

RETICS financiada por el PN I+D+I 2013-2016,
ISCIII - Subdirección General de Evaluación y
Fomento de la Investigación y el Fondo Europeo
de Desarrollo Regional (FEDER), ref. RD16/0022.

X Jornadas Científicas Red SAMID

Expediente: RD16/0022/0002

Responsable del Grupo: Oscar García Algar

Organismo / entidad: Fundació CLINIC

Nº	Family Name	First Name	Work Institution
1	VENTO TORRES	MAXIMO	HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE
2	CABAÑAS GONZÁLEZ	FERNANDO	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
3	PALLÁS ALONSO	CARMEN ROSA	HOSPITAL 12 DE OCTUBRE
4	GÓMEZ ROIG	DOLORES	HOSPITAL SANT JOAN DE DEU
5	LLURBA OLIVÉ	ELISA	HOSPITAL VALL D'HEBRÓN
6	LÓPEZ DE HEREDIA GOYA	JON	BIOCRUCES
7	GARCÍA ALGAR	OSCAR	HOSPITAL DEL MAR
8	LÓPEZ HERCE CID	JESÚS	HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN
9	MARTINEZ MARTINEZ	LEOPOLDO	HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
10	RODRIGUEZ MARTINEZ	GERARDO	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO ZARAGOZA
11	MESA GARCÍA	MARÍA DOLORES	UNIVERSIDAD DE GRANADA
12	CABERO PÉREZ	MARÍA JESÚS	HOSPITAL MARQUÉS DE VALDECILLA
13	LARQUÉ DAZA	ELVIRA	UNIVERSIDAD DE MURCIA

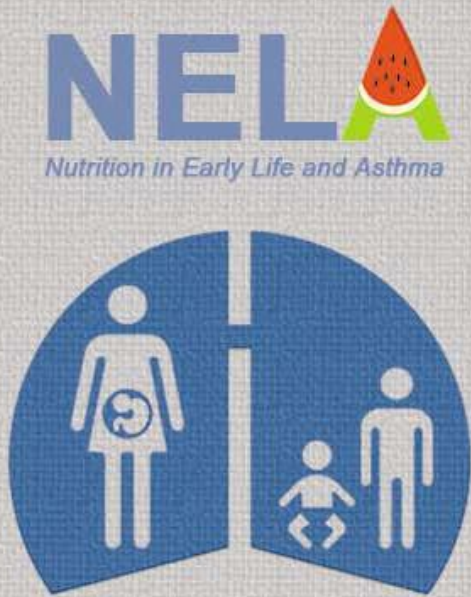
Programa 1 – Max Vento

Intervenciones durante el embarazo, período neonatal y edad pediátrica para la prevención y tratamiento de las enfermedades de la edad adulta

WP6 - Epigenetic, toxic and risk factors for abnormal neurodevelopmental, environmental nutritional and metabolic outcome

- 6.1. Development of analytical methodology to describe and validate biomarkers of prenatal and postnatal exposure to substances and drugs of abuse, drugs of prescription, persistent organic toxics and heavy metals in different alternative matrix
- 6.2 To study the prevalence of prenatal and postnatal exposure these several substances on prospective and retrospective cohorts of newborn infants born in different regions of Spain, and to perform follow-up of the cohorts of prenatally exposed newborns
- 6.3 To develop animal models of prenatal exposure to xenobiotics, mainly alcohol to define biomarkers of different substances (parent substances and metabolites) to which foetus, newborn, child and adolescent can be exposed

Program 1- Univ Murcia



Papel de la nutrición en edades tempranas de la vida en el origen del asma

- WP 6. Epigenetic, toxic and environmental risk factors for abnormal neurodevelopmental, nutritional and metabolic outcome

- Fatty acid profile in maternal and cord serum
- Circadian rhythms at 3 months of age
- BSID at 18 months

Aportaciones de los grupos (2018, ¿2019?)

- Grupo 2: Estudio de una cohorte seguidos a largo plazo con exposición a tóxicos durante la gestación
- Grupo 3: Exposición de gestantes a tóxicos ambientales, polución, alcohol y drogas ilícitas (Work Group on Reproductive & Environmental Health). Colaboración en proyectos multicéntricos financiados (PI17/01142; PI15/01179). Análisis toxicológico de matrices biológicas. Estudio de microRNA y enfermedad metabólica y microbioma y dieta
- Grupo 5: Creación de un banco de muestras biológicas relacionadas con la exposición prenatal a estas sustancias
- Grupo 9: Estrategias para prevenir alteraciones fetales que repercutan en el neurodesarrollo; desarrollo de modelos experimentales animales que permitan el ensayo de fármacos que atenúen las alteraciones secundarias a estos tóxicos especialmente el alcohol
- Grupo 12: La participación en el estudio PUBMED, en colaboración con el grupo 10, permitirá establecer la relación entre la obesidad y el riesgo metabólico en niños púberes, y su evolución desde la edad prepuberal, evaluando las implicaciones fisiopatológicas y diagnósticas de las alteraciones epigenéticas
- Grupo 13: Exposición a sustancias durante el embarazo que puedan afectar la programación fetal de asma en 600 parejas madre-hijo del estudio de cohortes NELA de la Región de Murcia, incluyendo el volatiloma en el aire exhalado y distintos factores nutricionales durante la gestación

- Cada responsable de WP y cada IP implicado en cada WP deberían aprovechar la preparación de la memoria (formulario + indicadores) para revisar las participaciones en ellos
- No hemos tenido interrelación o los IP implicados en el WP (con la mayoría): saber qué hace cada uno en relación con el WP
- Sí hemos tenido contactos de colaboración especialmente con Leo, Jesús, Lola y Keka
- No tenemos una cartera de servicios de los grupos de la Red
- Producción científica: libro de producción del grupo 5 (HC-M + SJD), incluyendo colaboraciones

Avances en los objetivos del WP:

- Objetivos de base ya cumplidos
- Plataforma analítica bioquímica y epigenética
- Matrices biológicas alternativas
- Modelos animales
- Grupo neonatal (BCNatal): nutrición, prematuridad, CIR, etc.
- Línea de investigación en exposición prenatal y ambiental
- Línea de investigación en FASD
- 4 FIS activos (Óscar, Martí, Thais, Isabel), 3 FIS solicitados (Óscar, Martí, Georgia), Juan de la Cierva, proyecto europeo (FASD), varios proyectos nacionales relacionados con FASD (Telefónica, Probitas, etc.), colaboraciones con Fetal i+D, etc.

Programa 2 – Elisa Llurba

Factores prenatales relacionados con el riesgo cardiovascular

WP6 - Prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse as an etiologic factor of Postnatal cardiovascular deleterious effects

1. To assess the vascular placental deleterious effects of prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse
2. To assess the association between placental biomarkers (vascular, inflammation and oxidative stress) and prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse
3. To follow up children prenatally exposed to alcohol about cardiovascular risk
4. To create and validate animals models in order to study prenatal exposure to alcohol and other substances of abuse as an etiologic factor of cardiovascular deleterious effects

Aportaciones de los grupos (2018, ¿2019?)

ENTREGABLES 16 Y 17. Se ha reclutado una cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol y se va a iniciar su seguimiento cardiovascular (Grupo 5)

ENTREGABLE 18. Se han validado las determinaciones analíticas que permitirán describir el modelo animal de exposición prenatal a alcohol y otras sustancias de abuso (Grupo 11)

- Cada responsable de WP y cada IP implicado en cada WP deberían aprovechar la preparación de la memoria (formulario + indicadores) para revisar las participaciones en ellos
- No hemos tenido interrelación o los IP implicados en el WP (con la mayoría): saber qué hace cada uno en relación con el WP
- Sí hemos tenido contactos de colaboración especialmente con Lola
- No tenemos una cartera de servicios de los grupos de la Red
- Avances en los objetivos del WP:
 - Objetivos de base en proceso, en colaboración sobre todo con Lola y, menos, con Elisa
 - Se han desarrollado los entregables, básicamente en relación con la cohorte de niños expuestos prenatalmente al alcohol y con los modelos animales
 - Plataforma analítica bioquímica y epigenética
 - Modelos animales
 - Grupo neonatal (BCNatal): nutrición, prematuridad, CIR, etc.

Propuesta para iniciativa conjunta

Contaminación y tóxicos en relación con la gestación y el desarrollo en la edad pediátrica

Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona



Hospital Clinic-Maternitat Barcelona, España



Líneas de Investigación Clínica



EGCG como
candidato terapéutico
para el tto de niños
con SAF



Detección de
exposición prenatal a
alcohol y drogas de
abuso



Diagnóstico de TEAF

Estudio de prevalencia
de TEAF en CAT

Creación de una
plataforma on-line con
recursos para
profesionales y padres



Líneas de Investigación Básica





Rata embarazada
consumidora OH

Papel EGCG a nivel
prenatal y postnatal



Proyecto
"BENETTON"

Via de metabolización
del etanol



Polimorfismo
genético

Factores epigenéticos



Neurotóxicos del desarrollo

Exposición prenatal

Sustancias químicas ambientales

Sustancias de abuso durante el embarazo
(exposición pasiva o consumo activo; ¿maltrato prenatal?)

Alcohol!!!

Reflexión

- Durante el embarazo el ambiente prenatal es el útero materno, en la vida posnatal inmediata el RN está directamente expuesto a las sustancias a las que ha estado expuesta la madre o que consume y que se eliminan a través de la leche materna
- No obstante, la investigación sobre todo epidemiológica se ha centrado en sustancias cuya exposición no es fácilmente prevenible a pequeña escala, por lo que posibilidad de cambio a través de medidas preventivas es baja
- En cambio, el consumo de sustancias de abuso es 100% prevenible

Embarazo y sustancias de abuso



Efectos de la exposición prenatal a las drogas

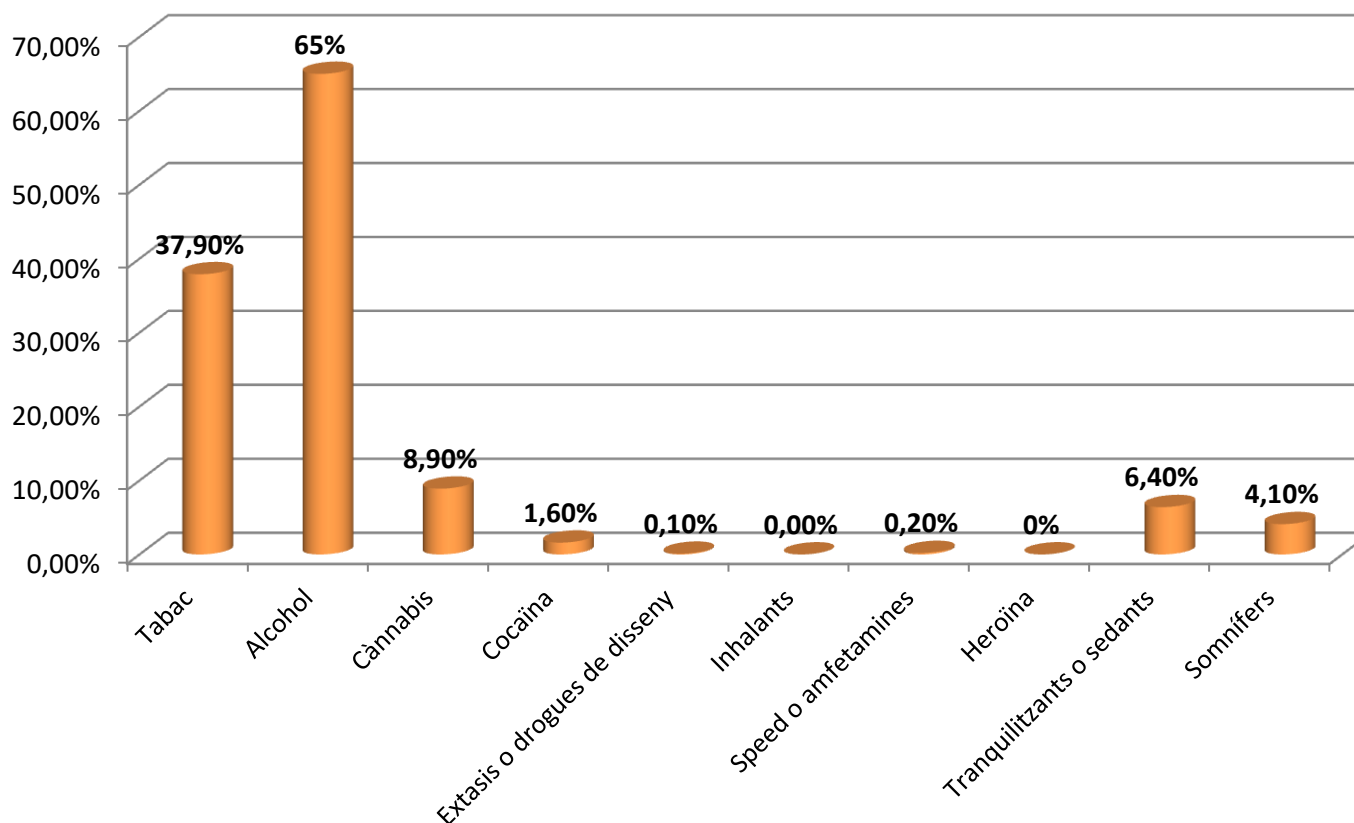
TABLE 2 Summary of Effects of Prenatal Drug Exposure

	Nicotine	Alcohol	Marijuana	Opiates	Cocaine	Methamphetamine
Short-term effects/birth outcome						
Fetal growth	Effect	Strong effect	No effect	Effect	Effect	Effect
Anomalies	No consensus on effect	Strong effect	No effect	No effect	No effect	No effect
Withdrawal	No effect	No effect	No effect	Strong effect	No effect	*
Neurobehavior	Effect	Effect	Effect	Effect	Effect	Effect
Long-term effects						
Growth	No consensus on effect	Strong effect	No effect	No effect	No consensus on effect	*
Behavior	Effect	Strong effect	Effect	Effect	Effect	*
Cognition	Effect	Strong effect	Effect	No consensus on effect	Effect	*
Language	Effect	Effect	No effect	*	Effect	*
Achievement	Effect	Strong effect	Effect	*	No consensus on effect	*

* Limited or no data available.

Consumo de sustancias

Consumo los últimos 30 días Mujeres entre 20 y 45 años



Font: Sub-direcció General de Drogodependències. Agència de Salut Pública de Catalunya. Anàlisi de l'EDADES. Observatori Espanyol sobre la Droga i les Toxicomanies. DGPNSD.

Consumo de alcohol durante el embarazo

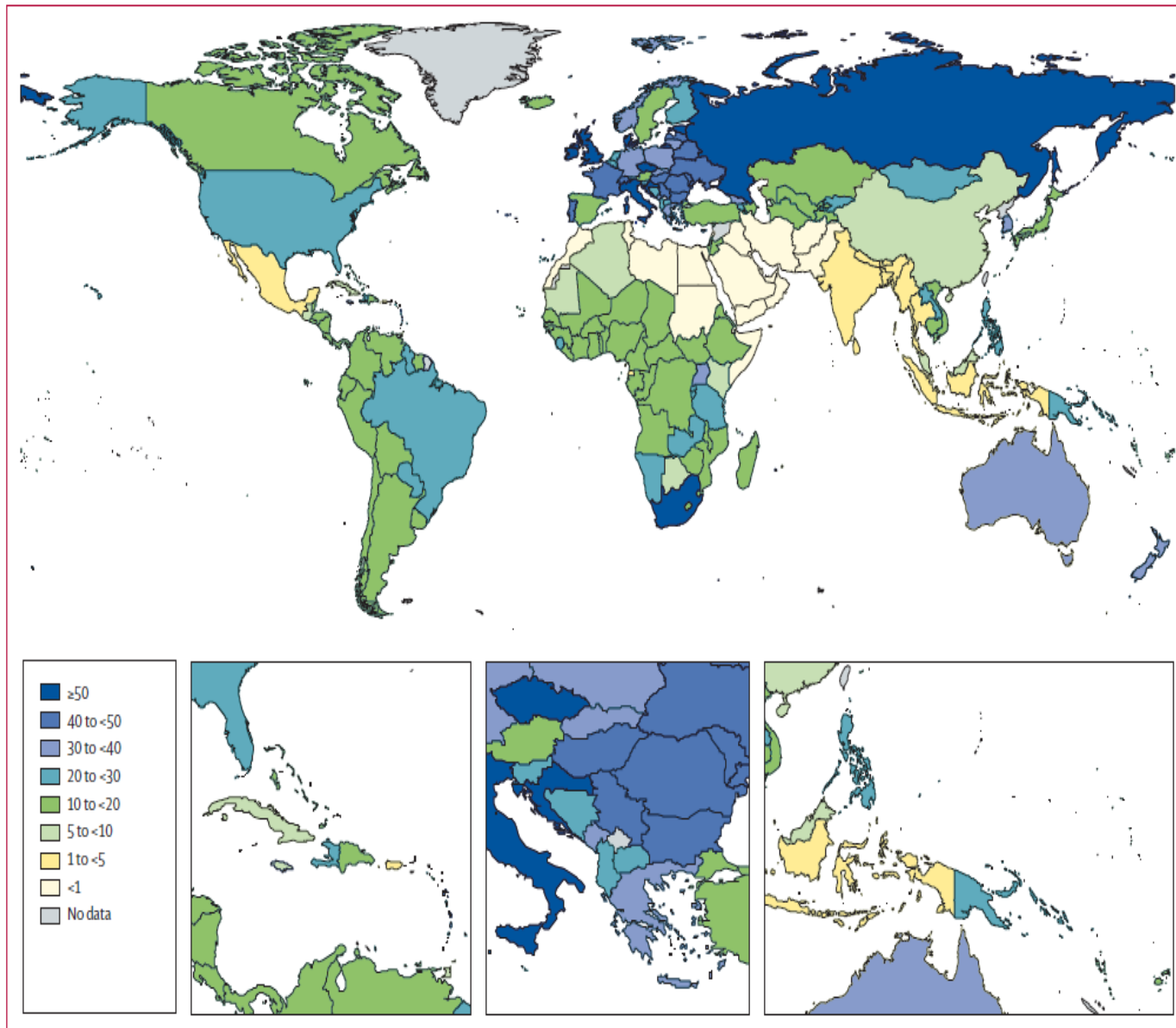


Figure 2: Global prevalence (%) of alcohol use (any amount) during pregnancy among the general population in 2012

Consumo d sustancias durante el embarazo

Málaga, 2015, QST

Exposición al tabaco durante el embarazo

Tabaco	1 ^{er} Trimestre (N = 184)	2 ^o Trimestre (N = 124)	3 ^{er} Trimestre (N = 146)
Edad Inicio			
Edad en años	16.7 (DT 2.9)	17.2 (DT 3.3)	17 (DT 2.7)
Antes del embarazo			
Sí fumaba	67 (36%)	37 (29.6%)	48 (35.7%)
No fumaba	117 (63.6%)	87 (69.6%)	98 (64.3%)
En el embarazo			
Sí fuma	39 (21.2%)	23 (18.5%)	6 (13.3%)
No fuma	145 (78.8%)	101 (81.5%)	140 (86.7%)

Exposición al alcohol durante el embarazo

Alcohol	1 ^{er} Trimestre (N = 184)	2 ^o Trimestre (N = 121)	3 ^{er} Trimestre (N = 146)
Consumo			
Sí	75 (40.7%)	28 (23.1%)	25 (17.1%)
No	109 (59.3%)	93 (76.5%)	121 (82.9%)

Exposición a cannabis durante el embarazo

Drogas ilícitas	1 ^{er} Trimestre (N = 184)	2 ^o Trimestre (N = 121)	3 ^{er} Trimestre (N = 146)
Consumo Marihuana			
Sí	7 (4.8%)	2 (1.9%)	2 (1.2%)
No	137 (85.2%)	103 (98.1%)	83 (98.8%)

Consum d'alcohol i drogues durant l'embaràs

Catalunya – Biomarcadors i enquesta

	Barcelona 2005-2010 Meconi	Barcelona 2012 Sang cordó	Calella 2014 Enquesta	Barcelona 2014-16 Cabell mare
Tabac		1998: 32% 2008: 34%	24%	
Alcohol	45%		8%	40%
Cànnabis	5%		4%	1,8%
Altres	6% Opiacis 3% Cocaïna		1% Benzos 0,6% Cocaïna	15% Anfeta 7% Coca+Èxtasi
			Orina, al part: Cànnabis 3% Anfeta 1,5%	

Diapositiva elaborada per Amadeu Roca
Recopilació estudis –
Garcia-Algar, O – Hospital del Mar
Roca, Amadeu – Hospital de Calella



¿Confirmación del consumo de alcohol?

- Entrevistas
- Cuestionarios



Biomarcador:

“Característica molecular, genética o bioquímica utilizada como indicador de una condición o proceso biológico particular y que puede ser medida de forma precisa y reproducible”.



Xenobióticos

Tabaco: Nicotina/cotinina

Alcohol: FAEE/ EtG y EtS

Cocaína: Benzoilecgonina

Opiáceos: 6-MAM

Cannabinoides: THC, OH-THC, THC-COOH

Anfetaminas y MDMA (éxtasis)

Otros estimulantes: areca (arecolina), mate (cafeína, teobromina),

Ventajas: matrices biológicas alternativas

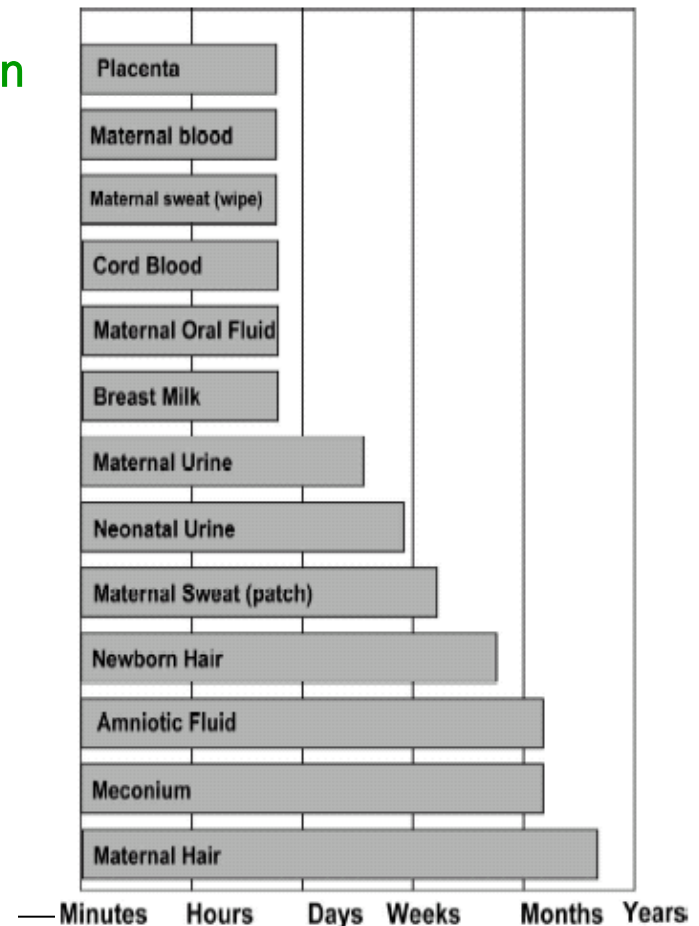
- Recogida no invasiva
- Recogida fácil de la muestra
- Ventana de tiempo más amplia de detección de la sustancia
- No degradación
- Nuevas metodologías publicadas



Drogas de abuso: implicaciones analíticas

Matrices biológicas para la evaluación in útero de la exposición a drogas de abuso (aguda y crónica)

- Meconio
- Pelo
- Dientes
- Placenta
- Sangre de cordón
- Leche materna



Biological Matrices for the Evaluation of In Utero Exposure to Drugs of Abuse

Cuestionario

15%

Biomarcadores

2010-2012

Meconio

> 2 unidades = 43%

2014-2015

Pelo materno

> 2 unidades = 40%

cualquier cantidad = 65%

El cuestionario NO es fiable para detectar el consumo de alcohol durante el embarazo

Es preciso validar cualquier cuestionario (desde el punto de vista metodológico y en comparación con resultados de biomarcadores)

Conclusiones

- El consumo de tabaco durante el embarazo se ha reducido considerablemente
- El consumo de drogas de abuso se mantiene elevado durante el embarazo, aunque cambia la prevalencia de cada sustancia
- El consumo de alcohol durante el embarazo se mantiene elevado y poco alterado a lo largo de los años; ES EL PRINCIPAL TERATÓGENO Y 100% PREVENIBLE
- Hay que implementar estrategias de prevención del consumo
- Hay que implementar estrategias de cribado para detectar la exposición

Propuesta colaborativa - 1

- Disponer de una cohorte multicéntrica de RN expuestos prenatalmente a sustancias de abuso
- Aprovechar para crear la cohorte neonatal para seguimiento
- Incorporar variables relacionadas con el desarrollo neuropsicológico, cardiovascular, metabólico, etc. (además de las propias de cada grupo)
- Definir la trayectoria de la cohorte longitudinal e incorporar cada grupo transversalmente
- El proyecto en cierta forma “piloto” entre HC-M (Óscar) y SJD (Lola) ha funcionado
- ¿Propuestas?, ¿grupos interesados?

Propuesta colaborativa - 2

- Seguimos teniendo pendiente la creación de una cartera de servicios para los grupos de la Red, por ejemplo, una plataforma analítica o una plataforma docente en investigación

