

A. DATOS DEL PROGRAMA

Expediente

Nombre de la Red

Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (SAMID)

Nombre del programa

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

Coordinador del programa

MAXIMO VENTO TORRES

Centro

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD LA FE (IIS LA FE), VALENCIA

Fecha

08/06/2019

B. MEMORIA CIENTÍFICA

Objetivos. (máximo 6 pág.)

Señale el grado de consecución de los objetivos generales del programa, los resultados intermedios logrados hasta la fecha y su posible impacto en términos de generación de conocimiento, transferencia de resultados, etc. Incluya hiperenlaces a documentos que acrediten la evidencia de los resultados obtenidos (entregables o hitos reseñados en la memoria inicial).

Los objetivos enmarcados dentro del Programa 1 son:

OBJECTIVE 1

To study biomarkers of Intrauterine Growth Retardation, preeclampsia and chorioamnionitis capable of predicting postnatal developmental disorders related to neurocognitive development and nutritional and metabolic status.

OBJECTIVE 2

To study the efficacy of clinical indicators and biomarkers to early predicting neurocognitive and developmental outcomes and identify risk factors for neurologic sequelae in children after acute neurologic injuries, and to analyze the effectiveness of diagnostic methods and prevention strategies.

OBJECTIVE 3

To study neonatal risk factors for adverse nutritional and metabolic outcomes and possible preventive nutritional strategies.

OBJECTIVE 4

To study pre-and-postnatal environmental factors associated with neurologic, nutritional, and metabolic conditions in the perinatal and childhood periods.

La consecución de estos objetivos se va está vehiculizando mediante la realización de los 6 workpackages que se detallan:

WORKPACKAGE 1: PRENATAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEONATAL AND LONG TERM OUTCOME

WORKPACKAGE 2: NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME

WORKPACKAGE 3: NEONATAL RISK FACTORS FOR ADVERSE NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME

WORKPACKAGE 4: POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME.

WORKPACKAGE 5: POST-NEONATAL: RISK FACTORS FOR NUTRITIONAL AND METABOLIC ADVERSE OUTCOME.

WORKPACKAGE 6: EPIGENETIC, TOXIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEURODEVELOPMENTAL, NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME

WORKPACKAGE 1. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0001 (M VENTO; IIS LA FE, VALENCIA)

Validación en líquido amniótico de biomarcadores de inflamación para diagnóstico precoz de **infección intraamniótica** causante de una elevada morbilidad y mortalidad. Se han aplicado técnicas validadas por nuestro grupo de HPLC-MS/MS para la determinación de: **glutación sulfonamida, nitro-tirosina y 3-clorotirosina**. Estos biomarcadores han mostrado una especial sensibilidad y especificidad y permiten obtener información mucho más precozmente que los análisis convencionales y tomar decisiones clínicas en estadios precoces y asimismo la determinación de biomarcadores de estrés oxidativo en **pre.eclampsia** y **diabetes gestacional**

GRUPO RD16/0022/0002 (O GARCÍA-ALGAR, H CLINIC, BARCELONA)

Modelo experimental (colaboración con grupos 0006;0014;0015)

Creación de modelos en rata y pez cebra para el estudio del efecto de la exposición prenatal al alcohol sobre el neurodesarrollo.

Banco de muestras biológicas

Relacionadas con la exposición prenatal a estas sustancias y validación de la líneas de investigación por parte del CEICm.

Entrevista motivacional para disminuir la exposición prenatal alcohol y otras sustancias de abuso incluyendo estudio de imagen prenatal de la afectación del neurodesarrollo (grupo 0014)

Creación de una cohorte de niños expuestos prenatalmente a sustancias de abuso en colaboración con el grupo 0014. Colaboración con grupo 0014 en estudios sobre el CIR.

GRUPO RD16/0022/0014 (MD GÓMEZ-ROIG, S JOAN DE DEU, BARCELONA)

- 1) Documento de consenso SEGO sobre "Defectos del crecimiento fetal".
- 2) Documento de consenso sobre hipertensión [file:///Users/Igomezroig/Downloads/hipertension%20y%20gestacion%20\(2\).pdf](file:///Users/Igomezroig/Downloads/hipertension%20y%20gestacion%20(2).pdf)
- 3) Documento de consenso sobre hipertensión <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/hipertension-y-gestacion.html>.
- 4) Manejo de la pre-eclampsia (Guía Clínic de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología)
- 5) Protocolo de Seguiment de lémbaras a Catalunya. Departament de Salut. Barcelona

Participación en proyectos internacionales

- 1) AIR-NB "Prenatal exposure to urgen AIR pollution and pre-and-postnatal brain development. Colaboración con ISGlobal del Hospital Santa Creu i Sant Pau (Dra E Llorba, RD16/0022/0015)
- 2) FRONTIER "Traffic related air pollution and birth weight: the roles of noise, placental function, green space, physical activity and socioeconomic status. Colaboración con ISGLOBAL Santa Creu i Sant Pau (Dra E Llorba, RD16/0022/0015)

Estudios de la correlación entre el compromiso hemodinámico del cordón umbilical determinado por Doppler y alteraciones del neurodesarrollo

Estudios sobre tratamiento precoz del Crecimiento intraútero retardado (CIR) con heparina de bajo peso molecular; sobre marcadores de daño neurológico de CIR y neurodesarrollo a los 2 años; seguimiento longitudinal del crecimiento; influencia de la dieta materna y hábitos de vida; crecimiento longitudinal y predicción de CIR. En esta línea de trabajo se han publicado numerosos trabajos en revistas internacionales con impacto.

Desarrollo de un modelo experimental (conjuntamente con el grupo RD16/0022/0006

El modelo de CIR en ratón utilizado es derivado de una colaboración en la que se causa el retardo del crecimiento por la ingesta de alcohol materno y se utilizan antioxidantes para revertir el efecto del mismo (financiado PI 15/01179).

GRUPO RD16/0022/0015 (E LLURBA; H SANT PAU, BARCELONA)

Marcadores angiogénicos de Pre-eclampsia

Implementación del uso del ratio sFlt-1/PlGF en el diagnóstico y manejo de la pre-eclampsia (PE) y CIR con ayuda del proyecto EuroPE (PI16/00375). Además, estudio de cribado secuencial de PE en 1er trimestre en colaboración con RD16/0022/0008. Finalmente, se ha redactado un documento de consenso para el uso clínico de marcadores angiogénicos (Progresos en Obstetricia y Ginecología) con RD16/0022/0011.

Base de datos y protocolo diagnóstico de PE/CIR

<http://clinapsis.com/santpau/>

Insuficiencia placentaria

Análisis y valoración del estuio HOPE sobre heparina de bajo peso molecular en la insuficiencia placentaria. Realizado con RD16/0022/0008 y RD16/0022/0014.

Modelo experimental en ratas de PE:

inducida mediante la inyección de adenovirus (Ad sFlt-1) y que se compartira con la Red SAMID para analizar distintos aspectos diagnósticos y terapéuticos

RD16/0022/0004 (F CABAÑAS; H LA PAZ; MADRID)

Estudios sobre infección congénita por CMV

Estudio internacional multicéntrico liderado por EurUS Brain para decidir la instauración de tratamiento en pacientes con CMV congénito y signos levels de afectación del SNC.

Encuesta nacional sobre el manejo de la ventriculomegalia.

GRUPO RD12/0022/0013 (G RODRIGUEZ, U ZARAGOZA)

Implementación de los estándares ecográficos internacionales (INTERGROWTH) de crecimiento fetal en España. En colaboración con el Hospital de Cruces (RD16/0022/0008) y Hospital Virgen de la Arrexaca.

Estudio FETHUS (Fetal haemodynamic ultrasound standards). En colaboración con la Universidad de Oxford.

WORKPACKAGE 2. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0001 (M VENTO; IIS LA FE; VALENCIA)

A nivel experimental

- 1) Desarrollo de un modelo experimental de ratona gestante para estudio de la oxigenación perinatal. Hemos realizado realizado experimentos con ratonas sometidas a un pre-condicionamiento hipóxico y respuesta a un insulto hiperóxico. Se han estudiado cerebro y pulmón con marcadores de estrés oxidativo, expresión de genes de defensa antioxidante, genes derivados de la activación de HIF 1 alfa, e inflamación, potencial redox (pares redox), inmunohistoquímica cerebral (INSERM; Paris) y microscopía electrónica de distintas áreas cerebrales y pulmón (Instituto. Cavanilles; Valencia).
- 2) Desarrollo de tecnología SERS (Surface Enhanced Raman Spectroscopy) en colaboración con el Prof. B Lendl (Universidad de Viena) para la determinación con micromuestras de sangre total enriquecidas con sales de plata de pares redox, inicialmente glutatión reducido.

A nivel clínico

- 1) Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado en pacientes con asfixia evolucionando a encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con topiramato/placebo e hipotermia. Han participado los grupos RD16/002/0015, 0002, 0007, 0004, 0011 y 0001 de la Red SAMID siendo

el grupo /0001 el coordinador. Los resultados han sido presentados en congresos internacionales y objeto de varias publicaciones de impacto.

2) Estudio de biomarcadores precoces de daño oxidativo en el SNC (neurofuranos, neuroprostanos, dihomio-isoprostanos) en pacientes con fenilcetonuria aparentemente bien controlados clínicamente (Rausell MD et al Pediatr Res 2018).

3) Estudios de cambios transcriptómicos específicos en pacientes con encefalopatía neonatal en una cohorte de neonatos con asfisia, en colaboración con el Prof. T Sudhin (Imperial College London, UK).

Guía clínica europea sobre manejo del distrés respiratorio en el prematuro (Sweet D et al Neonatology 2016, 2019)

GRUPO RD16/0022/0011 (CR PALLÁS; H 12 OCTUBRE, MADRID)

Hemos liderado el desarrollo de un protocolo nacional para el "seguimiento" de recién nacidos con peso <1500g o <32 s de gestación basado en la evidencia, habiendo participado grupos de la Red SAMID. Este protocolo constituye un "entregable" de la red (Pallas CR et al An Pediatr (Barc) 2018; Pallas CR et al Acta Paediatr 2018).

Se han dirigido un estudio multicéntrico con partners de la Red SAMID para el estudio de la saturación de oxígeno durante las primeras horas post-prto en piel-con-piel en nacidos sanos (Rodríguez-López K, Trials 2019).

GRUPO RD16/0022/0014 (MD GÓMEZ-ROIG, H SANT JOAN DE DEU; BARCELONA)

Estudio sobre Stroke Neonatal Isquémico en el período neonatal.

GRUPO RD16/0022/0015 (E LLURBA, H SANT PAU, BARCELONA)

Estudio sobre el neurodesarrollo en pacientes de 2 años con CIR.

GRUPO RD16/0022/0004 (F CABAÑAS, H LA PAZ, MADRID)

Estudios sobre la neuromonitorización y microcirculación cerebral

Se han utilizado microesferas radioactivas y espectroscopia próxima al infrarrojo en modelos animales y en recién nacido humano. Estas técnicas han permitido el control de protocolos de estudio en pacientes ventilados, farmacodinamia o evaluación sistemática de cambios hemodinámicos en situaciones patológicas. Estas investigaciones se han hecho con fondos competitivos (Pi18/01551; PI16/00644; AP163272016).

Guías Europeas sobre "Neonatologist performed Echocardiography" Pediatric Research 2018; Supplement 1.

Guías sobre la estandarización de Cuidados del Recién Nacido participando en el grupo EFCNI (European Foundation for the Care of Newborn Infants) 2018.

Guías sobre manejo de la ultrasonografía.

GRUPO RD16/0022/0008 (B LOUREIRO, H CRUCES, BARAKALDO)

1) Vigilancia de sepsis nosocomial (PI17/00565) en recién nacidos de muy bajo peso en la que colaboran 50 centros nacionales y de los cuales hay 5 pertenecientes a Red SAMID.

2) Protocolo Nacional de Seguimiento de Recién nacidos de muy bajo peso: Guía Clínica Nacional (SENeo) (Grupo 0011)

3) Proyecto de monitorización de la saturación de oxígeno en el contacto piel con piel postnatal (Grupo 0011)

4) Participación en ensayo clínico multicéntrico con otros grupos de Red SAMID (0001, 0004, 0007,0015, 0011) sobre Topiramato e hipotermia para la encefalopatía hipoxico isquémica neonatal.

GRUPO RD16/0022/0013 (G RODRIGUEZ, U DE ZARAGOZA)

Estudio de las alteraciones visuales y la integración de la información visual en los niños con antecedente de prematuridad o retraso en el crecimiento intrauterino, y su relación con las alteraciones estructurales y morfométricas cerebrales mediante resonancia magnética. Además, trabajamos en colaboración con un equipo de ingenieros en el desarrollo de nuevas herramientas de exploración de la función visual en niños en edad preverbal, que nos permitan la detección de cualquier anomalía de un modo más precoz y preciso.

Estudio NEXT (Neurodesarrollo a medio plazo en recién nacidos con peso extremo). En colaboración con BCNatal (Sant Joan de Deu-Clínic, RD16/0022/0014, RD16/0022/0002).

Evaluación del N-NOS como marcador perinatal de daño cognitivo. En colaboración con el John Hopkins University

WORKPACKAGE 3. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0001 (M VENTO; IIS La Fe; VALENCIA)

Cohorte clínica y microbioma

Estudio de una cohorte de madres y recién nacidos (Estudio MAMI) para el estudio conjunto de la evolución de la microbiota materna y especialmente de los recién nacidos desde el período neonatal hasta los 24 meses. Se ha estudiado la correlación entre la secuenciación 16S rRNA y el perfil de ácidos grasos de cadena corta y valores clínicos y antropométricos de los niños/as y dieta materna.

Pasteurización y microbioma

Hemos estudiado el efecto de la pasteurización de leche donada sobre la composición el desarrollo de la microbioma comparado con leche fresca de la propia madre en pacientes prematuros. Se ha observado una mayor presencia de Bifidobacteriaceae y menor de Staphylococceae, Clostridiaceae y Pasteurellaceae, aunque si es mucho más parecida que la promovida por la lactancia artificial. Se han realizado en colaboración con el Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos del CSIC (Valencia).

GRUPO RD16/0022/0011 (CR PALLAS, H 12 OCTUBRE, MADRID)

Promoción de la lactancia materna

1) Establecimiento de una red funcional en la Comunidad de Madrid para la distribución de leche donada a neonatos que cumplan

critérios donde estén ingresados.

- 2) Formación de equipos para la puesta en marcha de bancos de leche en Sevilla, Valladolid, País Vasco, Galicia y Asturias.
- 3) Elaboración de las recomendaciones para la apertura de un Banco de Leche Humana Donada (<https://www.aebhl.org/>).
- 4) Recomendaciones europeas de Processing of Donor Human Milk: Update and Recommendations from the European Milk Bank Association (EMBA)
- 5) Coordinación nacional de una encuesta internacional (36 países) sobre práctica de la lactancia materna en Unidades Neonatales (Grupo Neo-BFHI) con participación de 140 unidades españolas (Maastrup R, Matern Child Nutr 2018).
- 6) Documento de apoyo a la lactancia en Atención Primaria (<http://previnfad.aepap.org/monografia/lactancia-materna>)

Pasteurización

1) Ensayo clínico para la optimización de la limpieza de los sacaleches y evitar la contaminación.

2) Análisis de cambios en la leche tras la pasteurización HTST vs. Holder tanto en elementos bioactivos como en macronutrientes

Composición

Se está analizando la composición en micronutrientes, clases lipídicas y fosfolípidos en los nutrientes, sangre materna y en leche en colaboración con el CIAL (Javier Fontecha) y el grupo NUTRI-genomics (Universidad de Lleida)

Financiación FIS PI15/00995 y FIS PI18/00834.

RD16/0022/0004 (F CABAÑAS; H LA PAZ; MADRID)

Proyectos nutricionales

1) Efecto de la suplementación con DHA y AA sobre la incidencia de DBP en prematuros extremos: ensayo clínico (PI16/00606)

2) Impacto de la dieta precoz sobre el microbioma y la salud ulterior (JPI HDHL-Microbiomics)

3) Utilización de probióticos y su impacto en la adquisición de una microbiota intestinal en el prematuro.

4) Suplementación con NTRA-2112 para tratar la malabsorción intestinal causada por la inmadurez en grandes prematuros.

Guías Clínicas Europeas (ESPGHAN/ESPEN/ESPR) sobre nutrición parenteral publicaciones en Clinical Nutrition 2018

GRUPO RD16/0022/0013 (G RODRIGUEZ, U DE ZARAGOZA)

Colaboración en la planificación y realización del estudio MELIPOP, junto con los siguientes grupos CIBEROBn: CB07/03/2004, CB15/00131, CB06/03/0035, CB15/00043, CB12/03/30002. MELI-POP es un ensayo clínico multicéntrico, en paralelo, aleatorizado y controlado, en una cohorte de niños y niñas inicialmente de 3 a 6 años y con riesgo de presentar obesidad, con un seguimiento previsto de 10 años. En él, entre otras cosas, se analizan como punto de partida factores perinatales como tipo de parto, peso y longitud al nacer, semana de gestación, ganancia de peso de la madre gestante, o consumo de sustancias tóxicas durante el embarazo.

En otro estudio (PI19/249) se pretende analizar la repercusión nutricional y sobre el crecimiento en los niños intervenidos de fisura labial, palatina o labio-palatina analizando la posible aparición a largo plazo de adiposidad (por el fenómeno de 'programación') según el tipo de intervención realizada, anomalías y complicaciones asociadas y periodos de desnutrición postnatal.

Ensayo clínico aleatorizado (EC-VEGYDOWN, PI17/0257, proyecto del Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, CDTI) para valorar la efectividad de una mezcla de fibras y carbohidratos de origen vegetal sobre el tránsito intestinal en niños de 3 a 12 años diagnosticados de estreñimiento funcional en colaboración con el grupo RD16/0022/0010 del Hospital de Marqués de Valdecilla.

WORKPACKAGE 4. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0007 (J LÓPEZ HERCE; H G MARAÑÓN; MADRID)

Dentro del **Objetivo 1** se trata de identificar poblaciones y enfermedades de riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo neurológica.

Proyectos que incluyen en seguimiento de niños con parada cardiorrespiratoria (PCR)

1) PI16/00666 Efecto de la calidad de la reanimación cardiopulmonar en la supervivencia y estado neurológico en pacientes con PCR formando parte de un estudio multicéntrico internacional. Los primeros resultados se han publicado en revistas de elevado impacto.

2) PI18/01632 Estudio clínico y experimental de parada cardíaca y reanimación cardiopulmonar en la edad pediátrica coordinado internacional con participación de las Sociedad Europea y Latinoamericana de CI Pediátricos.

3) Dentro del seguimiento también se ha estudiado la afectación renal y la predisposición a Infección nosocomial. Ambos estudios publicados en revistas de impacto internacional.

4) Guías Clínicas Internacionales: "Latin American Consensus for Pediatric Cardiopulmonary Resuscitation (Pediatr Crit Care Med 2018)"; "Current International Recommendations for Paediatric CPR: The European Guidelines" (Emergencias 2017) y Nacionales: "Materials for the Paediatric Resuscitation Trolley or Backpack" (An Pediatr (Barc) 2018).

Proyectos que incluyen niños que han sufrido accidentes cerebrovasculares (ictus pediátrico)

1) Guías clínicas de la Comunidad de Madrid: "Protocolo de diagnóstico y tratamiento del ictus pediátrico de la Comunidad de Madrid"

2) Guía clínica internacional: Fink EL et al. Prevalence of acute critical neurological disease in children. Pediatr Crit Care Med 2017. Dentro del **Objetivo 2** se trata de estudiar métodos de detección precoz de alteraciones (neuroimagen, bioquímicas, monitorización del flujo y oxigenación)

1) PI18/01632 "Estudio clínico y experimental de PCR y reanimación CP en Pediatría. Parte experimental en desarrollo"

Dentro del **Objetivo 3** sobre el estudio de métodos de prevención y tratamiento de las alteraciones neurológicas

1) Parada cardíaca: se han publicado una serie de artículos científicos que tratan sobre distintos aspectos relacionados con la monitorización, detección precoz, compresión torácica (masaje cardíaco), ventilación, entrenamiento, etc.

Proyectos sobre el estudio de las alteraciones del sueño y sedación en niños en estado crítico

1) Beca Ruza de Investigación de la SECIP= Estudio de la calidad del sueño y su relación con los niveles de melatonina en niños críticamente enfermos, sus padres, y el personal sanitario.

- 2) Beca Dodot de AEP 2017=Efektividad y seguridad de la rotación de fármacos sedantes y analgésicos en niños críticamente enfermos.
- 3) Utilización del Sevoflurane para sedaciones difíciles en pacientes pediátricos críticos (Mencía S et al *Pediatr Crit Care Med* 2019)
En relación con el **objetivo 4** se trata de desarrollar "modelos animales" de diagnóstico, prevención y tratamiento de patologías que producen trastornos neurológicos lo que se ha conseguido en estos estudios financiados competitivamente
- 1) PI15/00743 Efecto de la ventilación y masaje cardíaco sobre la calidad de la reanimación en un modelo animal y de simulación.
 - 2) PI18/01632 Estudio clínico y experimental de parada cardíaca y reanimación cardiopulmonar en Pediatría.
 - 3) Tesis doctoral sobre los mismos aspectos.

GRUPO RD16/0022/0004 (F CABAÑAS, H LA PAZ, MADRID)

- 1) Prevención de la bacteriemia por cateter central en prematuros (FiS PI00565)
- 2) Estudios sobre la agresión neurológica de determinados virus como enterovirus y parechovirus (PI15/00020) y virus emergentes (PI18/00017) y citomegalovirus así como de las vías respiratorias (PI18/00167), anticuerpos monoclonales y vacunología.
- 3) Participación activa en redes nacionales e internacionales para la promoción de medicamentos para la edad pediátrica (Medicamentos Innovadores IMI2; RECLIP, EmprEMA, PedCRIN, EMA).

GRUPO RD16/0022/0003 (MD MESA, UNIVERSIDAD DE GRANADA)

Participación en los proyectos ActiveBrains y HELENA relacionados con la evaluación de los efectos beneficiosos que el ejercicio físico y la nutrición ejercen sobre el neurodesarrollo. Se identifican herramientas de mejora del estilo de vida aplicables a la edad infantil y adolescencia con mejora en el rendimiento académico y las capacidad cognitivas de los niños.

GRUPO RD16/0022/0010 (MJ CABERO, H MARQUES DE VALDECILLA, SANTANDER)

Estudio de cohorte

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de niños nacidos entre 2001 y 2005 con peso <1500g y/o edad de gestación <32 semanas. Estudios epidemiológicos y de función respiratoria recogiendo:

- a) Variables prenatales, neonatales y postneonatales que pueden influir en el desarrollo y función pulmonar.
- b) Medida de la función pulmonar
- c) Evolución de la somatometría y neuropsicológica
- d) Estudio de Enfermedades Raras y Errores Congénitos del Metabolismo relacionadas con patologías del desarrollo neurológico, motriz y cognitivas, específicamente: Acidemia glutárica, fenilcetonuria y S. de Helsmoortel-Van del Aa (ADNP).

GRUPO RD16/0022/0008 (B LOUREIRO, H CRUCES, BARAKALDO)

Modelo experimental para el estudio de metabolismo y modos de administración del surfactante pulmonar, y sus consecuencias sobre la hemodinámica y circulación cerebral (PI18/00166)

GRUPO RD16/0022/0009 (E LARQUÉ DAZA; UNIVERSIDAD DE MURCIA; MURCIA)

Estudiamos la utilidad de la medición de los ritmos circadianos para la detección temprana de alteraciones neurológicas.

Este objetivo se está abordando con el proyecto financiado

19899/GERM/15 : Influence of Chronodisruption on human and animal health (CHRONOHEALTH) - Se ha estudiado la asociación entre cronodisrupción y desarrollo neurológico a los 6, 12 y 18 meses de niños prematuros de 30-34 semanas. Se ha desarrollado un sistema de algoritmos para evaluar con sensores de actividad que registran movimiento en las 3 direcciones del espacio cada 2 minutos y sensores de temperatura que recogen datos cada 10 minutos, la maduración de los ritmos de temperatura, actividad y sueño durante 3 días consecutivos en niños. Los resultados del estudio entre padres e hijos se ha presentado en una comunicación oral a la UNEP publicado en *J Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2017, la Tesis Doctoral de Silvia Fuentes Hernández y estamos procediendo a la escritura de una publicación.

El grupo esta registrando valores de referencia de temperatura, actividad y sueño a los 3 meses de edad en 200 niños de la cohorte NELA de programación fetal de asma, apoyado por un proyecto de excelencia del ISC III (PIE15/00051).

WORKPACKAGE 5. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0014 (MD GÓMEZ-ROIG, H SANT JOAN DE DEU, BARCELONA)

La intervención realizada por este grupo ha consistido en evaluar la efectividad de una entrevista motivacional con objeto de reducir el consumo de alcohol por las gestantes durante el embarazo (PI 17/00105),

Igualmente en ambos proyectos internacionales en los que participan (AIR-NB y FRONTIER) hay un seguimiento a los neonatos hasta los 18 meses y en ellos se valora el resultado de las intervenciones sobre el crecimiento y desarrollo.

GRUPO RD16/0022/0007 (J LÓPEZ-HERCE, H G MARAÑÓN, MADRID)

1) Encuesta nutricional

Se ha realizado una encuesta multinacional por los miembros de la Sociedad Latino Americana y Española de Cuidados Intensivos Pediátricos sobre la "Nutrición en los Cuidados Intensivos Pediátricos" (*Pediatr Crit Care Med* 2019).

2) Guía clínica: Manual del Curso de Nutrición Enteral en el Niño Críticamente Enfermo" (Ed Andavira 2019).

GRUPO RD16/0022/0015 (E LLURBA, H SANT PAU, BARCELONA)

Proyecto PI16/01998: Estudio para la caracterización genética mediante un multicéntrico nacional de nefropatías de aparición temprana.

Proyecto 2016-001651-49 sobre el tratamiento de lactantes y pre-escolares de infecciones por VRS.

GRUPO RD16/0022/0003 (MD MESA, U DE GRANADA)

Colaboración con otros grupos de la red en proyectos orientados a la identificación de factores de riesgo metabólico relacionados con

la dieta, la microbiota y el ejercicio físico (proyectos=HELENA, BioCIR, BioUCIP) que son susceptibles de ser modificados para beneficio del individuo

Proyecto GENOBOX que permitirá asociar el riesgo cardio-metabólico con determinadas variantes genéticas para establecer qué individuos son más susceptibles a determinadas intervenciones nutricionales y de estilos de vida.

GRUPO RD16/0022/0002 (O GARCÍA-ALGAR, H CLINIC, BARCELONA)

- 1) Proyecto sobre efectos de la obesidad materna sobre el establecimiento del epigenoma y de la microbiota neonatal (RD16//0014)
- 2) Proyecto sobre factores nutricionales (micro y macronutrientes) en leche materna donada (RD16//0011)
- 3) Calculadora de la supervivencia neonatal.
- 4) Desarrollo con otros grupos de la red de una plataforma para la determinación de biomarcadores.

GRUPO RD16/0022/0009 (E LARQUÉ DAZA; UNIVERSIDAD DE MURCIA; MURCIA)

Estamos estudiando la asociación entre nutrición y actividad física en parámetros metabólicos en niños con sobrepeso/obesidad. Este objetivo se está abordando con el proyecto coordinado financiado del MINECO: SAF2015-69265-C2-1R Búsqueda De Marcadores Precoces Del Neurodesarrollo En Hijos De Madres Con Diabetes Gestacional (GD-BRAIN)

La diabetes durante el embarazo podría contribuir a una programación de la obesidad posterior en los niños. Se están reclutando 174 hijos de madres con diabetes gestacional, con una edad de 8 años, para evaluación de los marcadores antropométricos, nutricionales y de neurodesarrollo dentro del proyecto GD-Brain. El final del reclutamiento se espera para 2020.

Se ha desarrollado un modelo animal con diabetes gestacional y se ha estudiado el efecto del tratamiento con un agonista de la adiponectina en ratas gestantes y su efecto sobre la glucemia y adiposidad en la gestación con efectos beneficiosos. Los resultados se están presentando a congresos como ESPGHAN y SEN 2019.

Se ha escrito un review sobre la importancia de los primeros 1000 días sobre la obesidad y alergias infantiles con otros miembros de la red (Moreno-Villares et al. Nutr Hosp 2019). Tenemos aceptado pero aún en prensa un documento sobre los factores prenatales y perinatales hasta los 2 años de vida que influyen en el desarrollo de adiposidad infantil, en la prestigiosa revista Nature Endocrinology Reviews 2019.

WORKPACKAGE 6. APORTACIONES POR GRUPO.

GRUPO RD16/0022/0001 (M VENTO; IIS La Fe; Valencia)

Determinación de tóxicos en leche de banco

Uno de los motivos de preocupación dada el auge de la utilización de leche donada para alimentar a los prematuros es evitar el suministro de tóxicos en la misma a pacientes de alto riesgo como son los prematuros humanos. En este sentido estamos colaborando con el Centro de Investigación en Salud Pública de la Comunidad Valenciana y hemos procedido a determinar bisfenoles y metales pesados en leche de banco.

Epigenética y oxígeno

Hemos correlacionado la carga de oxígeno con la metilación del ADN y analizado las vías expresadas y reprimidas. Estamos haciendo estudios secuenciales para evaluar la persistencia de los cambios observados. (Lorente-Pozo S et al J Pediatr 2018)

Etapas prenatal: influencia del estrés materno en el desarrollo ulterior fetal.

GRUPO RD16/0022/0011 (CR PALLÁS, H 12 OCTUBRE, MADRID)

Determinación de psicofármacos, drogas de abuso y cafeína en leche humana en colaboración con el CSIC y la Universidad Rey Juan Carlos (Proyecto PI14/00516)

GRUPO RD16/0022/0014 (MD GÓMEZ-ROIG, H SANT JOAN DE DEU, BARCELONA)

Este grupo colabora estrechamente con el RD16/0022/0002 combinando diversos estudios en los que se recogen muestras biológicas de madres y recién nacidos para estudiar la exposición a tóxicos ambientales, ilegales y legales. Tienen varios proyectos de investigación activos (PI17/00105; PI17/01142;br201402) y han publicado numerosos trabajos de impacto sobre análisis del cabello y consumo de alcohol y tabaco en la gestación; exposición a metales pesados y su correlación con retardo del crecimiento intraútero.

GRUPO RD16/0022/0015 (E LLURBA, H SANT PAU, BARCELONA)

Contaminación y estrés durante la etapa prenatal

Cohorte de Barcelona (BISC) para el estudio del neurodesarrollo en fetos afectados por el estrés y la contaminación in utero.

Financiada por AIR-NB y FRONTIER y realizado conjuntamente con RD16/0022/0014 como ya se ha comentado.

GRUPO RD16/0022/0003 (MD MESA, U DE GRANADA)

Estudio PUBMED: Va a permitir la relación entre la obesidad y el riesgo metabólico en niños púberes, y su evolución de desde la edad puberal, evaluando las implicaciones fisiopatológicas y diagnósticas de las alteraciones epigenéticas.

GRUPO RD16/0022/0006 (L MARTINEZ, IDIPAZ, MADRID)

Se ha establecido una colaboración permanente con el RD16/0022/0014 para la asistencia y estudio de pacientes con espectro de síndrome alcohol-fetal (SAF) en el Hospital La Paz. Se ha realizado una jornada de consulta externa con pacientes coordinados a través de la Asociación de Pacientes Madrileña (Safgroup) con intención de realizar un estudio epidemiológico completo de la Comunidad de Madrid.

GRUPO RD16/22/0010 (MJ CABERO, H MARQUES DE VALDECILLA, SANTANDER)

1) Repercusión de la obesidad en la gestación, parto y desarrollo postnatal del recién nacido: Se ha recogido una muestra de 2084 gestantes durante 12 meses (marzo 2017 a marzo 2018). Se recogen variables sociodemográficas, hábitos de vida, medidas antropométricas de gestantes y descendencia. Análisis de co-morbilidades asociadas al IMC y su correlación con las co-morbilidades

del neonato. Estudios genéticos para analizar la programación gestacional y su influencia en el desarrollo pre-y-postnatal.
2) Estudio de metabolitos y actividades enzimáticas involucradas en el metabolismo energético y su modulación con actividad física, dieta, obesidad y pérdida de peso.

GRUPO RD16/0022/0009 (E LARQUÉ DAZA; UNIVERSIDAD DE MURCIA; MURCIA)

PIE15/00051: Unraveling in utero determinants predicting lung function in infants: A step for Prenatal prevention of asthma.

Se han reclutado 600 parejas madre-hijo desde la semana 24 del embarazo en el área de salud I de la Región de Murcia. Actualmente los niños tienen entre 3-18 meses. Se están recogiendo datos sobre alergias, tabaco, evaluación nutricional y contaminantes atmosféricos.

GRUPO RD16/0022/0013 (G RODRIGUEZ, U DE ZARAGOZA)

Estudio sobre el Síndrome de Cornelia de Lange y enfermedades relacionadas (cohesinopatías), Síndrome X Frágil, hipoacusias neurosensoriales de origen genético y déficit de enzimas relacionadas con la síntesis de cuerpos cetónicos como las HMG-CoA Liasa y Sintasa mitocondriales humanas. Además, se valora la composición corporal y ósea con métodos de alta precisión en estos pacientes. Colaboración con grupos del CIBERer (GCV14/ER/2)

Expediente

Contribución de los grupos al desarrollo de los objetivos. (máximo 2 pág.)

En caso de existir algún procedimiento para valorar la contribución de los grupos, descríballo brevemente.

Señale solamente a aquellos grupos que han destacado por una contribuido mayor o inferior a la esperada (identifíquelos con el expediente o el nombre el jefe de grupo).

La evaluación de la contribución de los distintos grupos al proyecto se ha realizado de forma subjetiva por el Coordinador Nacional (Dr Máximo Vento; RD16/0022/0001) teniendo en cuenta la implicación del grupo en los distintos objetivos y su traducción en avances concretos en los WP en forma de:

- (i) Establecimiento de colaboración con los otros grupos de la red mediante intercambio de ideas, cooperación en proyectos financiados, intercambio de metodologías, presentaciones en reuniones científicas conjuntas, etc.
- (ii) Establecimiento de colaboración con grupos internacionales con proyectos enmarcados dentro de los objetivos de la red.
- (ii) Obtención de financiación competitiva o privada para la consecución de objetivos concretos relativos a la red.
- (iii) Publicaciones nacionales e internacionales con la participación de varios grupos integrados de la red.
- (iv) Participación en el intercambio de ideas en el foro de la Red SAMID en las Jornadas Científicas con propuestas específicas y liderazgo de las mismas.

GRUPOS DESTACADOS EN:

WORKPACKAGE 1: PRENATAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEONATAL AND LONG TERM OUTCOME

Este WP tiene un perfil principalmente perinatal con mucho peso de la parte obstétrica y neonatal.

Destacamos la ingente actividad de.

GRUPOS RD16/0022/0014 y /0015 liderados por la Dra MD Gómez y E Llurba han realizado estudios muy importantes relativos a:

- (i) Patología obstétrica que puede afectar al desarrollo fetal intraútero, en el período neonatal y en la infancia como pre-eclampsia (PE) y crecimiento intrauterino retardado (CIR).
- (ii) Guías clínicas nacionales e internacionales sobre estas patologías.
- (iii) Estudio de marcadores angiogénicos en la PE y su aplicabilidad a los protocolos clínicos.
- (iv) Desarrollo de modelos experimentales tanto de CIR como de PE ofrecidos a otros grupos de la Red conjuntamente con el grupo RD16/0022/0002. Esta colaboración también se ha visto afianzada en el WP6.
- (v) Repercusión de las patologías anteriores sobre el desarrollo neurocognitivo durante la infancia.
- (vi) Estudios de la contaminación ambiental, tóxicos legales e ilegales y su influencia sobre el embarazo y el feto con liderazgo de estudios multicéntricos como Air-BN y FRONTIER.

GRUPO RD16/0022/0001 liderado por el Dr M Vento se ha centrado, en colaboración con el equipo perinatal del Helsinki University Medical Centre en la validación de biomarcadores precoces de inflamación intra-amniótica combinando estrategias clásicas con innovadoras como isoprostanos, glutatión sulfonamida, 3-Clor-tirosina o Nitro-tirosina determinados por Hplc-MS/MS.

GRUPO RD16/0022/0004 liderado por el Dr. F Cabañas ha asumido la importante tarea de estudiar la infección perinatal por CMV en cohortes de gestantes y neonatos. El CMV es el agente causal de sordera más importante en la infancia, siendo responsable también de retardos en el desarrollo neurocognitivo y sensorial.

GRUPO RD16/0022/0013

Ha realizado estudios de validación de curvas de crecimiento, neurodesarrollo y rangos ecográficos.

El resto de los grupos no han contribuido significativamente al WP1.

WORKPACKAGE 2: NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME

Se trata de un WP eminentemente neonatal y la participación más activa a correspondido a los grupos 0001; 0004, 0008 y 0011, aunque también se ha contado con grupos como el 0014 y 0015 eminentemente obstétricos. Se han consolidado propuestas colaborativas en forma de ensayos clínicos sobre encefalopatía hipóxico isquémica (RD0016/0022/0001), sobre oxigenación durante el piel con piel postnatal (RD16/0022/0011) y sobre estudios hemodinámicos y de espectroscopia próxima al infrarrojo liderados (RD16/0022/0004), infección nosocomial (RD16/0022/0008). Estos grupos a su vez han sido los más activos contribuyentes a guías clínicas nacionales e internacionales. Dos grupos llevan desarrollando durante años estudios con modelos experimentales de diversos aspectos de la fisiopatología de la época postnatal (0001 y 0008). Finalmente, el grupo RD16/0022/0001 ha validado numerosos biomarcadores específicos de la familia de los prostanoides más específicos del sistema nervioso central (neuroprostanos, neurofuranos, di-homo-isoprostanos) con objeto de detectar precozmente alteraciones derivadas del daño neurológico en épocas tempranas. Se han desarrollado métodos no invasivos en orina y saliva que permiten controles seriados más fácilmente. El grupo RD16/0022/0013 ha implementado el estudio de alteraciones e integración visual y su influencia en el neurodesarrollo. Se ha implicado también en el desarrollo de nuevas herramientas de exploración visual en pacientes pre-escolares.

WORKPACKAGE 3: NEONATAL RISK FACTORS FOR ADVERSE NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME

WP también muy neonatológico liderado por los grupos RD16/0022/0001, 0004 y 0011. Los temas principales que se han estudiado han sido: (i) MICROBIOMA, estudio de su composición en nacido a término y prematuro y factores intrínsecos y extrínsecos que influyen en su composición (premaduridad, tipo de parto, suplementación, infecciones, antibióticos, etc.); (ii) FOMENTO DE LA LACTANCIA HUMANA en las Unidades Neonatales con promoción de la alimentación del gran prematuro con leche materna propia o leche donada y pasteurizada. En este sentido se han hecho amplios estudios sobre modificaciones de la leche por efecto de la pasteurización y diseños novedosos que podrían disminuir los efectos adversos del método Holder sobre los elementos biológicos presentes en la leche humana; (iii) SUPLEMENTACION Y FORTIFICACIÓN de la leche humana para poder

proteger al prematuro frente a patologías metabólicas y nutricionales y asegurar un óptimo crecimiento y desarrollo. Se han confeccionado guías clínicas de relevancia europea y nacional por los componentes de estos grupos.

WORKPACKAGE 4: POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME.

Este WP se ocupa de aspectos neurológicos. Cabe destacar la contribución importante del grupo RD16/0022/0007 que ha realizado profundos estudios nacionales y en colaboración internacional sobre las consecuencias neurológicas de la parada cardio-respiratoria y promovido protocolos de actuación para optimizar las intervenciones durante la reanimación cardio-respiratorias que sean neuroprotectoras. El grupo ha participado muy activamente en el desarrollo de modelos experimentales, estudios clínicos piloto y ensayos multicéntricos así como en la redacción de Guías Clínicas de Parada Cardiorrespiratoria en la Edad Pediátrica tanto a nivel nacional como internacional.

Otros grupos activos en este WP ha sido el RD16/0022/0009 con desarrollo de estudios de los ritmos circadianos tanto a nivel experimental y metabólico como en pacientes humanos con diseños originales que nos han permitido determinar aspectos del ritmo circadiano que pueden ser predictivos de la evolución neurológico ulterior.

El grupo RD16/0022/0003 ha centrado sus estudios en programas para la mejora del desarrollo neurológico mediante intervenciones que afectan al estilo de vida de los niños y sus familias para evitar patologías que generan problemas patológicos en edades posteriores.

El grupo RD16/0022/0010 ha realizado estudios de una cohorte de más de dos mil gestantes y sus recién nacidos sobre la influencia de factores perinatales en el desarrollo posterior de patologías diversas especialmente relacionadas con la función pulmonar.

WORKPACKAGE 5: POST-NEONATAL: RISK FACTORS FOR NUTRITIONAL AND METABOLIC ADVERSE OUTCOME.

Los grupos más destacados han sido el 002; 003; 007; 008 y 009 realizando especialmente estudios clínicos de cohortes en madres gestantes y en neonatos. En este apartado se han estudiado aspectos relacionados con la nutrición y la patología gestacional y su influencia sobre el sobrepeso y la obesidad infantil. El grupo RD16/0022/0007 ha planteado una encuesta nutricional nacional e internacional sobre aspectos nutricionales en la UCI pediátrica y el grupo RD16/0022/0003 se ha mostrado muy activo identificando factores de riesgo en la dieta, microbiota con aspectos cardiobiometabólicos. También el grupo RD16/0022/0002 en este contexto ha estudiado los efectos de la obesidad materna sobre el epigenoma y la microbioma, así como la validación de biomarcadores de riesgo, y la posible alteración de micro y macro nutrientes por la pasteurización de la leche donada. Finalmente el grupo RD16/0022/0009 ha correlacionado nutrición y actividad física en pacientes con sobrepeso/obesidad. También se ha ocupado de la influencia de la diabetes durante la gestación sobre el desarrollo de obesidad ulterior en estos pacientes. Finalmente, también este grupo ha estudiado en un modelo experimental de diabetes gestacional el uso de la adiponectina para evaluar aspectos relacionados con la obesidad. También el grupo 009 está estudiando la influencia de los tóxicos ambientales y tabaco sobre la función pulmonar.

WORKPACKAGE 6: EPIGENETIC, TOXIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEURODEVELOPMENTAL, NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME

Algunos grupos se han ocupado ampliamente en el estudio de contenido de tóxicos en la leche humana tales como bisfenoles, metales pesados (RD16/0022/0001), psicofármacos, sustancias de abuso legales e ilegales (RD16/0022/0011) o tóxicos ambientales (RD16/0022/0014). Desde un punto de vista clínico se ha establecido una consulta para filiar a pacientes con espectro de síndrome alcohólico fetal en la Comunidad de Madrid (RD16/0022/0006) y los grupos 14 y 15 están trabajando sobre los efectos de la contaminación sobre el desarrollo fetal validando marcadores en muestras biológicas maternas en colaboración estrecha con el grupo 2. Este grupo RD16/0022/0002 como líder de este grupo con modelos experimentales de tóxicos como el alcohol y sustancias de abuso, así como la validación de biomarcadores en meconio, cabello, etc. para monitorizar sustancias de abuso o tóxicos o estrés en gestante y feto.

El relación con la epigenética el grupo 0001 y 0003 han realizado estudios de recién nacidos influenciados por factores perinatales como la carga de oxígeno recibida durante la reanimación (0001) o la obesidad materna (0003).

Finalmente, se han estudiado cohortes de madres obesas y se ha correlacionado el IMC con morbilidades padecidas por el neonato con un seguimiento prolongado en la infancia y pre-adolescencia (0003, 0010, 0013)

Expediente

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Quisiera brevemente destacar de nuevo la relevancia que la Retic Red SAMID ha tenido para todos sus integrantes. Con el paso del tiempo hemos consolidado una estructura de red con una coordinación colegiada y unos subgrupos de trabajo que son cada vez más eficientes. Sin embargo, desde mi perspectiva, lo más importante ha sido la progresiva adquisición del concepto de red que implica la colaboración entre sus distintos integrantes en temas de interés común y de evolución longitudinal desde la etapa fetal hasta el final de la infancia/adolescencia. Como se ha visto en el Programa 1, los WP han sido alimentados en temas comunes desde distintas facetas por investigadores de distintos grupos cada uno con la perspectiva propia de su formación científico-clínica. Las colaboraciones se han ido ampliando y estrechando con el tiempo, y estamos ya en la fase de que van a empezar a salir publicaciones conjuntas y solicitudes de ayuda de investigación colaborativas.

