

A. DATOS DEL GRUPO

Expediente

RD16/0022/0008

Nombre de la Red

Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo Red SAMID

Programa/s en el/los que participa:

Programa 1: Interventions during pregnancy, neonatal period, and pediatric age for prevention and treatment of conditions influencing adult health.

Programa 2. Factores prenatales relacionados con el riesgo cardiovascular.

Investigador principal

Begoña Loureiro González

Centro

Hospital Universitario Cruces, Biocruces Bizkaia

Fecha

Junio 2019

B. MEMORIA CIENTÍFICA

Actividad científica desarrollada por el grupo en el/los programa/s de la Red. (máximo 3 pág.)

Destaque la contribución del grupo a la consecución de los objetivos de cada programa y detalle la actividad que desarrolla. (Ejemplo: captación de pacientes, desarrollo de modelos animales, biomarcadores, análisis de resultados, pruebas analíticas especializadas, etc). No incluya publicaciones, proyectos, patentes, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, informes sanitarios, colaboraciones con empresas, etc. que de forma detallada deberán ser incluidos en la aplicación de recogida de indicadores. (<https://seguimientoayudas.isciii.es>).

PROGRAMA 1

WP1. Prenatal risk factors for abnormal neonatal and longterm outcome

Nuestro Grupo trabaja en la identificación de factores que incrementan el riesgo de complicaciones durante el embarazo y que aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos en la salud de la madre y del feto. Los investigadores del Grupo RD/16/0022/0008 del servicio de Ginecología y Obstetricia en estrecha colaboración con el equipo clínico de la Unidad de Perinatología participan en estudios de estimación de los valores normales de numerosos metabolitos y diagnóstico de enfermedades congénitas relacionadas con el metabolismo.

Con el proyecto ETORTEK.CIC BioGune, se trabajó en el análisis metabólico de orina de neonatos para la mejora del diagnóstico de patologías congénitas. Se estandarizó el test y se demostró la efectividad de un test de diagnóstico in vitro de un panel amplio de metabolopatías, basado en la Resonancia Magnética Nuclear. En el marco de los proyectos ElKartek. CIC BioGune (Proyecto bG17) los profesionales sanitarios de la Unidad de Medicina Perinatal trabajan en el control clínico de gestantes con diagnóstico de preeclampsia y sus recién nacidos. También en la prevención, diagnóstico, investigación y nuevas líneas terapéuticas de enfermedades raras vinculadas con esta disfunción placentaria en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional, proyectos apoyados por el departamento de desarrollo sanitario del Gobierno Vasco.

Wp2. Neonatal Risk Factors for Impaired Neurodevelopment Outcome

La infección en el recién nacido prematuro se relaciona con resultados adversos del desarrollo neurológico y deterioro del crecimiento. Se postula que la exposición del cerebro prematuro a mediadores inflamatorios durante los episodios infecciosos contribuye a la lesión cerebral, a un desarrollo neurológico deficiente con secuelas a largo plazo. En esta línea nuestro grupo desarrolló en el período 2014 - 2018 un sistema de vigilancia de la sepsis nosocomial en la población de RNMBP con la participación voluntaria de 50 unidades neonatales de 15 CCAA con la colaboración de los grupos (RD16//0008,/0015, /0002,/0010,/0011 y /0001) de la Red SAMID. Este sistema de vigilancia "NeoKissEs" www.neokisses.com se diseñó e implementó gracias al apoyo financiero del ISCIII (PI13/00587).

a) NeoKissEs posee una cohorte de más de 10,000 recién nacidos de bajo peso y realiza una monitorización continua utilizando definiciones y métodos estandarizados. Sus resultados son útiles para la comparación entre unidades y para la valoración de tendencias temporales y/o cambios en relación con intervenciones de mejora en las prácticas clínicas.

b) Sus resultados evidencian una disminución de las tasas de incidencia de sepsis nosocomial, con un probable "estancamiento" en los dos últimos años y tasas muy superiores a las registradas en las unidades alemanas del sistema NEO-KISS <https://www.nrz-hygiene.de/en/surveillance/hospital-infection-surveillance-system/neo-kiss/>, con el cual se tiene un convenio de colaboración para el posicionamiento de dichos indicadores.

c) NeoKissEs ha potenciado actividades de difusión a través de su página web www.neokisses.com que también alberga al proyecto (PI17/00565). Además a través de NeoKissEs se ha promovido nuevos ensayos clínicos y otros proyectos de la Red SAMID al haber desarrollado una base de datos de más de 80 investigadores colaboradores.

d) El sistema de vigilancia NeoKissEs genera y difunde en más de 40 unidades neonatales un informe comparativo anual de sus indicadores (4 informes

entregados) <http://www.neokisses.com/investigacion/proyecto-neokisses/>.

Los resultados del PI13/00587 NeoKissEs evidenciaron la necesidad y conveniencia de intentar evaluar intervenciones preventivas estructuradas y basadas en la evidencia para reducir las tasas de la sepsis nosocomial, es así como en el año 2017 se obtiene financiación del ISCIII para desarrollar un proyecto de investigación (**PI17/00565 - INBERBAC-Neo**) multicéntrico (liderado por nuestro grupo), cuasi-experimental, de diseño antes-después, dirigido a la evaluación de una intervención que combina aspectos formativos dirigidos al personal sanitario y la verificación del cumplimiento de paquetes de buenas prácticas, para reducir la incidencia de sepsis asociada al uso de catéteres vasculares centrales en los RNMBP ingresados en la mayoría de las unidades neonatales que participan en el sistema de vigilancia NeoKissEs <http://www.neokisses.com/investigacion/proyecto-inberbac-neo/>.

- INBERBAC-Neo posee un equipo coordinador que reúne dos experiencias útiles la del grupo RD16/0022/0008 con la implementación del Sistema NeoKissEs y la del equipo de Neonatología y Medicina Preventiva del HU Vall D'Hebron y el sistema de vigilancia VINCAT quienes han diseñado e implantado con éxito un programa de Bacteriemia-Zero, adaptado a neonatos.
- Se han desarrollado un conjunto de ocho módulos formativos sobre las prácticas clínicas de eficacia probada en la prevención de las infecciones relacionadas con el uso de catéteres vasculares centrales. El material formativo estará disponible vía online, para todos los profesionales sanitarios de más de 40 unidades participantes a partir de Julio de 2019. Se calcula que alrededor de 3.000 profesionales de medicina, enfermería y técnicos/as auxiliares de clínica accederán a dicho material educativo hasta diciembre de 2020.
- Participan en el proyecto INBERBAC-Neo los siguientes grupos de la Red SAMID, RD16/0022/0002, 0004, 0008, 0010, 0011 y 0015).

Colaboración con el Grupo RD16/0022/0011 (Carmen Rosa Pallás Alonso). Durante el año 2016 con el apoyo de la Red Samid y la Sociedad Española de Neonatología se diseñó y realizó una encuesta electrónica sobre las prácticas nacionales de seguimiento de los recién nacidos de muy bajo peso (<1500g o <32 semanas de gestación) en las unidades neonatales con nivel asistencial II y III, como paso previo a la redacción del Protocolo Nacional para el seguimiento. https://www.seneo.es/Portals/0/Publicaciones/Protocolo-Seguimiento%20recien%20nacido_SENeo-OK-web.pdf. Derivando en dos publicaciones (Anales de Pediatría 2018 y Acta Paediatrica 2019).

a) Los investigadores de nuestro Grupo RD16/0022/0008, pertenecientes a la Sección de perinatología participaron hasta el año 2018 en el Ensayo Clínico Multicéntrico aleatorizado **Exp. PI13/00481**, coordinado por el Grupo RD16/0022/0011 (Hospital 12 de Octubre) en el que participan 10 hospitales. Este proyecto en nuestro centro se ha realizado con la participación de personal de enfermería, matronas y neonatólogas, coordinados por la Dra. Izaskun Asla Elorriaga y la Dra. Lourdes Román Echevarría. Se reclutaron **300 casos binomio madre-hijo**. Pendiente publicación de resultados.

Colaboración con el Grupo RD16/0022/0001 (Max Vento). Los investigadores de nuestro grupo, pertenecientes a la Sección de Neonatal participaron hasta el año 2018 en el **Ensayo Clínico Multicéntrico aleatorizado: "Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y enmascarado (ciego) con Topiramato vs Placebo para el tratamiento en RN con EHI". CP/1645-CI058**, coordinado por el Grupo RD16/0022/0001, Hospital La Fe de Valencia y que ha producido varias publicaciones con la Dra. Begoña Loureiro como coautora. Scientific reports del 2017 y An Pediatr (Barc) del 2018 y Neonatology 2019.

A su vez, el grupo participa en el Ensayo Clínico Internacional Albino trial que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

WP3. Neonatal Risk factors for adverse nutritional and metabolic outcome

El Banco de Leche Materna de Euskadi, se inauguró en el año 2017 como una iniciativa de Osakidetza para recibir, procesar y distribuir leche materna donada, para beneficiar a los recién nacidos ingresados en los hospitales y que no pueden ser amamantados por sus madres. Durante su fase de implementación, profesionales de la unidad neonatal de nuestro hospital recibieron el asesoramiento por parte del Banco de Leche Materna del Hospital 12 de Octubre para el desarrollo de protocolos de actuación. Asimismo se participa en la Asociación Española de Bancos de Leche Humana <https://www.aebhl.org/> y se ha coordinado con los grupos de la Paz, 12 de Octubre, La Fé y con los representantes de bancos de leche españoles en la redacción de varios protocolos y hojas informativas sobre donación de la leche materna. <https://www.aebhl.org/banco-de-leche/bancos-de-leche-en-espana>
Gracias al Banco de Leche Materna de Euskadi, se han cubierto las necesidades de leche materna donada para prematuros con menos de 32 semanas y/o menos de 1.500g ingresados en las unidades neonatales del País Vasco.

WP4. Post-neonatal risk factors for impaired neurodevelopmental outcomes

Objetivo 4 - Modelos Animales

El grupo RD 16/0022/0008 de la Red SAMID en su ámbito experimental pretende generar conocimientos y resultados transferibles a la práctica clínica diaria en torno a los avances en la terapia de administración de surfactante que tengan repercusión en la intervención clínica diaria y por tanto, un impacto positivo en la salud de la población y en el bienestar social, lo que se traduzca en una mejora en la calidad de vida tanto a corto como a largo plazo.

A lo largo del año 2018 el grupo ha seguido trabajando en formas no invasivas de administración de surfactante. Es por ello que en el modelo experimental de déficit de surfactante en cerdos neonatales en respiración espontánea se ha testado y se siguen evaluando diferentes técnicas como INSURE y LISA. En esta última modalidad de administración de surfactante se evalúa cambios en parámetros gaseosos, hemodinámicos y sobre todo cambios en la oxigenación a nivel cerebral cuando la técnica LISA se administra empleando un catéter nasogástrico, un catéter vascular o el LISAcath® catéter desarrollado por Chiesi Farmaceutici. Además, el grupo sigue trabajando en el campo de la administración de surfactante nebulizado, ya que esta técnica sería la forma menos invasiva de administración de surfactante.

Nuestro grupo, desarrolla su actividad en una de las plataformas de Biocruces-Bizkaia y ofrecen desde hace varios años a los grupos de la Red SAMID su catálogo de diversas técnicas quirúrgicas, de monitorización cardio-respiratoria y cerebral. Además pone a disposición de los grupos modelos experimentales en corderos, en cerdo neonatal y rata adulta.

WP6. Epigenetic, Toxic and Environmental Risk Factors for Abnormal Neurodevelopmental, Nutritional And Metabolic Outcome.

Los factores como la inmadurez fisiológica del recién nacido y la complejidad de los tratamientos indicados para los niños ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCINs), hacen que los errores de medicación en esta población sean más frecuentes y más graves que los registrados en las unidades de pediatría. Los factores de riesgo asociados a los errores de medicación son el desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia en función del peso y la edad gestacional y la utilización de fármacos fuera de indicación ("off-label") o sin licencia. Nuestro grupo ha liderado desde el año 2011 varios proyectos de investigación en esta línea. La Dra. Ainara Campino, investigadora de nuestro grupo trabaja en el estudio de la compatibilidad física de fármacos en las unidades de cuidados intensivos neonatales financiado a través de una beca postFIR BBK-Biocruces y el Departamento de Salud. En el 2017 se realizó la primer fase donde se recabó información de compatibilidad en "Y" y actualmente se desarrollan experimentos para determinar la estabilidad física de mezclas de alprostadil con otros fármacos de uso frecuente en las UCINs.

PROGRAMA 2

Nuestro grupo RD14/0022/0008 a través del investigador Jorge Burgos participa en el programa 2, en los WP1 y WP2, como centro reclutador de pacientes.

WP1. Novel Placental Biomarkers in the diagnosis and prognosis of preeclampsia (PE)

El equipo de Obstetricia del Hospital Universitario Cruces ha puesto en marcha un proyecto de investigación financiado por el Departamento de Salud sobre el Cribado secuencial de preeclampsia mediante el uso de marcadores angiogénicos en el primer trimestre (Estudio prospectivo multicéntrico en la Comunidad Autónoma Vasca) Dpto Salud - Gobierno Vasco, 116.329,40 €. Año 2019-2021. Dicho estudio se ha presentado a nivel Nacional con Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) RD16/0022/0015, Hospital Son Llatzer (Palma de Mallorca) y Hospital Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

Nuestro Grupo trabaja en la identificación de factores que incrementan el riesgo de complicaciones durante el embarazo y que aumentan el riesgo de sufrir efectos adversos en la salud de la madre y del feto. Una de las líneas desarrolladas es la búsqueda de marcadores relacionados con el desarrollo de preeclampsia. Se trabaja en la caracterización metabólica de los partos con preeclampsia usando resonancia magnética nuclear para el análisis metabólico en orina. Proyecto ETORTEK.CIC BioGune. 2019-2020. Los investigadores del Grupo RD/16/0022/0008 del servicio de Ginecología y Obstetricia desarrollan desde hace muchos años estudios con gestantes que han sufrido preeclampsia, tanto a los inicios del embarazo como en su etapa más tardía. Asimismo gracias a la experiencia del equipo clínico de la Unidad de perinatología en el manejo neonatal y su participación en estudios de estimación de los valores normales de numerosos metabolitos y diagnóstico de enfermedades congénitas relacionadas con el metabolismo, participan en un estudio colaborativo con el Dr. Oscar Millet del CIC bioGUNE, que cuenta con una plataforma de última generación para llevar a cabo los estudios de metabolismo. <https://www.cicbiogune.es/people/omillet>. Se trabaja en la puesta a punto y demostración de la efectividad de un test de diagnóstico in vitro de metabolopatías en recién nacidos, basado en tecnología Resonancia Magnética Nuclear. Se estima realizar el test en 300 muestras de orina procedente de neonatos, proceso ya iniciado en el primer trimestre de 2019.

WP2. Angiogenic and anti-angiogenic factors (sFlt1/PlGF ratio) for improving maternal and neonatal outcome

El grupo participa como centro reclutador en el ensayo clínico multicéntrico randomizado PI 16/00375 EuroPE del grupo 4 (RD12/0026/0016) en la determinación del impacto del ratio sFlt-1/PlGF como herramienta diagnóstica en la definición y clasificación de la preeclampsia y que permitirá cambiar las prácticas clínicas habituales y así mejorar la salud materna y neonatal. En este proyecto participan otros grupos de la RED (RD12/0026/0002; RD12/0026/0004 y RD12/0026/0012) y está en fase de recolección de muestras.

Asimismo este grupo lleva trabajando años en una línea de aplicación de nuevas tecnologías de computación para el apoyo al diagnóstico y a la toma de decisiones durante la gestación. En esta línea se financió un proyecto basado en el análisis de la imagen médica ALTAIR (CEIC E14/04), Programa de Red Guipuzcoana de Ciencia, Tecnología e Innovación con un fondo 77.000€ durante el año 2015. Y en consecución en este año 2019 se ha concedido un proyecto ELKARTEK para investigar en el screening avanzado y reducción de riesgos en la etapa peri-natal (Proyecto NONA) con un fondo de 421.386€. También se ha presentado el proyecto BUSCA -oBstretic US Classification and Analysis a la convocatoria Ayuda del Departamento de Salud a Proyectos de Investigación y Desarrollo en salud - RIS 3 2019.

Expediente

RD16/0022/0

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Durante el año 2018, el Dr. Jon López de Heredia y Goya dejó la coordinación de nuestro Grupo RD16/0022/0008 por jubilación, ocupando este puesto la Dra. Begoña Loureiro Gonzalez, quien continuará apoyando los proyectos y líneas de investigación de este grupo. Se prevé solicitar al Instituto de investigación Biocruces Bizkaia para el año 2020 una Intensificación investigadora de la coordinadora, que le permita dar un más adecuado soporte en el correcto desarrollo de sus funciones. Por otro lado, además de consolidar las líneas de investigación existentes, también se considera importante la creación de nuevas líneas con inclusión de jóvenes investigadores.

Nuestro Grupo de Experimentación animal, ofrece desde hace varios años a los grupos de la Red SAMID diversas técnicas quirúrgicas, de monitorización cardio-respiratoria y cerebral en modelos animales, así como la formación en la Capacitación para el diseño de proyectos y procedimientos con animales de experimentación (función d según ECC/566/2015). Además pone a disposición de los grupos modelos experimentales en corderos, en cerdo neonatal y rata adulta. Desde hace un año este laboratorio se ha trasladado al nuevo edificio del Instituto de investigación Biocruces-Bizkaia y cuenta con una nueva infraestructura y mejores condiciones de trabajo. Se espera poder en un futuro cercano poder desarrollar nuevos modelos de experimentación utilizando esta infraestructura.

El grupo lleva colaborando con la empresa Chiesi (mencionado en el WP4 del programa 1) durante los últimos años en varios proyectos:

1. Evaluación preclínica de un sistema de nebulización a corto plazo. Estudio dosis-respuesta.

Duración: 2015-2017; Importe: 50.000€

2. Título del proyecto: Evaluación preclínica de un sistema de nebulización a largo plazo (72 horas). Duración: 2017-2019; Importe: 150.000€

3. Estudio preclínico de diferentes formas no invasivas de administrar el surfactante (Lisa vs Insure). Evaluación de la repercusión a nivel cerebral. Duración: 2018; Importe: 30.000€

También, en el proyecto europeo NEOCIR (la coordinación nacional se llevó a cabo por el grupo HU La Paz, RD16/0022/0004) trabajó con la empresa DYNAKIN (del parque tecnológico de Bizkaia).

