

A. DATOS DEL GRUPO

Expediente

RD16/0022/0004

Nombre de la Red

RED DE SALUD MATERNO INFANTIL Y DEL DESARROLLO SAMID (RD16/0022)

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 de la edad adulta.

PROGRAMA 2: Factores prenatales relacionados con el riesgo cardiovascular.

Investigador principal

FERNANDO CABAÑAS GONZALEZ

Centro

FUNDACION DE INVESTIGACION BIOMÉDICA HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ. MADRID

Fecha

22 DE JUNIO DE 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>).

Los objetivos de investigación de nuestro grupo, alineados con los objetivos de la RETIC, han sido el prevenir o minimizar las alteraciones derivadas de nacer prematuramente o las derivadas de una alteración durante el embarazo y/o parto. En este sentido, como queda reflejado en la aplicación informática, las publicaciones, guías clínicas y registro de aplicaciones informáticas tienen sus beneficiarios directos en los señalados anteriormente.

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

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

El grupo ha participado no sólo en las actividades de investigación propias del grupo sino también en la consecución de sus WP. Así el grupo **RD16/0022/0004 participa en el Programa 1 en los WP1, WP 2, WP 3, WP 6 y en el Programa 2 en el WP2, WP4 (cuyo IP responsable es Fernando Cabañas) y WP6**

PROGRAMA 1

WORKPACKAGE 1: El grupo obstétrico ha trabajado en diferentes factores prenatales relacionadas con esta área. Entre ellas, predicción de coriomionitis, infección por citomegalovirus, influencia del status proinflamatorio en flujo sanguíneo uterino, así como en, entre otras, en un estudio multicéntrico obstetrico-neonatal de la RETIC SAMID, en relación con al desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas. Ver Indicadores (publicaciones y PI).

Han sido propuestos por nuestro grupo el liderar 2 estudios **multicéntricos a la retic obstétricos y neonatales y actualmente en finalización protocolos : 1. infección congénita por cmv y 2. ventriculomegalia fetal y neonatal. encuesta de manejo en las unidades españolas.**

WORKPACKAGE 2: A través de nuestra línea de investigación **Neuromonitorización y macro-micro circulación** que incluye el estudio de la neuromonitorización y macro-micro circulación. Biomarcadores precoces bioquímicos, biofísicos y de neuroimagen capaces de predecir el desarrollo postnatal e identificar los factores de riesgo de

alteraciones postnatales del neurodesarrollo en la edad infantil y evaluar la efectividad de métodos diagnósticos en prevención y tratamiento. Se han conseguido los siguientes outputs o indicadores:

Utilización y mantenimiento de la Herramienta informática elaborada y patentada por el grupo para la aplicación de algoritmos matemáticos para el cálculo de la pérdida de autorregulación del FSC, aplicación informática denominada "BIOACSYS", y aplicación informática denominada "Soporte al diagnóstico clínico mediante valores de oxigenación cerebral", y sistema para transformar imágenes médicas en el formato (anónimas y con formato DICOM) para estudios multicéntricos internacionales.

Dentro de estas líneas, los siguientes estudios, entre otros (Ver INDICADORES, Proyectos de investigación, ensayos clínicos nacionales y europeos y publicaciones), han estado en marcha, liderados por nuestro grupo, en el área comentada:

El análisis de las variables de resultado principales del estudio internacional SAfeBossC han demostrado la utilidad de la oximetría cerebral en la reducción del riesgo de hipoxia e hiperoxia cerebral en el prematuro de peso extremadamente bajo al nacimiento

Este proyecto piloto SAfeBossC, financiado en una primera fase por el "The Danisch Council for Startegic Research" (1392-CI-399) ha servido para desarrollar una solicitud de un estudio multicentrico dentro de la RETIC SAMID: SafeBoosC-III: Safeguarding the brain of our smallest children; an investigator-initiated, pragmatic, open label, multinational randomized phase III clinical trial evaluating treatment based on near-infrared spectroscopy monitoring versus

treatment as usual in premature infants. IP/Coordinador nacional: Adelina Pellicer. Entidad financiadora: **Fundación Mutua Madrileña. Convocatoria 2019. Presupuesto: 85.000€.** en el que participarán en el reclutamiento varios grupos del la Red SAMID. El software para el proyecto SafeBoosC ha sido diseñado por nuestro grupo (Joan Riera y Carmen Gandía, Ingenieros de Telecomunicaciones y contrato de la RETIC financiado por el ISCIII). A través del proyecto "Online cerebral pressure autoregulation continuous monitoring as a neurobiomarker to guide assessment and intervention to prevent or minimise brain injury in the high-risk preterm infant". IP: Adelina Pellicer. Entidad financiadora: **Chiesi Foundation Onlus 2018. Presupuesto 90.000€.** que se realizar en paralelo con SafeBoosC e integrara al menos a todas las unidades de la RETIC participantes en SafeBoosC-III

- Nuestro método de análisis de Autorregulación (BiAR-COH) ha mostrado una alta capacidad predictiva del bajo flujo en VCS y ha permitido clasificar a los pacientes en relación a su pronóstico (muerte o lesión cerebral grave) (J Pediatr 2014; Pediatr Res, 2016). Evaluando ahora los marcadores bioquímicos de estrés oxidativo

En el ensayo clínico "DOBUTAMINE FOR NEONATAL CIRCULATORY FAILURE DEFINED BY NOVEL BIOMARKERS" Proyecto multicéntrico financiado en la Convocatoria 2010 del 7º Programa Marco de la UE (NEOCIRC CTS FP7 HEALTH 2010 single stage Health), PI en FIB-IDIPAZ, HU La Paz: F Cabañas. IP del EC en Europa: A Pellicer Miembros del Comité Ejecutivo Europeo **F Cabañas y A Pellicer** (ya finalizado el primero de los estudios (NeoCirc-001^a) sobre el cálculo de la vida media de eliminación de una nueva formulación pediátrica de Dobutamina. Actualmente se está iniciando el estudio multicéntrico en fase de integración de varias unidades de la RETIC SAMID: **FIS PI18/01551:** Ensayo clínico internacional controlado con placebo, doble ciego, con tres brazo terapéuticos para investigar la eficacia de la dobutamina, con dos dosis de inicio distintas, en el tratamiento de la insuficiencia circulatoria postnatal precoz: Estudio NEOCIRC-003. IP: Adelina Pellicer. Entidad financiadora: Fondo de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Duración 3 años: 2018-2021. Presupuesto 99.220 €. Además en paralelo al anterior estudio integrando a las unidades de la RETIC participantes en SafeBoosC--"Online cerebral pressure autoregulation continuous monitoring as a neurobiomarker to guide assessment and intervention to prevent or minimise brain injury in the high-risk preterm infant". IP: Adelina Pellicer. Entidad financiadora: Chiesi Foundation Onlus 2018. Presupuesto 90.000€.

Nuestro grupo ha participado en el "Ensayo clínico, multicéntrico aleatorizado y ciego con topiramato versus placebo para el tratamiento de recién nacidos con asfisia perinatal tratados con hipotermia moderada corporal total". Ha finalizado la fase de reclutamiento de pacientes y estudiado PK, PD y estrés oxidativo (IP H La Fé (M Vento). Ha originado varias publicaciones, y aún otras en fase de elaboración.

EL manejo del ductus es prioritario para nuestro grupo y la RETIC, así en fase de reclutamiento el EC: Manejo clínico del ductus con herramientas de ecografía y hemodinámicas: Ensayo controlado del tratamiento del Ductus con Ibuprofeno con manejo standard versus ecocardiografía guiada (J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jun;27) que ha servido de base para el EC: Ensayo clínico multicéntrico sobre el tratamiento del ductus arterioso persistente ecocardiográficamente guiado en el recién nacido prematuro con ibuprofeno en perfusión continua intravenosa frente a bolos intravenosos: Impacto en el pronóstico intestinal. FIS **PI16/00644** (33275€) y Ayuda Fundación Mutua Madrileña 2016 128721,30€). Participan grupos 0022/0004 (grupo IP) y 0022/0011

Hemos participado en el Ensayo clínico aleatorizado de la RETIC SAMID finalizado, en fase de elaboración de nuevas

publicaciones. Episodios de disminución de la saturación de oxígeno en recién nacidos en contacto piel con piel en relación con la posición materna tras el parto (PI13/00481) IP Nadia Raquel Garcia Lara (0022/0011).

A nivel del área de cardiopatías congénitas el grupo obstétrico y neonatal está participando en el PI Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas (ver programa 2: FIS PI13/02364)

Actualmente se ha abierto el reclutamiento en nuestro centro del EC ALBINO- Effect of Allopurinol in addition to hypothermia for Hypoxic-ischemic brain injury on neurocognitive outcome. Durante el último año se ha trabajado para el estudio multicentrico europeo en el que colaboran diferentes grupos de la RETIC y con coordinador Nacional M Vento ID of clinical trial site: 05 MADRID (F Cabañas /0004) PROTOCOL CODE: H2020-PHC-182015-667224. EudracCT-Number: 2016-000222-19 Coordinating Investigator: Prof Axel Franz. Tübingen. Germany. Coordinating Soain Investigator: Maximo Vento. Comienzo 2018-22

WORKPACKAGE 3: Nuestro grupo participa activamente en la línea estratégica de investigación la nutrición y desarrollo cuya línea prioritaria es la mejora del neurodesarrollo de los niños prematuros. Actualmente se están desarrollando varios estudios financiados, entre ellos un estudio longitudinal en niños de muy bajo peso al nacimiento con determinación de composición corporal, repercusión hormonal y neurológica y factores genéticos que influyen en la desnutrición prenatal y postnatal estudio prospectivo secuencial para mejorar la tolerancia enteral y el crecimiento de los recién nacidos con edad gestacional igual o inferior a 28 semanas; efecto de la dieta hiperproteica sobre el metabolismo proteico y el consumo calórico en niños en estado crítico. . Así mismo, se evalúa el uso de nutrientes específicos para mejorar la morbilidad neonatal y la relación entre microbiota y resultados neonatales, incluyendo su manipulación. Diferentes proyectos sustentan esta línea (ver Indicadores)

LINEA 3 INFECTOLOGÍA (DENTRO DEL WP 3-4-6) El área estratégica de Infección e Inflamación es una línea prioritaria del grupo. Este grupo participa en un ensayos clínicos internacionales en relación con vacunas e infección (ver en indicadores proyectos, EC y publicaciones)

Nuestro grupo participa en varios estudios financiados, para prevenir las secuelas en recién nacidos prematuros mediante la prevención de la infección en la UCIN: FIS Evaluación de la efectividad de un sistema de vigilancia sobre tasas de Infección Nosocomial en recién nacidos de muy bajo peso. FIS y **FIS PI/00565 (INBERBAC_NEO)** Evaluación de una intervención basada en la evidencia para reducir la bacteriemia asociada a catéter vascular central en recién nacidos de muy bajo peso (INBERBAC-Neo). IP: Jose Ignacio Pijoan Zubizarreta (0022/0008) (Estudio colaborativo de la RED) Coinvestigador IP: F Cabañas, y **FIS de Proyecto de Investigación PI18CIII/00167:** Titulado: Infecciones virales respiratorias en recién nacidos de muy bajo peso: respuesta inmunológica e implicaciones pronosticas. IP: Cristina Calvo. Duración 3 años: 2018-2021. Presupuesto 59.000 euros.

PROGRAMA 2: Participa en 3 WP del programa 2:

WP2. 1. Se ha conseguido financiación para evaluar el impacto de la implementación de los factores angiogénicos en la predicción y el manejo de la PE, es estos momentos, se están ya incluyendo pacientes. **2.** Nuestro grupo ha participado en la elaboración documento de consenso para el uso clínico de los marcadores angiogénicos publicado en *Progresos*.

WP4. IP responsable Fernando Cabañas **1.** Se ha terminado la fase de inclusión de pacientes en el estudio *CARDIO-NEURO*, para la evaluación de los factores pre y post-natales determinantes del desarrollo neurológico en niños con cardiopatías congénitas. **2.** Se ha presentado un abstract en *Fetal Medicine Congress* en Atenas, Junio del 2018. **3.** En estos momentos se están analizando los datos prenatales de las ecocardiografías y las RM cerebrales fetales según los grupos de cardiopatías establecidos. **4.** Se está realizando el seguimiento de los niños con cardiopatía congénita (se han finalizado de realizar los test de neurodesarrollo). **PI13/02364.** Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas. IP: **Eugenia Antolín.** Grupo coordinador: grupo 4 (Dra. Llurba). Grupos de la Red: 3, 4, 8 y 10. Otros centros que colaboran: BCNatal, Hospital Clinic, HU Dexeus. Entidad financiadora: FIS ISCIII. Financiación: 46.101€. **WPP6.** Se ha reclutado una cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol y se va a iniciar su seguimiento cardiovascular

Expediente

RD16/0022/0

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Destacar como nuestro grupo en particular está llevando a cabo el liderazgo para favorecer la inclusión de la RED en las redes internacionales y su mayor visualización. Se exponen de forma sintetizada algunas de las acciones en las que F Cabañas representa a la RETIC SAMID:

1. La Iniciativa de Medicamentos Innovadores 2 IMI 2. Convocatoria Europea de EC, con representación de la RETIC SAMID como el referente oficial neonatal en España, a través de RECLIP para la integración en la Red Europea de Ensayos Clínicos en la Edad Pediátrica integrada en la Convocatoria IMI2. **La Iniciativa de Medicamentos Innovadores 2 IMI 2 y cuya red europea ha sido adjudicada para : "Creation of a pan European Paediatric Clinical Trials Network"**. Ello ya está permitiendo a los miembros de la red participar en ensayos clínicos de la industria e independientes

2. RED ESPAÑOLA DE ENSAYOS CLINICOS PEDIÁTRICOS (RECLIP). La RETIC SAMID a través de nuestro grupo ostenta la representación dado que de F Cabañas es Miembro del comité Ejecutivo, con los objetivos de que los miembros de la RED puedan participar en ensayos clínicos a través de RECLIP

3. EmprEMA, RETIC SAMID, está incluida como miembro de EmprEMA y participa activamente en diferentes áreas de la "European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA). F Cabañas representa a la RETIC SAMID

4. Red PedCRIN. Reuniones con los actuales coordinadores de la Plataforma de Ensayos Clínicos del Instituto de Salud Carlos III (Emilio Vargas y Cristina Avendaño) buscando nexos de unión y colaboración,

5. Proyecto TEDDY. Un gran número de hospitales de la RED se han integrado en esta RED de investigación pediátrica

6. EMA (AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO): Fernando Cabañas, ha sido nombrado por la Comisión Europea, como miembro del Comité Pediátrico (PDCO) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en representación de los profesionales de la salud. *Healthcare professionals representative in the Paediatric Committee (PDCO) at the European Medicines Agency (EMA).*

Candidatura apoyada por la *European Academy of Pediatrics (EAP), the European Society for Pediatric Research (ESPR), the Neocirculation Consortium (Neo-Circ), the Spanish Society of Neonatology (SENneo), and the Spanish Pediatric, Maternal and Neonatal and Development Research Network (RETIC SAMID).* Junio 2017-20, renovable

7. European Brain Ultrasound (EurUS.brain)- European Society of Neonatology (ESN). Miembro del Comité Directivo (Steering group) de la European Brain Ultrasound (EurUS.brain)- European Society of Neonatology (ESN). Grupo para la obtención de la Certificación Europea en Ultrasonografía Craneal Neonatal (EurUSbrain). (desde 2016).

Otros aspectos relevantes de la investigación que desarrolla nuestro grupo y que sirve de plataforma a la RED SAMID:

Mantenimiento y actualización del software "BioAcSys"(Nº de Registro Intelectual 828/2013 y 827/2013.)

- Análisis y familiarización con el software de adquisición de datos en tiempo real 'BioAcSys'
- Introducción de alarmas sonoras con límites preajustables.
- Introducción de gráficas en tiempo real, de cada uno de los valores recogidos por el sistema, pudiendo preajustar el número y tipo de gráfica.
- Herramienta informática para la selección y clasificación de datos recogidos por 'BioAcSys', en función de criterios de calidad y estabilidad.

Investigación profunda sobre neuroimagen ecográfica

- Estudio de la anatomía, fisiología y patologías en neuroimagen por ecografía en neonatos.
- Estudio profundo de las técnicas de procesamiento de imagen en formato DICOM, y del estado del arte de nuevos algoritmos de segmentación de imágenes.

Software de apoyo para neuroimagen ecográfica

- Estudio teórico profundo de la ecografía transcraneal: técnica de uso, limitaciones, anatomía y patologías de interés en este tipo de neuroimagen.
- Estudio profundo de las técnicas de segmentación en ecografías: tratamiento de ruido especializado, técnicas de pre-procesado, algoritmos de segmentación.
- Estudio profundo de técnicas de reconstrucciones volumétricas.
- Definición de las estructuras cerebrales de interés clínico, objetivo de los posteriores algoritmos de segmentación
- Estudio y análisis de las estructuras hiperecogénicas para su posterior segmentación automática y determinación cuantitativa del nivel de ecogenicidad.
- Diseño y elaboración del algoritmo de segmentación automático 2D del ventrículo cerebral.



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES



Instituto de Salud Carlos III



Unión Europea
Fondo Europeo de Desarrollo Regional
"Una manera de hacer Europa"

Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación

MEMORIA ANUAL DE GRUPO 2019
Convocatoria 2016



