

A. DATOS DEL GRUPO

Expediente **RD16/0022/0011**

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

Programa/s en el/los que participa:

PROGRAMA1. Interventions during pregnancy, neonatal period, and pediatric age for prevention and treatment of conditions influencing adult health

PROGRAMA2. Cardiovascular Risk-Related Prenatal Factors.

Investigador principal **CARMEN PALLÁS ALONSO**

Centro **HOSPITAL 12 DE OCTUBRE**

Fecha **19 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>).

PROGRAMA1.

A continuación se detalla la actividad del grupo, que como queda expuesto, además de la producción científica que se muestra en la aplicación informática (publicaciones y proyectos), se ha plasmado en participación muy activa en elaboración de protocolos a nivel nacional y recomendaciones nacionales y europeas sobre diferentes aspectos relacionados con las líneas de trabajo y recogidos en los objetivos de la RED con lo que ya se han generado algunos de los entregables que se mencionaban en la propuesta de la RED SAMID.

WP2. NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENT OUTCOME

WP4. POST-NEONATAL RISK FACTORS FOR IMPAIRED NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME.

En relación con estos dos WP nuestro grupo ha liderado el desarrollo de un protocolo nacional para el seguimiento de los niños nacidos con peso menor de 1500g o menor de 32 semanas en base a la evidencia disponible actualmente. Han colaborado los grupos **de los Hospitales: Cruces, La Fe y San Pau**. Este protocolo está disponible tanto en la página de la Sociedad Española de Neonatología (<https://www.se-neonatal.es>) como en la de Pediatría de Atención Primaria (<https://www.aepap.org/>). Este protocolo se ha descargado por miles de profesionales españoles y de Latinoamérica principalmente. Antes de la difusión del mismo se pasó una encuesta con indicadores para saber cuál era la situación previa del seguimiento de estos niños de riesgo tras el alta en el hospital. Año y medio después de su publicación se ha vuelto a pasar la encuesta y se está en proceso de evaluar el impacto que ha tenido la publicación de este documento de consenso sobre el seguimiento. Este documento constituye uno de los entregables de la RED SAMID.

Además se ha trabajado para establecer cuáles son los valores de normalidad de la saturación de oxígeno durante las dos primeras horas del parto mientras está en piel con piel con la madre. La saturación de oxígeno se monitorizaba a distancia sin interferir con el contacto del niño con la madre y preservando la intimidad del momento. Se ha coordinado la inclusión de recién nacidos sanos en 10 centros. Han participado los grupos **de La Paz, La Fe, Cruces, San Juan de Dios y Valle Hebrón**. Esta información que es esencial para entender y atender al recién nacido en las primeras horas de vida hasta ahora no estaba disponible. Los resultados muestran la gran inestabilidad de la saturación de oxígenos

durante las dos primeras horas de vida en recién nacidos sanos.

Se están reclutando niños menores de 1500g entre 4 y 6 años de edad con TDAH para participar en un ensayo clínico en relación con una intervención conductual (tras 1 año de entrenamiento cognitivo mediante la plataforma web NeuronUp). Se verá su impacto a medio plazo en la función ejecutiva y en la capacidad de atención. Se llevan reclutados 34 niños.

Se mantiene la colaboración en todas las acciones con el grupo europeo de **SCPE (Surveillance Cerebral Palsy in Europe)**

Se ha colaborado reclutando pacientes para los estudios en relación con la hipotermia que lideran otros grupos de la red. Se está preparando el inicio del nuevo ensayo clínico en relación con la hipotermia (estudio ALBINO).

WP3. INTERVENTIONS IN THE NEONATAL PERIOD TO ENHANCE ADEQUATE NUTRITION AND METABOLIC OUTCOMES.

3.1. Improve neurodevelopment of premature infants by improving nutritional approach which includes:

3.1.1. Generalization of the use of own mother's milk or human donor pasteurized milk.

- Se ha establecido una red funcional en la Comunidad de Madrid en colaboración con **el grupo de la Paz** para que la leche donada llegue a todos los niños que cumplen criterios para recibirla independientemente de donde estén ingresados. Los centros que reciben leche donada desde el Banco de Leche ubicado en el Hospital 12 de Octubre se implican también en la recepción de leche donada y en la captación de donantes consiguiéndose así incrementar el volumen de leche donada.

- Se ha participado activamente en la formación de los equipos que han puesto en marcha los bancos de leche de Sevilla, Valladolid, País Vasco, Vigo y Asturias. Actualmente se está trabajando con Murcia. Se ha participado en la elaboración de las recomendaciones para la apertura de un Banco de Leche Humana Donada (<https://www.aeblh.org/>). Este documento constituye uno de los entregables de la RED SAMID.

- Se ha coordinado a nivel nacional una encuesta internacional (han participado 36 países) sobre prácticas de lactancia materna en las unidades neonatales (**Grupo Internacional Neo-BFHI**). Han participado 140 unidades españolas. A todas ellas se les ha enviado un informe comparando los resultados de su unidad con la media nacional e internacional en cada una de las prácticas analizadas lo que facilita el "benchmarking" y así establecer los objetivos de mejora sobre datos evaluados.

- Se está trabajando en un guía del procesamiento de leche de madre en las unidades neonatales que se adaptará para que se pueda aplicar en cualquier unidad. (futuro entregable)

- Se ha puesto a punto el pasteurizador HTST (patente del grupo) para el uso clínico y para un nuevo proyecto de investigación. Se tiene muy avanzado el protocolo de utilización y los procedimientos relacionados (futuros entregables). Se está en la fase de difusión de esta nueva tecnología y con las patentes internacionales. Varios grupos clínicos y de investigación internacionales ya se han interesado por la adquisición del pasteurizador HTST.

- Actualmente se está tratando de determinar la correlación existente para cada uno de los micronutrientes (vitaminas liposolubles e hidrosolubles y yodo), clases lipídicas y fosfolípidos, entre la ingesta por parte de las madres donantes de leche, los niveles sanguíneos en estas mujeres y su concentración en la leche materna donada por ellas. Se tienen reclutadas 63 mujeres donantes y madres de niños prematuros ingresados. Las determinaciones de los micronutrientes se están realizando en colaboración con **el CIAL (Javier Fontecha) y se ha establecido un convenio con la Universidad de Lleida (José Serrano Casasola, del grupo NUTREN-nutrigenomics del Departamento de Medicina Experimental)**.

- Junto con los grupos **de La Paz, Cruces, La Fe** y los representantes del resto de bancos de leche españoles se han redactado protocolos y hojas informativas sobre la donación tras el fallecimiento de un hijo (<https://www.aeblh.org/>) y sobre lactovigilancia y efectos adversos (<https://www.aeblh.org/area-de-socios>).

- Se ha participado en la elaboración del documento europeo "Processing of Donor Human Milk: Update and Recommendations From the **European Milk Bank Association (EMBA)**"

- Se han elaborado las recomendaciones de apoyo a la lactancia materna desde Atención Primaria. <http://previnfaad.aepap.org/monografia/lactancia-materna>

3.1.2. Individualizing fortification. Se sigue trabajando en el estudio de la composición de la leche materna tras los diferentes procedimientos para poder diseñar mejor las necesidades de fortificación.

3.2 To study the changes experienced by the fresh and pasteurized human milk throughout the technical process,

A través de un ensayo clínico en relación con los métodos de limpieza de las piezas de los sacaleches se ha identificado el mejor método de limpieza para que la contaminación de la leche sea la menor posible. Se han reclutado 47 mujeres donantes de leche y se han evaluado 217 muestras de leche. Se está en la fase de elaboración de dichas recomendaciones a la vista de los resultados (Futuro documento entregable). Las mujeres reclutadas para el estudio han ido mujeres donantes de leche de los bancos y ahora se va a diseñar un nuevo estudio también sobre la limpieza de las piezas de los sacaleches en mujeres que tienen a sus hijos ingresados en la unidad neonatal.

Se han determinado los cambios que sufre la leche tras la pasteurización HTST y tras la Holder, tanto en elementos bioactivos como en macronutrientes. Elaboración de tabla comparativa. Constituirá uno de los entregables de la Red SAMID.

Se están unificando protocolos sobre nutrición con el hospital **La Paz** para iniciar el reclutamiento del ensayo clínico que se va a realizar de forma conjunta para tratar de identificar beneficios clínicos en la población de niños con peso menor de 1500g cuando la leche donada se pasteuriza por método HTST frente a Holder.

3.4. To study the effect of pasteurization of donor milk upon the microbiome as compared with non-pasteurized own mothers milk. Se está diseñando un estudio para poder "reconstituir" la microbiota de la leche materna donada tras la pasteurización. Se ha colaborado en una revisión conjunta realizada por los grupos de la red sobre la microbiota en la leche humana (pendiente de publicación).

En relación con los trabajos realizado en este WP se han leído dos tesis doctorales (*D. Escuder Vieco, S. Vázquez Román*)

WP6. EPIGENETIC, TOXIC AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS FOR ABNORMAL NEURODEVELOPMENTAL, NUTRITIONAL AND METABOLIC OUTCOME

Se ha colaborado con el **CSIC (López García y Postigo)** y la **Universidad Rey Juan Carlos (Profesora Yolanda Valcarcel)** en la evaluación de 20 psicofármacos, 19 drogas de abuso y caféina en diferentes tipos de leche. El análisis se realizó con un método multi-residuo basado en dilución isotópica y detección mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem. Al estudio se aportó la leche de 17 mujeres donantes y de 29 mujeres no donantes de leche pero con su hijo ingresado en la Unidad Neonatal.

El PROGRAMA 2 se desarrolla en el apartado siguiente de Observaciones por falta de espacio.

Expediente

RD16/0022/0

Observaciones. (máximo 1 pág.)

Incluya otra información que pueda considerar relevante.

Además de lo comentado en el año 2018 se ha iniciado un programa de intercambio de profesionales con el Servicio de Neonatología de la Paz, de tal forma que, salvo excepciones, en el 12 de Octubre siempre hay un adjunto de la Paz y en la Paz uno del 12 de Octubre. Los profesionales se van cambiando cada dos meses. Administrativamente el procedimiento es muy sencillo y favorece la elaboración de protocolos comunes y el avance en proyectos de investigación compartidos. Experiencia valorada muy positivamente por ambos servicios.

Los años 2017, 2018 y 2019 se ha obtenido una intensificación (50%) de la Fundación Biomédica del Hospital 12 de Octubre. Se ha podido disponer de tiempo liberado de actividad asistencial para investigación.

Se colabora con programas solidarios de la fundación Canguro facilitando la formación de aspectos básicos del cuidado neonatal a médicos y enfermeras en países en vías de desarrollo. Se forman referentes para difundir la formación. Se invita también y se da apoyo para la realización de proyectos de investigación. Cursos Solidarios Neonatología y Obstetricia con proyectos Solidarios con Africa Directo desde 2011.

Presidencia de la Asociación IHAN/ UNICEF desde 2013. Presidencia de la Asociación Española de Bancos de Leche desde 2016.

PROGRAMA 2.

WP2. ANGIOGENIC AND ANTI-ANGIOGENIC FACTORS (sFlt1/PIGF ratio) FOR IMPROVING MATERNAL AND NEONATAL OUTCOME

Durante este período 2017-2019 hemos seguido desarrollando esta línea de investigación reclutando pacientes para los proyectos de investigación que en esta temática tenemos vigentes: "Elección del momento del parto en la preeclampsia y el crecimiento fetal restringido de aparición tardía: aproximación al dilema mediante tecnología analítica de alta resolución" y "Papel del Factor de Crecimiento Placentario en el manejo de la preeclampsia no severa: estudio aleatorizado". Para el primero de estos proyectos se está trabajando junto a los Hospitales Clinic y San Juan de Dios, de Barcelona. En este momento se han obtenido muestras de más de 125 casos de preeclampsia o CIR, que se encuentran guardadas y analizadas parcialmente, pendientes del estudio con espectrometría de masas. Se ha creado una base de datos en la plataforma online REDCap, en la que se están introduciendo todos los datos de los casos reclutados. Se ha hecho un análisis preliminar con los resultados, habiéndose generado el artículo "Angiogenesis biomarkers for the prediction of severe adverse outcomes in late preterm preeclampsia" que ha sido enviado para publicación a la revista Pregnancy Hypertension. En el segundo proyecto, que se realiza en colaboración con los **Hospitales Clinic y San Juan de Dios**, de Barcelona, **Cruces**, de Bilbao y **la Fe**, de Valencia, nuestro centro ha reclutado hasta el momento 41 de las 50 pacientes que se previó reclutar. Estas a su vez suponen aproximadamente un tercio del total de casos reclutados. Se ha solicitado una prórroga hasta el final de este año para poder terminar el reclutamiento. De los 41 casos, 28 ya han completado la auditoría externa satisfactoriamente.

Además, dentro del estudio de "Aterosclerosis subclínica y disfunción endotelial en mujeres con antecedentes de preeclampsia precoz" se está trabajando con Cardiología, Nefrología y Hipertensión arterial y enfermedad cardiorenal, del Hospital 12 de Octubre, en el estudio de la relación a medio y largo plazo entre el daño vascular producido en mujeres con preeclampsia durante el embarazo y el desarrollo de aterosclerosis o fallo en la regulación del endotelio en edades precoces, que podrían ser clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

WP4. PRENATAL AND POST-NEONATAL FACTORS INVOLVED IN THE ETIOLOGY OF ADVERSE NEUROLOGIC OUTCOME IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE.

Prenatalmente se sigue trabajando con los resultados del Proyecto de Investigación "Desarrollo de métodos predictivos basados en la integración de factores prenatales y postnatales para la detección de neurodesarrollo anómalo en cardiopatías congénitas" (Investigador Principal en nuestro centro: Enery Gómez Montes) habiéndose hasta el momento presentado la siguiente comunicación elevada a categoría de ponencia en el pasado Congreso Nacional de Ecografía Obstétrico-Ginecológica: "Diferencias en biometrías cefálicas por resonancia magnética en fetos afectados de cardiopatía congénita". Ribera Casellas I, Fuster Eixarch R, Antolín Alvarado E, Gómez-Montes ME,

Llurba Olive E y otra en el 17th World Congress in Fetal Medicine” (Differences in MRI biometrics in foetuses with congenital heart defects. Ribera I, Eixarch E, Antolín E, Gómez-Montes E, Pérez-Cruz M, Gómez O, Fernández A, Utrilla C, Vázquez E, Llurba E.

WP6. PRENATAL EXPOSURE TO ALCOHOL AND OTHER SUBSTANCES OF ABUSE AS AN ETIOLOGIC FACTOR OF POSTNATAL CARDIOVASCULAR DELETERIOUS EFFECTS.

En el estudio “Elección del momento del parto en la preeclampsia y el crecimiento fetal restringido de aparición tardía: aproximación al dilema mediante tecnología analítica de alta resolución”, en colaboración con **Hospital Clinic y San Juan de Dios**, se tiene previsto analizar sustancias tóxicas y contaminantes ambientales en sueros de gestantes con embarazos normales y patológicos.

