

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Perfil de peroxidación lipídica y de expresión de microRNAs como marcadores predictivos de daño neurológico en recién nacidos prematuros con episodios de hipoxia intermitente

Inmaculada Lara Cantón

Tutor: Dr. Javier González de Dios

ÍNDICE

1. Introducción
2. Hipótesis
3. Objetivos
4. Diseño experimental
5. Plan de trabajo
6. Traslación de resultados

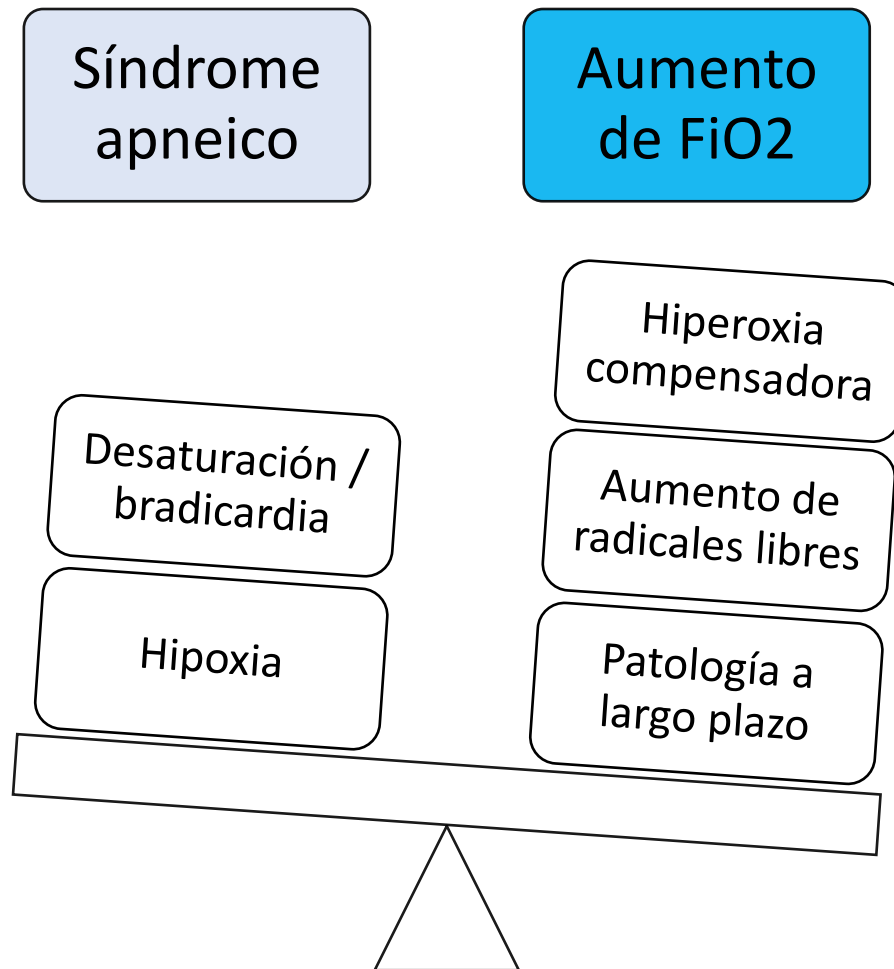
INTRODUCCIÓN

- **Síndrome apneico bradicárdico:** episodios intermitentes de hipoxia y bradicardia
- Prevalencia: 80-90% en prematuros < 32 semanas EG

Causas

- Inmadurez pulmonar funcional y estructural
- Inmadurez centro respiratorio cerebral
- Respuesta inadecuada a quimio y mecanorreceptores

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

- **Tratamiento síndrome apneico:**

- Metilxantinas
- Ventilación no invasiva
- Oxigenoterapia intermitente



- Vigilancia con **monitorización continua con pulsioximetría**, cambios de FiO2 cuando precise.
- Estudios previos demuestran que están **fuera de rango > 50%**

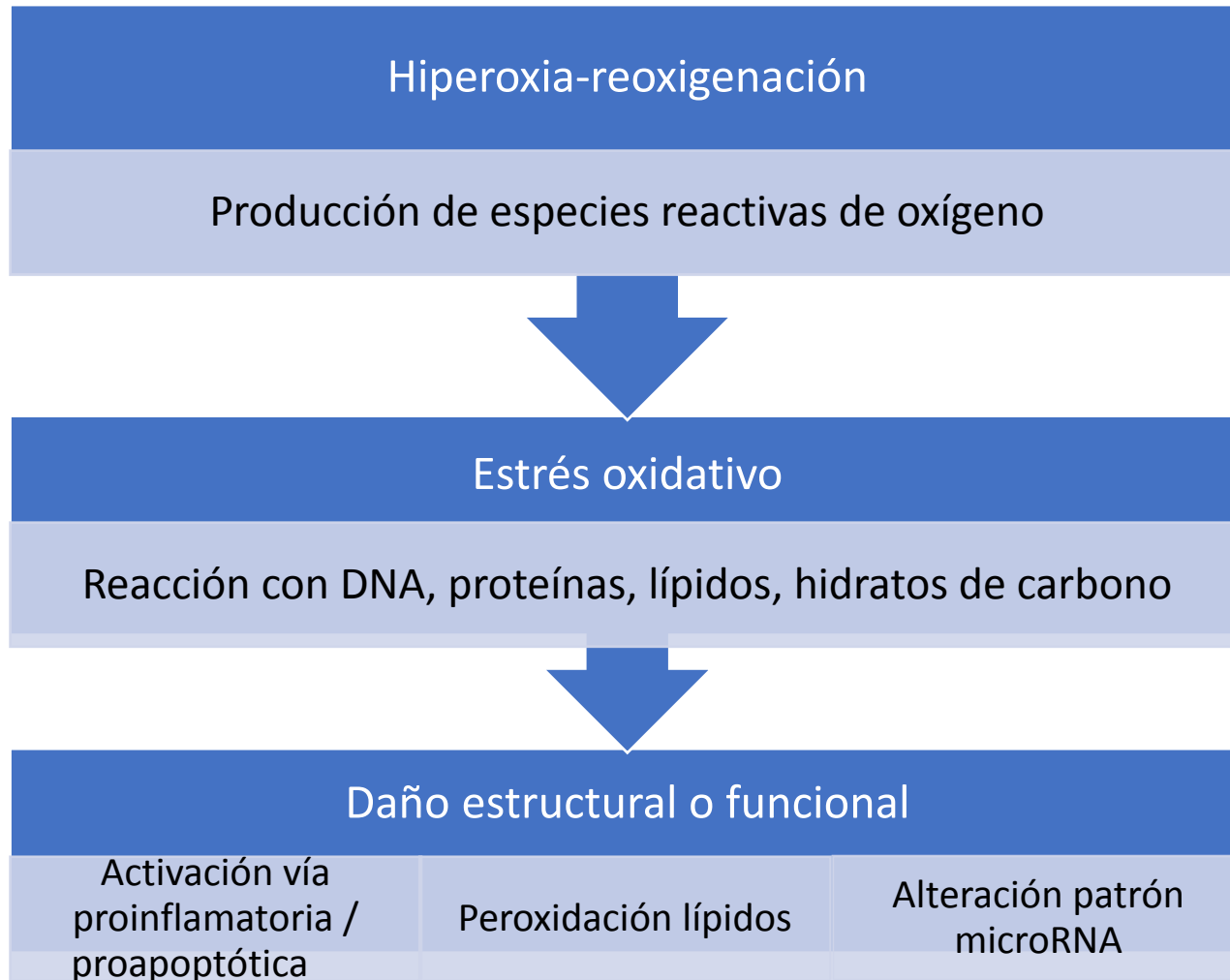
INTRODUCCIÓN

MARCADORES HIPOXIA:

- pH, presión de oxígeno, el déficit de bases → lactato
- Lactato se normaliza rápidamente, no refleja tiempo o intensidad de hipoxia.

NECESIDAD DE MARCADORES MÁS ESPECÍFICOS

INTRODUCCIÓN

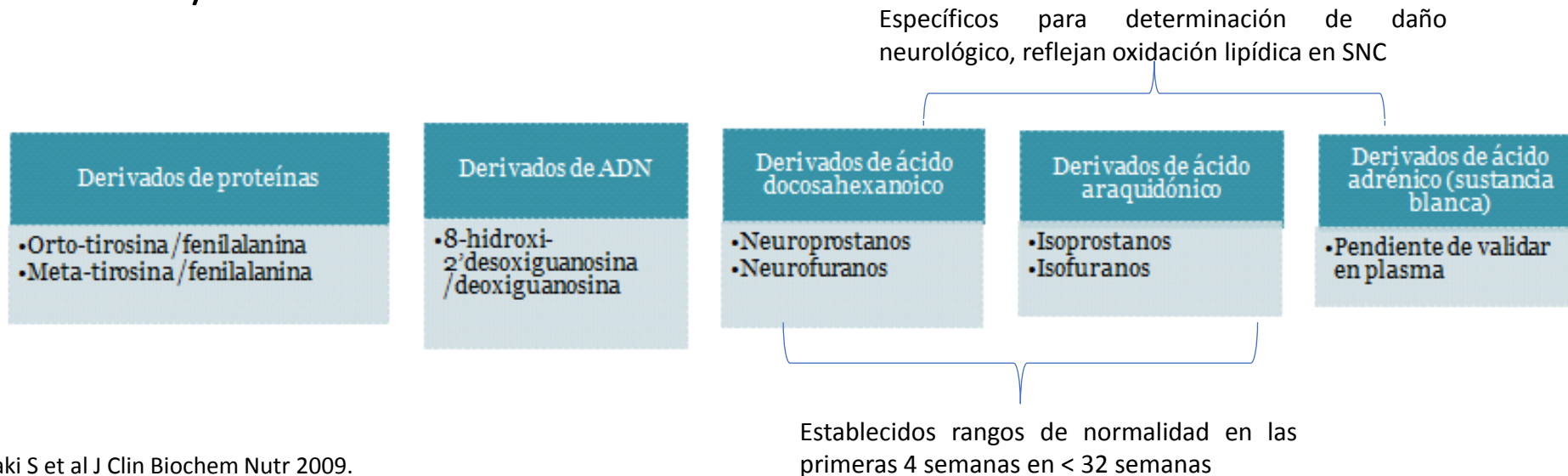


INTRODUCCIÓN

- «**Score metabólico**»: metabolitos que se correlacionan mejor con la intensidad y la duración de la hipoxia: citicolina, 6,8-dihidroxihipurina e hipoxantina.
- Valor predictivo superior que lactato pasadas unas horas de la reoxigenación.

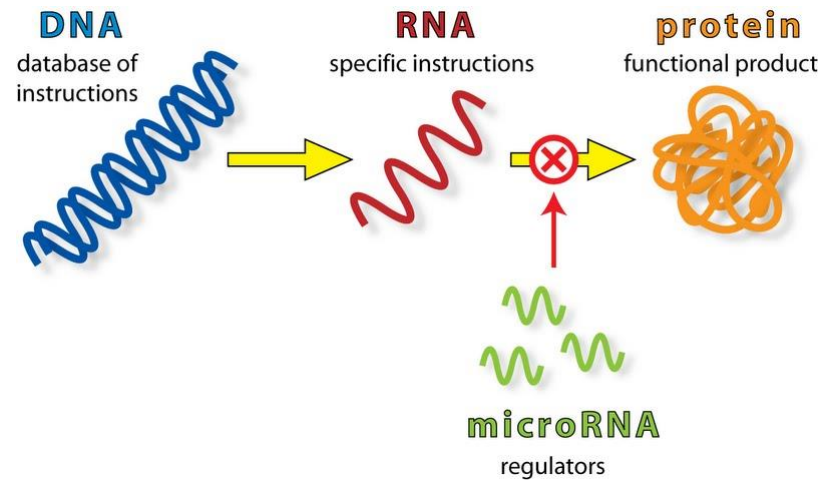
INTRODUCCIÓN

- Prematuridad: inmadurez sistema antioxidante
- Aumento de estrés oxidativo y marcadores de daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN en prematuros que recibieron alta concentración de oxígeno durante la estabilización postnatal
- Validados de marcadores de estrés oxidativo utilizando HPLC-MS/MS en distintos fluidos



INTRODUCCIÓN

- MicroRNA: moléculas RNA no codificantes endógenas cortas, reguladores de expresión génica post-transcripcional.
- Influencia en distintos estadios de neurogénesis: diferenciación celular, proliferación, sinaptogénesis
- Aproximadamente el 70% de los microRNAs identificados se expresan en el tejido cerebral en relación con la complejidad del SNC y sus conexiones.



INTRODUCCIÓN

- Escasa experiencia para dilucidar el papel de los microRNAs en el recién nacido.
- Rápido desarrollo cerebral postnatal, el patrón de expresión de microRNAs característico de este período podría estar alterado en respuesta a cambios en la saturación de oxígeno y afectar al desarrollo del SNC.
- **No hay estudios** que describan cambios en el patrón de expresión de microRNA tras los cambios de oxigenación, ni la repercusión clínica que pudieran tener.

HIPÓTESIS y OBJETIVOS

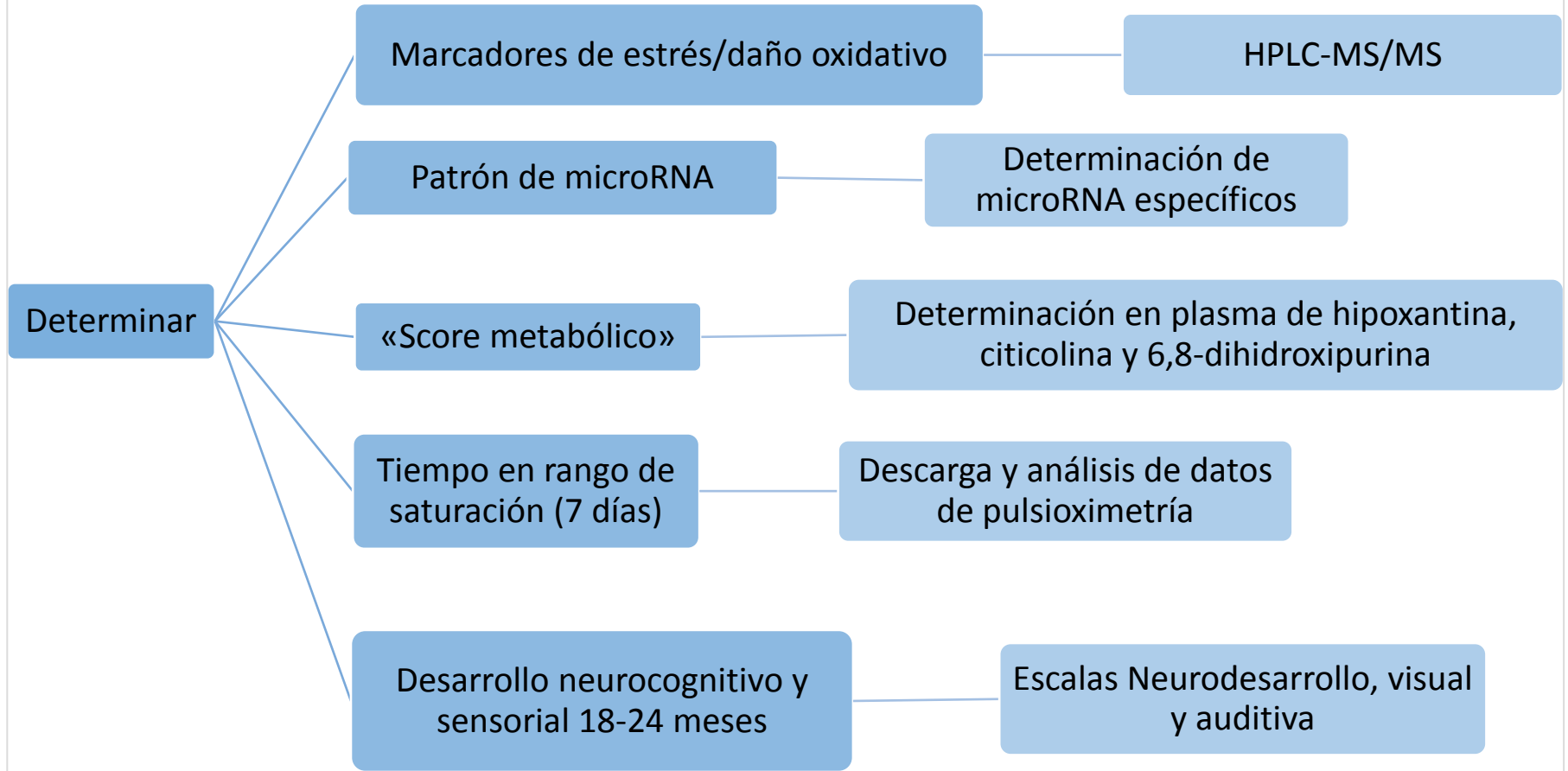
HIPÓTESIS

Los episodios de hipoxia intermitente y reoxigenación en prematuros menores de 32 semanas de EG en contexto de SAB mantienen al paciente fuera del rango de SpO₂ recomendado durante un tiempo significativo, lo que ocasionará estrés oxidativo y la expresión de un patrón de microRNA asociados a la hipoxia intermitente

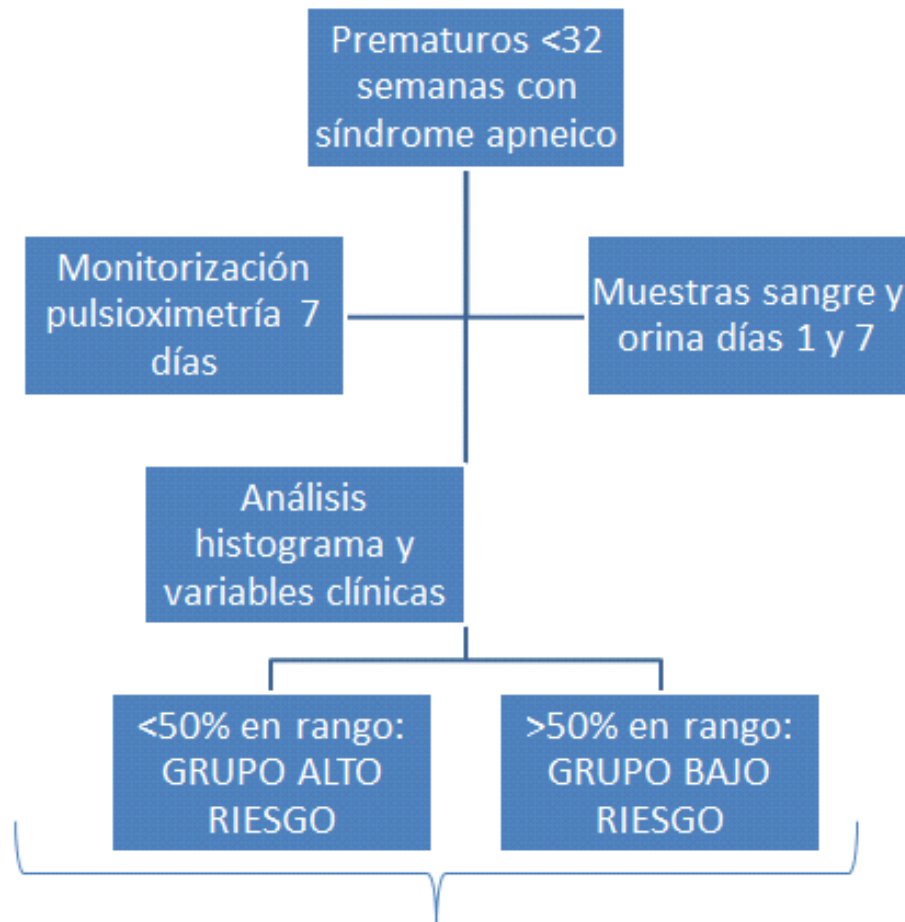
OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el porcentaje de tiempo que permanecen fuera de rango de SpO₂ los prematuros menores de 32 semanas con SAB durante 7 días

OBJETIVOS



DISEÑO EXPERIMENTAL: población y métodos



Estudio estadístico comparativo
Evaluación desarrollo neurocognitivo y sensorial 18-24 meses

DISEÑO EXPERIMENTAL:

criterios inclusión y exclusión

Criterios inclusión

- Edad gestacional ≤ 32 semanas, diagnóstico SAB
- A partir de 5-7 días de vida
- Nutrición enteral e inicio recuperación de peso
- Estabilidad respiratoria con o sin soporte no invasivo

Criterios exclusión

- Ventilación mecánica invasiva
- Persistencia del ductus arterioso que requiera tratamiento
- Patología que requiera cirugía
- Malformaciones congénitas severas, cromosomopatías, cardiopatías congénitas
- Hemorragia intra-periventricular grados III/IV
- Convulsiones
- Rechazo de los padres a participar

DISEÑO EXPERIMENTAL: variables

Variables clínicas

- Tiempo dentro del rango objetivo de SatO2.
- Número y duración de desaturaciones y bradicardias (aisladas o no)

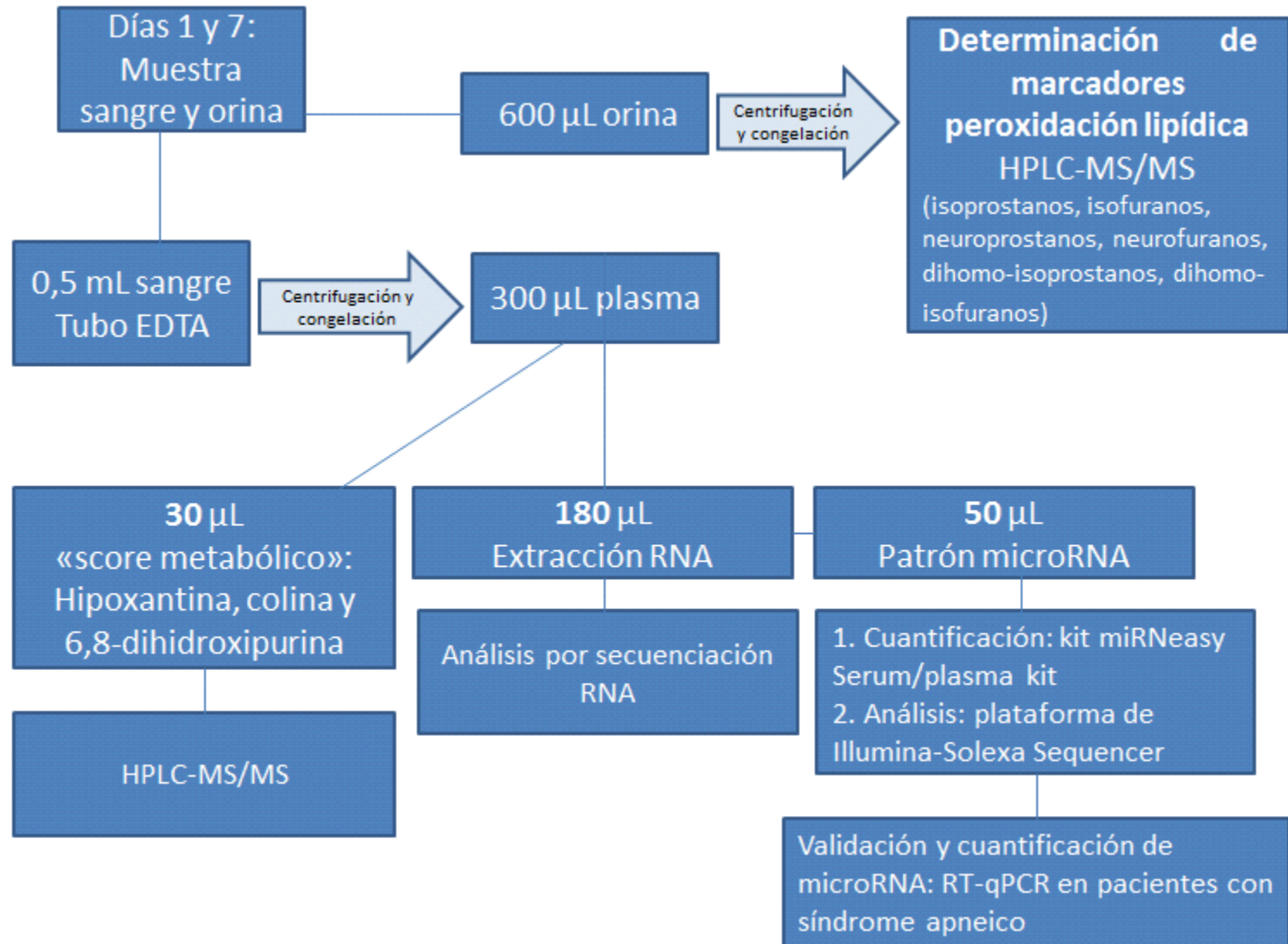
Variables predictoras

- Biomarcadores peroxidación lipídica en orina
- Biomarcadores hipoxia en plasma («score metabólico»)
- Determinación microRNA

Variables resultado

- Desarrollo neurológico a los 18-24 meses
 - Escala Bayley III
 - Escala ASQ-3
 - Pérdida auditiva
 - Pérdida agudeza visual

DISEÑO EXPERIMENTAL: análisis muestras



METODOLOGÍA: tamaño muestral y análisis estadístico

TAMAÑO MUESTRAL

- EPIDAT 4.2
- Tiempo de reclutamiento 24 meses.
- Pérdidas estimadas 20%.
- Intervalo de confianza 95%, potencia 90%:
52 pacientes por cohorte, 104 en total.

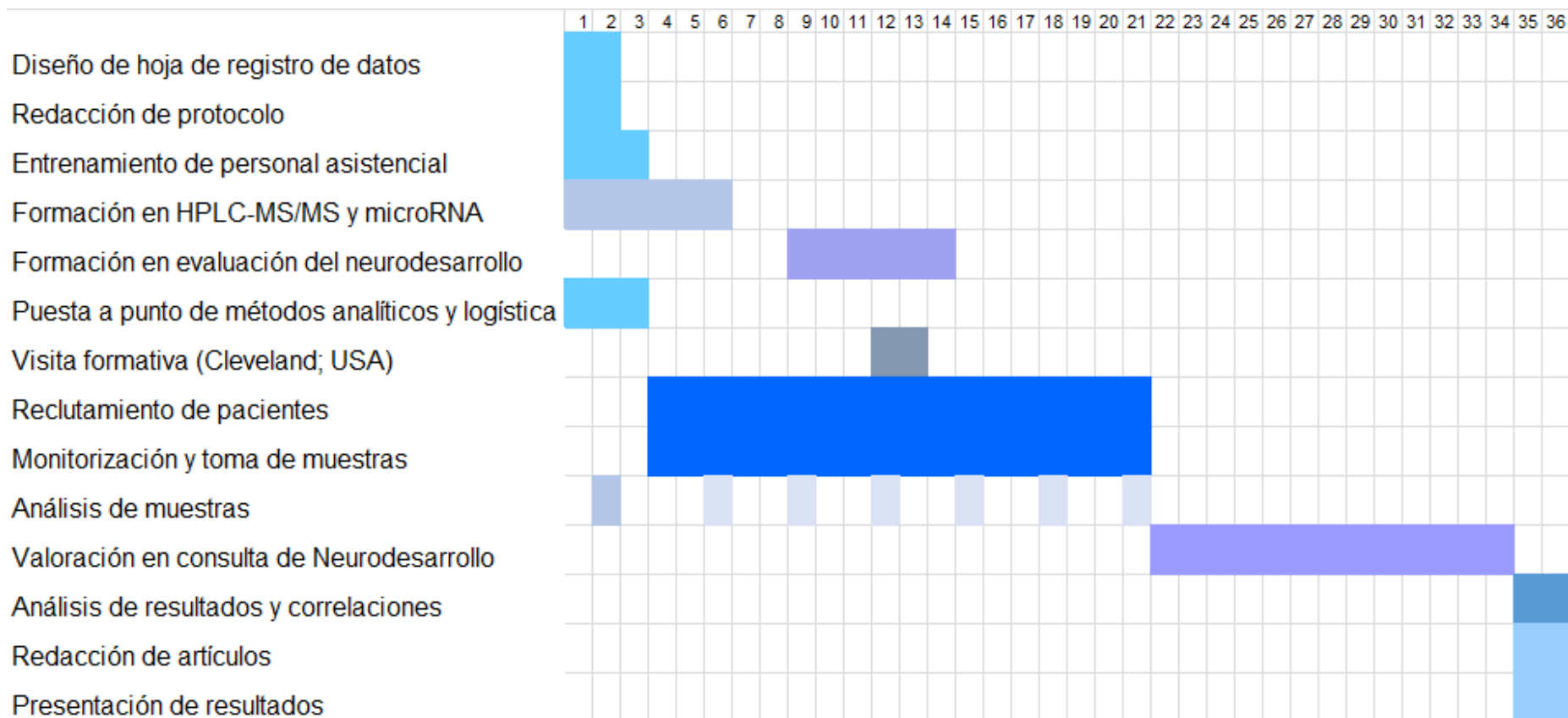


90 prematuros al año < 32 semanas EG con síndrome apneico, probable finalización del reclutamiento en 18 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Modelo predictivo usando regresión logística para selección de variables relacionadas con la discriminación entre grupos.
- Análisis multivariante: establecer algoritmo que defina las variables predictivas.

PLAN DE TRABAJO



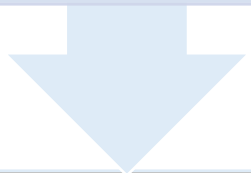
TRASLACIÓN DE RESULTADOS

1. Identificar situaciones de riesgo potenciales para el SNC (hipoxia intermitente del prematuro)



2. Desarrollar marcadores predictivos precoces: score metabólico y microRNA

Identificación de pacientes en riesgo de alteraciones del SNC a largo plazo, iniciando vigilancia especializada, con inicio precoz de terapia y seguimiento.



3. Establecer estrategias de prevención: uso de sistemas de monitorización y terapia de la hipoxia intermitente con loop automático.

Implementación de sistemas de monitorización y terapia de hipoxia mediante "loop" de control de oxigenación automática, aumentando el tiempo dentro del rango de saturación, con disminución de la patología asociada.



Gracias por su atención



Anexos

Anexo 1. MEMORIA ECONÓMICA

1) Confección de una Hoja Electrónica de Registro de Datos exportable a hoja electrónica de cálculo y SPSS.	3.060,00 €
2) Determinaciones en plasma de metabolitos del Score Metabólico (288 muestras)	10.080,00 €
3) Determinaciones en orina de biomarcadores de estrés oxidativo por peroxidación lipídica (288 muestras).....	12.096,00 €
4) Determinaciones de micro-RNA	111.085,12 €
5) GASTOS VARIOS.....	5.520,00 €
6) Viajes total.....	3.500,00 €
7) Publicaciones internacionales	3.600,00 €
 TOTAL.....	 148.941,12 €

Relevancia

- Anualmente nacen unos 12-15000 pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional en nuestro país. Entre el 80-90% de estos pacientes presentan síndrome apneico bradicárdico. Aproximadamente unas 50 veces al día requieren cambios en la FiO_2 .
- Si se confirmase la hipótesis del estudio y pudiésemos disponer de marcadores precoces se podría valorar la implementación de sistemas de loop de control de oxigenación automática, disminuyendo el tiempo fuera de rango y la patología asociada a ello.