

A. DATOS DEL GRUPO

Expediente **RD16/0022/0015**

Nombre de la Red **RED DE SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO (SAMID)**

Programa/s en el/los que participa:

PROGRAMA 1: Intervenciones durante el embarazo, período neonatal y edad pediátrica para la prevención y tratamiento de las enfermedades en la edad adulta.

PROGRAMA 2: Factores prenatales relacionados con el riesgo cardiovascular

Investigador principal **Dra. Elisa Llurba Olivé**

Centro **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau**

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. Intervenciones durante el embarazo, período neonatal y edad pediátrica para la prevención y tratamiento de las enfermedades de la edad adulta (Coordinador: Máximo Vento).

WP1. Prenatal risk factors for abnormal neonatal and longterm outcome (IP: Elisa Llurba).

* Implementado el uso del ratio sFlt-1/PIGF en el diagnóstico y manejo de la preeclampsia (PE) y crecimiento intrauterino retardado (CIR) en numerosos hospitales estatales, algunos de ellos pertenecientes a la RED SAMID gracias al desarrollo del proyecto EUROPE (PI16/00375) cuyo IP es la Dra. Llurba.

Se está llevando a cabo un estudio para valorar la utilidad del cribado secuencial de PE en primer trimestre conjuntamente con el Hospital de Cruces (IP6, grupo1) y fruto de este trabajo se está elaborando una tesis doctoral. Redactado un documento consenso para el uso clínico de los marcadores angiogénicos publicado en la revista PROGRESOS en Obstetricia y Ginecología en colaboración con el grupo del Hospital 12 de Octubre (IP3, grupo 10).

* Diseñada una base de datos que permite la elaboración de un protocolo diagnóstico y manejo clínico de la PE/CIR: <http://clinapsis.com/santpau/>

* Finalizada la fase de análisis y valoración del estudio HOPE para comprobar la utilidad de la heparina de bajo peso molecular en la prevención de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. Este trabajo se ha realizado conjuntamente con el grupo de Sant Joan de Dèu (IP4, grupo3) y el Hospital Cruces (IP6, grupo1): "Early prophylactic enoxaparin for the prevention of the PE an IUGR: a randomized trial" (Enviado AJOG, 2019).

* Iniciado el reclutamiento de pacientes que permitirá estudiar cómo la contaminación y el estrés durante la etapa prenatal puede afectar al correcto neurodesarrollo del niño. La cohorte iniciada en Barcelona recibe el nombre BISC (Barcelona Ilfe Study Cohort) y está subvencionada por dos proyectos internacionales: AIR-NB y FRONTIER. Hasta la

fecha se han reclutado en el Hospital de Sant Pau más de 150 pacientes y para la generación de esta cohorte estamos trabajando estrechamente con el Hospital Sant Joan de Dèu (IP4, grupo3).

* El próximo mes de Julio se iniciará el reclutamiento de pacientes para el estudio "BIOCIR" (PI17/01215) liderado por los grupos de la Universidad de Granada (IP 11, grupo 12) y el Hospital Sant Joan de Dèu (IP4, grupo3), el cual nos permitirá generar un biobanco de muestras maternas, de cordón y niños diagnosticados de CIR.

* Actualmente estamos validando el modelo de ratas con PE inducida mediante la inyección de adenovirus (Ad sFlt-1) que permitirá a los grupos de la RED SAMID testar diferentes tratamientos para la mejora clínica de esta patología.

WP2. Neonatal risk factors for impaired neurodevelopment outcome (IP: Máximo Vento).

Fruto de la estrecha colaboración con el Hospital Sant Joan de Dèu (IP4, grupo3) hemos publicado recientemente un artículo donde se analiza la alteración de los marcadores de lesión cerebral en niños de dos años afectados por CIR (*J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2018, 18: 1-7).

WP5. Post-neonatal risk factors for nutritional and metabolic adverse outcome (IP: M Dolores Mesa).

* Colaboramos en el proyecto nacional PI16/01998 mediante el cual se pretende caracterizar genéticamente las nefropatías de aparición temprana.

* Colaboramos en el proyecto internacional 2016-001651-49 mediante el cual se pretende buscar qué dosis de ALX-0171 administrar a lactantes y niños de corta edad hospitalizados por infecciones del virus respiratorio sincitial para mejorar su pronóstico.

PROGRAMA 2. Factores prenatales relacionados con el riesgo cardiovascular. (Coordinador: Elisa Llurba).

WP1. Novel placental biomarkers in the diagnosis and prognosis of preeclampsia (PE)(IP: Máximo Vento).

*La inclusión de pacientes que se está llevando a cabo gracias al estudio EuroPE (PI16/00375) en el cual participan cinco grupos de la RED -Biocruces (IP10, grupo 1), Sant Joan de Dèu (IP5, grupo 3), Sant Pau (IP1, grupo 4), Clínico de Zaragoza (IP8, grupo2) y La Paz (IP3, grupo 8) - permitirá identificar las vías patológicas que contribuyen al estatus antiangiogénico de la PE para poder generar dianas terapéuticas.

*Hemos demostrado como la placentación anormal que se observa en pacientes afectadas por cardiopatías congénitas afecta a la angiogénesis cerebral de esos fetos (*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018, 52(6): 734-738).

WP2. Angiogenic and anti-angiogenic factors (sFlt1/PIGF ratio) for improving maternal and neonatal outcome (IP: Elisa Llurba).

* Hemos entrado en el segundo año de reclutamiento de pacientes del estudio EuroPE (PI16/00375) en el cual participan cinco grupos de la RED -Biocruces (IP10, grupo 1), Sant Joan de Dèu (IP5, grupo 3), Sant Pau (IP1, grupo 4), Clínico de Zaragoza (IP8, grupo2) y La Paz (IP3, grupo 8) - y los resultados que obtengamos nos permitirán determinar el impacto del ratio sFlt-1/PIGF como herramienta diagnóstica y para la clasificación de la PE. De este modo el ratio sFlt-1/PIGF se podría incorporar al catálogo de pruebas hospitalarias diagnósticas para la mejora de la salud materna y neonatal.

* A nivel estatal se está generado un biobanco de muestras maternas gracias a la inclusión de pacientes en el estudio EuroPE que serán almacenadas en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (PI1, grupo 4) una vez finalizado el reclutamiento de voluntarias. Dichas muestras nos permitirán la caracterización de las PE a nivel fisiopatológico.

*Elaborado protocolo del Departament de salut sobre manejo de la gestación: <http://salutpublica.gencat.cat/web/>.

content/minisite/aspcat/promocio_salut/embaras_part_puerperi/protocol_seguiment_embaras/protocol-seguiment-embaras-2018.pdf (colaboración con IP5, grupo 3). Dra. Llurba pertenece al grupo de expertos de la SEGO sobre PE.

WP3. To study novel maternal and children cardiovascular risk biomarkers and to explore potential preventive strategies (IP: Gerardo Rodríguez).

* Estamos elaborando una primera publicación tras el análisis de los resultados obtenidos del estudio PI16/01997 de pacientes con riesgo cardiovascular tras haber sufrido PE/CIR (abordaje clínico) y en breve será enviada a revisión en revistas de impacto de cardiología.

* Actualmente estamos validando el modelo de ratas con PE inducida mediante la inyección de adenovirus (Ad sFlt-1) (PI16/01997, abordaje experimental) que nos permitirá valorar el impacto cómo distintas medidas preventivas post-parto pueden evitar la aparición de enfermedades cardiovasculares en madres tras la PE.

* Solicitado proyecto "Cardiac dysfunction and remodeling in patients with preeclampsia regulated by antiangiogenic environment: Clinical and experimental approach" (PI19/00702) IP: Dra. Elisa Llurba.

WP4. Prenatal and postnatal factors involved in the etiology of adverse neurologic outcome in children with congenital heart disease (IP: Fernando Cabañas).

* Finalizado el reclutamiento de pacientes del estudio PI13/01449 en el cual participan cuatro grupos de la RED -Sant Joan de Dèu (IP5, grupo 3), Sant Pau (IP1, grupo 4), 12 de Octubre (IP4, grupo 10) y La Paz (IP3, grupo 8)- se está procediendo al análisis y la elaboración de los resultados para su presentación en congresos nacionales (SENeo) e internacionales (Fetal Medicine Congres, Atenas 2018), así como para la redacción de artículos científicos a publicar en revistas de impacto de obstetricia, pediatría y/o cardiología.

* Estamos analizando los datos prenatales de las ecocardiografías y las resonancias magnéticas (RMN) cerebrales fetales según los grupos de cardiopatías congénitas establecidas en los cuatro hospitales implicados en el estudio PI13/01149 - Sant Joan de Dèu (IP5, grupo 3), Sant Pau (IP1, grupo 4), 12 de Octubre (IP4, grupo 10) y La Paz (IP3, grupo 8) -, y se está realizando el seguimiento de los niños incluidos.

WP5. Pre-natal environment and its influence on placental dysfunction and fetal heart development and cardiovascular disease later in life (IP: MDolores Gómez Roig).

* Iniciado el reclutamiento de pacientes que permitirá estudiar cómo el ambiente prenatal (contaminación, ruido y estrés) durante la etapa prenatal puede afectar a la función placentaria, al desarrollo del corazón fetal y al riesgo cardiovascular a largo plazo. La cohorte iniciada en Barcelona recibe el nombre BISC (Barcelona Ife Study Cohort) y está subvencionada por dos proyectos internacionales: AIR-NB y FRONTIER. Hasta la fecha se han reclutado en el Hospital de Sant Pau más de 150 pacientes y para la generación de esta cohorte estamos trabajando estrechamente con el Hospital Sant Joan de Dèu (IP4, grupo3).

* Finalizado el reclutamiento de pacientes del estudio nacional de embarazadas afectadas por cáncer de mama (PI15/02252), en el cual hemos colaborado con el equipo del Dr. Octavi Córdoba (Hospital Son Espases, Mallorca) y la Dra. Cristina Saura (Vall d'Hebron Institute of Oncology - VHIO), hemos analizado los resultados obtenidos y hemos elaborado un primer artículo donde se pone de manifiesto la aparición de insuficiencia placentaria en estas gestantes sometidas a tratamientos de quimioterapia: "Evolution of angiogenic factors in pregnant patients with breast cancer and treated with chemotherapy"(En prensa).

Expediente

RD16/0022/0

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

En esta sección queremos destacar las colaboraciones y la diseminación de resultados que el grupo ha llevado a cabo durante este período en los dos programas de la RED en los cuales participa.

PROGRAMA 1.

*Tesis doctoral: "Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) para la prevención de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en las pacientes de riesgo sin trombofilia" M. Bella (20/07/17). Directora de tesis: E Llurba. (WP1)

*"Early prophylactic enoxaparin for the prevention of the PE an IUGR: a randomized trial" aceptado para su presentación en el 18th World Congress in Fetal Medicina que tendrá lugar en Junio en Alicante. WP1, colaboran grupo 1, grupo 3 y grupo 4.

* "Contingent screening for preeclampsia in the first trimester: the additional value of Placental Growth Factor" aceptado para su presentación en el 18th World Congress in Fetal Medicina que tendrá lugar en Junio en Alicante. (WP1)

*"Relationship between placental biometry, uterine artery Doppler and biochemical markers in the first trimester" aceptado para su presentación en el 18th World Congress in Fetal Medicina que tendrá lugar en Junio en Alicante. (WP1)

*Beca de la Academia de Ciències mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears otorgada al proyecto "Contaminació atmosfèrica durant l'embaràs i primers anys de vida, miRNAs i salut infantil" proyecto englobado en la cohorte BISC, cuyo investigador principal es el Dr. Jordi Sunyer y en el cual colaboran la Dra Llurba (grupo 4) y la Dra. M Dolores Gómez Roig (grupo 3). (WP1)

*Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2018;43(2):81-89. Review. PMID: 28719896. WP1, colaboran grupo 4 y grupo 10.

* Neural injury markers in intrauterine growth restriction and their relation to perinatal outcomes. Pediatr Res. 2017 Sep;82(3):452-457. PMID: 28426650. WP2, colabora grupo 3 y grupo 4.

* Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Apr 18:1-7. PMID: 29606022. WP2, colabora grupo 3 y grupo 4.

PROGRAMA 2.

*"Randomized open-label control trial to evaluate if the incorporation of sFlt-1/PIGF ratio in the diagnosis and classification of preeclampsia, improves maternal and perinatal outcomes. EUROPE Study: Protocol presentation" aceptado para su presentación en el 18th World Congress in Fetal Medicina que tendrá lugar en Junio en Alicante. WP1, WP2, colaboran grupo 1, grupo 2, grupo 3, grupo 4 y grupo 8.

*"Multicenter prospective clinical study to evaluate children short-term neurodevelopmental outcome in congenital heart disease (children NEURO-HEART): study protocol"(Enviado). WP4, colaboran grupo 3, grupo 4, grupo 8 y grupo 10.

* "CHD: Brain biometry by MRI" - Irene Ribera, presentado Fetal Medicine Congress, Atenas (06,2018) (WP4)

* Tesis doctoral: "Impacto de las cardiopatías congénitas en el sistema nervioso central" A Ruíz (18/09/2017) Directora de tesis: E Llurba. (WP4)

* "Barcelona Life Study Cohort (BISC) a prospective cohort study of pregnant women, their offspring and partners exposed to urban pollution. BISC project presentation and pregnant women follow-up" aceptado para su presentación en el 18th World Congress in Fetal Medicina que tendrá lugar en Junio en Alicante. WP5, colaboran grupo 3 y grupo 4.

*"Oxidative stress analysis in pregnant women with breast cancer during chemotherapy treatment" aceptado en 37º Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (Cádiz, 2018). WP5, colaboran grupo 4 y 11.

