelio pulmonar frente a las infecciones para poder conocer cuál es su papel en los procesos inflamatorios, y cómo la respuesta inflamatoria se puede medir de forma rápida y adecuada, y qué intervenciones se pueden efectuar para modular la misma en la neumonía grave.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Además del epitelio pulmonar, los neutrófilos son otro elemento clave en la respuesta inflamatoria. Se ha comprobado un incremento de la apoptosis (muerte celular programada) de los neutrófilos en la neumonía. La apoptosis está en relación inversa con el fenómeno de inflamación y necrosis. Un mayor grado de apoptosis puede asociarse a un mejor pronóstico en las enfermedades infecciosas respiratorias. Se propone una línea de trabajo en relación con la medición de la apoptosis en la infección nosocomial y su posible modulación genética o a través de la cascada inflamatoria.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

Actualmente solo se dispone de financiación por parte de Farmaindustria.

- 1) **Estudio de los factores de infección nosocomial en UCINs españolas y desarrollo de una estrategia estructurada de prevención (estudio anillado de *clusters* de UCIN con tasas altas o bajas de infección nosocomial).**
- 2) **Valoración de marcadores precoces de infección precoz en RNMBP con riesgo de infección perinatal o nosocomial en la cabecera del enfermo (*point-of-care*).**

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. 12 de Octubre	C Pallás Alonso
Hosp. Gregorio Marañón	J López-Herce Cid

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6.5.1.3. FACTORES AMBIENTALES Y EPIGENÉTICOS DEL FETO-NEONATO. ÁREA ESTRATÉGICA 3

El interés en la salud del niño en esta Área Estratégica se centra en él, y en el adulto en el cual se va a convertir. El feto, el recién nacido y el niño se convierten en sujetos de estudio como una inversión de futuro saludable. En este sentido, globalmente surgen dos aspectos generales sobre los cuales trabajar: 1) los factores ambientales, tanto en el entorno del feto como en la madre (el útero y la placenta como interfase con el exterior) y en el ambiente posnatal, incluyendo exposiciones a infecciones, tóxicos ambientales (pesticidas, drogas de abuso, fármacos, etc.); y 2) el seguimiento de los niños desde el punto de vista de sus exposiciones (drogas, tóxicos, medicamentos, etc.) y de su crecimiento y desarrollo.

La placenta juega un papel fundamental en el desarrollo fetal durante el embarazo. Es un axioma que si la placenta no se desarrolla de forma adecuada al inicio del embarazo, y continua una función correcta durante éste, el desarrollo fetal no es apropiado. Un neonato más pequeño tiene menos posibilidades de sobrevivir al nacimiento y es más susceptible en su vida adulta a la hipertensión y a la diabetes tipo II [Fowden *et al*, 2006]. La placenta constituye la única línea de aporte fetal de sustancias. La capacidad de la placenta para transportar nutrientes, y cómo esta capacidad es afectada por la nutrición y la exposición excesiva a los glucocorticoides o a otras sustancias tóxicas, resulta crucial para el futuro desarrollo del niño y del adulto. Entre los factores que afectan a la capacidad de transferencia de los nutrientes, se encuentra un tamaño adecuado de la placenta y una adecuada morfología, características condicionadas, en parte, por la exposición a las sustancias y a las infecciones que le llegan desde la madre.

Los factores de riesgo tempranos están ampliamente influenciados por una gran cantidad de variables durante el curso de la vida [Eriksson *et al*, 2002]. Las enfermedades adultas pueden ser enfocadas mejor desde la perspectiva del ciclo de la vida. El paradigma de los orígenes fetales de las enfermedades en la fase adulta descansa sobre el cuidado la salud de las mujeres en edad reproductiva, ya que la salud de ésta tendrá un impacto importante en el

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

bienestar de su descendencia. La importancia de este objetivo es paralela al *World Health Report 2005*: «***Hacer que cada madre y cada niño cuenten***».

❖ Líneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Cambios en el ambiente materno: el metabolismo placentario y fetal.
- 2) *Imprinting* y regulación epigenética.
- 3) Exposición prenatal y alteraciones del desarrollo.
- 4) Control de calidad de la leche materna

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales del Área Estratégica 3.

Factores Ambientales y Epigenéticos:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. del Mar	O Vall Combelles (Coord. Área)
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens
Hosp. Vall d'Hebro	L Cabero Roura
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gíl Hernández
Hospital 12 de Octubre	C Pallás Alonso

❖ **Línea 1.** Cambios en el ambiente materno: el metabolismo placentario y fetal:

En 1995, *David Barker* escribió: «*La hipótesis sobre los orígenes fetales determina que la desnutrición durante la gestación media o tardía, que da lugar a un crecimiento fetal desproporcionado, programa una enfermedad coronaria cardíaca posterior*» [*Barker, 1995*]. Ahora, 13 años más tarde, la importancia de los acontecimientos previos al nacimiento sobre la salud a lo largo de la vida se ha confirmado en diferentes poblaciones [*Barker et al, 1993*]. En humanos, el tamaño al nacimiento sirve como marcador del ambiente intrauterino.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Considerando que el tamaño al nacimiento es justo uno de los marcadores de la trayectoria del crecimiento fetal, es interesante que los resultados en salud a largo plazo se pueden predecir a través del tamaño del recién nacido.

La glucosa es la principal fuente de energía en el feto. La función normal y patológica de la placenta y del feto se relaciona con la función pancreática y la insulina durante el crecimiento normal y el crecimiento intrauterino restringido. El conocimiento acerca del transporte transplacentario de nutrientes y la regulación hormonal de la placenta son áreas potenciales para la introducción de medidas terapéuticas para disminuir los efectos no deseados del crecimiento intrauterino restringido [Hay, 2006].

A pesar de que existe la evidencia de la asociación entre un mal crecimiento fetal y el aumento del riesgo de enfermedad coronaria cardíaca, es prematuro hacer una política de recomendaciones para aumentar el peso al nacimiento. Las intervenciones destinadas a aumentar el peso al nacimiento pueden resultar perjudiciales. Muchos de los hallazgos actuales han surgido de cohortes históricas. Los estudios futuros deberían ser prospectivos a largo plazo con recogida de muestras biológicas para que así aumente nuestro conocimiento de los principales procesos. En el futuro, el estilo de vida personal junto con intervenciones farmacológicas de acuerdo con los patrones de crecimiento temprano y determinantes genéticos, pueden optimizar los beneficios de la prevención de la enfermedad cardiovascular y otras enfermedades aún no descritas.

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

- 1) Retraso del crecimiento intrauterino.**
- 2) Genes involucrados en la preeclampsia.**
- 3) Exposición prenatal y alteraciones del desarrollo.**

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens
Hosp. Vall d'Hebro	L Cabero Roura
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea

❖ **Línea 2. *Imprinting* y regulación epigenética:**

El *imprinting* de la función de los genes, los transportadores, el aporte de nutrientes y el efecto de los glucocorticoides es un área importante y controvertida del papel de la exposición a niveles variables de oxígeno en la regulación normal o anormal del desarrollo placentario temprano y su función [Myatt, 2006]. Una área importante en el desarrollo placentario es el papel de la mitocondria placentaria en la exposición de la placenta al estrés oxidativo.

En muchas especies, las fases iniciales de la vida se caracterizan por la presencia de respuestas a diferentes estímulos. Esta plasticidad en el desarrollo es importante por que genera un rango de fenotipos adecuados para diferentes ambientes y, además, favorece la perpetuación del genotipo. La plasticidad en el desarrollo puede, de cualquier forma, jugar también un papel en el desarrollo de la enfermedad en humanos [Bateson et al, 2004].

El feto humano y el niño pueden responder a un balance alterado de la nutrición y a otras influencias adversas, cambiando su trayectoria de desarrollo y crecimiento [Gluckman y Hanson, 2004]. El proceso involucrado puede incluir la inducción de diferentes características que adapten al individuo al tipo de ambiente en el cual él o ella deberán desarrollarse en su vida posterior. Los individuos que nacen particularmente pequeños tienen problemas de salud tanto en la infancia como en su vida más tardía [Barker, 1998]. Los efectos de las enfermedades posnatales, que derivan de estas formas de diferente desarrollo observadas en humanos, parecen ser el resultado de la alteración entre el estado ambiental posnatal, y el fenotipo seleccionado por el desarrollo en el útero o en la infancia temprana. La relación entre un desarrollo fetal alterado y un crecimiento rápido en la infancia, puede ser responsable del aumento del riesgo de desarrollar enfermedades [Gluckman y Hanson, 2004]. Las observaciones epidemiológicas que dan lugar a este punto de vista [Barker y Osmond, 1986], y que aún son controvertidas [Gluckman y Hanson, 2004], sugieren que cada enfermedad no

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

es simplemente el resultado del tipo de vida durante la fase adulta, sino que hay determinantes importantes en el desarrollo que no son genéticos en origen. El estudio de los efectos del ambiente temprano sobre el riesgo de padecer enfermedades posteriores [Barker *et al*, 2002] sugiere que esto es algo importante (tabla 4).

Tabla 4. Tipos de respuesta de desarrollo a influencias ambientales [Barker <i>et al</i> , 2002]			
Naturaleza de la respuesta	Tiempo de ventaja otorgado	Resultado	Ejemplos
Desarrollo interrumpido	Nulo	Supervivientes severamente disfuncionales	Defecto del tubo neural debido a déficit de folato en la madre [Kalter, 2003]
Adaptación inmediata	Inmediata	Supervivientes pero con posibles efectos a largo plazo en la salud	Parto prematuro por infección materna [Hofman <i>et al</i> , 2004]
Predicción de adaptación	No inmediata pero ventajosa más tarde	Ventajoso si el ambiente actual y futuro coinciden No ventajoso si el ambiente actual y el futuro no coinciden	Alteración de la innervación de la glándulas sudoríparas [Diamond, 1991] Respuestas metabólicas alteradas en el adulto previa restricción prenatal [Gluckman y Hanson, 2004]

Se han sugerido diferentes explicaciones para los efectos a largo plazo en los descendientes con un ambiente materno alterado [Gluckman y Hanson, 2004]. Dado que las explicaciones discordantes no son excluyentes entre sí, en este momento se investiga como las diferentes influencias en las características de los adultos están imbricadas y como pueden ser esclarecidas cada una de ellas. La claridad en la comprensión de estas cuestiones puede ayudar a resolver el continuo debate a cerca de la importancia relativa de los diferentes factores del desarrollo en la génesis de la enfermedad adulta.

Diversos grupos de la RED están realizando numerosos estudios toxicológicos en matrices orgánicas alternativas (placenta, meconio, pelo, dientes) procedentes de la rama asistencial, gracias al fácil acceso a datos tanto clínicos como de laboratorio. Los resultados están llevando a conclusiones sumamente interesantes que se podrían ampliar si los estudios incluyeran análisis de alteraciones epigenéticas, dado que nunca antes se han planteado estudios de esta índole. La trascendencia de este tipo de alteraciones en el material de herencia está en auge debido al reconocimiento de que la información genética se ve fuertemente moldeada por influencias medioambientales como la dieta, la relación maternofilial, las infecciones y los tóxicos (benceno, vinclozolin, etc.).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Uno de los objetivos principales de la línea de investigación sobre toxicología neonatal consiste en conocer los efectos de la exposición prenatal a drogas de abuso (debido a las alteraciones epigenéticas y de otro tipo que puedan causar, por ejemplo, análisis de metilación diferencial en regiones improntadas candidatas y análisis de metilación global del genoma) en recién nacidos expuestos y no expuestos con certeza (mediante biomarcadores) a drogas de abuso, que podrán ser seguidos para evaluar el impacto de dichas exposiciones tóxicas sobre su salud a medio/largo plazo.

La *Unitat de Recerca Infància i Entorn* (URIE) que lidera esta Àrea Estratègica col·labora directament amb la Unitat de Genètica de la *Universitat Pompeu Fabra* (UPF) (Grup associat: Luis Pérez Jurado), amb un projecte de genotipat i de farmacologia i toxicologia. En el Àrea de Epigenètica, el estudi dels diversos factors ambientals i la seva influència en la susceptibilitat a experimentar efectes deletèreos causats per fàrmacs, drogues, tabac, alcohol, etc. requereix la col·laboració de laboratoris específics.

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Regulación epigenética.
- 2) Nuevos síndromes.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. del Mar	O Vall Combelles
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. Sant Joan de Deu	JM Lailla Vicens
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gil Hernández

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ **Linea 3. Exposición prenatal y alteraciones del desarrollo:**

Los resultados dependen de la ventana del desarrollo durante la cual tiene lugar la exposición [Kapoor et al, 2006]. Los datos muestran que el eje suprarrenal-hipofisario-hipotalámico juega un papel central en el desarrollo de la programación en respuesta a muchos cambios maternos que dan lugar a un ambiente fetal inadecuado. El perfil temporal de expresión de los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides es comparable en diferentes sistemas orgánicos, y pueden ser uno de los mecanismos básicos que dan lugar a ventanas de vulnerabilidad a los glucocorticoides, o a otros cambios mediados por los glucocorticoides. Hay evidencia en el feto de que las consecuencias de varios cambios son específicas en relación al sexo. Los mecanismos responsables de diferencias tan interesantes debidas al sexo son claramente importantes para la comprensión de enfermedades como el autismo, más común en los varones que en las mujeres. También hay estudios comparativos que demuestran como algunos principios generales pueden ser derivados de datos de diferentes especies, que van desde la rata hasta el humano. Existen evidencias firmes de que los mecanismos y los sistemas descritos previamente pueden ser extrapolados al desarrollo humano [Phillips y Jones, 2006]. Ejemplos como el eje suprarrenal-hipofisario-hipotalámico y el desarrollo del sistema nervioso autónomo proporcionan una demostración excelente de la relevancia de la investigación de las bases del origen del desarrollo de la salud y la enfermedad en modelos animales. Se demuestra suficiente evidencia de que un ambiente subóptimo durante el desarrollo puede aumentar la susceptibilidad al estrés y las dificultades en el comportamiento humano como son los desordenes de hiperactividad con déficit de atención.

En este sentido, el meconio y la placenta pueden proporcionar información sobre la exposición crónica fetal a agentes xenobióticos con los que ha entrado en contacto la madre durante el embarazo. Los objetivos principales de la línea de investigación sobre toxicología neonatal son: 1) Conocer la prevalencia de la exposición aguda y crónica fetal a tabaco, alcohol y otras drogas de abuso mediante su determinación en meconio y placenta (inmunoanálisis (RIA y CEDIA), cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas y cromatografía

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem); 2) Comparar los resultados toxicológicos obtenidos en meconio y en placentas; 3) Comprobar que los hallazgos toxicológicos realizados en la población fetal correlacionan con la información obtenida de las madres, o bien a través de exámenes toxicológicos en pelo, o a través de cuestionarios estructurados; 4) Correlacionar los resultados toxicológicos con las variables antropométricas neonatales y sociodemográficas recogidas; 5) Disponer para futuros estudios de una cohorte de recién nacidos expuestos y no expuestos prenatalmente con certeza a drogas de abuso que podrá ser seguida posteriormente para evaluar los efectos a medio-largo plazo resultantes de la exposición a drogas de abuso; y 7) Estudiar los factores de susceptibilidad genética a los efectos de diversas sustancias tóxicas.

La *Unitat de Recerca Infància i Entorn* (URIE) que lidera esta Àrea Estratègica colabore directament amb la Unitat de Farmacologia i ambdues unitats pertanyen al Programa de Neuropsicofarmacologia (PNPF) del Institut de Investigació Mèdica (IMIM) (Grup associat: Rafael de la Torre), amb projectes compartits sobre toxicologia neonatal i infantil, principalment exposició prenatal (fetal) a drogues d'abús, alcohol, tabac, etc.

Pero, ademàs, se planteja la línia de investigació sobre la utilització de los fàrmacs en pediatria, que ja se ha posat en marxa i se ha concretat en la sol·licitud de finançament competitiva de projectes de investigació, i en la publicació i la comunicació científica de resultats preliminars (per exemple, metilfenidat).

❖ **Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:**

En esta sublínea de investigación, los grupos cuentan con financiación en 3 proyectos de investigación por un importe total de 190.000 euros.

- 1) Factores epigenéticos.**
- 2) Exposición prenatal a tóxicos y fármacos.**
- 3) Bancos de leche.**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Hosp. del Mar	O Vall Combelles
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. La Paz	JA Tovar Larrucea
Hosp. 12 de Octubre	C. Pallás Alonso

6.5.2. BASES PERINATALES DE CIERTAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

Según la ya famosa hipótesis de *Barker*, la nutrición perinatal durante el período intrauterino y neonatal, y de hecho hasta el primer año de vida, determina la susceptibilidad de padecer ciertas enfermedades en la edad adulta. Los cambios estructurales (corazón, vasos y riñón) y funcionales (metabolismo hepático, eje suprarrenal-hipofisario-hipotalámico) fetales secundarios a la desnutrición en el útero, se expresan tardíamente en enfermedades cardiovasculares.

Se trataría de un proceso de "programación" y posterior "amplificación" clínica tardía. Apoyan esta hipótesis datos epidemiológicos, clínicos, biológicos, evidencia experimental, analogías, etc. La enfermedad tardía derivada del retraso del crecimiento intrauterino y del bajo peso natal e incluye la enfermedad cardiovascular (hipertensión, enfermedad coronaria, así como obesidad y diabetes). El crecimiento y la composición corporal son aspectos claves de la salud. La prematuridad está asociada con desnutrición y resistencia a la insulina. La forma en que los cambios en el tejido adiposo condicionan estos eventos se desconoce. En el caso de los recién nacidos prematuros, nuestro interés es determinar si la desnutrición a las 36 semanas puede tener efectos a largo plazo en el crecimiento, en la respuesta metabólica y en el desarrollo.

Esta argumentación también sirve para los efectos a largo plazo de las exposiciones prenatales y durante la infancia a sustancias tóxicas, drogas de abuso y medicamentos, que pueden ser factores condicionantes de la posterior aparición en edades posteriores de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

enfermedades como el asma, el retraso mental, el trastorno de la hiperactividad, el fracaso escolar, la talla baja y otras.

6.5.2.1. NUTRICIÓN Y DESARROLLO INFANTIL. ÁREA ESTRATÉGICA 4

La población que más se ha beneficiado de la ayuda especializada de la nutrición, tanto de su desarrollo como de los avances experimentados en este área, han sido los pacientes pediátricos. Actualmente, los recién nacidos constituyen el grupo más grande de pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral o cualquier otro tipo de soporte nutricional artificial. Las necesidades nutricionales del recién nacido se diferencian sustancialmente de las de otras poblaciones, presentando desafíos únicos en el manejo óptimo de la nutrición en este grupo tan vulnerable. Los recién nacidos son muy susceptibles al estrés del catabolismo debido a sus reducidos niveles de energía de reserva y a las altas necesidades energéticas. La inmadurez de los sistemas orgánicos y de las rutas metabólicas complican aún más la adecuada nutrición en el recién nacido pretérmino. La ayuda nutricional precoz es esencial para mejorar la supervivencia, reducir el catabolismo, promover el crecimiento y limitar las complicaciones del desarrollo a corto y a largo plazo.

Existen otras etapas de la infancia que son críticas en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la nutrición. Durante el periodo de lactancia y la infancia precoz se experimenta un intenso crecimiento y desarrollo psicomotor, coincidiendo con la introducción progresiva de la mayor parte de los alimentos. La edad escolar es aquella en que se desarrollan los hábitos de la vida. La adolescencia es otro período crítico, ya que se producen importantes cambios fisiológicos y psicológicos, los cuales, junto con la elevada velocidad de crecimiento, condicionan las necesidades nutricionales especiales de este grupo de edad [Moreno y Rodríguez, 2005].

❖ Líneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Nutrición en la lactancia y la infancia y desarrollo de aterosclerosis y síndrome metabólico. Programación nutricional metabólica.**

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 2) Factores perinatales de las enfermedades autoinmunes infantiles.
- 3) Obesidad infantil: mecanismos potenciales de desarrollo de una epidemia.
- 4) Desarrollo prenatal y posnatal de la obesidad: estudios observacionales y ensayos de prevención primaria.

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales del Área Estratégica 4.**

Nutrición y Desarrollo:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Univ. Zaragoza	LA Moreno Aznar (Coord. Área)
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gil Hernández

❖ **Linea 1. Nutrición en la lactancia y la infancia y desarrollo de aterosclerosis y síndrome metabólico. Programación nutricional metabólica:**

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es la causa predominante de muerte y discapacidad y la prioridad más importante de la sanidad pública en las sociedades occidentales. Sin embargo, a pesar del considerable progreso alcanzado en su tratamiento clínico, la incidencia de la ECV sigue aumentando. La prevención es una prioridad muy importante en la política de sanidad pública y la futura investigación científica.

Actualmente, tanto los estudios necrópsicos como las mediciones ecográficas de la función vascular proporcionan pruebas sólidas del desarrollo de la aterosclerosis subclínica en niños, con gran anticipación a las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la edad adulta [Berenson *et al*, 1998]. Estas alteraciones vasculares se correlacionan con, y son pronosticadas por factores de riesgo cardiovascular convencionales en la infancia. Basándose en esta evidencia, la *Asociación Cardiológica Norteamericana* ha publicado normas para la prevención primaria de la ECV en niños y adolescentes [Avey *et al*, 2003].

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Al igual que en los adultos, la nutrición en los niños es el principal factor ambiental [interacción con el Área Estratégica 3. Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato] que interactúa con la predisposición genética para afectar al desarrollo del síndrome metabólico y, por lo tanto, al riesgo de ECV. La obesidad infantil incrementa el riesgo de ECV independientemente del peso del adulto [Must et al, 1993], efecto mediado probablemente por el impacto de la obesidad sobre factores de riesgo convencionales y, también, por la secreción de hormonas a partir de las células adiposas (por ejemplo, leptina), que deterioran directamente la función endotelial y la salud vascular. Por esta razón, la creciente prevalencia de la obesidad infantil repercutirá de manera importante en la prevalencia de la ECV del adulto.

La nutrición prenatal condiciona el crecimiento fetal, lo cual determina el desarrollo corporal de estos niños al nacer, así como la aparición de algunos factores de riesgo [Labayen y Moreno, 2006; Labayen et al., 2006] [interacción con el Área Estratégica 1. Prematuridad, sus causa y consecuencias]. Además, este fenómeno está determinado también por factores genéticos que están todavía por precisar [Labayen et al., 2007] [interacción con el Área Estratégica 3. Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

También se ha observado que la nutrición en la lactancia afecta permanentemente, o programa, la propensión a largo plazo a la ECV [Singhal y Lucas, 2004]. Por ejemplo, en estudios observacionales en lactantes nacidos a término y en estudios experimentales en recién nacidos prematuros, se demuestra que la lactancia materna reduce el riesgo de ECV al producir efectos beneficiosos en los componentes principales del síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina) [Singhal y Lucas, 2004]. Además, una nutrición inadecuada durante la lactancia influye adversamente en la presión arterial, en la resistencia a la insulina y en la resistencia a la leptina (un marcador del riesgo de obesidad) hasta 16 años más tarde [Singhal y Lucas, 2004]. En cuanto a la resistencia a la insulina y a la presión arterial, la influencia que sobre ello tiene una dieta enriquecida en nutrientes se ha explicado por el efecto favorecedor de la aceleración del crecimiento (cruzamiento ascendente de centiles) [Webber et al, 1991].

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

La aceleración posnatal del crecimiento, como consecuencia de la sobrenutrición relativa de los recién nacidos alimentados con leches infantiles en comparación con los recién nacidos alimentados con leche materna, explica los beneficios cardiovasculares de la alimentación materna [Singhal y Lucas, 2004]. En coherencia con lo anterior, se ha demostrado que el crecimiento precoz acelerado se asocia a disfunción endotelial, hipertensión arterial y mayor adiposidad ulteriores.

De hecho, los efectos adversos a largo plazo del crecimiento precoz más rápido emergen como fenómeno biológico fundamental en todas las especies animales. La magnitud de este efecto es considerable. Por ejemplo, en el caso de la presión arterial, se esperaría que la reducción observada de 3 a 4 mmHg en la presión arterial diastólica, con la alimentación materna y el crecimiento más lento en la etapa inicial de la vida evitase más de 100.000 accidentes cardiovasculares por año sólo en EE.UU. [Singhal y Lucas, 2004].

En consecuencia, la prevención de la obesidad y las intervenciones nutricionales en la etapa inicial de la vida se presentan como estrategias potenciales para la prevención primaria de la ECV. Estos esfuerzos preventivos se justifican especialmente en los niños, dado que los factores de riesgo de los hábitos de vida son adoptados frecuentemente en la infancia y, en consecuencia, posiblemente, es más fácil intervenir antes de que dichos hábitos lleguen a establecerse. Por ejemplo, las pautas alimentarias y de actividad física, los comportamientos de riesgo, como el tabaquismo y los factores de riesgo cardiovascular, se desarrollan en la infancia y dejan huella en la vida adulta [Webber et al, 1991]. Estos argumentos, conjuntamente con las pruebas contundentes del desarrollo precoz de la aterosclerosis [Berenson et al, 1998], han alentado a desviar el enfoque de la prevención primaria desde los adultos hasta los niños. De hecho, está justificado actualmente suponer que la modificación en los hábitos de vida, el control del peso y las intervenciones nutricionales específicas (por ejemplo, la lactancia materna) en los niños podrían contribuir a reducir la incidencia de ECV en las poblaciones de todo el mundo.

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 1) Nutrición prenatal y desarrollo de factores de riesgo metabólico-vascular.
- 2) Marcadores de riesgo cardiovascular de la obesidad infantil.
- 3) Síndrome metabólico en la gestación y en la infancia.
- 4) Factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal.
- 5) Interacción genes-nutrientes en el desarrollo de obesidad y factores de riesgo cardiovascular.
- 6) Influencia de la nutrición precoz en la expresión genética y cambios epigenéticos.

❖ **Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:**

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Univ. Zaragoza	LA Moreno Aznar
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gil Hernández

❖ **Línea 2. Factores perinatales de las enfermedades autoinmunes infantiles:**

La diabetes mellitus infantil (DMI) es un grupo de enfermedades endocrinas y metabólicas caracterizadas por hiperglucemia como consecuencia de trastornos de la secreción de insulina, la acción de la insulina o la combinación de ambas. La diabetes mellitus puede originarse por deficiencia o ausencia de insulina y por resistencia a la misma. Las pruebas disponibles actualmente apuntan a que los factores ambientales causan la aparición de diabetes de tipo 1 o de tipo 2 en el período perinatal [Laron, 1998].

La diabetes mellitus infantil de tipo 1 (DMIT1) es una enfermedad autoinmune que, cuando es desencadenada en un sujeto genéticamente propenso, induce progresivamente la destrucción de las células β pancreáticas. La incidencia de DMIT1 y de DMIT2 aumenta progresivamente. Dado que los factores genéticos permanecen invariables, debe considerarse la participación de factores medioambientales [interacción con las Áreas Estratégicas 2: Infección perinatal e

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Inflamación, y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato]. Posiblemente, los dos factores más responsables de ello son las infecciones víricas y los factores nutricionales [Hyoty, 2004].

Las pruebas más contundentes de la existencia de virus que causan lesión de las células β se han obtenido en casos de rubéola congénita, enterovirus de las paperas y *Coxsackie B*. Las madres afectas de infecciones víricas pueden transmitirlos en el útero al feto o, a través de la leche materna, al recién nacido. En caso de que el feto o el recién nacido sea propenso genéticamente a la DMIT1, el virus puede iniciar el proceso autoinmune. Por otra parte, la transmisión de anticuerpos antivíricos al feto o recién nacido, propenso por parte de la madre, dará lugar a un efecto protector [interacción con las Áreas Estratégicas 1: Prematuridad sus causas y consecuencias, 2: Infección perinatal e Inflamación y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

Entre los factores de riesgo nutricionales posiblemente implicados en el inicio de la DMIT1, destacan las proteínas de la leche de vaca [Virtanen *et al*, 1994]. Para aclarar esta cuestión se inició en 2001 un estudio internacional (*TRIGR: Trial to Reduce T1DM in the Genetically at Risk*). Las leches infantiles estudiadas fueron una fórmula semielemental a base de hidrolizado de caseína que no contiene proteínas de leche de vaca antigénicas y una fórmula infantil con proteínas de leche de vaca a la que se añadió un 20% de la citada fórmula semielemental.

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica del intestino inducida por gliadina (gluten) o proteínas de prolamina presentes en el trigo, la cebada, el centeno y la avena. Esta enfermedad se asocia frecuentemente a la DMIT1. Dado que las anomalías digestivas ejercen una influencia negativa sobre el control de la diabetes, numerosos servicios clínicos proponen la detección sistemática de la enfermedad celíaca en todos los niños con DMIT1 o viceversa [Rewers *et al*, 2004].

Se ha hallado que, análogamente a la DMIT1, los pacientes afectos de enfermedad celíaca presentan una estacionalidad característica al mes del parto en comparación con la población general, lo que permite suponer que el inicio de la enfermedad también podría tener un

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

origen vírico. La experiencia con una dieta exenta de gluten en la lactancia para prevenir la aparición de DMT1 no es alentadora. No se dispone de tratamiento para la DMT1, ni existe ninguna perspectiva en este sentido. Los ensayos de prevención terciaria y secundaria, y los ensayos con nicotinamida (ENDIT) o insulina (DPT-1 y 2) han fracasado. También el ensayo con DiaPep277 resultó negativo en niños. El trasplante segmentario o de las células de los islotes pancreáticos produce efectos limitados en el tiempo y acarrea complicaciones graves. Todo lo anterior deteriora la función inmunitaria del paciente. En la actualidad la terapia génica no es factible.

Recientemente, el Comité de Nutrición de la *ESPGHAN* ante la evidencia científica existente, ha comunicado que ya hay pruebas de que la incidencia de enfermedad celiaca se incrementa con una introducción temprana o tardía del gluten (este hecho también aumenta el riesgo de DMT1), por lo que no recomienda su inclusión en la dieta del lactante antes de los 4 meses ni después de los 7 meses de vida; además, se sugiere la conveniencia de introducirlo gradualmente y en pequeñas cantidades. El riesgo de enfermedad celiaca se reduce significativamente cuando la lactancia materna ha sido prolongada y, sobre todo, si el lactante está siendo alimentado con leche materna en el momento de la introducción del gluten. Parece que el periodo entre los 4 y los 7 meses, debido a aspectos madurativos, es el mejor momento para la presentación y reconocimiento antigénico a nivel intestinal y, la leche humana, ejerce un efecto inmunomodulador beneficioso durante dicho proceso. Se observa una susceptibilidad genética de ciertos haplotipos HLA-DQ (condicionantes del tipo de respuesta inflamatoria y del reconocimiento antigénico a nivel intestinal) para padecer enfermedad celiaca ante la exposición a factores ambientales y nutrientes en una etapa concreta de la vida [interacción con las Áreas Estratégicas 2: Infección Perinatal e Inflamación y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

La nutrición posnatal es modificable, tanto por medio de la educación como por un cambio en los hábitos de vida. Aunque teóricamente parece sencillo, no lo es tanto en la práctica. Se desconoce cómo prevenir o tratar el retraso del crecimiento intrauterino y/o la malnutrición. El perfeccionamiento del control metabólico de las madres gestantes afectas de DM puede mejorar, pero no abolir, las complicaciones subsiguientes. Un mejor control de la fertilización

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

in vitro y la reducción de los embarazos múltiples pueden representar una medida positiva. El seguimiento a largo plazo demostrará si el tratamiento prenatal de la restricción del crecimiento intrauterino y los actuales cuidados en las UCIN de recién nacidos prematuros son suficientes para generar niños y adultos sanos [interacción con las Áreas Estratégicas 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias, y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

En conclusión, teniendo en cuenta el fracaso de los ensayos de intervención secundaria y terciaria para detener o prevenir las enfermedades autoinmunes como la DMT1, se precisan diferentes acciones para la prevención primaria en los períodos pre y perinatal mediante el empleo de nuevas estrategias.

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Influencia de los factores nutricionales durante la etapa prenatal y postnatal precoz en el desarrollo posterior de enfermedades autoinmunes.
- 2) Rol de determinados procesos infecciosos e inflamatorios sobre la aparición de enfermedades autoinmunes.
- 3) Efecto inmunomodulador de la lactancia materna.
- 4) Edad de introducción de los diferentes elementos de la alimentación complementaria y riesgo de alteración autoinmune.
- 5) Interacción genes-nutrientes en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
- 6) Influencia de los aspectos nutricionales en la expresión genética y cambios epigenéticos relacionados con lo inmunológico.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Univ. Zaragoza	LA Moreno Aznar
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gil Hernández

❖ **Linea 3. Obesidad infantil. Mecanismos potenciales de desarrollo de una epidemia:**

La epidemia de obesidad es un problema importante para los sistemas de asistencia sanitaria en el mundo industrializado [Moreno *et al.*, 2000; Moreno *et al.*, 2005]. Los procedimientos disponibles para combatir la obesidad producen resultados desalentadores, por lo menos a largo plazo [Summerbell *et al.*, 2005]. Actualmente existen investigaciones en curso destinadas a identificar nuevos objetivos potencialmente sensibles para el cuidado y la prevención.

La experimentación animal ha contribuido a nuestro conocimiento de la regulación del apetito, el aporte y el gasto de energía. Se han identificado varias señales aferentes de la periferia al cerebro, así como señales eferentes del cerebro a la periferia. Se ha descrito qué moléculas segregadas por el estómago y el intestino, así como por el tejido adiposo, desempeñan un papel activo en el complejo proceso de transmisión de una variada información sobre el estado nutricional del organismo al sistema nervioso central (SNC). De estas moléculas, la leptina es una de las más extensamente estudiadas.

Sintetizada y segregada principalmente por el adipocito, la actividad de la leptina en el cerebro consiste en la estimulación de señales inhibitorias de la ingestión de alimentos, así como en un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático con aumento de la termogénesis. Zonas específicas del hipotálamo y del tronco cerebral, organizadas en núcleos y circuitos estructurales, están provistas de receptores específicos para neuromediadores, que proceden tanto de la periferia como del propio SNC. La red neural compleja presente en el hipotálamo integra señales cognitivas internas y modula eficientemente el comportamiento del individuo para mantener la homeostasis metabólica afectando al gasto de energía y al apetito. Las señales eferentes que permiten esta respuesta son principalmente el sistema nervioso simpático y el eje hormonal hipotalámico-hipofisario-tiroideo. Otro sistema potencialmente interesante, que participa en la regulación del balance energético, es el

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

sistema cannabinoide endógeno [interacción con el Área Estratégica 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias].

El peso corporal es el resultado de una interacción entre la constitución genética de un individuo y el entorno en el cual vive esta persona. En consecuencia, la actividad insuficiente, de origen genético, de cada una de las moléculas participantes en el sistema regulador del balance energético, puede contribuir al desarrollo de un incremento excesivo de grasa. Aunque algunos genes candidatos se hallan en fase de investigación intensiva, se desconocen todavía la mayoría de los genes específicos implicados en el desarrollo de la obesidad [interacción con el Área Estratégica 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

Varios factores ambientales afectan a los hábitos nutricionales y físicos de un sujeto, comenzando incluso durante la vida prenatal [interacción con las Áreas Estratégicas 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos en el feto-neonato]. Los nutrientes, que aportan energía y materiales plásticos, también tienen efectos reguladores sobre el crecimiento modulando la expresión de determinados genes, influenciando la acción de los factores de crecimiento y, en definitiva, induciendo resultados fenotípicos a partir de la exposición a una dieta determinada. Las alteraciones nutricionales intraútero y la composición de la dieta en etapas posnatales son capaces de modular el crecimiento y la distribución del tejido adiposo, el crecimiento del compartimento no graso, la termogénesis y la sensibilidad a la insulina [Dulloo, 2008]. Se ha demostrado que la ganancia rápida de peso desde el nacimiento hasta los dos años de vida, es un factor de riesgo claro de aparición posterior de obesidad, alteraciones cardiometabólicas y diabetes mellitus tipo 2 [Dulloo, 2008; Demmelmair et al, 2006]. Esto ocurre especialmente en los nacidos tras un periodo de escasez nutricional intrauterina y en los que han padecido desnutrición durante la época posnatal precoz, experimentando posteriormente un fenómeno de crecimiento rápido durante las siguientes semanas o meses, también llamado "crecimiento recuperador" o *catch up* [Reilly et al., 2005]. La introducción precoz de la alimentación complementaria (<16 semanas) se ha asociado a un mayor incremento del peso del lactante. Una elevada ingestión de proteínas en la lactancia parece fomentar el crecimiento, y posiblemente, el sobrepeso en niños.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

En niños y adolescentes, una ingestión importante de grasas y un consumo de bebidas extremadamente azucaradas son factores de riesgo nutricional asociados a la obesidad infantil. La creciente popularidad de los restaurantes de comida rápida ha incrementado el riesgo de que niños y adolescentes consuman alimento ricos en calorías, en grasas y azúcares. Existen pruebas de que la compensación del aporte de energía tras una comida rápida es menos probable en adolescentes con sobrepeso que en adolescentes sin sobrepeso [Rodríguez y Moreno, 2006; Rodríguez y Moreno, 2007].

Hasta la fecha y resumiendo los párrafos anteriores, los principales factores nutricionales que han mostrado relación con la aparición posterior de obesidad en estudios longitudinales fiables o tras metaanálisis rigurosos son: el peso al nacer, hábito tabáquico en la madre durante la gestación, crecimiento intrauterino restringido con *catch-up* posnatal, ingesta elevada de proteína y energía en los primeros meses de vida, alta tasa de crecimiento durante los primeros 12 meses de vida, ausencia o poco tiempo de lactancia materna, rebote de adiposidad temprano e ingesta de bebidas azucaradas [Reilly et al. 2005; Demmelmair et al., 2006; Moreno y Rodríguez, 2007; Dulloo, 2008]. Todos los factores enumerados condicionan el desarrollo de obesidad con mayor probabilidad en sujetos predispuestos genéticamente [Rodríguez y Moreno, 2006] [interacción con el Área Estratégica 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

El almacenamiento de grasa en el tejido adiposo tiene lugar cuando la ingestión de grasa supera la cantidad de grasa oxidada. La actividad de la musculatura esquelética desempeña un papel clave en fomentar el gasto de energía, así como la oxidación de grasa, especialmente en niños mayores. Desafortunadamente, el comportamiento sedentario es corriente en los niños, más en los obesos que en los no obesos. Ver la televisión es un factor de riesgo significativo de actividad física reducida y consumo alimentario incrementado [Rey-López et al., 2008].

La alimentación y los hábitos de vida están afectados por las condiciones socioeconómicas de la familia. Los ingresos de la familia y el nivel educacional se asocian inversamente con la

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

obesidad en los niños. Es interesante destacar que los entornos pobres y la negligencia de los padres durante la infancia son factores pronósticos de obesidad en la edad adulta temprana [Moreno *et al.*, 2001].

Hasta que se disponga de un fármaco que pueda resolver potencialmente el problema, la obesidad en los niños debe ser tratada o prevenida situando el enfoque en programas de educación nutricional y en la reducción del comportamiento sedentario. Algunos de los grupos participantes están realizando un proyecto financiado por el FIS (EVASYON) (<http://www.estudioevasyon.com/>) con el que se pretende desarrollar, entre un grupo multidisciplinar de profesionales de la salud, un programa terapéutico de intervención nutricional, incluyendo aspectos dietéticos y de actividad física, para disminuir la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes españoles.

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Transición nutricional en España.
- 2) Epidemiología de la obesidad infantil. Estudio nutricional, mediciones antropométricas y factores sociodemográficos.
- 3) Evaluación de la nutrición saludable en la niñez y en la adolescencia.
- 4) Estudio longitudinal del crecimiento y de todos los factores ambientales.
- 5) Interacción genes-nutrientes en el desarrollo de sobrepeso.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Univ. Zaragoza	LA Moreno Aznar
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes
Univ. Granada	A Gíl Hernández

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ **Linea 4. Desarrollo prenatal y posnatal de la obesidad: estudios observacionales y ensayos de prevención primaria:**

Las influencias de los entornos prenatal y posnatal tempranos se consideran cada vez más como factores potenciales de riesgo, incluso de la obesidad del adulto. Debido a la existencia de períodos únicos de diferenciación y desarrollo celulares, las etapas iniciales de la vida se consideran especialmente vulnerables en relación con la aparición de obesidad [*Symonds et al, 2004*]. De los factores ambientales, se supone que la nutrición desempeña el papel más crucial por su influencia sobre el crecimiento placentario y fetal [*Wu et al, 2004*] [interacción con las Áreas Estratégicas 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias, y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato]. Hasta la fecha, la mayoría de los datos en este ámbito proceden de estudios de experimentación animal, y las fascinantes hipótesis de programación prenatal inducida por factores nutricionales maternos parecen estar bien respaldadas por los conceptos fisiológicos y los datos de experimentación animal. Su verificación con datos procedentes de estudios en humanos es extremadamente difícil. En particular, no es fácil establecer la determinación de los efectos a largo plazo de los factores presentes en la etapa inicial de la vida. En consecuencia, se utilizan criterios de valoración intermedios como el peso al nacer, para evaluar las influencias prenatales. No obstante, la relación entre el peso al nacer y el peso corporal del adulto es compleja y aun no se conoce al completo.

Se han estudiado diversas exposiciones nutricionales y sus efectos sobre el crecimiento fetal. Una de ellas es la restricción alimentaria durante el embarazo. Un estudio de cohortes retrospectivo (hambruna holandesa durante la II Guerra Mundial) apoya las observaciones procedentes de estudios experimentales en el sentido de que la exposición intrauterina en un período limitado de restricción alimentaria afecta a la masa corporal ulterior. Se comprobó que una exposición a la malnutrición materna durante el inicio de la gestación (en comparación con la exposición en la gestación tardía) se asociaba a un mayor índice de masa corporal (IMC) a los 19 años en varones [*Ravelli et al, 1976*] y a un mayor IMC y perímetro de la cintura, sólo en mujeres, a la edad de 50 años [*Ravelli et al, 1999*]. En cuanto a las demás exposiciones nutricionales investigadas, como la ingestión de alimentos y la ingestión de macronutrientes y

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

micronutrientes, no se disponen de datos definitivos a largo plazo en humanos, y los estudios sobre los efectos a corto plazo generan resultados incoherentes [Moreno y Rodríguez, 2007]. Con respecto a la alimentación de los lactantes, sólo la lactancia materna ha podido demostrar un reducido pero significativo efecto protector [Arenz et al, 2004].

En conjunto, ha llegado a ser evidente que una nutrición adecuada durante el embarazo y la etapa inicial de la lactancia puede conllevar un potencial preventivo considerable. El estado actual de la investigación señala la necesidad de disponer de más datos para elaborar recomendaciones alimentarias destinadas a mujeres gestantes, con el objetivo de reducir la obesidad en su descendencia. Tendencias recientes en la prevalencia de sobrepeso y obesidad antes y durante el embarazo, el aumento inadecuado del peso durante el embarazo, así como las conductas de ingestión restringida de alimentos durante el embarazo, realzan la necesidad de un conocimiento más minucioso de estas relaciones complejas entre las exposiciones nutricionales precoces y el riesgo de obesidad tardía. [interacción con el Área Estratégica 1: Prematuridad, sus causas y consecuencias, y 3: Factores Ambientales y Epigenéticos del feto-neonato].

La realidad actual respecto a la epidemiología de la obesidad infantil en nuestro medio es que su prevalencia es muy elevada (*Internacional Obesity Task Force childhood obesity report. Disponible en <http://www.iotf.org/childhoodobesity.asp>*). Los datos demuestran que, además de ser alta, la prevalencia está aumentando progresivamente durante los últimos años, tanto en Europa como en Norteamérica. En España, la prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad infantil supera ya el 30%, con unas cifras de obesidad de aproximadamente el 9-10 % en niños de 2 a 9 años, y del 5-7% en niños y adolescentes de 10 a 14 años [Serra et al., 2003; Moreno et al., 2005]. La tasa de aumento en la prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad también se ha incrementado en los últimos años, del 0,8 %/año (1985 a 1995) a 2,33 %/año (1995 a 2000-2002) en varones y del 0,5 %/año (1985 a 1995) a 1,83 %/año (1995 a 2000-2002) en mujeres [Moreno et al., 2004].

De lo dicho anteriormente se deduce que la obesidad en niños y adolescentes es un problema para la salud pública de nuestro país, lo mismo que en otros países desarrollados. Se puede

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

considerar que la situación es la de una epidemia, ya que se observa un número elevado de casos que están apareciendo en un corto período de tiempo. Es necesaria la implantación de medidas preventivas que tengan como objetivo la disminución de la frecuencia de esta enfermedad, así como la disminución de las complicaciones asociadas a la misma. Las estrategias de prevención, para que sean efectivas, deben adaptarse a la población donde se realicen, deben ser fáciles de aplicar y deben tener en cuenta las necesidades de los diferentes grupos sociales.

La mayoría de los estudios realizados para la prevención primaria de la obesidad infantil han sido de corta duración por lo que los resultados obtenidos son habitualmente poco significativos. Los escasos estudios de tipo educacional-informativo que han combinado recomendaciones dietéticas y de actividad física no han obtenido buenos resultados, pero algunos de ellos mostraban un pequeño, aunque significativo impacto en la mejora del IMC. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran alguna mejora en los hábitos dietéticos o de actividad física [*Summerbell et al., 2005*].

De acuerdo con los modelos ecológicos, la adopción de estilos de vida saludables es un proceso gradual, que se desarrolla en un espacio multidimensional, en el que elementos ambientales, culturales, sociales, psicológicos, económicos y éticos interactúan unos con otros. Esta idea es el paradigma central en el desarrollo de los programas de intervención, en los cuales, las estrategias que tienen como objetivo influenciar el estilo de vida tienen una gran probabilidad de éxito, siempre que las acciones planeadas se dirijan a la vez y en la misma dirección hacia distintos niveles [*Swinburn et al., 1999*].

En España, la atención a pacientes afectados de patologías asociadas a la obesidad representa cada año un coste de aproximadamente dos mil millones de euros, lo que equivale al 7 % del total de gastos del Sistema Nacional de Salud [*García-Fuentes et al., 2007*]. Ante esta grave situación cuyas consecuencias en relación a la salud y al gasto sanitario son imprevisibles a medio plazo, las intervenciones preventivas deben ser prioritarias. En nuestro país, desde el año 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo, en colaboración con las Comunidades Autónomas, puso en marcha la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Obesidad) como medida de prevención universal, en cuyo documento se destaca de forma especial la necesidad de instaurar medidas selectivas para la prevención de la obesidad en la población infantil. Esta estrategia ha sido tomada como ejemplo en la presentación internacional de la *Carta Europea Contra la Obesidad* en la Conferencia de Estambul [*European Charter on counteracting obesity. Istanbul, 16-nov-2006. En: <http://www.euro.who.int/obesity>. Accedido el 14-mar-2008.*]. En esta Cumbre Europea se marcaron los objetivos, principios, acciones políticas y compromisos institucionales contra la obesidad, especificándose entre dichos compromisos el de conseguir «*progresos apreciables en la obesidad de niños y adolescentes, en los próximos 4-5 años, consiguiendo una disminución en la tasa de prevalencia para el año 2015*».

❖ Sublíneas de investigación con financiación y en desarrollo para el trienio 2008-2010:

- 1) Estudio e intervención sobre la ingesta calórica y de principios inmediatos en el pretérmino y neonato.
- 2) Oligoelementos durante el embarazo y la nutrición del recién nacido y del prematuro.
- 3) Ácidos grasos en el embarazo y población infantil.
- 4) Prevención longitudinal del sobrepeso mediante intervención multidisciplinar poblacional que considere diferentes aspectos en varios entornos desde el periodo intrauterino.

❖ Grupos involucrados en los proyectos actuales de estas sublíneas:

CENTROS	INVESTIGADOR PRINCIPAL
Univ. Zaragoza	LA Moreno Aznar
Hosp. Cruces	P Sanjurjo Crespo
Hosp. La Paz	F Cabañas González
Hosp. Marqués de Valdecilla	M García Fuentes

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

6.6. Plan de Trabajo y Actividades

La RED aspira a ser una entidad muy dinámica que optimice los recursos intelectuales y estructurales, tanto de la propia RED como de otros centros (nacionales e internacionales) con los que eventualmente puedan establecerse vínculos cooperativos. Para ello, es imprescindible establecer un marco de trabajo capaz de adecuarse a estos requisitos. Este marco de trabajo debe considerar los siguientes elementos conceptuales y el siguiente cronograma de trabajo:

❖ Jornadas Científicas de la RED:

Una vez aprobada la RED, se llevarán a cabo, en principio según la dimensión de la red, una vez al año Jornadas científicas de la RED. En dichas Jornadas los diferentes grupos de investigación que componen la RED se reunirán en 4 foros de debate separados, uno por cada una de las 4 grandes Áreas Estratégicas identificadas.

En cada uno de dichos foros:

- Cada grupo de investigación con interés en una Área determinada expondrá sus objetivos a los demás interesados en la misma Área Estratégica de trabajo e intereses científicos actuales, de forma que todos los grupos relacionados conozcan de primera mano qué posibilidades de interacción les brinda la RED.
- A partir de este conocimiento global, los propios grupos de investigación constituirán subcomités temáticos *ad hoc*, cuyo objetivo sea identificar, diseñar y presupuestar proyectos científicos concretos para ser presentados al Comité Ejecutivo de la RED. Con posterioridad a esta primera reunión, las Jornadas Científicas de la RED se organizarán anualmente para:
 - Dar a conocer a los demás miembros de la RED los resultados de los diversos proyectos científicos.
 - Favorecer su discusión a la luz de los nuevos conocimientos generados por miembros de la RED y, de forma muy importante, por grupos

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

científicos internacionales ajenos a la misma que hayan publicados resultados de investigación relevantes para el diseño de nuevos proyectos y/o la interpretación de los resultados ya obtenidos.

- Estudiar nuevas posibilidades de colaboración (entre miembros de la RED o con otros grupos internacionales).
- Constituir uno de los elementos fundamentales del programa de formación en investigación (ver punto 9, página 141, Plan de Formación).

❖ Reuniones periódicas del Comité Ejecutivo y Directores de Áreas:

El Comité Ejecutivo de la RED, en las reuniones, en un apartado de las mismas, se evaluarán los proyectos presentados, efectuar el seguimiento de los ya aprobados y discutir todos aquellos aspectos de coordinación de la RED que estime necesarios. Cuando el Coordinador de la RED lo considere necesario o una mayoría de Centros así lo expresen, podrán convocarse reuniones extraordinarias del Comité Ejecutivo de la RED. Por su parte, los Subcomités Temáticos establecerán su propio calendario de trabajo pero deberán reunirse, por lo menos, una vez cada semestre.

❖ Sesiones de la RED por multiconferencia:

Con objeto de favorecer la comunicación entre los diferentes grupos y centros que componen la RED, se organizarán sesiones científicas multicéntricas mediante multiconferencia. En estas sesiones, los diferentes Subcomités Temáticos de la RED presentarán los resultados de los diferentes proyectos de investigación. El objetivo de estas sesiones es doble: 1) favorecer el intercambio de información científica entre los diferentes grupos de investigadores; y 2) contribuir al proceso de formación en investigación.

❖ Anuario de la RED:

Sin menoscabo de los derechos de las publicaciones científicas en las revistas científicas internacionales, la RED recogerá un Anuario que contenga toda la información científica ya

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

publicada, junto a la información relacionada con la gestión económica de la RED. Este Anuario, podrá publicarse en formato papel y/o electrónico, y tiene por objeto:

- Dejar constancia de la actividad realizada y los gastos incurridos;
- Recopilar de forma breve la información científica generada para su eventual utilización por otros científicos de la propia RED o ajenos a la misma.

ACTIVIDADES

Todas las actividades propuestas son coherentes con las estrategias de cada uno de las entidades participantes en el proyecto, y tienen en cuenta varios aspectos comunes: la importancia de la investigación en Salud Materno-Infantil, la necesidad de reunir masa crítica y coordinar esfuerzos para lograr una investigación de excelencia, la importancia de la transferencia de conocimientos al entorno académico y social, y el compromiso con la formación de capital humano investigador y técnico. Con este horizonte, se propone un programa de trabajo compuesto por las siguientes actividades:

❖ **Captar y formar personal investigador de alto nivel de cualificación:**

Mediante el intercambio de conocimientos, se persigue garantizar una masa investigadora suficiente que garantice un futuro sostenible para la RED. Esta actividad permite aunar y complementar los potenciales de investigación de centros de diferentes ámbitos geográficos. Para su consecución, se identifican diferentes actividades:

- Estancia de investigadores en centros de excelencia. Dentro de esta actividad se incluyen tanto las estancias propiamente dichas, como la identificación de las necesidades más urgentes de formación y capacitación, que se realizarán de forma coordinada por los investigadores principales en cada centro a lo largo de todo el proyecto. Para ello se buscarán los contactos en los centros de referencia y se realizarán las gestiones procedentes para lograr la estancia de algún investigador de la plantilla de los centros participantes en centros de referencia.
- Estancias de investigadores de prestigio internacional en centros de la RED. Se incluyen tanto las estancias propiamente dichas como las tareas de búsqueda y

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

gestión de dichas estancias, que serán realizadas por los órganos de dirección del proyecto.

Estas dos actividades no se limitarán únicamente a las primeras fases, sino que se realizarán durante todo el proyecto teniendo en cuenta las necesidades y problemáticas identificadas durante la ejecución del resto de actividades subvencionadas.

❖ **Fomentar la cooperación internacional mediante el establecimiento y refuerzo de acuerdos de colaboración con centros internacionales:**

La potenciación de acuerdos de cooperación con centros internacionales de referencia para su eventual participación en el proyecto, y la facilitación de la integración en el espacio europeo de investigación a través de redes de excelencia y diferentes mecanismos, son objetivos que persiguen los proyectos de investigación estratégica, con el fin de convertir a España en referente internacional. Para ello se realizarán las siguientes tareas:

- Análisis de las oportunidades de cooperación internacional con centros de excelencia.
- Preparación de acuerdos de colaboración, cooperación e intercambio de personal investigador.
- Facilitación y potenciación de la participación de los grupos de la RED en el espacio europeo de investigación a través de los siguientes mecanismos:
 - Preparación de propuestas europeas de redes de excelencia. Crear una RED de excelencia en Salud Materno-Infantil, que asegure la existencia de nodos en las redes de excelencia europeas dedicadas a esta problemática.
 - Preparación de propuestas de proyectos europeos. Fomento de la participación de agentes de la RED.
 - Preparación de propuestas de proyectos integrados. Fomento de la participación de agentes de la RED. En la actualidad, los socios participantes en el presente proyecto mantienen relaciones o acuerdos de colaboración con numerosos centros de investigación y Universidades nacionales e internacionales.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ Realizar actividades de vigilancia científica:

Dentro de este proyecto se aúnan actividades de carácter científico más relacionadas con el conocimiento, y actividades de aplicación de esos conocimientos a través de instrumentos de base tecnológica. Por lo tanto, las actividades de vigilancia científica para lograr la máxima eficiencia del proyecto deben estar sistematizadas de manera que permitan un seguimiento de los constantes cambios que se producen en el campo del conocimiento.

- Sistematizar el proceso de vigilancia científica.
- Detectar, analizar y clasificar las fuentes de información relevantes para las líneas de investigación del proyecto. No sólo se tendrá en cuenta las fuentes de información provenientes del sector científico, sino también las que puedan recogerse de cualquier sector de la economía y de la sociedad relacionados con los objetivos del proyecto y en los que éstas puedan utilizarse.
- Desarrollar un sistema efectivo de análisis, circulación y almacenamiento de la información. Se persigue que la información circule de manera eficaz entre los miembros del proyecto.

❖ Realizar el proceso de difusión y transferencia de conocimiento:

Con esta actividad se persigue el objetivo general de difundir y transferir los avances científicos generados por la RED al sector empresarial e industrial, a la comunidad científica y a la sociedad en general, y a los colectivos interesados en particular. Para ello, se creará una Oficina de Transferencia de los Resultados de la Investigación y Difusión de los Resultados que posibilite estas medidas: registro de patentes y divulgación de la investigación.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

7. GRUPOS CLÍNICOS AFILIADO (no pertenecen a la red)

Los grupos clínicos afiliados, aunque de momento no forman parte de la red, forman una unidad de aporte de datos, y a los que se les consideran una unidad disponible para la RED, hasta el momento de la redacción de este documento los grupo interesados son los siguientes:

NOMBRE GRUPO	CENTRO
José López Sastre	Hospital Universitario Central de Asturias
Josep Figueras Aloy	Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
Ricardo Closa Monasterolo	Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona
Adela Ana Rodríguez Fernández	Hospital de Cabueñes (Asturias)
Alberto Trujillo Fagundo	Hospital de Girona Dr Josep Trueta
Vicente María Bosch Gimenez	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
M ^a Dolores Ludeña de la Cruz	Hospital Universitario de Salamanca
Enrique González Molina	Hospital de Txagorritxu (Vitoria)
Antonio Losada Martinez	Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
José Antonio Martinez Orgado	Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid)
Enrique Salguero García	Hospital Materno Infantil Carlos Haya (Malaga)
Conchi Goñi Orayen	Hospital Virgen del Camino (Pamplona)
Manuel Moya Benavent / José L. Mestre	Hospital Clínico Universitario San Juan (Alicante)
Fermin Garcia Muñoz	Hospital Materno Infantil (Las Palmas)
Eduardo Gonzalez Perez-Yarza	Hospital Donostia
Antonio Rodriguez Nuñez	Hospital Clinico Universitario de Santiago de Compostela

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

7.1. Participación de los Grupos Clínicos Afiliados

La prematuridad junto con otros riesgos en la salud materno infantil, es una prioridad sanitaria dada su alta prevalencia y sus graves consecuencias individuales, familiares, sociales, asistenciales y económicas. Los niños prematuros no sólo precisan estancias prolongadas en las UCIN, sino que frecuentemente requieren rehospitalizaciones, así como múltiples intervenciones preventivas, terapéuticas y rehabilitadoras, que drenan los siempre limitados recursos sanitarios disponibles. Todo ello hace que sea de gran relevancia tanto en el ámbito sanitario como en el socio-económico.

Si bien el fin último de la perinatología es evitar la prematuridad, este se muestra como un objetivo difícil de alcanzar. De hecho, al igual que ha ocurrido en toda Europa [Langhoff-Roos *et al*, 2006], la tasa de prematuridad ha aumentado en España de tal forma, que en tres décadas, casi se ha duplicado (del 4-5% al 7-8% actual) [Tucker y McGuire, 2004]. Los RNMBP por debajo de 1.500 g de peso natal, sólo suponen el 1-2 % de todos los nacidos. A pesar de este bajo índice, y dada su mortalidad específica (15-20%) y morbilidad elevadas (10-20%), contribuyen enormemente a la mortalidad neonatal e infantil [Horbar, 2005], y a la discapacidad infantil. Por otro lado, hay que considerar que si bien sus tasas dependen de la salud materna y la atención perinatal recibida, la morbimortalidad específica es el resultado, entre otros factores, de la calidad de los cuidados neonatales.

En las UCIN, la monitorización y las técnicas de soporte vital no sólo han aumentado la supervivencia [Valls-Soler y Rodríguez-Alarcon, 1975], sino que también han evitado que algunos de estos pacientes sufran lesiones que eventualmente pueden dar lugar a discapacidades a largo plazo. A pesar de ello, en su conjunto el 10% de RNMBP presentan discapacidades graves y otro 10% moderadas [Wood *et al*, 2000]. Además, en los más inmaduros, el 20-30% presentan alguna deficiencia cognitiva o psicomotora tardía [Marlon *et al*, 2005].

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

La posibilidad de mejorar los resultados requiere identificar los factores de riesgo modificables, analizar el proceso asistencial y comparar los resultados obtenidos entre diferentes unidades y regiones, y por supuesto, entre diferentes países con sus poblaciones de referencia. Así, además de su análisis intrainstitucional, y si se siguen unos indicadores y criterios explícitos y homogéneos, se pueden realizar también comparaciones interinstitucionales [Horbar, 1993]. En aras a conseguir este objetivo, la RED SAMID ha puesto a disposición de un nutrido conjunto de grupos clínicos asistenciales, la posibilidad de participar en esta propuesta.

La recogida prospectiva sistemática, no solo de muestras biológicas, sino también de indicadores homogéneos, permitirá hacer comparaciones intercentros para que se puedan usar a modo de control epidemiológico y de evaluación de la calidad de la asistencia prestada a estos pacientes de tan alto riesgo. Existen varias experiencias de trabajo en red, que han abordado y resuelto el problema de la información específica sobre los RNMBP, y es la Red *Neonatal Vermont-Oxford* [Horbar, 1993]. En España, la mayoría de las UCIN participan en la iniciativa SEN-1500 de la *Sociedad Española de Neonatología* y en la EuroNeoNet.

Estas redes neonatales son colaboraciones voluntarias, con una estructura de obtención de datos basada en el estricto seguimiento de cada caso hasta la muerte o el alta. Todas recogen datos de factores de riesgo, intervenciones y complicaciones del proceso asistencial, así como resultados. Todas estas variables están estrechamente ligadas con la calidad asistencial. El valor de todo ello se basa en las siguientes premisas:

- 1) La mortalidad de los RNMBP puede representar el 50-60% de la mortalidad neonatal y el 40-50% de la infantil, porcentajes aún mayores en relación a la morbilidad a largo plazo.
- 2) El número de RNMBP en relación al total de nacidos es sólo del 1-2 %, y todos ellos son identificables al nacer en hospitales y ser atendidos en las UCIN.
- 3) Sus resultados están relacionados con el riesgo inicial (grado de inmadurez), pero también con la calidad de los cuidados perinatales y neonatales recibidos.
- 4) Existen estrategias prenatales y neonatales muy eficaces (p. ej., los corticoides y el

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

agente tensoactivo exógeno), que no siempre son utilizadas [*Valls-Soler et al, 2003*].
decir, existen diferencias en las estrategias de abordaje de estos pacientes y
posibilidades de mejora de los procedimientos empleados hoy en día.

- 5) Los supervivientes pueden presentar discapacidades neurológicas o respiratorias que precisan seguimiento prolongado con múltiples intervenciones terapéuticas y de rehabilitación, así como reingresos hospitalarios.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

8. PLATAFORMAS COMUNES, BASES DE DATOS Y BIOBANCOS

8.1 Plataforma Nueva: Modelos Animales de Enfermedades con Relevancia en el Humano

Centro: Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitaria (País Vasco).

Responsables: Francisco José Álvarez Díaz y Elena Gastiasoro Cuesta (Grupo de Investigación: Adolfo Valls i Soler)

❖ Antecedentes:

Los modelos animales de relevancia en las enfermedades humanas han sido utilizados desde hace muchos años en distintas áreas de la investigación [Held, 1983; Calabrese; 1991]. Sin embargo, en los últimos años y debido sobre todo, al enorme avance en los conocimientos sobre las bases moleculares de las enfermedades, ha surgido la necesidad de disponer de modelos genéticamente definidos, es decir, donde las mutaciones genéticas que predisponen o participan en el desarrollo de la enfermedad pueden ser controladas, además de los modelos "tradicionales" que reproducen los procesos fisiopatológicos de las enfermedades. Todos estos modelos están proporcionando una visión más adecuada del proceso y permiten obtener mejores modelos experimentales para desarrollar y ensayar nuevas terapias. La utilización de modelos experimentales es esencial para el entendimiento de la función *in vivo* de genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, así como los genes modificadores, u otras moléculas involucradas en los diferentes procesos celulares como el control de la proliferación y adaptación celular. Los procesos celulares de interés incluyen los factores de crecimiento y sus receptores, vías de transducción de señales, regulación de los complejos de transcripción, control del ciclo celular, procesos de apoptosis, comunicación entre células, adhesión y motilidad celular, etc.

Actualmente las técnicas de manipulación permiten el diseño y creación de modelos experimentales donde analizar el desarrollo de estas enfermedades con un control adecuado de la base genética del organismo y de las posibles alteraciones genéticas que acompañan el desarrollo de la enfermedad. La importancia de estos modelos es por tanto enorme para el

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

estudio *in vivo* de la función de ciertos genes en el desarrollo de la enfermedad, para la identificación de nuevas moléculas diana y para el ensayo a nivel preclínico de nuevas terapias dirigidas a estas moléculas.

❖ **Demanda Sectorial:**

En toda su actividad, la plataforma tiene como objetivo cubrir las necesidades reales del sector al que pertenece de un modo eficiente, y aportando la máxima calidad en el desempeño de su trabajo. Para ello se aplicarán los Baremos de Calidad conforme a la norma *UNE-EN ISO 9001:2000* en el diseño de proyectos de investigación aplicada, en la evaluación tecnológica y en la formación teórica y práctica en técnicas de cirugía y soporte vital. La plataforma dará apoyo a tres importantes sectores implicados en este tipo de investigación:

1) Investigación aplicada y traslacional

Los modelos animales de desarrollo son una fuente única de material para el análisis biológico de los distintos estadios del desarrollo. En este momento, es de gran interés para el Programa Científico de la RED, realizar un seguimiento del desarrollo y progresión de la enfermedad de modo que podamos obtener una nueva visión comprehensiva global de la interacción molecular, celular y del organismo completo (véase tabla 5). El desarrollo de los modelos animales conlleva además, la posibilidad de establecer sistemas celulares y bioquímicos derivados de ellos donde realizar ensayos que no requieran el uso de animales vivos.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Tabla 5. Modelos experimentales de la programación fetal y sus consecuencias [Nathanielsz, 2006]

- 1) Durante el desarrollo, existen periodos críticos de vulnerabilidad. Los periodos de vulnerabilidad ocurren en diferentes intervalos para cada órgano. Las células con mayor tasa de división celular están sometidas a mayor riesgo. Los factores que aumentan el riesgo incluyen:
 - Demasía o escasez de compuestos normales (vgr., hormonas, glucosa, oxígeno, etc...);
 - Compuestos químicos anómalos (vgr. alcohol, nicotina, etc...); y
 - Fuerzas físicas anómalas (vgr. alta presión sanguínea).
- 2) La programación tiene efectos permanentes que alteran la respuesta en la vida posterior y pueden modificar la susceptibilidad a desarrollar enfermedades en etapas posteriores.
- 3) El desarrollo fetal es dependiente de la actividad. Cada fase del desarrollo crea las condiciones necesarias para las posteriores etapas.
- 4) La programación involucra diversos cambios estructurales en órganos importantes:
 - El número absoluto de células en el órgano aumenta o disminuye;
 - La proporción relativa y la distribución de diferentes tipos de células en el órgano varía;
 - El suministro normal de sangre al órgano puede no existir; y
 - Demasiadas o escasos receptores hormonales se podrían formar produciendo un reinicio del *feedback* y de otros mecanismos de control.
- 5) La placenta juega un papel clave en el desarrollo.
- 6) La compensación fetal comporta un precio. En un ambiente desfavorable, el niño en desarrollo intenta compensar las deficiencias.
- 7) Los intentos posteriores al parto para revertir las consecuencias de la programación pueden producir sus propios contraefectos indeseados.
- 8) Los mecanismos celulares fetales a menudo difieren de los del adulto.
- 9) Los efectos de la programación deben ser transgeneracionales mediante mecanismos que no necesariamente implique cambios génicos.
- 10) La programación fetal a menudo tiene efectos diferentes en machos y hembras.

La investigación del descubrimiento a los pacientes, o investigación traslacional, es en realidad el objetivo de gran parte de la investigación que se hace en la industria farmacéutica. Es un gran reto ya que sólo alrededor de un 10% de los compuestos que se prueban en el hombre llegarán finalmente a convertirse en medicamentos nuevos. Debemos invertir para vincular los datos obtenidos en la investigación de descubrimiento con los resultados clínicos en los pacientes. Escogiendo los "ganadores" en una fase temprana, se acelerará la generación de medicamentos nuevos e importantes y, además, usando los recursos con mayor eficacia, se disminuirá también el riesgo de exponer a los pacientes a sustancias no seguras.

Se deben coordinar las actividades que se realizan para compartir experiencias en áreas como descubrimiento de biomarcadores para comprender los mecanismos que subyacen las enfermedades, y también para identificar los mejores modelos posibles en los que ensayar los medicamentos con potencial. Para ello contamos con expertos clínicos que nos guíen e identifiquen los mecanismos patológicos que se estudian. Después debemos traducir esto al aspecto preclínico, de ahí que se necesiten farmacólogos, expertos en técnica de imagen,

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

biólogos celulares, bioingenieros, etc... porque en los estudios traslacionales se utilizarán diferentes tipos de modelos *in vivo* optimizados.

Con la generación de modelos animales de enfermedades de relevancia en el humano se ha abierto un nuevo campo [*Stephan et al., 2006*], y ya se está realizando mucha investigación prometedora, en gran medida basada en los nuevos modelos experimentales.

2) Industria Farmacéutica

El Reglamento Europeo nº 726/2004, 1901/2006 Y 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos para uso pediátrico es consecutivo a una propuesta para paliar la ausencia de medicamentos específicamente concebidos para los niños. Actualmente, los niños siguen expuestos a enfermedades sin beneficiarse de los mismos avances tecnológicos que los adultos. La dinámica del mercado no ha estimulado suficientemente la elaboración de medicamentos específicamente concebidos para ellos, pues las empresas no tienen ingresos suficientes para financiar las investigaciones necesarias. Por otra parte, las tentativas de resolver el problema a escala nacional han resultado ineficaces. Por todo ello, se ha considerado necesaria la intervención comunitaria. Mediante este Reglamento, la Unión Europea (UE) pretende mejorar la salud y la calidad de vida de los niños en Europa, garantizando que los nuevos medicamentos pediátricos, y los ya comercializados, estén plenamente adaptados a sus necesidades específicas [*Whitmore, 2004*]. Para colmar las carencias en materia de investigación sobre este tipo de medicamentos, en el Reglamento se prevén nuevas obligaciones para la industria farmacéutica, junto con recompensas e incentivos. De este modo, el Reglamento contribuye también al refuerzo de la competitividad de la industria farmacéutica europea.

Los objetivos que se persiguen son los siguientes:

- aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos;
- asegurar que los medicamentos pediátricos se sometan a una investigación de calidad que ofrezca todas las garantías éticas;

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente autorizados para su administración a niños;
- mejorar la información disponible sobre la administración de medicamentos a niños;
- alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios clínicos innecesarios y sin retrasar la autorización de medicamentos destinados a otros grupos.

El plan de investigación pediátrica es el documento en el que se basará el desarrollo y la autorización de medicamentos pediátricos. Ha de contener un calendario detallado y describir las medidas propuestas para demostrar la calidad, la inocuidad y la eficacia del medicamento para los niños.

La EMEA ayudará a crear una red europea de redes, investigadores y centros de estudios existentes, nacionales y europeos. Esta RED facilitará la cooperación y permitirá evitar solapamientos en materia de estudios con niños.

Muchos de los compuestos con interés en terapia no muestran resultados satisfactorios en los ensayos clínicos debido a una falta de modelos preclínicos adecuados. La disponibilidad de modelos experimentales va a suponer en los próximos años una herramienta esencial para evaluar nuevas terapias y obtener información que permita decidir de una manera más inteligente, en sistemas preclínicos, si una determinada estrategia terapéutica puede ser efectiva o puede suponer riesgos secundarios en la salud de los pacientes. Con estos modelos experimentales se podrá ensayar la efectividad de diseños específicos según protocolos internacionales (véase tabla 6).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Tabla 6. Guía de Estudio Preclínico de Seguridad para la Realización de Ensayos Clínicos Humanos Farmacológicos (CPMP/ICH/286/95)

- 1) Introducción: Incluyendo objetivos, antecedentes, campo de aplicación y principios generales.
- 2) Farmacología de seguridad: Incluye la valoración de los efectos en las funciones vitales, tales como, la función cardiovascular, el sistema nervioso central o el sistema respiratorio. Estas funciones deberían ser evaluadas con anterioridad a la exposición en humanos. Podrían ser dirigidas en adición a estudios de toxicidad o como estudios separados.
- 3) Estudios toxicocinéticos y farmacodinámicos: Los datos de exposición en animales deberían ser evaluados previamente a cualquier ensayo clínico en humanos. Posteriores informaciones sobre absorción, distribución, metabolismo y excreción en animales, deberían ser accesibles (estandarizadas) con el fin de posibilitar la comparación de rutas metabólicas humanas y animales.
- 4) Estudios de toxicidad de dosis única: La toxicidad de una dosis única para un fármaco (aguda), debería ser evaluada en dos especies de mamíferos previamente, a la exposición en humanos.
- 5) Estudios de toxicidad de dosis repetida: la duración de los estudios animales de toxicidad realizados en dos especies de mamíferos (una de ellas no perteneciente a roedores), debería ser al menos igual o exceder la duración de los ensayos clínicos en humanos, hasta una duración máxima recomendada a la de los estudios de toxicidad de dosis repetida.
- 6) Estudios de tolerancia local: La tolerancia local debería ser estudiada en animales utilizando rutas que resulten relevantes a la administración clínica propuesta. La evaluación de la tolerancia local debería llevarse a cabo con anterioridad a la exposición en humanos.
- 7) Estudios de genotoxicidad.
- 8) Estudios de carcinogenicidad.
- 9) Estudios de toxicidad de reproducción.
- 10) Estudios suplementarios/complementarios.
- 11) Ensayos clínicos en poblaciones pediátricas.
- 12) Esfuerzos continuados para mejorar la armonización.

3) Sector Industrial en Biosanidad

Novedosos e innovadores dispositivos médicos han ayudado a reducir la carga de la enfermedad y sus lesiones, y a su vez, han ayudado a mejorar la calidad de vida de una innumerable cantidad de niños [Gad, 1997; Higson, 2002]. Ventiladores mecánicos y otros dispositivos de apoyo a la respiración rescatan a miles de recién nacidos cada año. Estos niños sobreviven hoy, gracias a la implantación de marcapasos, válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos de soporte vital, etc. En respuesta a esta necesidad, el NIH evalúa el sistema para la vigilancia, posterior al lanzamiento en el mercado, de los dispositivos médicos utilizados en niños. La supervisión de la FDA incluye la emisión de informes de eventos desfavorables. Asimismo, supervisa el cumplimiento de los compromisos adquiridos por los productores en el momento en el que los dispositivos fueron aprobados para el mercado. También valora, la capacidad de los estudios post mercado de los dispositivos implantados, para evaluar el efecto sobre los estilos de vida activos de los niños, su crecimiento y su desarrollo, en función del rendimiento del dispositivo. La vigilancia posterior al lanzamiento al mercado de los dispositivos médicos utilizados en niños, es un tema que no ha sido investigado en profundidad; en parte, por que la mayoría del mercado de productos médicos esta

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

concentrado en la población adulta [Field y Tilson, 2005]. Sin embargo, los niños difieren de los adultos, ya que sus características especiales tienen implicaciones específicas para la evaluación, la seguridad y la efectividad (administración, métodos y requerimientos de tests, evaluación biológica, administración/gestión del riesgo, seguridad, etiquetado, información), tanto a corto como a largo plazo de los dispositivos médicos utilizados en los pacientes más jóvenes. Los dispositivos médicos que deben ser testados mediante modelos animales experimentales incluyen: equipos de succión, instrumentos ópticos, ventiladores, equipamiento de transfusión, equipamiento respiratorio para anestesia, sistemas de monitorización de glucosa en sangre, implantes cardiovasculares y órganos artificiales, equipamiento de infusión, implantes para cirugía, terapias respiratorias para apnea del sueño, equipos respiratorios, monitores infantiles, monitores de gases respiratorios, inyectoros sin aguja, dispositivos endovasculares, *point-of-care*, marcapasos cardiacos, material de odontología, sistemas de humidificación respiratorios, concentradores de oxígeno, dispositivos para endoscopias y endoterapias, aparatos volumétricos operados por pistones, tuberías de aguja de acero inoxidable, pulsioxímetros [Khandpur, 2005; Prutchi y Norris, 2005; Bronzino, 2006; Street, 2008].

En este sentido, los integrantes de esta plataforma han desarrollado dos patentes, manteniendo convenios de desarrollo tecnológico y de innovación con empresas del sector (MCC, Osatu SC) para la creación de dispositivos médicos, con administraciones públicas (EKINBERRI, Diputación Foral de Bizkaia) para la generación de red empresarial en el sector de las bio ciencias (generación de empresa *spin-off*) y con redes de centros tecnológicos (Red vasca OSASUNET: Fatronik, Ingema, UPV/EHU, BIOEF, Vicontech, etc...) para el aumento del conocimiento.

La estandarización a nivel internacional recoge, según el *International Organization for Standardization* (ISO), más de 50 normativas para el control de calidad [King y Fries, 2003; Kucklick, 2005] de muy diversos dispositivos médicos (tabla 7), que incluyen la validación y/o test preclínicos en modelos animales específicos (tablas 8 y 9), máxime en el caso de dispositivos de aplicación en niños [Field y Tilson, 2005].

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Tabla 7: Normativa del <i>International Organization for Standardization</i> (ISO) para dispositivos médicos	
Estandar	Definición
ISO 10079:1999	Medical suction equipment
ISO 10109:2005	Optics and photonics -- Test requirements for medical optical instruments
ISO 10524:2006	Pressure regulators for use with medical gases
ISO 10651:2006	Lung ventilators for medical use -- Safety and performance
ISO 10993:2003	Biological evaluation of medical devices
ISO 1135:1986	Transfusion equipment for medical use
ISO 11608:2000	Pen-injectors for medical use -- Requirements and test methods
ISO 13485:2003	Medical devices -- Quality management systems
ISO 14155:2003	Clinical investigation of medical devices for human subjects
ISO 14971:2007	Medical devices -- Application of risk management to medical devices
ISO 15001:2003	Anaesthetic and respiratory equipment -- Compatibility with oxygen
ISO 15189:2007	Medical laboratories -- Particular requirements for quality and competence
ISO 15190:2003	Medical laboratories -- Requirements for safety
ISO 15193:2002	In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in samples of biological origin
ISO 15195:2003	Laboratory medicine -- Requirements for reference measurement laboratories
ISO 15197:2003	In vitro diagnostic test systems -- Requirements for blood-glucose monitoring systems
ISO 15223:2000	Medical devices -- Symbols to be used with medical device labels, labelling and information
ISO 15676:2005	Cardiovascular implants and artificial organs -- Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
ISO 15759:2005	Medical infusion equipment
ISO 16428:2005	Implants for surgery -- Test for static and dynamic corrosion tests
ISO 17510:2007	Sleep apnoea breathing therapy -- Equipment
ISO 17511:2003	In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in biological samples
ISO 17593:2007	Clinical laboratory testing and in vitro medical devices -- Requirements for in vitro monitoring systems
ISO 18472:2006	Sterilization of health care products -- Biological and chemical indicators -- Test equipment
ISO 18778:2005	Respiratory equipment -- Infant monitors -- Particular requirements
ISO 18779:2005	Medical devices for conserving oxygen and oxygen mixtures -- Particular requirements
ISO 20776:2006	Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems -- Susceptibility testing of infectious agents
ISO 21647:2004	Medical electrical equipment -- Safety and essential performance of respiratory gas monitors
ISO 21649:2006	Needle-free injectors for medical use -- Requirements and test methods
ISO 21969:2005	High-pressure flexible connections for use with medical gas systems
ISO 22442:2007	Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
ISO 22870:2006	Point-of-care testing (POCT) -- Requirements for quality and competence
ISO 23328:2003	Breathing system filters for anaesthetic and respiratory use
ISO 23747:2007	Anaesthetic and respiratory equipment -- Peak expiratory flow meters
ISO 25539:2003	Cardiovascular implants -- Endovascular devices
ISO 5356:2004	Anaesthetic and respiratory equipment -- Conical connectors
ISO 5359:2000	Low-pressure hose assemblies for use with medical gases
ISO 5367:2000	Breathing tubes intended for use with anaesthetic apparatus and ventilators
ISO 5841:2000	Implants for surgery -- Cardiac pacemakers
ISO 594:1986	Conical fittings for syringes, needles and certain other medical equipment
ISO 595:1986	Reusable all-glass or metal-and-glass syringes for medical use
ISO 7405:1997	Dentistry -- Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry
ISO 8185:2007	Respiratory tract humidifiers for medical use -- Respiratory humidification systems
ISO 8359:1996	Oxygen concentrators for medical use -- Safety requirements
ISO 8536:2006	Infusion equipment for medical use
ISO 8600:2005	Optics and photonics -- Medical endoscopes and endotherapy devices

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

ISO 8655:2002	Piston-operated volumetric apparatus
ISO 8835:2007	Inhalational anaesthesia systems -- Anaesthetic breathing systems
ISO 8871:2006	Elastomeric parts for parenterals and for devices for pharmaceutical use
ISO 9187:2006	Injection equipment for medical use
ISO 9626:1991	Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices
ISO 9919:2005	Medical electrical equipment -- pulse oximeter for medical use

Guías para el Sector Industrial y Administración Sanitaria. Controles especiales para la
Evaluación y Validación de Dispositivos Médicos (FDA, EMEA, Sanidad).

Tabla 8: Protocolo 510(k), *Food and Drug Administration (US)*

1) Prototype	
2) Biomedical design validation	➤ Product evaluation by users ➤ Functional performance evaluation ➤ In situ safety and compatibility evaluation ➤ <u>Biological evaluation of medical devices</u> ➤ <u>Animal models and alternatives</u> ➤ <u>Design of experiments</u> ➤ <u>Analysis of experimental results</u>
3) <u>Animal testing</u>	
4) Clinical trials	➤ Clinical studies ➤ Design of the clinical trial ➤ The protocol ➤ Clinical trial conduct ➤ Clinical trial analysis
5) Final design review	
6) FDA marketing clearance	➤ Premarket notification (510(k)) ➤ Investigational device exemption ➤ Premarket approval application ➤ Product development protocol ➤ Humanitarian device exemptions ➤ PMA/510(k) expedited review
7) Review questions	
8) References	

Tabla 9: *Good Laboratory Practice (GLP) for Nonclinical Laboratory Studies. Sección 58.*

Partes	Subpartes
A--General Provisions	58.1 Scope. 58.3 Definitions. 58.10 Applicability to studies performed by grants/contracts. 58.15 Inspection of a testing facility.
B--Organization and Personnel	58.29 Personnel. 58.31 Testing facility management. 58.33 Study director. 58.35 Quality assurance unit.
C--Facilities	58.41 General. 58.43 <u>Animal care facilities.</u> 58.45 <u>Animal supply facilities.</u> 58.47 Facilities for handling test and control articles. 58.49 <u>Laboratory operation areas.</u> 58.51 Specimen and data storage facilities.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

D--Equipment	58.61 <u>Equipment design.</u> 58.63 Maintenance and calibration of equipment.
E--Testing Facilities Operation	58.81 Standard operating procedures. 58.83 Reagents and solutions. 58.90 <u>Animal care.</u>
F--Test and Control Articles	58.105 Test and control article characterization. 58.107 Test and control article handling. 58.113 Mixtures of articles with carriers.
G-- Nonclinical Laboratory Study	58.120 Protocol. 58.130 <u>Conduct of a nonclinical laboratory study.</u>
J--Records and Reports	58.185 Reporting of nonclinical laboratory study results. 58.190 Storage and retrieval of records and data. 58.195 Retention of records.
K--Disqualification of Testing	58.200 Purpose. 58.202 Grounds for disqualification. 58.204 Notice of and opportunity for hearing. 58.206 Final order on disqualification. 58.210 Actions upon disqualification. 58.213 Public disclosure of information. 58.215 Alternative or additional actions to disqualification. 58.217 Suspension or termination of a testing facility. 58.219 Reinstatement of a disqualified testing facility.

4) Sector Sanitario

Además de los incuestionables beneficios de la plataforma de modelos animales de enfermedades con relevancia en pediatría en las áreas del conocimiento, tecnológicas y de innovación, existe un potencial beneficiario de la actividad de esta plataforma: el propio Sistema Nacional de Salud. La formación y adiestramiento necesario de los diferentes profesionales de la medicina y cirugía (Anestesiología, Cirugía general, Cirugía Laparoscópica, Medicina Intensiva, Microcirugía, Neumología), y en especial de la pediatría, se están beneficiando actualmente de una unidad "embrionaria" existente en el Centro, con el fin de reforzar el desarrollo e implantación de nuevas tecnologías de intervención quirúrgica y la investigación e innovación en técnicas de cirugía y soporte vital.

Este soporte está basado en que hasta la fecha se han desarrollado y se desarrollan actividades de formación para profesionales de los servicios de Urgencias y Ambulancias (nivel autonómico); Cirugía Laparoscópica para Cirugía Infantil, Ginecología y Urología (nivel de centro); Cuidados Intensivos Neonatal y de Pediatría (nivel autonómico, nacional y europeo); Cirugía General (nivel nacional), etc...

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

❖ Objetivos:

- 1) Desarrollar mejores modelos animales que emulen de una forma más apropiada la enfermedad humana.
- 2) Analizar las bases genéticas, moleculares y celulares de la enfermedad usando estos modelos.
- 3) Identificar nuevas dianas de potencial terapéutico y su validación *in vivo*.
- 4) Usar modelos animales en ensayos preclínicos de nuevas terapias.
- 5) Coordinar la actividad de los diferentes centros y laboratorios de nuestro país interesados en el estudio y desarrollo de modelos animales fetales (prematuros o no) para una mayor eficiencia en su utilización.
- 6) Potenciar la formación de los profesionales interesados en la investigación, desarrollo e innovación de nuevas tecnologías de intervención quirúrgica y de soporte vital.
- 7) Posibilitar la constitución de una empresa *spin-off* a partir del conocimiento, tecnología e innovación del embrión de la actual plataforma.

❖ Estructura:

Al embrión ya existente de la plataforma, se ampliarían los servicios o laboratorios a continuación detallados:

- 1) Animalario: incluyendo unidades de cría y mantenimiento de roedores (*Mus musculus*, raza BalbC; *Rattus norvegicus*, raza Wistar; *Oryctolagus cuniculus*, raza New Zeland) y cuarentena para suidos (*Sus scrofa*, raza Dallon) y ungulados (*Ovis aries*, raza Latxa).
- 2) Aula de docencia y conferencias. Actualmente, se recurre a la subcontratación temporal de una empresa para el desarrollo puntual de estas actividades, pero dado el incremento en la frecuencia de estas, se hace necesario la dotación definitiva de esta infraestructura.
- 3) Quirófano de Cirugía Laparoscopia-Endoscopia y Quirófano de Cirugía Fetal-Obstetricia. Actualmente, esta unidad se encuentra saturada por equipamiento y técnicas que en él se realizan (microcirugía, docencia en cirugía, etc).

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 4) Quirófano de Microcirugía. La actividad se asienta en la investigación y docencia de la Microcirugía aplicada en diferentes especialidades (Traumatología, Cirugía Vascular, Neurocirugía, Urología, Oftalmología, Cirugía Reconstructiva, Cirugía Pediátrica, Odontología, Cirugía Bucal y Maxilofacial).
- 5) Unidad de Cuidados Intensivos (Embrión/Feto/Neonato). Actualmente, esta unidad se encuentra saturada por equipamiento y técnicas que en él se realizan. En él se desarrollan las funciones de las unidades 6 y 7 a continuación relacionadas.
- 6) Laboratorio de análisis clínico: oximetría, hematología, bioquímica, estudios de coagulación y pHmetría. Actualmente se dispone de infraestructura suficiente para el análisis de gran cantidad de muestras, pero la carencia de espacio limita el aprovechamiento de este recurso.
- 7) Laboratorio de Farmacología, Farmacodinamia y Toxicología. En el se desarrollará la evaluación biológica de dispositivos médicos (ISO 10993:2003, GLP Sec.58, 510(k) FDA) y los ensayos farmacológicos de medicamentos (CPMP/ICH/286/95), según principios generales que gobiernan la evaluación biológica; la categorización según su naturaleza, duración del contacto con el paciente, y la selección apropiada de los tests para genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, interacción con la sangre, inmunotoxicidad, citotoxicidad, efectos locales tras el implante, residuos de la esterilización, irritación e hipersensibilidad, y toxicidad sistémica.
- 8) Taller de Ingeniería Médica. Actualmente esta unidad se encuentra asociada al vivero de empresas de la Universidad del País Vasco/E.H.U. Con la financiación de esta plataforma, se proyecta la incorporación y ubicación de este taller a la estructura estable dentro de la RED.
- 9) Farmacia-Almacén: Destinada a la adquisición, recepción, almacenamiento y dispensación interna de los medicamentos y fármacos para su evaluación. Así mismo posibilitará la recepción de todo tipo de material fungible, suturas y otros productos sanitarios.

❖ Coordinación de los diferentes centros de la RED:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Las tecnologías avanzadas requieren recursos específicos como equipo y personal especializado que puede no estar al alcance de todos los laboratorios. Así, es esencial para el Programa Científico el coordinar la labor de desarrollo y uso de estos modelos entre todos los laboratorios participantes de modo que se eviten redundancias o multiplicidad de trabajo y se empleen los recursos de una manera más eficiente. La investigación coordinada en los distintos Centros permitirá mantener una comunicación de resultados fluida, favoreciendo una mejor formación y movilidad del personal técnico e investigador que se realizará según esquemas descritos en el Plan Formativo de la RED.

❖ Utilidad y aplicabilidad al SNS:

A pesar del gran avance que se ha producido en el conocimiento de las enfermedades, todavía esta información ha tenido poco impacto en la forma en que estas enfermedades son tratadas. El acceso directo a esta información, y la disponibilidad de modelos animales preclínicos, es una necesidad para cualquier intento de mejorar los tratamientos, repercutiendo en la capacidad de mejora de los tratamientos y en la reducción económica que conlleva para el SNS.

Toda esta información y modelos experimentales abren vías para el diseño de nuevas terapias basadas en drogas que actúan específicamente sobre dianas validadas, mejorando su efectividad. La validación de estos ensayos requiere por una parte el conocimiento de su función *in vivo* en un contexto fisiológico, así como el desarrollo de modelos animales donde se recapitule la patología humana. Estos modelos permitirán el desarrollar ensayos preclínicos menos costosos, mejor controlados y con resultados más fiables para su aplicación en pacientes.

Esta nueva aproximación al tratamiento de las enfermedades con relevancia en el humano se está empezando a realizar de forma no coordinada en diferentes centros, los cuales, sin duda, se beneficiarían de una mayor comunicación y coordinación. Asimismo, la contribución de empresas farmacéuticas y tecnológicas a este programa potenciará la fase de desarrollo de

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

nuevos fármacos y dispositivos médicos, facilitando el trasvase de información del laboratorio hasta el paciente, y permitiendo que tenga un impacto real sobre su salud y calidad de vida.

En resumen, los modelos experimentales serán imprescindibles para el desarrollo adecuado de áreas esenciales en el avance de la pediatría y obstetricia:

- 1) Estudios mecanísticos, rutas moleculares y procesos etiopatogénicos involucrados en el desarrollo y progresión de las enfermedades.
- 2) Diseño, caracterización y evaluación de nuevas aproximaciones terapéuticas.
- 3) Validación, innovación y desarrollo de instrumentación en Biomédica.

Estas áreas repercuten de modo directo en el SNS desde diversos frentes tanto diagnóstico, como pronóstico, terapéutico y de innovación.

El desarrollo de esta Plataforma de modelos animales se atenderá a las recomendaciones de la *European Science Foundation*, a la Declaración de *Helsinki* y a las indicaciones emitidas por los Comités de Ética de Bienestar Animal de los centros implicados en el uso de animales de investigación.

8.2 Base de datos Perinatal EURONEOSTAT I y II, EURONEOSAFE y EURONEONET

WEB site: <http://www.euroneonet.org/euroNeoStat/index.html>



El grupo de investigación del Hospital de Cruces, Adolf Valls i Soler, Jefe de Clínico de la Unidad Neonatal, junto con el Dr. José Ignacio Pijoán Zubizarreta, Responsable de Epidemiología Clínica, coordinan el proyecto EURONEOSTAT, en el que se integrarán bajo su coordinación diversos centros sanitarios y redes regionales o estatales de información de 22 países Europeos, sobre la asistencia médica a los bebés prematuros. La Comisión Europea, a través de su Directorado de Salud Pública y Evaluación del Riesgo, financia el proyecto con el máximo otorgable en la convocatoria, 582.000 euros. Este monante supone el 60% del presupuesto total y el porcentaje restante, es aportado por las diferentes

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

instituciones participantes. En el País Vasco, el proyecto cuenta con el apoyo de Osakidetza y la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias / BIO Eusko Fundazioa (BIOEF).

El EURONEOSTAT es uno de los 18 proyectos finalmente seleccionados de entre los 242 presentados a DG Sanco. El equipo del Hospital de Cruces dirige el proyecto coordinando las actividades de los demás centros europeos. El liderazgo de un proyecto europeo es infrecuente entre los grupos de investigación dentro y fuera del ámbito sanitario. Así, aunque científicos de Osakidetza colaboran en 9 proyectos europeos, sólo EURONEOSTAT es liderado por la Sanidad Vasca.

El proyecto EURONEOSTAT constituye un sistema de información entre diferentes centros sanitarios, regiones y países de la Unión Europea, destinado a evaluar la calidad de los cuidados médicos otorgados a los bebés prematuros de muy bajo peso al nacimiento. A pesar de los numerosos avances tecnológicos, los bebés nacidos con menos de 1.500 g de peso, o antes de la 32ª semana de gestación, son considerados pacientes de alto riesgo por su elevada tasa de mortalidad o de secuelas posteriores (morbilidad). El proyecto permite aunar la experiencia de numerosos neonatólogos europeos para establecer y validar indicadores de la evolución clínica y pautas de actuación médica que mejoren los resultados de la atención sanitaria. El estado de salud resultante se seguirá estudiando, no sólo durante la estancia del paciente en el hospital, sino también a lo largo de sus dos primeros años de vida.

Por el momento, este tipo de datos se obtienen sólo en muy pocas regiones y países europeos, por lo que la Comisión Europea ha juzgado necesario financiar el proyecto que establecerá una red de recogida de datos, sistemática y estandarizada, sobre la morbilidad de los niños prematuros en Europa. La RED permitirá intercambiar la información en tiempo real, validarla y traducirla en modalidades de tratamiento y pautas médicas que aporten bienestar a los pacientes y mejoren su pronóstico y evolución futura.

Recientemente, DGSANCO ha financiado el proyecto EURONEOSTAT II, cuyos objetivos generales:

Los socios principales del proyecto residen en:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 1) Coordinadores: Adolf Valls-i-Soler y José Ignacio Pijoán, Hospital de Cruces, Unidad Neonatal, Bilbao, Spain
- 2) Henry L. Halliday: Prof. Paediatrics, Dept. Child Health, Institute Clinical Science, Belfast, N. Ireland, UK
- 3) Mikko N. Hallman: Dept. Paediatrics, Oulu University Hospital, Oulu, Finland
- 4) Helmut Hummler: Division of Neonatology, University Children's Hospital, Ulm, Germany
- 5) Olivier Claris: Neonatal Unit, Dept. Paediatrics, Lyon, France
- 6) Carlo Corchia, Marina Cuttini: Div. Neonatology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy
- 7) Stellan Hakk Anson: Dept. Paediatrics, University Hospital, Uppsala, Sweden
- 8) Tom Stiris: Dept. Neonatology, Ullevaal Univ. Hospital, 0407 Oslo, Norway
- 9) Virgilio Carnielli: Dept. Paediatrics, Children's Hospital, Ancona, Italy
- 10) Carmen-Rosa Pallás, Javier de la Cruz: Neonatal Unit, Dept. Paediatrics, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain
- 11) Michael Alan Weindling: University of Liverpool, Liverpool, UK
- 12) Djiem Liem, Raboud Universiteit Nijmegen, Stichting Katholieke Universiteit, Nijmegen, The Netherlands

Los socios colaboradores del proyecto son:

- 1) Teresa Tomé, Deputy Secretary, Neonatal Branch of the Portuguese Paediatrics Society
- 2) Marietta Xanthou, B'NICU, Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece
- 3) Giorgia Niktari, Attikon University Hospital, Athens, Greece
- 4) Janusz Gadzinowski, Gynecological and Obstetric Clinical Hospital, Poznan, Poland
- 5) Miklós Szabó, National Institute of Child Health, Budapest, Hungary
- 6) Richard Plavka, General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic
- 7) Berndt Urlesberger, Klinische Abteilung für Neonatologie, Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Graz, Austria

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 8) Rahmi Örs, Meram Medical Faculty, Selcuk Univ., Div. Neonatology, Konya, Turkey
- 9) Hans U Butcher, Clinic for Neonatology, University Hospital, Zurich, Switzerland
- 10) Bart Van Overmeire, Dept. Neonatology, Antwerp University Hospital, Ambers, Belgium
- 11) Leonid Pankratov, Childrens Hospital N°1, Saint Petersburg, Russia
- 12) Maria Athanasiadou, Cyprus Statistical Service, Nicosia, Cyprus
- 13) Liis Toome, Tallin Children´s Hospital, Tallin, Estonia
- 14) Daniel Lubin, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
- 15) Darina Chovancová, University Hospital Martin, Martin, Slovakia

Las iniciativas EuroNeoNet y EuroNeoSafe también están integradas en este sistema.

EuroNeoNet



En 2002 se creó EuroNeoNet (*European Neonatal Network*), como un sistema de información sobre los RNMBP, afiliado a la Sociedad Europea de Neonatología/Sociedad Europea de Investigaciones Pediátricas (ESN/ESPR; www.espr.info). Su misión es intentar que cada RNMBP asistido en Europa reciba los mejores cuidados neonatales posibles, con independencia del lugar de nacimiento. Para lograr esta misión, EuroNeoNet se sustenta en cuatro iniciativas a modo de patas de la plataforma virtual:

- 1) Comparación estandarizada de resultados perinatales y del seguimiento de cada participante con el resto (auditoria externa), sin que en ningún caso se incluyan datos de identificación individual o institucional.
- 2) Promoción de la seguridad de los pacientes asistidos.
- 3) Formación continuada virtual de los profesionales (e-learning).
- 4) Realización de ensayos clínicos independientes, no promocionados por la industria farmacéutica.

Para vencer las dificultades operativas en la implementación de los sistemas de información, son fundamentales las nuevas tecnologías de la comunicación e información por Internet, que nos permiten:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 1) La introducción y envío directo de datos por correo electrónico o directamente a la web, salvaguardando todos los requisitos exigibles de confidencialidad y seguridad de los datos.
- 2) La extracción autónoma y automatizada de datos para el control de calidad.
- 3) Una más rápida y eficiente difusión de mejora de la calidad asistencial.

Con todo ello, se pretende crear una cultura de mejora continua de la calidad asistencial, a través del trabajo en red de los profesionales implicados, que promueva la seguridad de los pacientes asistidos en las UCIN, la asistencia centrada en la familia y en los cuidados del desarrollo y que favorezca la difusión de las estrategias profilácticas y terapéuticas basadas en la mejor evidencia científica disponible.

EuroNeoSafe



EuroNeoStat incluye también una iniciativa para promover la seguridad de los RNMBP asistidos en las UCIN, conocida como EuroNeoSafe. Esta iniciativa pretende difundir una cultura en la que prime la seguridad de estos pequeños pacientes, para minimizar los errores de medicación o de otro tipo, que son causa frecuente de morbilidad neonatal. Para

ello, además de difundir información en este sentido, está previsto crear un sistema de comunicación voluntaria de incidentes o "casi incidentes" adversos, no para buscar responsabilidades, dado que errar es humano, sino para analizar y aclarar sus causas y proponer mecanismos correctores que disminuyan la frecuencia y las consecuencias de este tipo de errores.

En resumen, para abordar con éxito iniciativas dirigidas a mejorar los resultados del proceso de cuidados perinatales de los recién nacidos más inmaduros y vulnerables, se hace imprescindible el trabajo colaborativo en red, una actitud de crítica constructiva y un análisis minucioso comparativo de los resultados e incidencias del proceso asistencial.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

8.3 BASES DE DATOS DISPONIBLES POR LOS ACUERDOS CON LA SEM Y LA SECCION DE MEDICINA PERINATAL DE LA SEGO

8.3.1. Base de datos Perinatal SEN-1500

WEB site: http://www.se-neonatal.es/default_principal.asp?idx=&idioma=2

La tasa de prematuridad se ha duplicado en los últimos diez años y es significativo el aumento de los bebés de menos de 1.500 g, que en 1993 era del 1% del total de nacimientos, y hoy se acerca al 1,5%. Al mismo tiempo, los avances que reciben han logrado reducir considerablemente la mortalidad (19,4% en 2002 y 15,2% en 2005). En 2005 nacieron en España 465.616 niños, y el índice de fecundidad se situó en 1,34%, el más alto desde 1993. En el mismo año los prematuros superaron la cifra de 35.000, y más de 6.000 pesaban menos de 1.500 g. El incremento de estos nacimientos de alto riesgo se debe fundamentalmente al aumento de embarazos múltiples, como consecuencia de determinados hábitos de control de natalidad y técnicas de reproducción asistida. También contribuye el ambiente de estrés en la mujer trabajadora y gestante, así como otras circunstancias como la edad, cada vez más tardía, en que tienen el primer hijo (en torno a los 30 años).

La prematuridad constituye un problema de salud importante, tanto por la tasa de morbilidad como por el coste que conlleva su atención. En especial, **los bebés de menos de 1.500 g, ya que estos consumen el 65 % de los recursos destinados a la asistencia perinatal y provocan el 31 % de las estancias hospitalarias.** En la base de datos SEN-1500 la mortalidad entre los bebés de peso por debajo de 1.000 g se sitúa en el 27%, mientras que en la base de datos más importante a nivel occidental, la *Vermont Oxford Network*, se cifra entorno al 20%. **Por lo tanto, España debe hacer todavía un esfuerzo en la mejora asistencial.** La inmadurez del aparato respiratorio y del digestivo, y la hemorragia cerebral son problemas que afrontan los bebés más prematuros en sus primeras horas de vida, ocupando a veces hasta más de 90 días las UCIN. Esta prolongada permanencia junto con sus bajas defensas, les hace más proclives a las infecciones nosocomiales que afectan a un 40% de esta población.

❖ **Objetivos:**

Esta base de datos se compone de tres partes:

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Estudio prospectivo de morbilidad y mortalidad.
- Factores socioeconómicos.
- Desarrollo neuropsicológico a los dos años.

Sus objetivos generales son:

- 1) Conocer la calidad de la asistencia neonatal en los RNMBP.
- 2) Contrastar los factores socioeconómicos en el grupo más vulnerable de la población neonatal.
- 3) Determinar el desarrollo neurológico a las edad de dos años.
- 4) Promover la investigación epidemiológica perinatal.
- 5) Facilitar e impulsar la realización de ensayos clínicos prospectivos multicéntricos.
- 6) Ayudar a las Unidades Neonatales a identificar problemas para mejorar su práctica asistencial.

Tabla 10: Hospitales de la SEN-1500 por Autonomías. En fondo gris, se indican los grupos de investigación (G.I.) y clínico asistenciales (G.C.A.) que participan en la RED SAMID

PAIS VASCO - EUSKADI	
1. H. Txagorritxu (Vitoria)	M. Martínez Ayucar (E. Gonzalez Molina G.C.A.)
2. H. de Basurto (Bilbao)	G. Saitua Iturriaga
3. H. de Cruces (Barakaldo)	C. de Castro Laiz
4. H. Donostia (San Sebastián)	L. Paisán Grisolia (G.C.A.)
ANDALUCIA	
5. H. de Jerez (Cádiz)	J. Ortiz Tardío
6. H. Infanta Margarita (Cabra)	J.M. Barcía Ruiz
7. H.U. Reina Sofía (Córdoba)	J.M. Guzmán Cabañas (G.C.A.)
8. H.U. de San Cecilio(Granada)	E. Narbona
9. H. Virgen de las Nieves (Granada)	L. Moltó Ripio
10. H. Carlos Haya (Málaga)	M. García del Río (G.C.A.)
11. H.U.I. Virgen del Rocío (Sevilla)	C. Macías Díaz
ARAGÓN	
12. H.C.U. de Zaragoza (Zaragoza)	P. Ventura Faci (L.A. Moreno Aznar, G.I.)
13. H. Miguel Servet (Zaragoza)	J.J. Beltrán Crouset
ASTURIAS	
14. H. Central de Asturias (Oviedo)	J.L. López Sastre (G.I.)
15. H. de Cabueñes (Gijón)	A. Rodríguez Fernández (G.C.A.)
CANARIAS	
16. H.U. de Canarias (Tenerife)	P.A. Fuster Jorge
CANTABRIA	
17. H. Cantabria (Santander)	J. Gómez-Ullate Vergara (G.C.A.)

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

CASTILLA-LA MANCHA	
18. Complejo Hosp (Albacete)	A. Martínez Gutiérrez (G.C.A.)
19. H.G.U. de Alicante (Alicante)	M.A. Feret Siguile
20. H.U. San Juan (Alicante)	J. Pastor Pedro
21. H. Virgen de la Luz (Cuenca)	E. Cueto Calvo
22. H. Virgen de la Salud (Toledo)	A. de Ureta Huertas
CASTILLA-LEÓN	
23. H. General Yagüe (Burgos)	B. Alonso Álvarez
24. H. del Bierzo (Ponferrada)	M.T. González Martínez
25. H. de Leon (León)	E. Álvaro Iglesias
26. H.U. Salamanca (Salamanca)	P. García González
27. H. G. de Segovia (Segovia)	A. Urbón Artero
28. H.U. de Valladolid (Valladolid)	J.L. Fernández Calvo
29. H.U. Río Hortega (Valladolid)	C. González Armengod
CATALUÑA	
30. Corporacio Parc Taulí	J. Badia/ C. Figaró
31. H. Clínic (Barcelona)	J. Figueras Aloy (X. Carbonell, G.I.)
32. H. Creu i Sant Pau (Barcelona)	G. Ginovart
33. H. German Trias i Pujol (Badalona)	A. Natal Pujol
34. H. Sant Joan de Deu (Barcelona)	M. Iriondo Sanz
35. H. Vall Hebron (Barcelona)	A. Fina Martí / J. Perapoch (L. Cabero, G.I.)
36. Institut Dexeus	R. Porta
37. SCIAS-Hosp (Barcelona)	X. Sagrera Felip
38. H. Juan XXIII (Tarragona)	J.M. Carretero Bellón
EXTREMADURA	
39. H. San Pedro Alcántara (Cáceres)	M.J. López Cuesta (V. Carretero, G.C.A.)
GALICIA	
40. Comp. H. A. Marcide (El Ferrol)	J.L. González
41. H.C.U. de Santiago (Santiago)	J.M. Fraga
42. H. Juan Canalejo (A Coruña)	J.L. Fernández Trisac
43. H. Xeral de Vigo (Vigo)	S. Ocampo Cardalda
MADRID	
44. H. Clínico San Carlos (Madrid)	E. Mariscal Ramos
45. H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid)	A. Rodríguez Herreras
46. H. de Getafe (Getafe)	M. Muro
47. H. La Paz (Madrid)	J. Pérez Rodríguez
48. H. Montepíncipe	M. García San Miguel
49. H. Severo Ochoa	M.J. Santos Muñoz
50. F.H. de Alcorcón (Alcorcón)	A. Martín Ancel
LA RIOJA	
51. H. San Millán San Pedro (Logroño)	F. Cucalón Manzanos
VALENCIA	
52. H.G. de Castellón (Castellón)	R. Aguilera Olmos (R. Tosca Segura, G.C.A.)
53. H.U. La Fe (Valencia)	F. Morcillo (M. Vento Torres, G.I.)

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

8.3.2. Base de datos Perinatal – Sección Medicina Perinatal de la SEGO

Responsable: Nieves Luisa González González, Grupo de Investigación de Eduardo Doménech Martínez, Hospital Universitario de Canarias (CANARIAS)

WEB site: <http://www.sego.es>

DOCUMENTO SEGO

N.L. González-González^a
V. Medina^a
A. Jiménez^a
J. Gómez Arias^b
A. Ruano^b
A. Perales^c
J.M. Pérez-Mendaña^d
J.C. Melchor^e

Base de datos perinatales nacionales 2004

National perinatal database 2004

Sección Española de Medicina Perinatal (SEMEPE). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología y Hospital Universitario de Canarias. Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina de La Laguna. Tenerife. España.

^bAndalucía. ^cValencia. ^dGalicia. ^ePaís Vasco.

Correspondencia:

Dra. N.L. González González.
Avda. de la Universidad, 27. 38208 La Laguna. Tenerife. España.
Correo electrónico: ngonzalezg@sego.es

En el año 1998 la Sección Española de Medicina Perinatal realizó una primera tentativa para obtener una base de datos perinatal nacional. El número de casos incluidos fue de 85.309 partos, correspondientes a un total de 36 centros pertenecientes a la red sanitaria pública o a hospitales concertados.

Con la experiencia acumulada en ese primer intento, se revisaron las variables que cabía considerar y se elaboró, de forma coordinada con la Sección Española de Medicina Perinatal, un nuevo cuestionario para recoger los parámetros correspondientes al año 2000. Los resultados obtenidos fueron publicados en el año 2002, ascendiendo en esta ocasión el número de casos controlados a 170.080 partos, registrados en 76 hospitales con asistencia

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

pública. Utilizando la misma base de datos, con mínimas modificaciones, se realizó una tercera encuesta para obtener los resultados perinatales en España durante el año 2002; contestaron 58 centros, ascendiendo el número de partos registrados a 151.267.

El objetivo es elaborar una base de datos perinatales con los resultados obtenidos en la asistencia obstétrica en los hospitales públicos españoles.

Con el fin de conseguir incrementar el número de centros participantes, en el año 2004, la Sección Española de Medicina Perinatal no sólo solicitó su colaboración, sistemáticamente a todos los jefes de servicio de obstétrica incluidos en la Base de Datos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, sino que nombró un coordinador para la recogida de éstos en distintas comunidades autónomas. Se ha obtenido respuesta de 57 centros que han aportado información de los resultados perinatales correspondientes a 167.505 partos con 174.698 recién nacidos.

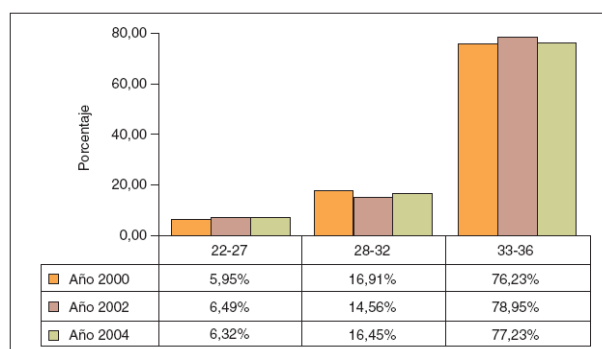
PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Tabla 11. Centros participantes en la elaboración de la Base de Datos Perinatales 2004 de la Sección Española de Medicina Perinatal de la SEGO

<i>Comunidad</i>	<i>Hospital</i>	<i>Médico</i>
Andalucía	Complejo Hospitalario de Jaén	Dr. Gómez-Arias
Andalucía	Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla	Dr. Bedoya
Andalucía	Hospital Inmaculada. Almería	Dr. Longino Aceituno
Andalucía	Hospital Universitario Valme, Sevilla	Dra. Ostos
Andalucía	Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada	Dr. Puertas
Andalucía	Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba	Dr. Cordón Scharfhausen
Andalucía	Hospital Infanta Margarita. Cabra, Córdoba	Dra. Ortiz Minuesa
Andalucía	Hospital Valle de los Pedroches. Córdoba	
Andalucía	Hospital Universitario Maternoinfantil de Málaga	Dr. Larracochea
Andalucía	Hospital de la Línea, Cádiz	Dr. Domínguez Ramos
Andalucía	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla	
Andalucía	Hospital Universitario San Cecilio. Granada	Dra. Padilla
Andalucía	Hospital Santa Ana de Motril, Granada	Dr. Jiménez de la Osa
Andalucía	Hospital de Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén	Dr. Jiménez Peralta
Andalucía	Hospital Torrecárdenas. Almería	Dr. Fiol Ruiz
Andalucía	Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva	Dr. Ruano García
Andalucía	Hospital Riotinto. Huelva	Dr. Albusac
Baleares	Hospital Verge del Toro, Mahón	
Baleares	Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca	Dr. Uzandizaga
Canarias	Hospital Universitario Maternoinfantil Las Palmas	Dres. Ramírez y García-Hernández
Canarias	Hospital Universitario de Canarias. Tenerife	Dras. Medina y González-González
Canarias	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria	Dr. Casañas
Castilla y León	Hospital General Segovia	Dr. Santamaría
Castilla y León	Complejo Hospitalario de Burgos	Dr. Alonso
Castilla y León	Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila	Dr. Martín de Lastra
Castilla y León	Hospital Virgen de la Concha. Zamora	Dr. Castaño-Almendral
Cataluña	Hospital Universitario San Joan de Deu	Dr. Lailla
Cataluña	Hospital General de Vic	Dr. E. Cayuel
Cataluña	Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta	Dr. Sabriá
Cataluña	Hospital de Sabadell	
Cataluña	Hospital Universitario Vall D'Hebron	Dr. Cabero, Dra Salvadores
Cataluña	Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau	Dr. Calaf
Cataluña	Instituto Universitario Dexeus	Dr. Mallafre
Cataluña	Hospital Universitario Clínic. Barcelona	Dres. Cararach y Bellart
Cataluña	Hospital Universitario Sant Joan de Reus	Dr. Cavallé
Extremadura	Hospital Virgen Puerto Plasencia	
La Rioja	Hospital San Millán	
Galicia	Hospital Arquitecto Marcide (Ferrol)	Dr. M.P. Mendaña
Madrid	Hospital Universitario de Getafe	
Madrid	Hospital Universitario Príncipe de Asturias	
Madrid	Hospital Universitario La Paz	Dr. González González
Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón	Dr. Roldán
Madrid	Hospital Universitario Clínico de San Carlos.	Dr. Vidart
Madrid	Hospital de Fuenlabrada	Dra. Miranda
Murcia	Hospital Comercial de Noreste de Murcia	
Murcia	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	Dres. Abad y Parrilla
Navarra	Hospital Virgen del Camino	Dr. Ezcurdia
País Vasco	Hospital Universitario de Basurto	Dr. Martínez-Valverde
País Vasco	Hospital Universitario de Donostia	Dr. Larraiz
País Vasco	Hospital Universitario de Cruces	Dr. Melchor
Santander	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Dr. De Miguel
Valencia	Hospital Marina Alta (Denia)	Dr. Rius
Valencia	Hospital La Plana de Villa Real	Dr. Fillol
Valencia	Hospital General de Castelló	Dr. Calpe
Valencia	Hospital Universitario Alicante y CE Babel	Dr. M. Escoriza
Valencia	Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva	Dra. Rubio
Valencia	Hospital Universitario La Fe	Dr. Perales
Valencia	Hospital de Villajoyosa	Dra. Díaz-Caneja

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Resultados de Base de Datos Perinatal Nacional 2004. Edad gestacional de los partos pretérmino.



La edad media de las gestantes y la frecuencia de partos múltiples registrados en la Base de Datos Perinatales de la Sección Española de Medicina Perinatal han aumentado de forma significativa y progresiva durante los años 2000, 2002 y 2004. La tasa de cesáreas registrada en dichos años ha experimentado un incremento progresivo. La frecuencia de recién nacidos de bajo peso ha sufrido un incremento significativo y progresivo desde el año 2002 hasta 2004.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

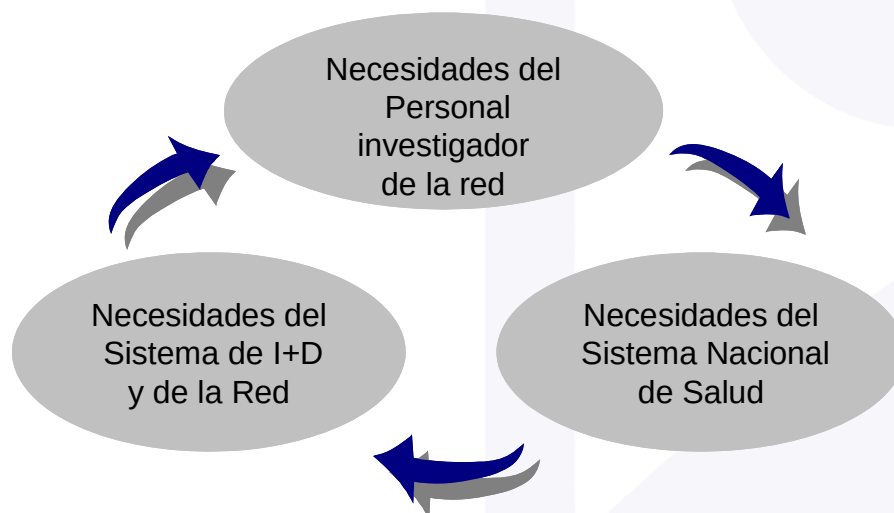
9. PLAN DE FORMACIÓN

La interacción entre los científicos clínicos y los científicos básicos constituye la base de la investigación traslacional que caracteriza al proyecto científico de la RED. Pero para que esa interacción sea real y efectiva es preciso que entre los clínicos y los básicos exista una "comunidad cultural científica" que sólo puede adquirirse a través de un plan de formación.

9.1. Análisis de Necesidades Formativas

Uno de los pilares fundamentales en la planificación de este programa de Formación es el Análisis de Necesidades Formativas.

Es necesario un análisis de necesidades formativas que justifique el programa, y para ello se tienen en cuenta las necesidades sobre tres ejes:



El estudio de estas tres coordenadas nos dará una visión adecuada de las necesidades formativas que debe contemplar el programa de Formación.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- 1) Necesidades del personal investigador de la RED. Los investigadores de la RED deben interesarse en mantener y elevar la calidad de la investigación que realizan y su competencia como recurso de la RED y del Sistema de I+D+I. Las necesidades estarán relacionadas con las líneas de investigación que lleven a cabo, la aplicación de nuevas técnicas y tecnologías, y el carácter traslacional de las mismas. En definitiva, las áreas y líneas del proyecto científico deben tenerse en cuenta. Muchas de estas necesidades podrán cubrirse a través del programa de movilidad con estancias concretas en centros de la RED o fuera de ella. Las necesidades de los investigadores se conocerán a través de encuestas de opinión y de programas de garantía de calidad. Con el fin de detectar estas necesidades se procederá a la creación de encuestas activas entre los investigadores. Estas encuestas se realizarán anualmente de manera que se posibilite la actualización permanente del Plan de Formación. Los programas y actividades que se lleven a cabo estarán muy relacionadas con los programas de tercer ciclo y el programa de formación continua.
- 2) Necesidades del Sistema Nacional de Salud. La investigación en Salud Materno Infantil es un elemento necesario para el éxito de cualquier estrategia que se proponga mejorar la salud de los ciudadanos a través de los programas correspondientes. La integración de la investigación en Salud Materno Infantil con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud en el ámbito de este grupo de enfermedades y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como un cuidado más ético y eficiente de los pacientes. No es posible desarrollar investigación de calidad sin una práctica médica de calidad y viceversa, dotadas ambas de las mayores garantías éticas y técnicas.
- 3) Necesidades del Sistema de I+D+I y de la propia RED. El Sistema Español de Ciencia y Tecnología tiene como marco de desarrollo de sus actividades el Plan Nacional de I+D+I. Este a su vez consta de un programa transversal de potenciación de recursos humanos, entre cuyos objetivos se encuentran el garantizar, con los niveles adecuados de calidad y transparencia, la formación en investigación de los jóvenes por el procedimiento de permitir su dedicación exclusiva a las actividades formativas en investigación, especialmente en las áreas definidas como prioritarias del Plan Nacional

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

de I+D+I, mediante la realización de doctorados universitarios, así como apoyar los procesos de movilidad tanto geográfica como interinstitucional, entre el sector público y el sector privado de los investigadores y jóvenes en procesos de formación, como mejor garantía de la difusión y distribución del conocimiento, así como de la transferencia de tecnología.

Ante estas necesidades y en este ámbito se encuadran los programas vinculados a tercer ciclo y el programa de formación continua a través de la movilidad de los investigadores.

Por otro lado se deben definir las necesidades de formación de la RED desde el ámbito coordinador y de estructura estable de investigación, con el objeto de cumplir con la misión definida y los objetivos de la misma. El uso de las plataformas tecnológicas, la gestión científica de la RED y de los grupos, la investigación traslacional y la formación en investigación de los jóvenes y médicos científicos y de los propios grupos clínicos asistenciales son necesidades identificadas.

9.2. Objetivo del Plan

Una vez identificadas las necesidades se define el objetivo general del Plan de Formación de la RED, en los siguientes términos: *«Incrementar las capacidades de la RED mediante la mejora de la competencia profesional de los investigadores, como factor de cambio, transformando las actitudes, conocimientos y habilidades a las necesidades que se deriven de la puesta en marcha y evolución de la red»*.

Dicho plan tiene los siguientes objetivos complementarios: 1º) Posibilitar que los clínicos adquieran las bases teórico-prácticas necesarias para realizar una investigación científica que desde los problemas clínicos se proyecte, necesariamente, a los fundamentos biológicos, y 2º) facilitar que los investigadores básicos puedan desarrollar un quehacer orientado a su aplicación al ámbito de la medicina clínica que comporte, obligadamente, resultados transferibles al sistema sanitario.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

9.3. Análisis de la Demanda Social: Académica, Investigadora y Profesional

La medicina perinatal e infantil constituye uno de los sectores con mayor impacto socio-económico en nuestro entorno. Es obvio que la sociedad demanda cada vez mas una mayor calidad de vida para sus hijos y sus madres, la cual a su vez depende en gran parte de un buen desarrollo de este campo. En los últimos 30 años han tenido lugar dos cambios fundamentales: por una parte, un aumento considerable de la preocupación de los ciudadanos por la Salud Materno-Infantil y, por otra, la aportación de la obstetricia, la pediatría y la nutrición para resolver los graves problemas de salud de la sociedad occidental.

En los últimos años, los grandes avances en las áreas de conocimiento implicadas en este ámbito, han permitido profundizar en el conocimiento del funcionamiento y las alteraciones materno-fetales y de la infancia. Sin embargo, la medicina se enfrenta actualmente a nuevos retos, tales como el incremento de enfermedades crónicas relacionadas con trastornos acontecidos en el periodo perinatal e infantil a los que esta disciplina tendrá que dar respuesta en los próximos años. Además, en el ámbito europeo existe una Sociedad de Medicina Perinatal que realiza un Congreso cada dos años, en la que participan especialistas de toda Europa y existe una demanda de este tipo de programas.

Como consecuencia de todo ello ha surgido un potente sector biomédico que requiere, y seguirá requiriendo en el próximo futuro, de profesionales con una formación muy especializada. La investigación se constituye de esta forma, en un instrumento para la mejora continua de la salud de la población. Tanto las Universidades participantes como los centros hospitalarios asociados disponen de profesores e investigadores de calidad contrastada capaces de jugar un papel activo en este avance, así como en la formación de nuevos investigadores de calidad en este campo.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

9.4. Análisis del Potencial de la RED para Responder a la Demanda

Este Programa tiene como antecedentes directos los programas de doctorado universitarios que hasta ahora han constituido la oferta de tercer ciclo que ha permitido el acceso al título de Doctor a los licenciados por las facultades de medicina. Una extrapolación de las cifras anteriores nos llevaría a estimar una demanda no menor de unos 50-100 candidatos por curso, dirigiendolo hacia:

- Personal adscrito a los grupos pertenecientes a la RED
- Personal de los diversos centros hospitalarios del Sistema Nacional de Salud integrados en la RED, interesado en formarse en técnicas y métodos de investigación en Salud Materno-Infantil. Este colectivo engloba tanto residentes como personal de plantilla con interés (pero sin formación) en investigación. Con ello se contribuye a otro de los objetivos estratégicos de la convocatoria, que es el de consolidar a los hospitales del sistema como auténticos centros de investigación y, por consiguiente, mejorar la calidad asistencial que prestan.

9.5. Análisis del Potencial de Captación de otros Entornos

Existe un número notable de residentes de Obstetricia-Ginecología y Pediatría en los hospitales integrantes de la RED, así como de investigadores que serían los potenciales alumnos de programas de doctorado. No obstante, se considera que este Programa de Formación puede convertirse en foco de atracción para estudiantes procedentes de entornos ajenos a la RED.

En lo que se refiere a convenios de colaboración con otras universidades e instituciones ajenas inicialmente al Programa, existe un convenio vigente entre la Universidad de La Laguna y la Universidad de Barcelona para colaborar en el desarrollo de proyectos de investigación y actividades docentes de postgrado en áreas biomédicas. Está previsto que el Programa pueda acordar otros convenios similares con instituciones públicas relacionadas, así como con empresas de los sectores farmacéutico y biomédico.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

9.6. Ficha Resumen del Programa de Formación y Comisión Promotora

CENTRO PROMOTOR Y COORDINADOR DEL PROGRAMA DE FORMACIÓN

La puesta en marcha de este Programa corresponde a una iniciativa específica de la RED SAMID con el objetivo de organizar una docencia de calidad en áreas y disciplinas propias de las Ciencias de la Salud, susceptible de cumplir los objetivos formativos adecuados en este nivel para diferentes titulaciones científica y equiparable a programas similares del entorno nacional y europeo. En este sentido es previsible y deseable que varias Universidades españolas, y en el futuro europeas, en las que se imparte esta titulación, figuren como promotoras y formen parte del Consejo Académico correspondiente (La Laguna, Autónoma de Madrid, Autónoma de Barcelona, Central de Barcelona, Granada, Oviedo, País Vasco, Valencia y Zaragoza). En lo referente a la gestión administrativa del Programa, debido a su complejidad (participación de profesores e investigadores procedentes de diversas Universidades y Centro hospitalarios), transversalidad (implicación de diversas áreas de conocimiento) y heterogeneidad del alumnado (procedencia de diversas titulaciones y Universidades) se estudiará la fórmula más adecuada para garantizar una gestión óptima.

CAMPO CIENTÍFICO DEL PROGRAMA

Ciencias de la Salud

DENOMINACIÓN DEL PROGRAMA

Programa de Posgrado en Salud Materno-Infantil, Especialidades en: Nutrición materna, neonatal e infantil; Patología infantil crónica del periodo perinatal; Infecciones perinatales e infantiles.

COORDINADOR ACADÉMICO

Eduardo Doménech Martínez, Universidad de la Laguna

PARTICIPANTES (UNIVERSIDADES, CENTROS, DPTOS., INSTITUTOS, ETC.)

Los profesores participantes pertenecen a las Universidades de La Laguna, Autónoma de Madrid, Autónoma de Barcelona, Central de Barcelona, Granada, Oviedo, País Vasco, Valencia y Zaragoza. Podrán colaborar profesores e investigadores de otras instituciones a través de los correspondientes convenios, o como conferenciantes invitados. Es previsible la participación de docentes e investigadores de los centros, departamentos, hospitales universitarios e institutos universitarios que integran la RED SAMID: Centros (Facultades de Medicina y Enfermería, Medicina y Odonatología, etc...), Departamentos (Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Biología Celular e Histología, Farmacología, Genética, etc...), Institutos Universitarios, Hospitales Univ., etc

MIEMBROS DE LA COMISIÓN PROMOTORA EN EL DISEÑO

Eduardo Doménech Martínez (Coordinador del Programa)
José Quero Jiménez (Coordinador en Salud Materno-Infantil o Medicina Perinatal)
Adolfo Valls i Soler (Cordinador de Patología crónica infantil del periodo perinatal)
José B. López Sastre (Coordinador de Infecciones Perinatales)

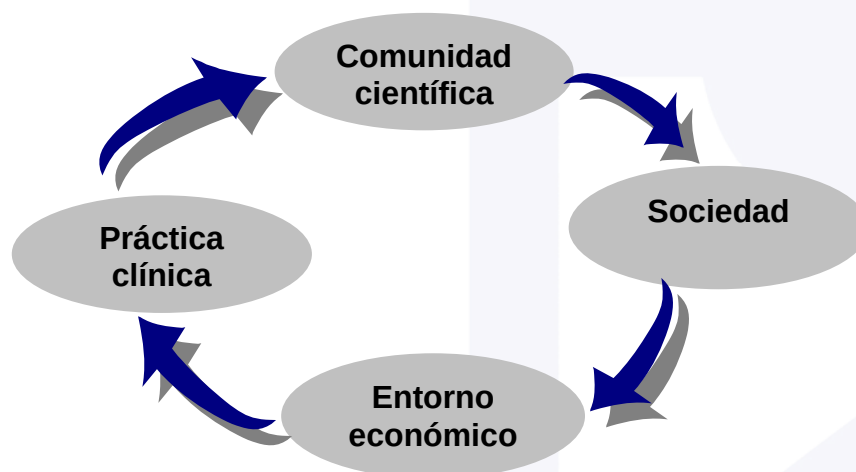
PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

10. PLAN DE DIFUSIÓN Y TRANSFERENCIA DE LOS RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

10.1. Plan de Transferencia de Resultados de Investigación

El Plan de Transferencia de Resultados de Investigación tiene como objetivo la difusión de los resultados de la actividad investigadora entre la comunidad científica nacional e internacional, a la sociedad, a la práctica clínica y al tejido empresarial, como fuente de mejora de la salud de los ciudadanos y de riqueza económica.

Como consecuencia se producirá un aprovechamiento por parte de estos ámbitos de las capacidades de I+D y los resultados de la actividad investigadora de la RED.



10.2. Difusión de la Ciencia entre la Comunidad Científica

- Organización de Actos Científicos de la RED en los Congresos de la Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Obstetricia, Publicaciones científicas (preferentemente en revistas de primer cuartil).
- Comunicación institucional en las universidades participantes.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Fomentar la participación y la presentación de propuestas por parte de los investigadores a los distintos programas nacionales y autonómicos.
- En el área de programas europeos, promover y fomentar la participación de los investigadores en los distintos programas de investigación y desarrollo tecnológico de ámbito europeo.
- Creación de una Web/Intranet de la RED

10.3. Difusión de la Ciencia a la Sociedad

A través de la promoción del diálogo Ciencia-Sociedad-Salud, habilitando canales de comunicación adecuados:

- Organización de eventos en la Semana de la Ciencia (conferencias, mesas redondas, talleres, etc.) organizado por la Fundación Española de Ciencia y Tecnología.
- Información, comunicación y divulgación científicas a través de diversos Medios de Comunicación nacionales e internacionales.
- Día de la Salud Materno Infantil.

10.4. Difusión de la Ciencia al Mundo Económico

- Utilización de las OTRIs (Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación) establecidas, a nivel de oficina de coordinación, como interlocutoras de la Universidad que ayuden a encauzar sus relaciones con la empresa y otros agentes socioeconómicos, difundiendo el catálogo de conocimientos y capacidades disponibles.
- Gestión y mediación de los contactos con empresas u otras entidades para la cooperación tecnológica con el fin de dinamizar las relaciones entre el mundo científico universitario y el de la empresa.
- Gestión y tramitación de las patentes de los investigadores, herramienta muy útil para su explotación comercial y transferencia al sector empresarial. Facilitar a las empresas la explotación comercial de las patentes a través de la venta o el alquiler, de forma que se puedan rentabilizar los gastos de I+D y se añada valor económico a las empresas.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Fomentar la creación de empresas por parte de los miembros de la RED, a través de las investigaciones desarrolladas, dando como resultado empresas innovadoras y de valor añadido, *spin-off*.
- Representación institucional de la RED SAMID en foros Universidad-Empresas-Parques científico tecnológicos, en el ámbito de la I+D.

10.5. Difusión de la Ciencia a la Práctica Clínica

- Elaboración de guías y protocolos para la práctica clínica.
- Organización de reuniones con las comisiones clínicas de los hospitales.
- Participación en la elaboración de los programas de atención integral de patologías autonómicas o estatales, en el ámbito de actuación de la RED.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

11. PLAN DE MOVILIDAD

Entre los objetivos de la RED no sólo figuran la realización de trabajos científicos aprovechando los vínculos de la propia RED, sino valores añadidos como son la difusión de técnicas y la formación de investigadores.

El objetivo del Plan de Movilidad de los investigadores de la RED será aumentar la competencia investigadora de los mismos a través de estancias en centros de la RED o internacionales. El Programa de Movilidad de los investigadores de la RED se vincula al Programa de Formación, proponiéndose dos tipos de acciones destinadas a este fin:

- **Estancias de formación investigadora.** Dirigido al personal adscrito a los grupos pertenecientes a la RED. Consistiría en la estancia en un centro de investigación perteneciente a la RED para el entrenamiento en diferentes técnicas y el aprendizaje de determinados procedimientos mediante formación práctica.
- **Potenciación del intercambio de conocimientos y formación continuada.** Las estancias serán financiadas por la RED y tendrán una duración mínima de 1 mes y máxima de 1 año.
 - Cursos de formación-docencia.
 - Jornadas Científicas de la RED: En el contexto del Plan de Formación en investigación, estas jornadas pueden ser de gran interés por la posibilidad de poder presenciar discusiones científicas de alto nivel entre investigadores consolidados y presentar los resultados de su trabajo entre una audiencia con capacidad de crítica y docencia (muchos de los investigadores de los diversos grupos son profesores en sus respectivas universidades).
 - Sesiones conjuntas de la RED por videoconferencia: Organización de sesiones científicas multicéntricas mediante videoconferencia, con objeto de favorecer la comunicación entre los diferentes grupos y centros que componen la RED. Se presentarán los resultados de los diferentes

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

proyectos de investigación. El objetivo de estas sesiones es doble: 1) favorecer el intercambio de información científica entre los diferentes grupos de investigadores; y, 2) contribuir al proceso de formación en investigación de personal contratado por la RED. Este último aspecto puede ser de gran valor estratégico en su Plan de Formación en Investigación.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

12. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS. CUADRO DE MANDOS

Se utilizará el documento "Evaluación de las redes temáticas de investigación cooperativa" del subprograma RETICS, redactado por el ISCIII (Ministerio de Ciencia e Innovación).

En dicho documento cabe destacar dos apartados diferenciados:

- A. Valoración de cada grupo.
- B. Valoración de la red.

Vease ANEXO 2.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

13. BIBLIOGRAFIA

Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, Vekemans M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:459-461

Andollo N, Boyano MD, Andrade R, Zalduendo MM, Eguizabal C, Asumendi A, Arlucea J, Arechaga J. Structural and functional preservation of specific sequences of DNA and mRNA in apoptotic bodies from ES cells. *Apoptosis* 2005; 10:417-428

Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B et al. Breast-feeding and childhood obesity - a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1247-1256

Avey RE, Daniels SR, Lauer RM et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107:1562-1566

Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Brit Med J* 1995; 311:171-174

Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:1235-1239

Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owen JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341:938-941

Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; i:1077-1081

Barker DJP. Fetal origins of cardiovascular and lung disease. 1st ed, 2001 New York: Marcel Dekker

Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd ed, 1998. Edinburgh: Churchill Livingstone

Bateson P et al. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004; 430:419-421

Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA. Atherosclerosis: a nutritional disease of childhood. *Am J Cardiol* 1998; 82:22-29T

Bronzino JD. Medical Devices and Systems. The Biomedical Engineering Handbook. Boca Raton: CRC Press, 3rd ed., 2006, 1376 pp.

Calabrese EJ. Principles of Animal Extrapolation. Chelsea: Lewis Pub., 1991. 603 pp.

Callejo J, Cano A, Medina M, Villaronga M, Gonzalez-Bosquet E, Sabria J, Lailla JM. Hormonal environment in the induction of breast cancer in castrated rats using dimethylbenzanthracene: influence of the presence or absence of ovarian activity and of treatment with estradiol, tibolone, and raloxifene. *Menopause* 2005; 12:601-608

Callejo J, Salvador C, Prats P, Lailla JM. What treatment should be given to the cryopreserved ovarian tissue after thawing? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1908-1909

Callejo J, Vilaseca S, Medina M, Salvador C, Valls C, Lailla JM. Inhibin and follicular development in heterotopical ovary transplants without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats. *Fertil Ster* 2003; 79:743-8

Carbonell X, Figueras J, Iris Study Group, Law BJ, Picnic Study Group. Identifying risk factors for severe RSV among infants born after 33-35 weeks of gestation. Different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:193-201

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive years. *Pediatric Infect Dis J* 2001; 20:874-879

Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants younger born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:874-879

Casals N, Gomez-Puertas P, Pie J, Mir C, Roca R, Puisac B, Aledo R, Clotet J, Menao S, Serra D, Asins G, Till J, Elias-Jones AC, Cresto JC, Chamoles NA, Abdenur JE, Mayatepek E, Besley G, Valencia A, Hegardt FG. Structural (betaalpha)8 TIM barrel model of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA lyase. *J Biol Chem* 2003; 278:29016-29023

Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E, Gonzalez Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64:876-879

Castro Conde JR, Rodríguez de Hoyos AN, Doménech Martínez E, González Campo C, Méndez Pérez A, Hernández, Borges AA. Extrauterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain Lesions. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:2786-2809

Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodriguez C, Arnedo M, Loeys B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz ID. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007; 80:485-494

Del-Rey M, Ruiz-Contreras J, Bosque A, Calleja S, Gómez-Rialb J, Roldan E, Morales P, Serrano A, Anel A, Paz-Artal EM, Allende L. A homozygous Fas ligand gene mutation in a patient causes a new type of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2006; 108:1306-1312

Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev* 2006; 82: 567-574

Desco MC, Asensi M, Márquez R, Martinez J, Vento M, Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes. Protection by allopurinol. *Diabetes* 2002; 51:1118-24

Diamond J. Pearl Harbor and the Emperor's physiologists. *Nat Hist* 1991; 100:2-7

Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Cortabarría, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111:1002-1009

Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 155-171

Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes* 2002; 51:2321-2324

Field MJ, Tilson HH. *Safe Medical Devices for Children*. Washington DC: National Academic Press, 2005, 480 pp.

Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol* 2006; 572:5-15

Gabarre JA, Galindo-Izquierdo A, Rasero-Ponferrada M, Orbea-Gallardo C, Puente-Agueda JM, de la Fuente-Perez P. Isolated unilateral pulmonary agenesis: early prenatal diagnosis and long-term follow-up. *J Ultrasound Med* 2005; 24:865-868

Gad SC. *Safety Evaluation of Medical Devices*. New York: Marcel Dekker, 1997, 338 pp.

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

García-Algar O, Puig C, Vall O, Pacifici R, Pichini S. Effects of maternal smoking during pregnancy on newborn neurobehavior: neonatal nicotine withdrawal syndrome. *Pediatrics* 2004; 113:623-624

García-Algar O, Vall O, Segura J, Pascual JA, Díaz D, Mutnoz L, Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S. Nicotine concentrations in deciduous teeth and cumulative exposure to tobacco smoke during childhood. *JAMA* 2003; 290:196-197

García-Fuentes M, Redondo Figuero C, González-Lamuño D, Noriega MJ, Rufino P, González-Gross M, Bueno G, Moreno Aznar L. Obesidad infantil en España. Epidemiología, comorbilidades y prevención con especial referencia a la población adolescente. En: *Salud de la Infancia y de la Adolescencia en España: Situación Actual y Propuestas de Mejora*. Díaz Huertas JA, Muñoz Hoyos A, Benítez Robredo MT, Ruiz Díaz MA, eds. Sociedad de Pediatría Social, 2007

Gastiasoro-Cuesta E, Alvarez-Díaz FJ, Rey-Santano C, Arnaiz-Renedo A, Loureiro-Gonzalez B, Valls-i-Soler A. Acute and sustained effects of lucinactant versus poractant-alpha on pulmonary gas exchange and mechanics in premature lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117:295-303

Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 2004; 305:1733-1736

Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonat Med* 2004; 9:419-425

Gluckman PD; Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:183-187

Gonzalez-Reyes S, Fernandez-Dumont V, Calonge WM, Martinez L, Tovar JA. Vitamin A improves Pax3 expression that is decreased in the heart of rats with experimental diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006; 41:327-330

Goñi de Cerio F, Alvarez A, Caballero A, Mielgo VE, Alvarez FJ, Rey-Santano MC, Gastiasoro E, Valls i Soler A, Bilbao J, Hilario E. Early cell death in the brain of fetal preterm lambs after hypoxic-ischemic injury. *Brain Res* 2007; 1151:161-171

Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:159-163

Gratacos E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:456-460

Harroff HH Jr. Use of animal models in pediatric research. *Adv Pediatr* 1997; 44:453-489

Hay WW. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol* 2006; 572:17-24

Held JR. The role of animals in biomedical research. *Ann New York Acad Sci* 1983; 406:13-19

Higson GR. Medical Device Safety: The Regulation of Medical Devices for Public Health and Safety. Philadelphia: Institute of Physics Pub., 2002, 271 pp

Hilario E, Alvarez A, Simon J, Garcia-Sanz M, Lacalle J, Arechaga J. Presence of four stem cell populations in monolayer cultures derived from teratocarcinoma embryoid bodies. *In Vivo* 2001; 15:217-226

Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS. The metabolic consequences of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14:S136-S139

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Holmang A. Perinatal origin of adult disease. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35:178-185
- Horbar, JD. The Vermont Oxford Trials Network: Very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993; 91:540-5
- Horbar JD. The Vermont-Oxford Trials Network: 2004 Annual report. Burlington Vermont, 2005
- Hyoty H. Environmental causes: viral causes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:27-44
- Iglesias-Platas I, Monk D, Jebbink J, Buimer M, Boer K, van der Post J, Hills F, Apostolidou S, Ris-Stalpers C, Stanier P, Moore GE. STOX1 is not imprinted and is not likely to be involved in preeclampsia. *Nat Genet* 2007; 30:279-280
- Kalter H. Teratology in the 20th century. Environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25:131-282
- Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol* 2006; 572:31-44
- Khandpur RS. Biomedical Instrumentation, Technology and Application. New York: McGraw, 2005, 924 pp.
- King P, Fries RC. Design of Biomedical Devices and Systems. New York: Marcel Dekker Inc., 2003, 585 pp.
- Kucklick R. The Medical Device R&D Handbook. Boca Raton: CRC Press, 2005, 359 pp.
- Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *Brit Med J* 2006; 322:937-1039
- Labayen I, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Mesana MI, González-Gross M, Bueno G, Sarriá A, Bueno M. Early programming of body composition and fat distribution in adolescents. *J Nutr* 2006; 136: 147-152
- Labayen I, Moreno LA, Martí A, González-Lamuño D, Wärnberg J, Ortega FB, Bueno G, Nova E, Ruiz JR, Garagorri JM, Martínez JA, García-Fuentes M, Bueno M, AVENA Study Group. Effect of the Ala12 allele in the PPAR γ -2 gene on the relationship between birth weight and body composition in adolescents: The AVENA Study. *Pediatr Res* 2007; 62: 615-619
- Labayen I, Moreno LA. Programación perinatal de la composición corporal. *Rev Esp Obes* 2006; 4: 328-337
- Laron Z. Childhood diabetes towards the 21st century. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:387-402
- Lopez Maestro M, Pallas Alonso CR, La Cruz Bertolo J, Perez Agromayor I, Gomez Castillo E, Alba Romero C. Loss to follow-up and cerebral palsy. *An Esp Pediatr* 2002; 57:354-360
- Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20:153-163
- Lopez-Sastre JB, Coto-Cotallo D, Fernandez-Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from Castrillo Group. *J Perinat Med* 2002; 30:149-157
- Lopez-Sastre JB, Fernandez-Colomer B, Coto-Cotallo GD, Ramos-Aparicio A, Grupo de Hospitales Castrillo. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatr* 2005; 94:451-457
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006; 38:1248-1250

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

- Llurba E, Gratacos E, Martin-Gallan P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med* 2004; 37:557-570
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New Engl J Med* 2005; 352:9-19
- Martinez L, Tovar JA. Ulcerated mucocoele of the esophagus in a child. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1310-1
- Moreno LA, Fleta J, Sarriá A, Rodríguez G, Gil C, Bueno M. Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain), 1980-1995. *Int J Obes* 2001; 25:1656-1660
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross MM, Sarriá A, Marcos A, Bueno M, AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76
- Moreno LA, Rodríguez G. Nutrición en la adolescencia. En: Tratado de Nutrición, A Gil, ed. Madrid: Acción Médica, 2005, pp. 371-390
- Moreno LA, Sarriá A, Fleta J, Rodríguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragón (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes* 2000; 24: 925-931
- Moreno LA, Sarriá A, Fleta J, Rodríguez G, Pérez-González JM, Bueno M. Sociodemographic factors and trends on overweight prevalence in children and adolescents in Aragón (Spain) from 1985 to 1995. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 921-927
- Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 336-341
- Moreno LA, Tomás C, González-Gross M, Bueno G, Pérez-González JM, Bueno M. Micro-environmental and socio-demographic determinants of childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:S16-S20
- Must A, Jacques PF, Dala GE y cols. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1350-1355
- Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006; 572:25-30
- Nathanielsz PW. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J* 2006; 47:73-82
- Northington FJ. Brief update on animal models of hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal stroke. *ILAR J* 2006; 47:32-38
- Orzáez M, Lukovic D, Abad C, Pérez-Payá E, Mingarro I. Influence of hydrophobic matching on association of model transmembrane fragments containing a minimised glycoporphin A dimerisation motif. *FEBS Lett* 2005; 579:1633-1638
- Pedraz C, Carbonell X, Figueras J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:823-827
- Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. *Pediatrics* 2002; 109:434-440
- Pellicer A, Valverde E, Elorza D, Madero R, Galla F, Quero J, Cabañas F. Cardiovascular support in low birth weight infants and cerebral hemodynamics: Randomized blinded clinical trial. *Pediatrics* 2005; 115:1501-12
- Phillips DIW, Jones A. Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? *J Physiol* 2006; 572:45-50

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Lozano J, Murillo J, Vall O, Garcia-Algar O. Development and validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of amphetamine, methamphetamine, and methylenedioxy derivatives in meconium. *Anal Chem* 2004; 76:2124-2132

Prieto B. Implicaciones económicas del parto múltiple. *Rev Iberoam Fertil* 2005; 22:331-338

Prutchi D, Norris M. Design and Development of Medical Electronic Instrumentation. New Jersey: Wiley & Son Inc., 2005, 461 pp.

Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C et al. Obesity at the age of 50 years in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:811- 816

Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men alter lamine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295:349-353

Rehbinder C, Baneux P, Forbes D, van Herck H, Nicklas W, Rugaya Z, Winkler G. FELASA recommendations for the health monitoring of breeding colonies and experimental units of cats, dogs and pigs. Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) Working Group on Animal Health. *Lab Anim* 1998; 32:1-17

Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Brit Med J* 2005; 330: 1357

Rewers M, Liu E, Simmons J et al. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:197-214

Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 242-251

Rodríguez G, Moreno LA. Is dietary intake able to explain differences in body fatness in children and adolescents? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 294-301

Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarriá A, Bueno M. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:S54-S58

Rodríguez G, Moreno LA, Sarriá A, Bueno M. Physical activity and fatness in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1526-1527

Roohy T, Raju TNK, Moustogiannis AN. Animal models for the study of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a critical analysis. *Early Human Dev* 1997; 47:115-146

Sanjurjo P, Aldamiz L, Georgi G, Jelinek J, Ruiz JI, Boehm G. Dietary threonine reduces plasma phenylalanine levels in patients with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:23-26

Sanjurjo P, Aldamiz-Echevarria L, Prado C, Azcona I, Elorz J, Prieto JA, Ruiz JI, Rodriguez-Soriano J. Fatty acid composition of skeletal muscle and adipose tissue in Spanish infants and children. *Br J Nutr* 2006; 95:168-173

Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003; 121: 725-732

Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease. Is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363:1642-1645

Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Wiswell TE, Gadzinowski J, Hajdu J, Bernstein G, Sanchez-Luna M, Segal R, Schaber CJ, Massaro J, d'Agostino R, Surfaxin Therapy Against Respiratory Distress Syndrome Collaborative Group. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant

PLAN ESTRATÉGICO 2009-2012

alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 115:1030-1038

Stephan M, Skripuletz T, von Hörsten S. Early postnatal nongenetic factors modulate disease susceptibility in adulthood: examples from disease models of multiple sclerosis, periodontitis, and asthma. En: *Neural and Neuroendocrine Mechanisms in Host Defense and Autoimmunity*, CJ Welsh, MW Meagher, EM Sternberg, eds. New York: Springer Science, 2006, pp 241-254

Street LJ. *Introduction to Biomedical Engineering Technology*. Boca Raton: CRC Press, 2008, 344 pp

Summerbell C, Waters E, Edmunds L, Kelly S, Brown T, Campbell K. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD001871

Swallow J, Anderson D, Buckwell AC, Harris T, Hawkins P, Kirkwood J, Lomas M, Meacham S, Peters A, Prescott M, Owen S, Quest R, Sutcliffe R, Thompson K, Transport Working Group, Laboratory Animal Science Association (LASA). Guidance on the transport of laboratory animals. *Lab Anim* 2005; 39:1-39

Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: The development and application of a framework for identifying and prioritising environmental interventions. *Prev Med* 1999; 29:563-570

Symonds ME, Pearce S, Bispham J et al. Timming of nutrient restriction and programming of fetal adipose tissue development. *Proc Nutr Soc* 2004; 63:397-403

Tovar JA. Clitoral surgery and sexual outcome in intersex individuals. *Lancet* 2003; 362:247-248

Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329:675-6

Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruanova B, Morcillo Sopena F, Monleón Alegre FJ, Carretero Díaz V, et al, Grupo Colaborativo Español EURAIL. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Esp Pediatr* 2003; 58:45-51

van de Berg JL, Stone WH. The future of animal research. *ILAR J* 2002; 43:110-113

Vento M, Escrig R, Saenz P, Sastre J, Izquierdo I, Viña J. Does O₂ concentration used for resuscitation influence outcome of asphyxiated newborn infants treated with hypothermia? *Pediatrics* 2006; 117:2326-8

Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172:1393-1398

Vilar M, Murillo-Carretero M, Mira H, Magnusson K, Besset V, Ibáñez CF. Bex1, a novel interactor of the p75 neurotrophin receptor, links neurotrophin signaling to the cell cycle *EMBO J* 2006; 25:1219-1230

Vilar M, Saurí A, Monné M, Marcos JF, von Heijne G, Pérez-Payá E, Mingarro I. Insertion and topology of a plant virus movement protein in the endoplasmic reticulum membrane *J Biol Chem* 2002; 277:23447-52

Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1994; 37:381-387

Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133:884-899

Whitmore E. *Development of FDA-Regulated Medical Products: Prescription Drugs, Biologics, and Medical Devices*. Milwaukee: ASQ Quality Press, 2nd ed., 2004, 202 pp

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *New Engl J Med* 2000; 343:378-84

Wu G, Bazer FW, Cudd TA et al. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr* 2004; 134:2169-2172