



**Informe Anual 2018**  
Fundación de Investigación  
**HM Hospitales**

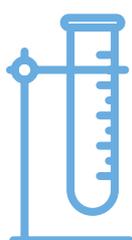




# Informe Anual **2018**

  
**fundación****hm**  
investigación

# Índice



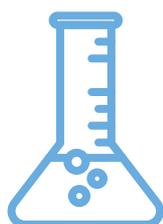
## 1. Presentación



## 2. La Fundación HM: unos pocos datos sobre nosotros



## 3. Resultados Científicos 2018



## 4. Grupos de Investigación Consolidados



Pág. 6



Pág. 10

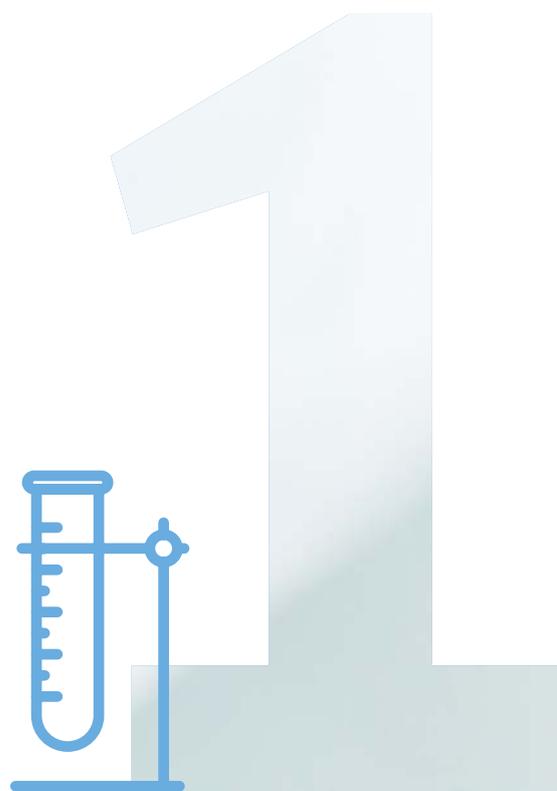


Pág. 18



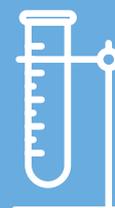
Pág. 48





# Presentación

# 1. Presentación



**Dr. D. Alfonso Moreno González**  
Presidente - Fundación  
de Investigación HM Hospitales

## EL ESFUERZO TIENE SU RECOMPENSA

El gran esfuerzo realizado, durante el año 2018, por todos los que integran la Fundación de Investigación HM Hospitales ha hecho posible que el balance científico haya podido ser excelente; hacer bien las cosas se refleja no sólo en el resultado de la investigación sino que también se traduce en una práctica clínica de calidad.

El principal avance de la Medicina necesita del conocimiento científico, que va a proporcionar en cada momento que los resultados de la investigación tengan una aplicabilidad inmediata en la actividad asistencial y la conjunción Ciencia y Tecnología en el ámbito médico viene generando una aceleración de la investigación biomédica que ha hecho que la asistencia sanitaria se beneficie de avances impensables poco tiempo antes. Por ello hoy no se puede entender un Hospital moderno sin la incorporación, no solo, de tecnologías avanzadas y eficientes que integren el buen hacer médico como uno de sus pilares básicos si no se complementa con una asistencia de alto nivel y, en este sentido, es imprescindible realizar estudios de investigación clínica que aporten luz a los principales problemas de salud.

La Fundación de Investigación HM Hospitales ha apostado fuertemente en estos aspectos, y buena prueba de ello son los datos que aparecen reflejados en esta Memoria, dando prioridad a la investigación clínica traslacional como la forma más próxima a su incorporación a la clínica y, por ende, a la mejora de la atención sanitaria.

Durante el año 2018 han sido 116 los nuevos Ensayos Clínicos abiertos con un total de 736 pacientes reclutados a lo largo del año, lo que posiciona al grupo entre los centros hospitalarios españoles punteros en este tipo de investigación clínica. El análisis de la producción científica de los profesionales de la Fundación HM también confirma la apuesta y el compromiso por la investigación de excelencia, y ello se traduce en 213 manuscritos publicados, destacando 2 manuscritos en *The New England Journal of Medicine* y 1 en *Nature*, *Chemical Society Reviews* y *Lancet Neurology*, de todos ellos 102 lo fueron en revistas científicas de primer cuartil y 42 en publicaciones de segundo cuartil con un índice de impacto acumulado de 1246 y un índice de impacto medio de 5,85 que vuelve a señalar a la Fundación HM entre las primeras a nivel nacional.





# La Fundación HM: unos pocos datos sobre nosotros



### 2.1 La Fundación de Investigación HM Hospitales

La Fundación de Investigación HM Hospitales (FiHM) es una entidad sin ánimo de lucro constituida en 2003 con el objetivo fundamental de liderar la I+D+i biosanitaria, en el marco de la investigación traslacional, que beneficie de forma directa al paciente y a la sociedad en general, tanto en el tratamiento de las enfermedades como en el cuidado de la salud, con el objetivo de hacer realidad la Medicina Personalizada.

Desde sus inicios, la Fundación de Investigación HM Hospitales promueve, financia y lidera proyectos de investigación realizados por los que médicos e investigadores (básicos y clínicos), que intentan resolver problemas asistenciales del día a día, con un beneficio directo para los pacientes, promoviendo una medicina basada en la evidencia científica personalizada.

Las principales fuentes de financiación de los proyectos de investigación provienen de ayudas competitivas privadas, fondos propios, donaciones y colaboraciones de particulares, empresas y asociaciones sin ánimo de lucro que promueven y ayudan a financiar determinados proyectos socio-sanitarios y de I+D+i.

Desde 2009, y en colaboración con la Universidad CEU San Pablo, la Fundación de Investigación HM Hospitales inició una nueva fórmula de gestión y promoción de la I+D traslacional, impulsando la creación de cátedras de financiación privadas. En este contexto, en los últimos años se pusieron en marcha: la Cátedra MIS en Biomateriales e implantología oral, gracias a la colaboración con Palex®, se creó la Cátedra en Cirugía Robótica Oncológica Abdominal, la Cátedra SANYRES (Orpea) en Geriatria Personalizada y la Cátedra de Implantología Klockner. Actualmente estamos evolucionando hacia un modelo diferente de Cátedras de Mecenazgo, con el objetivo de innovar en la gestión de ese modelo exitoso de colaboración entre entidades con intereses comunes dentro de la investigación. En base a este concepto, a finales de 2017 se creó la Cátedra J&J Medicina Basada en la Eficiencia y, durante 2018, se ha firmado la Cátedra Siemens PET-RM.

Finalmente, la Fundación de Investigación HM Hospitales organiza y promueve actividades de divulgación científica y educación sanitaria, con un claro compromiso social, además de llevar a cabo diversos proyectos sociosanitarios, premiar las mejores líneas en investigación traslacional y becar a los profesionales para mejorar su formación profesional, científica y académica.

## 2.2 Misión, Valores y Objetivos

La Fundación de Investigación HM Hospitales tiene por objetivo institucional liderar, a nivel nacional, la investigación biosanitaria traslacional que mejore la prestación de los servicios sanitarios, con un beneficio directo sobre el paciente, de tal manera que sea posible mejorar la salud de los pacientes y de la población general a través de la realización de una I+D+i útil para los pacientes y de la divulgación científica y la educación sanitaria. Este objetivo general persigue hacer realidad la Medicina Personalizada -hay pacientes, no enfermedades-, basada en el conocimiento y la evidencia científica, con el que finalmente seamos capaces de ser una referencia a nivel internacional en la investigación biomédica.

### Partiendo de los siguientes hechos:

- El paciente y la sociedad general deben ser el eje de toda la investigación biosanitaria para el tratamiento de las enfermedades y la conservación de la salud.
- La investigación biosanitaria debe buscar soluciones a los problemas con los que se enfrentan los clínicos en la prestación de los servicios sanitarios.
- Los centros sanitarios y sus profesionales clínicos deben participar, e incluso liderar, la I+D+i biosanitaria, apoyándose en las universidades o los centros de investigación necesarios.

### La Fundación de Investigación HM Hospitales pretende:

- Promocionar la I+D+i traslacional: los profesionales clínicos deben plantear los problemas asistenciales y sanitarios y, junto con los investigadores básicos, y con los recursos necesarios, deben buscar las posibles soluciones.
- Integrar, e incluso centralizar, en los centros asistenciales hospitalarios la investigación biosanitaria.
- Conseguir los recursos económicos, humanos e infraestructuras necesarias para lograr sus fines fundacionales, incluyendo el establecimiento de alianzas y colaboraciones con otras entidades (fundaciones, universidades, centros de investigación...).
- Gestionar el conocimiento científico a través de la formación y especialización de los profesionales sanitarios y no sanitarios con fines médicos.
- Promover la innovación sanitaria, incluyendo la estructura y gestión hospitalaria, nuevas tecnologías de diagnóstico y tratamiento, y de información y comunicación.

## 2. La Fundación HM: unos pocos datos sobre nosotros



### Así, los objetivos de la Fundación de Investigación HM Hospitales se concretan en:

- Promocionar la investigación traslacional, entendida como la investigación liderada por profesionales médicos, con práctica asistencial, que plantean los problemas de su práctica clínica, y la búsqueda de su resolución por equipos multidisciplinares, basándose en la investigación básica (fisiopatología y biología molecular).
- Promocionar una práctica médica personalizada, individualizada, humana y excelente:
  - Personalizada: diagnóstico y tratamiento de cada enfermedad en cada paciente, en base a los nuevos conocimientos y evidencias científicas (genómica, proteómica y metabólica, farmacogenómica y farmacogenética, nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas).
  - Individualizada: atención al paciente por equipos multidisciplinares, en centros de atención diseñados para éste, con el objetivo de facilitarle su atención (confort, bienestar, atención al paciente, facilidad en citas y programación de pruebas).
  - Humana: atención médica basada en la ética médica, donde la información al paciente y sus familiares sea lo más importante, junto con la participación de éstos en las decisiones médicas, con apoyo psicológico y social, y en un ambiente agradable y humano.
  - Excelente: prestación de unos servicios sanitarios de calidad (medida y percibida) y de excelencia.
- Innovar, tanto en la atención médica como en el amplio campo de las Ciencias de la Salud.
- Aportar nuevos conocimientos científicos que mejoren y hagan más fácil la práctica médica.
- Crear empresas biotecnológicas y sanitarias que mejoren la prestación de los servicios sanitarios.
- Promover la educación sanitaria, tanto de los profesionales -para prestar los mejores servicios sanitarios posibles- como de los pacientes y la población general -para conservar su salud, prevenir las enfermedades y curar o convivir con las que padezcan-.
- Impulsar la comunicación científica -divulgación de los resultados científicos obtenidos- y promocionar un conocimiento profesional y una cultura general en la población científica.
- Utilizar las nuevas tecnologías (de la información y comunicación, de diagnóstico y terapéuticas) en la práctica diaria asistencial y acercarlas a profesionales y usuarios de los servicios de salud.
- Financiar y/o buscar la financiación necesaria para cumplir los fines fundacionales.

## 2.3 Órgano de Gobierno

Los órganos de gobierno de la FiHM son el Presidente, el Patronato y la Dirección Ejecutiva:

<b>Presidente</b>	Dr. D. Alfonso Moreno González
<b>Vicepresidente</b>	Dra. Dña. Florinda Gilsanz Rodríguez
<b>Secretario General</b>	D. Álvaro Irurita Díez
<b>Tesorero</b>	D. Javier Reguera Errasti
<b>Patronos</b>	Sr. D. Ricardo de Lorenzo y Montero
	Dr. D. José Luis de la Serna Fernández de Córdoba
	Dr. D. José Palacios Carvajal
	Dr. D. Diego Murillo Carrasco
	D. Javier Colás Fustero
	Dr. D. Jorge Cobián Casares
	D. Javier Ellena Aramburu

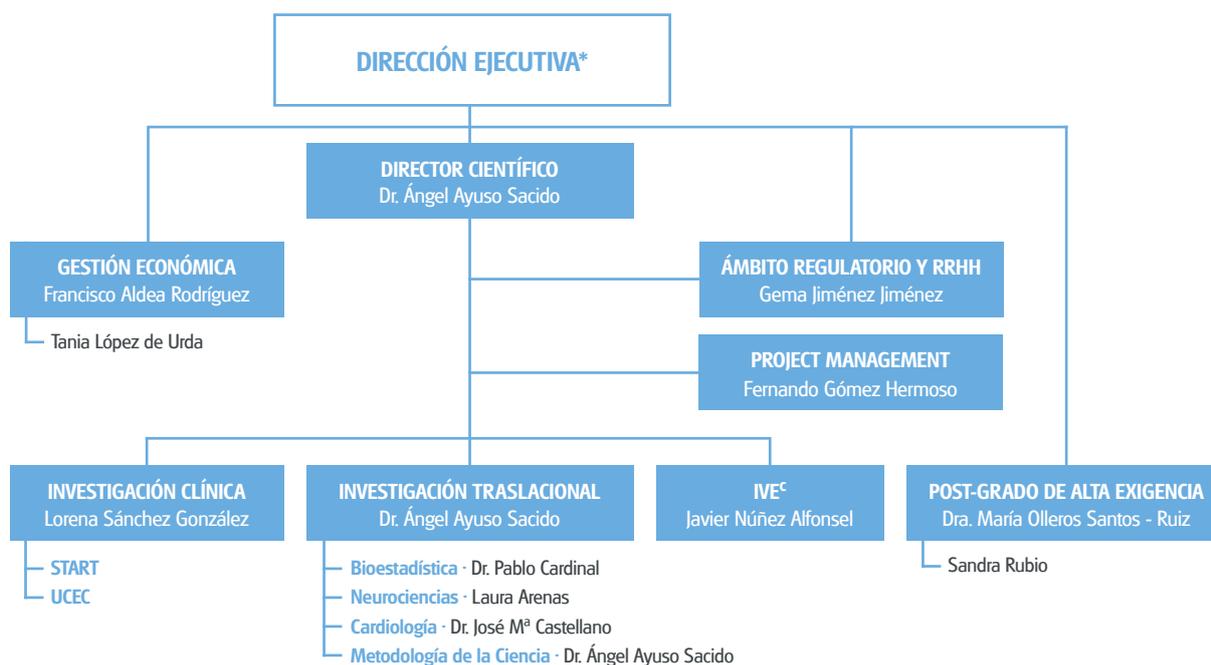
## 2. La Fundación HM: unos pocos datos sobre nosotros



### 2.4 Estructura de Investigación

La Fundación HM dispone de una estructura administrativa orientada a la gestión del I+D+i que se desarrolla dentro de la misma. Dicha estructura ha sido ampliada durante la anualidad 2018 y viene descrita en la figura 1.

Figura 1. Organigrama de la FiHM durante 2018



\* Hasta noviembre de 2018 el Director Ejecutivo de la FiHM fue el Dr. Cristóbal Belda Iniesta.

Así y más allá del propio Patronato, existe una dirección ejecutiva de la que dependen las siguientes estructuras administrativas:

- **Secretaría Técnica.** Sus funciones están orientadas a la gestión de proyectos competitivos y no competitivos, tanto de agencias públicas como privadas, nacionales e internacionales.
- **Recursos Humanos.** Dedicada en exclusiva a la gestión de personal de la propia FiHM.
- **Departamento de Ámbito Regulatorio.** Se encarga de la gestión y revisión de contratos y convenios y de dar soporte jurídico a toda la estructura de la FiHM, velando siempre por el cumplimiento de la normativa vigente, y en defensa de los intereses legales de la Fundación de Investigación HM Hospitales en todas sus actividades y proyectos.
- **Departamento Financiero.** Centrado en la gestión y soporte económico y financiero a toda la estructura de la FiHM.
- **Unidad Central de Ensayos Clínicos.** Se encarga de la gestión global de todos los EECC de la FiHM. Está estructurada subunidades funcionales: la Unidad de Soporte y Start-up, la Unidad de Fase I y la Unidad de Fases tardías.
- **Instituto de validación de la Eficiencia Clínica (IVE<sup>c</sup>).** Una plataforma singular, creada para la evaluación de tecnologías sanitarias innovadoras.

- **Comisión Ejecutiva de I+D+i (CEIDI).** Esta Comisión está constituida por los Jefes de Grupo de cada uno de los Grupos de Investigación con mayor producción científica, así como por un representante de AbaCiD como Servicio de Apoyo a la Investigación.
- **Comisión Delegada de la FiHM.** Comisión que sirve de puente con HM Hospitales, el cual aporta los recursos a la FiHM, a través de los correspondientes acuerdos, a fin de que pueda desarrollar sus funciones dentro de los diferentes centros asistenciales dependientes de HM Hospitales. La Comisión se reúne con carácter mensual, en ella se exponen, de forma detallada, las actividades que se han realizado en la FiHM durante el mes anterior.

Los miembros que forman parte de la Comisión Delegada de la FiHM se nombran a continuación:

- Dr. Juan Abarca Cidón
- Dra. Elena Abarca Cidón
- Dr. Jesús Peláez Fernández
- Dr. Cristóbal Belda Iniesta (Hasta noviembre de 2018)
- Dr. Alfonso Moreno González
- Dr. Jose Luis de la Serna
- Dra. Florinda Gilsanz Rodríguez
- Dr. Jorge Cobián Casares
- D. Javier Colás Fustero
- D. Javier Ellena Aramburu
- Dr. Ángel Ayuso Sacido
- D. Francisco Aldea
- D. Javier Núñez Alfonso
- Dña. Gema Jiménez
- Dra. María Olleros Santos- Ruiz



- **Unidad de Coordinación Científica.** De nueva creación durante el año 2017. Formado por un grupo de doctores con amplia experiencia a nivel de investigación, es el canal que permite orientar a grupos emergentes en el desarrollo de actividades científicas y de investigación.
- **Unidad de Bioestadística y Epidemiología.** De nueva creación durante el año 2017, su función es dar soporte y orientación, en el campo de la estadística, tanto en la elaboración de proyectos como en la difusión de resultados y formación, a través de manuscritos, presentaciones a congresos, trabajos de fin de grado y tesis de máster y doctorales, ayudando tanto en diseño experimental inicial como en el posterior análisis e interpretación de resultados.

Los Comités Éticos tienen su propio funcionamiento y son independientes en su actividad a la de la propia FiHM, aun cuando desde la misma se les entrega el soporte que en cada momento precisan.





# Resultados Científicos 2018



### 3.1 Análisis Global 2018



La Fundación de Investigación HM Hospitales (FIHM) durante el año 2018 ha desplegado su estructura organizativa para dar respuesta al incremento en el tamaño de su actividad investigadora. Así, la estructura ha crecido dividiendo en secciones las diferentes funciones necesarias para que nuestros profesionales pudieran realizar su actividad científica de forma eficiente. Por otro lado, la elevada actividad investigadora se ha traducido en un aumento considerable de publicaciones de alto nivel, llegando a un índice de impacto acumulado que, por primera vez, ha superado los 1245 puntos, a la vez que se mantenía el impacto medio por manuscrito publicado por encima de los 5 puntos. Estos datos, además, deben entenderse como producción propia de nuestras estructuras asistenciales pues no incluyen la producción científica de ninguna de las Universidades con las que nos

unen profundos lazos. Así pues, en cualquier análisis comparativo deberíamos ajustarnos a esta proporcionalidad. Junto con la actividad investigadora, y de forma inseparable a la misma, la actividad formativa de alto nivel ha alcanzado cotas de excelencia internacional, tal y como se deriva de la lectura de los datos que aportaremos a continuación. Más allá, la actividad desplegada por nuestro Comité Ético de Investigación con medicamentos, organismo independiente de la propia Fundación, al que desde nuestra estructura damos soporte para que pueda realizar de forma adecuada sus funciones, ha sido sobresaliente. Finalmente, la participación de nuestros grupos en el desarrollo de ensayos clínicos, patentes internacionales y proyectos de investigación refleja la dimensión asistencial del grupo.

## 3.2 Resultados en Gestión de la Investigación

### 3.2.1 Secretaría Técnica

La Secretaría Técnica es el órgano de gestión, no directiva, de la FiHM de la que dependen y desde la que se coordinan todas las estructuras anteriormente citadas. Las actividades desarrolladas desde la misma durante la anualidad de 2018 se enumeran a continuación:

- Gestión de la I+D+i. Más allá de la propia gestión de los proyectos, la Secretaría Técnica gestiona la evaluación y difusión de la actividad científica producida por dicha actividad investigadora. Desde la Secretaría Técnica de la FiHM, se organizan y convocan con una periodicidad mensual las reuniones de la Comisión Ejecutiva de I+D+i (Comité de Investigación), en el cual un grupo de expertos evalúa de forma estratégica las actividades científicas que incluyan a la Fundación HM, sometidas a revisión competitiva. También se lleva a cabo la gestión económica-administrativa de los proyectos financiados por entidades públicas y privadas.

Durante el año 2018, se ha gestionado la solicitud de 93 propuestas enviadas a convocatorias competitivas, tanto del ámbito público como del privado, se han evaluado 31 proyectos financiados mediante recursos propios, y se ha realizado el seguimiento de los 81 proyectos activos que se llevan a cabo.

- Comunicación, información y orientación a los investigadores sobre las numerosas convocatorias de investigación competitivas de ámbito nacional, europeo e internacional. En concreto, durante 2018 se han enviado a los profesionales del Grupo HM 70 resúmenes de convocatorias en I+D+i tanto de ámbito público como privado y siendo estas convocatorias tanto de carácter nacional como internacional (convocatorias europeas, de EEUU etc.), en los cuales, a través de una simple lectura, se facilita al investigador conocer la convocatoria: elegibilidad, requerimientos administrativos y cuantía económica a la que podrá optar.
- Promoción del mecenazgo tanto de particulares como de instituciones que ayuden a alcanzar sus objetivos actuales y/o financiar nuevos proyectos dentro de la FiHM. Articula la causa que representa las necesidades de la organización, define los públicos y el universo de donantes y establece una correcta relación entre la organización y los benefactores, lo que implica su reconocimiento y seguimiento. Inspira todos los procesos y las técnicas necesarias para garantizar al donante el buen uso de los recursos captados. Durante 2018 las donaciones de particulares alcanzaron la cuantía de 109496€, destinados en su mayoría a la actividad investigadora de HM CINAC, y la Unidad de Oncología Pediátrica.

### 3. Resultados Científicos 2018



- Gestión de Ensayos Clínicos, dando cobertura al control de idoneidad de desarrollo de los mismos y su puesta en marcha, contabilidad analítica, contabilidad de reclutamiento y análisis del porcentaje de cumplimiento y ejecución de la estrategia de incorporación de ensayos clínicos en áreas de conocimiento concretas. Durante 2018, se han gestionado más de 200 ensayos clínicos, en los cuales se han incluido más de 750 pacientes.
- Apoyo en las tareas y actividades de Bioestadística a los médicos investigadores.
- Realización de actividades de carácter social, como la difusión de la investigación a la sociedad en general.
- Gestión de las relaciones bilaterales con CROs, empresas biotecnológicas y farmacéuticas.
- Organización y convocatoria de los Premios y Becas de la FiHM.
- Preparación de informes anuales y mensuales con las actividades desarrolladas.
- Preparación de Newsletter mensuales donde se proyecta y destacan las principales actividades de la FiHM.
- Otras labores administrativas para el Funcionamiento de la FiHM.



### 3.2.2 Comisión Ejecutiva I+D+i (CEIDI)

La Comisión Ejecutiva de I+D+i (CEIDI) es el órgano consultivo que analiza y asesora a la Dirección y al Patronato de la FiHM sobre las acciones estratégicas que permitan el cumplimiento de los fines fundacionales. Esta Comisión está presidida por el Dr. Fernando López- Ríos y la Secretaría recae en la propia Secretaría Técnica de la FiHM. Todos los miembros con voto del Comité son los líderes científicos de los Grupos.

<b>Presidente</b>	Dr. D. Fernando López-Ríos
<b>Secretaría</b>	D. Fernando Gómez
<b>Vocales</b>	Dr. D. Jesús Peláez
	Dr. D. Cristóbal Belda (Hasta noviembre de 2018)
	Dr. D. Ángel Ayuso
	Dr. D. José María Castellano
	Dra. Dña. Laura Rodríguez
	Dra. Dña. Ledía Fernández
	D. Juan Carpio
	Dr. D. Pablo Cardinal
	<b>Asistentes</b>
Dña. Gema Jiménez	
Dra. Dña. María Olleros	
Dña. Laura Arenas	
Dña. Lorena Sánchez	

Esta Comisión ha mantenido reuniones mensuales durante la anualidad de 2018, como así se recogen en el libro de actas, en el que se incluyen todas las deliberaciones y decisiones de las reuniones realizadas. En esencia, su funcionamiento es el propio de un órgano colegiado y asume como propia para su funcionamiento la legislación española en relación con estos órganos.

Las funciones de este Comité son:

- Evaluación de proyectos previa aceptación de titularidad por la FiHM.
- Evaluación científica de los candidatos a los Premios, Becas y Ayudas otorgadas por el Grupo HM.
- Emisión de informes de evaluación científica.
- Elaboración de una Newsletter Fundación HM de forma conjunta con Comunicación y Marketing para la difusión de nuevas convocatorias.
- Seguimiento de la ejecución de las ayudas concedidas en los ámbitos docente e investigador.
- Evaluación estratégica de actividades científicas sometidas a revisión que incluyan el nombre del Grupo HM o de su Fundación de Investigación.

### 3. Resultados Científicos 2018



Durante la anualidad de 2018, la CEIDI ha evaluado y aprobado 124 proyectos de los cuales, 93 propuestas han sido enviadas a convocatorias competitivas, tanto de ámbito público como privado, y 31 propuestas financiadas mediante recursos propios de HM Hospitales; ha realizado el seguimiento de 81 proyectos activos en la FiHM; ha evaluado las candidaturas presentadas a las diferentes categorías de los premios convocados por la FiHM en la "XIV Convocatoria

de Premios de Investigación y Becas 2018", emitiendo así un informe de las diferentes candidaturas que se eleva a Patronato de la FiHM. Finalmente, ha evaluado las candidaturas presentadas para optar a la beca para la matrícula de Doctorado por parte de personal de HM Hospitales.

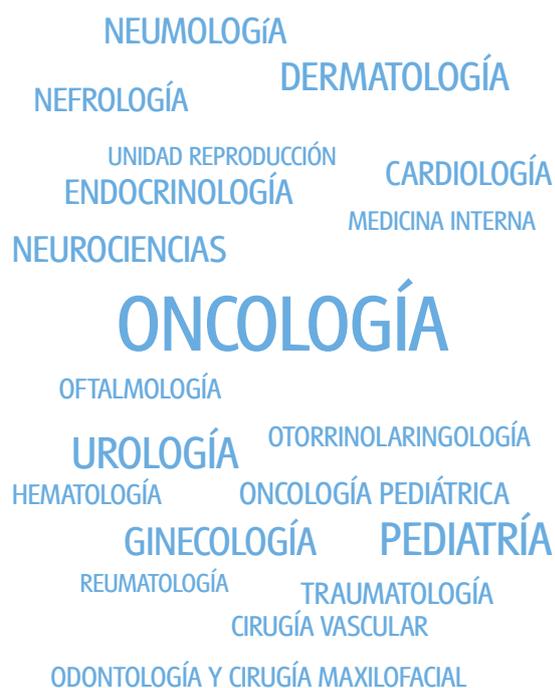
Su actividad durante 2018 se resume en la siguiente imagen (Figura 2).

Figura 2. Resultados científicos globales correspondientes a la anualidad 2018



### 3.2.3 Unidad Central de Ensayos Clínicos (UCEC)

La Unidad Central de Ensayos Clínicos (UCEC) lleva la gestión de todos aquellos estudios clínicos que conlleven la investigación de una sustancia activa o placebo, incluyendo los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.



La UCEC es una estructura dependiente de la Fundación de investigación HM Hospitales que coordina y apoya todos los ensayos clínicos de manera transversal. Esta Unidad se puso en marcha en el año 2008, dando prioridad a la gestión de los ensayos oncológicos que se llevaban a cabo en el Centro Integral Oncológico Clara Campal (HM CIOCC) del Hospital Universitario HM Sanchinarro.

Debido al gran volumen de ensayos clínicos, las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) constituyen en la UCEC un estándar de calidad para el diseño, realización, recogida de datos y comunicación de todos los ensayos clínicos que se llevan a cabo con humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza que los derechos, seguridad e integridad de los participantes están preservados, de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y que los datos clínicos recogidos son fiables.

Siguiendo esta normativa, la Unidad Central de Ensayos Clínicos se encarga de todos los procedimientos relativos a la propuesta, puesta en marcha y seguimiento de los estudios que están validados como Procedimientos Normalizados de Trabajo y visados por las normativas de calidad según los certificados internacionales ISO.

En este sentido cualquier propuesta de realización o participación en un ensayo clínico es canalizada a través de la Dirección de Operaciones de la UCEC, que se encarga de valorar la realización del mismo, en función de los recursos necesarios, viabilidad financiera e idoneidad en relación con los objetivos de I+D de la Fundación de investigación HM Hospitales.

La aprobación de todos estos ensayos se lleva a cabo, además de por las entidades externas necesarias, por un Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) acreditado. Con la entrada en vigor del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, el CEIm de Hm Hospitales quedó acreditado para la evaluación ética de estudios y ensayos clínicos según la nueva normativa.

### 3. Resultados Científicos 2018

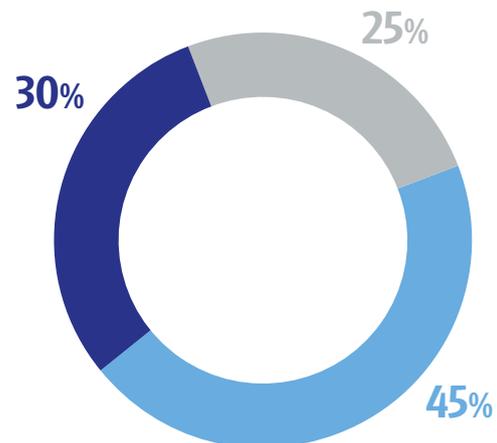


Una vez que el estudio clínico se pone en marcha, su seguimiento se realiza de forma periódica con la finalidad de detectar anomalías en su desarrollo, informando automáticamente al equipo investigador y tomando las medidas oportunas con la finalidad de cumplir con la legislación vigente e informar a los implicados de cualquier dato que se considere necesario y/o de interés.

Dentro de la estructura organizativa de la UCEC la gestión de los ensayos clínicos se lleva a cabo por un equipo de coordinación y data management especializado y con gran experiencia.

Es importante destacar que los ensayos oncológicos de fases tempranas, se llevan a cabo en HM Sanchinarro, en colaboración con START (South Texas Accelerated Research Therapeutics), un grupo estadounidense líder mundial en ensayos clínicos Fase I, cuyo objetivo es el de acelerar el desarrollo de nuevos fármacos empleados en la prevención y tratamiento del cáncer, y de ofrecer a los pacientes el acceso a nuevas terapias cuando las tradicionales no son efectivas. Esta unidad es un referente europeo para ensayos clínicos oncológicos Fase I, y durante el año 2018 se han alcanzado ya las cifras de más de 1.500 pacientes incluidos desde su puesta en marcha. El resto de los ensayos clínicos, ya sean oncológicos en fases tardías o no oncológicos en cualquier estadio, también se desarrollan en la UCEC y se distribuyen en todos los hospitales de HM Hospitales y en cualquier patología. La distribución de los diferentes tipos de ensayos clínicos durante 2018 se muestran en la figura 3.

Figura 3. Representación del porcentaje de reclutamiento de pacientes por tipos de estudios



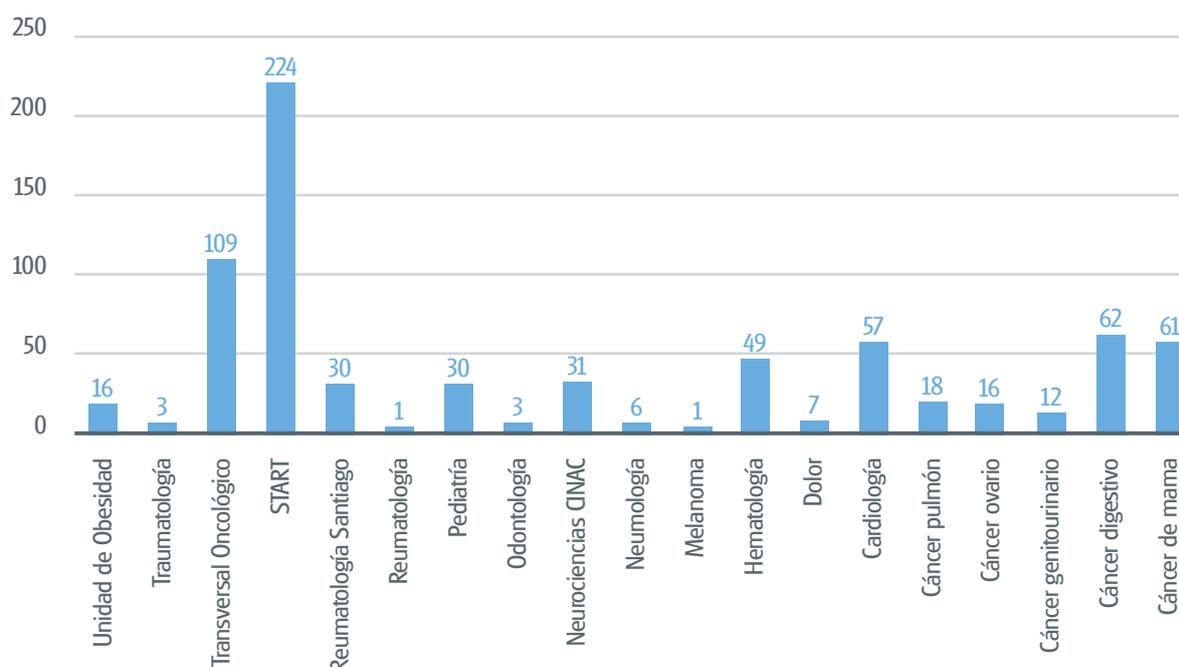
- Oncológicos Fase I - Start
- No oncológicos
- Oncológicos Fases II - III

Tras la transversalización de la UCEC a todo HM Hospitales, que se llevó a cabo durante el año 2016, se puede decir que en 2018 se realizan ya ensayos clínicos y estudios observacionales en todos los hospitales del grupo, incluyendo tanto los localizados en la Comunidad de Madrid como en Galicia.

Aun así, durante el año 2018 el mayor volumen de pacientes y ensayos sigue estando en oncología, aunque el volumen de estudios realizados en otras patologías, así como el número de pacientes involucrados, ha experimentado un gran crecimiento (Figura 4).

Finalmente, debemos destacar que la UCEC organiza anualmente actividades de formación continua, en cada uno de sus hospitales, dirigida a personal facultativo y no facultativo, con la finalidad de actualizar los conocimientos y estar al día con la normativa vigente.

Figura 4. Representación número de pacientes reclutados según patología en HM Hospitales



Con todo, en 2018 se han reclutado un total de 736 pacientes nuevos (tabla 1), siendo el número medio de pacientes activos cada mes de 939 (tabla 2) y, en total, más de 1000 a lo largo del año.

Tabla 1. Pacientes nuevos reclutados en cada Hospital

HOSPITAL	2018
HM Gabinete Velázquez	0
HM Madrid	6
HM Modelo	6
HM Montepíncipe	34
HM Puerta del Sur	63
HM Sanchinarro	363
HM Torrelodones	6
HM Vallés	4
HM Santiago	30
START	224
<b>TOTAL</b>	<b>736</b>

Tabla 2. Número medio de pacientes activos en tratamiento por mes

TIPO DE ENSAYOS	2018
NO Oncológicos	308
Oncológicos Fase II-III	508
START	123
<b>TOTAL</b>	<b>939</b>



### 3.2.4 Comité Científico Externo

La FiHM cuenta con el asesoramiento de un Comité Científico externo compuesto por científicos con amplio conocimiento y experiencia en sus áreas de trabajo e investigación:

- **Dr. D. Augusto Silva**

Doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid y actualmente ocupa el puesto de director asociado de Policy & Government Affairs en MSD.

- **Dr. D. Eduardo López Collazo**

Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid y Doctor en Física por la Universidad de La Habana, Cuba. Actualmente ocupa el puesto de Director Científico del IdiPAZ.

- **Dr. D. Enrique Grande**

El Dr. Grande pertenece a la junta directiva del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) y es socio fundador del Grupo para el Estudio de Stem-Cells en Oncología (GESTO).

- **Dr. D. José María Peña Sánchez**

Doctor en Medicina por la Facultad de Medicina de la UAM. Catedrático de Medicina.

- **Dr. D. Pablo Cardinal Fernández**

Doctor en medicina por la Universidad Europea de Madrid.

### 3.2.5 Unidad de Coordinación Científica FiHM

De nueva creación durante el año 2017. Formado por un grupo de doctores con amplia experiencia a nivel de investigación, planteada como canal que permite acompañar y orientar a grupos emergentes en el inicio de su carrera investigadora.

Las principales competencias de esta unidad se desarrollan a continuación:

- Programa de Identificación y Seguimiento de Grupos Emergentes: "Mentoring".
- Diseño de estrategias específicas de grupo para el desarrollo de la carrera investigadora.
- Identificación de líneas de investigación en estrecha colaboración con el/la investigadora emergente.
- Asistencia en el diseño de proyectos de investigación.
- Búsqueda general de financiación.
- Gestión interna del personal investigador.
- Ayuda en el desarrollo de proyectos.
- Asistencia en el análisis y presentación de resultados.
- Revisión de presentaciones a congreso en cualquier formato.
- Colaboración en la preparación de manuscritos científicos en sus diferentes formatos.

En concreto las actividades realizadas por esta Unidad durante la anualidad de 2018 se desarrollan a continuación:

En los grupos de investigación emergentes identificados en la anualidad anterior, se inició el proceso de asistencia y asesoramiento para la implantación de líneas de investigación.

## 1. Grupo Oncología-Pediatría

- 1.1 Se han establecido reuniones mensuales de seguimiento.
- 1.2 Se han continuado trabajando en las dos líneas identificadas en la anualidad anterior: Biomarcadores de diagnóstico, sensibilidad a fármacos, seguimiento en biopsia líquida de pacientes pediátricos y Cáncer familiar.
- 1.3 Se ha creado una tercera línea de investigación basada en la experiencia única de la Unidad con el Programa de escolarización de pacientes y hermanos.
- 1.4 Se ha conseguido financiación no competitiva de la Fundación Intheos y se ha solicitado financiación competitiva a la Fundación Mutua Madrileña y la AECC.
- 1.5 Se ha colaborado y orientado en el diseño y escritura de tres manuscritos enviados para publicación, y se han aceptado los siguientes artículos:

- Villa-Alcázar M1, Aboitiz J2, Bengoechea C2, Martínez-Romera I2, Martínez-Naranjo C2, López-Ibor B2. Coping With Incongruence: Mirror Therapy to Manage the Phantom Limb Phenomenon in Pediatric Amputee Patients. **J Pain Symptom Manage.** 2019 Jan;57(1): e1-e3. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.10.495. Epub 2018 Oct 19.

- Martínez-Romera I, Villa M, Areal P, Rodrigo E, Herrero B, López-Ibor B. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Dangerous Intruder in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Pediatr Hematol Oncol.** 2018 Mar;40(2): e108-e110. doi: 10.1097/MPH.0000000000000932.

1.6 Se está aportando asistencia en la escritura de dos manuscritos y un libro que se enviarán próximamente.

1.7 Se ha dirigido la rotación en investigación traslacional y clínica de la Dra. Felisa Vázquez Gómez.

1.8 Se trabaja en la dirección conjunta de la Tesis Doctoral de la Lcda. Pilar Areal Hidalgo.

## 2. Grupo Oncología-Digestivo

Se trata de un grupo emergente de segundo año, bajo la dirección del Dr. Jesús Rodríguez, y todavía con investigadores itinerantes.

2.1 Se ha escrito un proyecto titulado "Integrated Genomic Analysis of Polyps in Familial Adenomatous Polyposis and individuals with spontaneous polyps" de colaboración con un grupo internacional (MD Anderson Cancer Center). En el contexto del presente proyecto, ya se han enviado dos tandas de muestras de pólipos de pacientes para su análisis mediante tecnologías ómicas.

2.2 Asesoramiento en las diferentes tareas en el contexto del proyecto anterior.

2.3 Se organizan reuniones mensuales para coordinar las tareas encomendadas a los miembros del grupo.

2.4 Se organizan reuniones bimensuales por videoconferencia junto con el grupo del MD Anderson Cancer Center en USA, para realizar el seguimiento del proyecto en colaboración.

2.5 Ya se trabaja en la escritura de un manuscrito.

## 3. Resultados Científicos 2018



### 3. Grupo Pediatría

- 3.1. Se ha identificado el líder del grupo (Alejandro Lopez Escobar) y se han establecido las líneas de investigación prioritarias.
- 3.2 Se ha colaborado en el diseño de la estrategia de grupo.
- 3.3 Se organizan primeras reuniones de grupo de forma conjunta con el IP para analizar las diferentes tareas de los miembros del grupo.
- 3.4 Se da asistencia en la búsqueda de financiación.
- 3.5 Se colabora en el diseño y escritura de 3 manuscritos originales en desarrollo.

Todavía necesita ayuda para adquirir mayor independencia en difusión de resultados a través de manuscritos científicos.

- 3.6 El grupo ya ha acumulado experiencia en ensayos clínicos pediátricos.

### 4. Grupo de Odontología Oncológica

- 4.1 Se trabaja, junto con la Dra. Mercedes Arnás, en la definición de las líneas de investigación y la difusión de resultados a través de manuscritos científicos.

### 5. Grupo Imagen y Grupo Medicina Nuclear

- 5.1 Se ha identificado la líder del grupo y se han establecido las líneas de investigación prioritarias.
- 5.2 Se ha iniciado un proyecto en colaboración con la UPM para el análisis de imágenes de gammagrafías.

### 6. Grupo de Ginecología

- 6.1 Se ha identificado la líder del grupo (Miguel Ángel Rodríguez Zambrano) y se han establecido las líneas de investigación prioritarias.
- 6.2 Se han escrito y presentado varios proyectos no competitivos para búsqueda de financiación.
- 6.3 Se organizan reuniones mensuales con investigadores.
- 6.4 Se inicia un plan para escritura y publicación de manuscritos científicos.

### FORMACIÓN

- Se ha creado una rotación en Investigación traslacional y clínica. Durante el año 2018, un Fellow del Grupo de Oncopediatría, Felisa Vázquez Gómez, MD, se ha podido beneficiar de dicha rotación.
- Se ha colaborado en la evaluación de las becas ofrecidas por la FiHM en 2018.
- Se ha establecido un programa de seguimiento y evaluación de las tesis doctorales realizadas bajo el amparo de las becas de doctorado FiHM. En octubre de 2018 se han evaluado de forma presencial todos los proyectos de tesis doctoral, emitiendo un informe personalizado con las recomendaciones del comité evaluador.
- En 2018 se ha aprobado la impartición del Máster de Ensayos Clínicos por parte del Patronato de la Universidad San Pablo CEU, y se han buscado colaboradores externos para su impartición en el curso académico 2019/2020.

### ENSAYOS CLÍNICOS PROMOVIDOS POR INVESTIGADOR

- Se han elaborado la memoria final y análisis del ensayo titulado "Determinación del efecto del ácido carnósico más propóleo en pasta de dientes sobre la población bucal de Candida albicans en pacientes con infección bucal por Candida Albicans. ViPro-Can 2016. IP: Mercedes Arnás.
- Trabajamos en mejorar los proyectos escritos en 2017 por el Dr. Miguel Angel Rodríguez Zambrano para conseguir financiación no competitiva.

### GESTION CIENTÍFICA DE COLABORACIONES EXTERNAS

Se dirige la implantación y gestión de las siguientes plataformas:

1. Programa Champion.
2. Desarrollo de la Plataforma InSite.
3. Proyecto CODE.
4. Oncology Plus (IQVIA-IMS Health+Quintiles-).
5. Nasal (conseguido financiación europea Innolabs - H2020).

### 3.2.6 Unidad de Bioestadística y Epidemiología

De nueva creación durante el año 2017. Cuya función es dar soporte estadístico y orientar sobre la misma a los diferentes investigadores que forman parte de la FiHM.

Durante la anualidad de 2018 la Unidad de Bioestadística y Epidemiología ha organizado cursos de formación de postgrado. Se destaca la impartición del curso de formación en epidemiología clínica y bioestadística celebrado del 21 al 30 de mayo de 2018 en el Hospital Universitario HM Sanchinarro, coordinado por el Dr. Pablo Cardinal.

### 3.2.7 Biobanco

El Biobanco es una unidad de soporte a la investigación, sin ánimo de lucro, gestionado por la Fundación de Investigación HM Hospitales, que tiene como principales objetivos coordinar la incorporación de muestras biológicas, mediante la utilización de protocolos de trabajo técnico, organizativos y ético-legales comunes y centralizar todas las labores administrativas y de almacenamiento de las mismas, con la finalidad de promover la investigación de gran calidad, cumpliendo la normativa legal vigente en materia de Investigación y Biobancos, Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) y el Real Decreto 1716/2011 de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, y garantizando en todo momento la protección de los derechos del sujeto fuente.

El Biobanco está constituido como un “Biobanco en red” con una única organización y una actividad descentralizada en relación a los puntos de recogida que se encargan de la recolección y el procesamiento de las muestras biológicas para investigación, obtenidas de los donantes o sujetos fuente, y en relación al almacén de las mismas (Sala de Almacén Hospital Universitario HM Sanchinarro y Sala de Almacén del Hospital Universitario HM Puerta del Sur) y un modelo centralizado en relación a la gestión del mismo, desde la Oficina de Gestión del Biobanco ubicada en el Laboratorio de Dianas Terapéuticas (LDT).

El Biobanco dispone de órganos de gobierno (Titular, Responsable del Fichero de Datos, Titular de la Dirección Científica y coordinador técnico), órganos de asesoramiento (Comité Científico y Comité Ético) y órganos de gestión, y cuenta con autorización para su constitución y funcionamiento por parte de la Dirección General de Inspección y Ordenación de la Comunidad de Madrid con fecha 21 de diciembre de 2018, con carácter indefinido y habiendo sido inscrito en el Registro Nacional de Biobancos para la Investigación Biomédica, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, con la denominación Biobanco.



### 3.3 Innovación y Transferencia de Actividades

#### 3.3.1 Patentes

Desde sus inicios, la Fundación de investigación HM Hospitales ha tenido entre sus fines la innovación y la transferencia de los resultados de la investigación a la sociedad en general y a la prestación de servicios sanitarios en particular.

Actualmente, la FiHM, en colaboración con otras instituciones, es titular de las siguientes solicitudes de patentes, desarrolladas por investigadores pertenecientes al grupo HM Hospitales, que se encuentran en distintas fases de tramitación:

#### 1. TÍTULO: "METHOD FOR PREDICTING THE RESPONSE TO TREATMENT WITH RADIOTHERAPY COMBINED WITH CHEMOTHERAPY BASED ON CIS-PLATIN"

**Nº SOLICITUD:** EP20140804898

**Nº de PCT:** PCT/ES2014/070433

**Nº de SOLICITUD USA:** US 14/894,172

**TITULARIDAD:** Fundación para La Investigación Biomédica del Hospital Univ. De La Paz, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Univ. Autónoma de Madrid (Uam), Fundación de Investigación HM Hospitales.

**INVENTORES:** De Cáceres Inmaculada Ibáñez, Iniesta Cristóbal Belda, Arias Olga Pernía, Abellón Rosario Perona, Sempere María Cortés.

#### 2. TÍTULO: "METHOD FOR DETECTION OF GENE MUTATIONS COMPRISING THE DETECTION OF DNA FROM EXTRACELLULAR VESICLES"

**Nº SOLICITUD:** EP16382028.5

**Nº de PCT:** PCT/EP2017/051620

**TITULARIDAD:** Fundación de Investigación HM Hospitales.

**INVENTORES:** Ángel Ayuso Sacido, Cristóbal Belda Iniesta, Josefa Navarro Carrión, Doña Noemí García Romero y Dña. Susana Esteban Rubio.

#### 3. TÍTULO: "APPARATUS AND METHOD FOR DETECTION OF TUMOUR CELLS AND CIRCULATING TUMOUR CELLS"

**Nº SOLICITUD:** EP16382093.9

**Nº SOLICITUD PCT:** PCT/EP2017/055023

**TITULARIDAD:** Medcom Advance, S.A., Medcom Tech, S.A y Fundación de Investigación HM Hospitales.

**INVENTORES:** Haimnan Xie, Mortiz Nazarenus, Juan Zagalés, Carlos Villanueva Leal, Sara Gómez de Pedro, Manuel García Algar y Eduardo García-Rico.

#### 4. TÍTULO: "SILICON PARTICLES TARGETING TUMOR CELLS"

**Nº SOLICITUD:** EP15727588.4

**Nº SOLICITUD PCT:** PCT/EP2015/061383

**Nº SOLICITUD USA:** 15/313,574

**TITULARIDAD:** Universitat Rovira i Virgili, Fundació Centre Tecnològic de la Química de Catalunya, Fundació Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Universitat Politècnica de València, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad de Vigo, Fundación de Investigación HM Hospitales, Philipps, Universitaet Marburg y Medcomtech, S.A.

**INVENTORES:** Ramón A. Álvarez Puebla, Roberto Fennolosa, Francisco J. Messeguer, Isabelle Rodríguez, Susana Álvarez, Rosana Álvarez, Ángel R. Lera, Eduardo García Rico, Xiang Yu, Susana Carregal-Romero, Wolfgang J. Parak, Carlos Villanueva y Pilar Rivera Gil.

#### 5. TÍTULO: "CITO-METER-LIKE OPTOFLUIDIC DEVICE FOR QUANTIFICATION OF CIRCULATING TUMOR CELLS IN BREAST CANCER"

**Nº SOLICITUD:** EP17382192.7

**TITULARIDAD:** Medcom Tech, S.A. Medcom Advance, S.A. Medcom Science, S.L, Universitat Rovira i Virgili, Fundació Privada Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Fundació Privada Centre Tecnològic de la Química de Catalunya y Fundación de Investigación HM Hospitales.

**INVENTORES:** Ramón Álvarez, Eric Pedrol, Eduardo García Rico, Jaume Massons, Francisco Díaz, Moritz Nazarenus y Manuel García Algar.

### 3.3.2 Proyectos de Investigación

Durante 2018, se han desarrollado 81 proyectos de investigación, de los cuales 52 proyectos disponen de financiación externa conseguida mediante convocatorias competitivas (privadas y públicas) y 29 son financiados por HM Hospitales, demostrando así su claro compromiso con los avances científicos y la investigación.

A continuación, se indican los proyectos más destacados que se ejecutan en la FiHM y que presentan financiación competitiva tanto pública como privada.

#### **Proyectos con financiación pública de ámbito nacional:**

- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): Proyectos de investigación en salud: 6.
- Programa Estatal de I+D+i Orientada a los Retos de la Sociedad, Retos Colaboración (MCIU): 1.
- Programa Estatal de Investigación, Desarrollo e Innovación Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación (MCIU): 2.
- Proyectos I+D en Biomedicina (CAM): 3.

#### **Proyectos con financiación de entidades privadas de ámbito nacional:**

- Proyecto Fundación la Caixa: 1.
- Cátedra SIEMENS: 2.
- BBVA Equipos de investigación científica: 1.
- Asociación Española Contra el Cáncer: 1.
- Ayudas MERCK de investigación: 1.
- Sociedad Española de Cardiología: 1.
- Fundación Tatiana Pérez de Guzmán: 1.
- Fundación INTHEOS: 2.
- Seguros AMA: 1.
- Proyecto Fundación Mutua Madrileña: 1.
- Sociedad Española de Neuroradiología: 1.
- Fundación Mapfre: 1.

#### **Proyectos Europeos e Internacionales:**

- Proyectos de investigación financiados por la The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research: 1.
- Programa Europeo Marie S. Curie: 1.
- The EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND): 1.
- Innolabs H2020: 1.

#### **Redes Temáticas de Investigación Cooperativa:**

- Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas CIBERNED: 1.
- Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC): 1.
- Red Española de Ensayos Clínicos Pediátricos (RECLIP): 1.

#### **Contratos de investigación pública:**

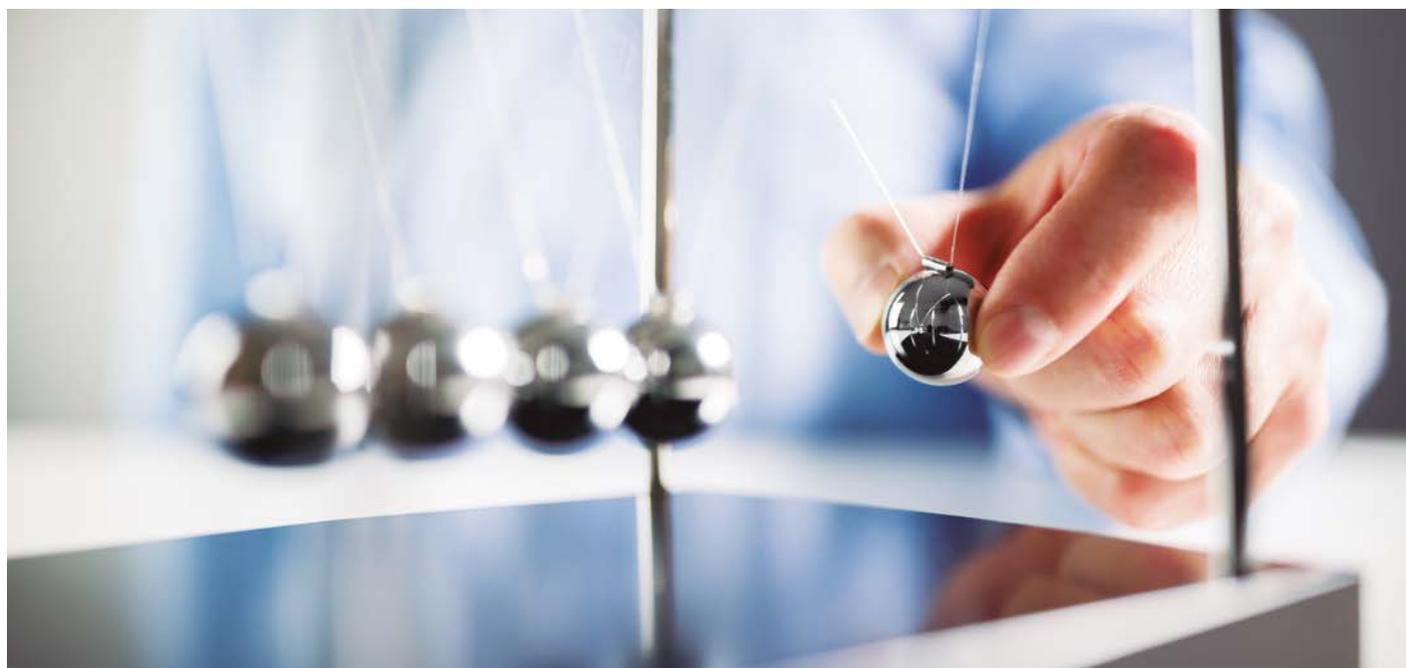
- Contratos Miguel Servet tipo II (ISCIII): 1.
- Contrato Sara Borrell (ISCIII): 1.
- Contrato Juan de la Cierva Formación (MCIU): 1.
- Contrato Predoctoral (MCIU): 1.
- Contrato Atracción de Talento (CAM): 1.
- Contrato Postdoctoral (CAM): 1.
- Contrato Predoctoral (CAM): 1.
- Contrato Ayudante de investigación (CAM): 1.
- Contrato Técnico de laboratorio CAM: 1.
- Programa COFUND-Madri+d: 1.

#### **Proyecto INTRAMURAL financiado por la FiHM: 3**

- INTRAMURAL 2016.
- INTRAMURAL 2017.
- INTRAMURAL 2018.

Durante la anualidad de 2018 se presentaron 93 propuestas a diferentes convocatorias competitivas. De todas ellas, el 46 % se solicitaron a convocatorias de carácter privado y el 54 % a convocatorias de carácter público.

De estas solicitudes, 22 proyectos fueron financiados, alcanzando la cantidad de 2.955.654 € para desarrollar estos proyectos de investigación, siendo la tasa de éxito de 2018 de un 23,65 %.



#### 3.4 Producción Científica

Investigadores de la Fundación HM publicaron durante la anualidad de 2018, un total de 213 artículos, lo cual ha supuesto que el dato de impacto acumulado alcance los **1.245 puntos**, obteniéndose así un impacto medio de **5,85 puntos** por artículo publicado.

De estos artículos, se destaca que más de **26 manuscritos** presentan un factor de impacto superior a 10 puntos y **12 manuscritos** un impacto superior a 20 puntos (Tabla 3).

Tabla 3. Datos bibliométricos

**A**

Índice Impacto Acumulado: 1.245

**B**

Número de Publicaciones: 213

**C**

Índice de Impacto Medio: 5,85

El número de publicaciones en revistas de **primer cuartil en 2018 han sido de 100, y en segundo cuartil de 42.** A continuación se hace una relación de las revistas en los cuales se han publicado los manuscritos de 2018 y se detalla el número de publicaciones en cada una de ellas (Tabla 4).

**Tabla 4. Listado de revistas donde se ha publicado en 2018**

Revista	Factor Impacto	Quartil	Nº Publicaciones
Acta Diabetológica	3,126	Q2	1
Acta Otorrinolaringológica española	1,161	Q3	1
Allergy	1,939	Q1	1
American journal of clinical oncology	3,424	Q2	1
American journal of physiology. Renal physiology	3,164	Q2	1
American journal of surgery	2,141	Q2	1
Anales de pediatría	1,318	Q3	2
Annals of hepatology	1,576	Q4	1
Annals of oncology	13,926	Q1	5
Annals of surgery	9,203	Q1	1
Annals of the rheumatic disease	12,35	Q1	1
Archivos de bronconeumología	2,633	Q2	3
Biology blood and marrow transplation	4,484	Q1	1
BMC Cancer	3,288	Q2	1
BMC Infectious disease	2,262	Q2	1
BMJ Open	2,413	Q2	1
Brain stimulation	6,12	Q1	1
Breast Care (Basel)	2,028	Q4	1
British Journal Hematology	5,128	Q1	1
British Journal of cancer	5,922	Q1	1
Cancer Cell	22,844	Q1	1
Cancer chemotherapy and pharmacology	2,808	Q2	1
Cancer Medicine	3,202	Q2	1
Cancer Treatments Review	8,122	Q1	1
Cardiovascular Revascularization Medicine	**	**	2
Cephalalgia	3,882	Q1	1
Chemical Society Reviews	40,182	Q1	1
CiruGía y cirujanos	0,427	Q4	1
Clinical & translational oncology	2,392	Q3	5
Clinical Anatomy	1,908	Q2	2
Clinical Cancer Research	10,199	Q1	5
Clinical neurophysiology	3,614	Q2	1

### 3. Resultados Científicos 2018



Revista	Factor Impacto	Quartil	Nº Publicaciones
Clinical Rheumatology	2,141	Q3	1
eLife	7,616	Q1	1
European Journal of Cancer	7,191	Q1	4
European Journal of clinical microbiology	2,537	Q3	1
European Journal of orthopaedic surgery and traumatology	**	**	1
European Radiology	4,027	Q1	1
Expert opinion in drug safety	3,156	Q2	1
Frontiers in neuroanatomy	3,152	Q1	1
Frontiers in neurology	3,508	Q2	1
Frontiers in physiology	3,394	Q1	1
Future Oncology	2,369	Q3	1
Gaceta Sanitaria	1,581	Q3	1
Gastroenterología y hepatología	1,581	Q3	1
Headache	3,901	Q2	1
Heart rhythm	4,743	Q1	1
Hearth (British cardiac society)	5,42	Q1	2
Heart Rhythm Case Report	4,743	Q1	1
Haematologica	9,09	Q1	2
Histopathology	3,267	Q1	1
Human Brain Mapping	4,927	Q1	1
International Journal of cancer	7,36	Q1	4
International journal of cardiology	4,034	Q2	2
International Journal of Epidemiology	8,36	Q1	1
International Journal of molecular sciences	3,687	Q2	1
Investigational new drugs	3,502	Q1	1
JACC Cardiovascular Intervention	9,881	Q1	1
JAMA Oncology	20,871	Q1	1
Journal of critical care	2,872	Q2	1
Journal of clinical oncology	23,303	Q1	2
Journal of cancer	2,409	Q1	1
Journal of clinical neuroscience	1,64	Q4	1
Journal of critical care	2,872	Q2	1
Journal of electrocardiology	1,421	Q4	1
Journal of geriatric oncology	3,359	Q2	1

Revista	Factor Impacto	Quartil	Nº Publicaciones
Journal of investigational allergology & clinical immunology	3,457	Q2	2
Journal of interventional cardiac electrophysiology	1,522	Q3	2
Journal of neural transmission	2,776	Q3	1
Journal of neurology, neosurgery and psiquiatry	7,144	Q1	2
Journal of pain and symptom management	3,249	Q1	1
Journal of parkinsons disease	2,117	Q3	1
Journal of pediatic hematology/oncology	1,06	Q4	1
Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery	**	Q4	1
Journal of the american college of cardiology	16,834	Q1	1
Journal of Thoracic Disease	1,804	Q4	1
Journal of Thoracic oncology	10,336	Q1	1
Journal of visceral surgery	2,29	Q2	1
Knee surgery sports traumatology	3,21	Q1	1
Lancet Neurology	27,138	Q1	2
Leukemia	10,023	Q1	1
Leukemia & Linfoma	2,644	Q2	2
Leukemia research	2,319	Q3	1
Medicina Intensiva	1,755	Q4	3
Minerva Anestesiológica	2,693	Q3	1
Minerva ginecológica	**	**	1
Molecular aspects of medicine	7,344	Q1	1
Molecular Cancer Therapeutics	5,365	Q1	1
Movement disorders	8,324	Q1	6
Nature	41,577	Q1	1
Nefrología	1,167	Q4	1
Neuro oncology	9,384	Q1	1
Neurobiology of aging	4,454	Q1	1
Neurocirugía	0,31	Q4	3
Neuroendocrinology	5,024	Q1	1
Neurología	1,938	Q3	2
Neurology	7,609	Q1	1
Neuron	14,318	Q1	1
New England journal of medicine	79,258	Q1	1
Obesity Surgery	3,895	Q1	1

### 3. Resultados Científicos 2018



Revista	Factor Impacto	Quartil	Nº Publicaciones
Oncogenesis	4,722	Q1	1
Oncologist	5,306	Q1	4
Oncotarget	2,656	Q2	1
Pharmacology & Therapeutics	10,376	Q1	1
Plos One	2,766	Q1	1
Radiation oncology	2,862	Q3	1
Radiotherapy and Oncology	4,942	Q1	1
REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MEDICINE	4,382	Q1	1
Reumatología clínica	**	**	1
Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology	3,325	Q2	1
Revista de enfermedades infecciosas, microbiológicas	1,707	Q3	1
Revista de neurología	0,601	Q4	1
Revista española de cardiología	5,166	Q1	4
Revista española de Cirugía Oral Y Maxilofacial	**	**	1
Revista española de enfermedades digestivas	1,632	Q4	3
Revista española de medicina nuclear e imagen molecular	1,202	Q4	2
Rheumatology	5,245	Q1	1
Science signaling	6,378	Q1	1
Scientific traslational medicine	16,71	Q1	1
Scientific reports	4,122	Q1	2
Sensors	2,475	Q2	1
Surgical endoscopy	3,117	Q1	2
Amercian Journal of the medical sciences	1,773	Q2	1
Journal of hand surgery	2,648	Q1	1
Journal of Invasive Cardiology	1,573	Q3	1
Journal of molecular diagnosis	4,88	Q1	1
Journal of pathology	6,253	Q1	1
Updates in surgery	**	**	1
Virchows archiv	2,936	Q2	1
World journal of gastroenterology	3,3	Q2	1

Dado el claro compromiso de la Fundación HM por fomentar la investigación entre sus profesionales, en la anualidad de 2018, se ha continuado con la incentivación de aquellos artículos que cumple una serie de requisitos previamente establecidos, en concreto se han premiado 30 publicaciones.

### 3.5 El IVE<sup>c</sup>

El objetivo de la evaluación de tecnologías sanitarias es mejorar la adopción de nuevas tecnologías coste-efectivas, evitar la adopción de tecnologías de dudoso valor para el sistema sanitario, y frenar la adopción de tecnologías que parecen prometedoras, pero presentan incertidumbres persistentes.

La evaluación de tecnologías innovadoras da soporte al proceso de toma de decisión transparente, favoreciendo la participación de todas las partes involucradas en el sistema sanitario.

Para evaluar la contribución de la tecnología al sistema sanitario, se promueven diferentes formas de evaluación, dependiendo de la perspectiva a evaluar:

- 1) Evaluación económica de tecnología sanitaria.
- 2) Impacto presupuestario.
- 3) Análisis de coste-efectividad.
- 4) Análisis de minimización de costes.
- 5) Evaluación de calidad de vida. Años de vida ajustados por calidad.
- 6) Análisis de carga de la enfermedad.
- 7) Simulaciones complejas e implementación de modelos de Inteligencia Artificial.

### Grupos de interés

El IVE<sup>c</sup> focaliza su actividad según las necesidades reales y expectativas de sus grupos de interés (figura 5), con el objetivo de contribuir a la eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario. A través de la publicación de su producción científica en revistas de impacto y a través de las comunicaciones en congresos científicos, todos los agentes participantes del sistema sanitario están relacionados con la actividad de la plataforma de evaluación de tecnología sanitaria de HM Hospitales, ya sea por su interés en la toma de decisiones clínicas o de gestión sanitaria.

Este conocimiento también se difunde a través la creación de un programa docente de calidad, en el que, durante el año 2018, hemos tenido el honor de haber desarrollado la primera Cátedra docente de temática relacionada con la Economía de la Salud: la Cátedra de Medicina Basada en la Eficiencia.

**Figura 5: Grupos de interés del IVE<sup>c</sup> como plataforma de evaluación de tecnologías**





#### Producción científica

- **Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de Administraciones o entidades públicas y privadas (tabla 5).**

En enero de 2018 el Ministerio de Economía y Competitividad concedió al IVE<sup>C</sup>, en colaboración con la UNED, una ayuda en el programa estatal de I+D+i orientada a los retos de la sociedad, para la elaboración de dos modelos predictivos para cáncer colorectal y cáncer de mama respectivamente. Estos proyectos de investigación tienen como finalidad la contribución a la solución de los problemas sociales, económicos y tecnológicos orientados hacia la búsqueda de soluciones a los retos de la sociedad, mediante la publicación de sus resultados en foros de alto impacto científico y tecnológico, transferencia de tecnología y la internacionalización de las actividades.

**Tabla 5. Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de Administraciones o entidades públicas y privadas**

Título del proyecto	Programa	Entidad colaboradora	Fecha inicio	Financia
Análisis de coste-efectividad mediante redes de análisis de decisiones	Programa Estatal de I+D+i orientada a los Restos de la Sociedad	UNED	01/01/2018	Ministerio de Economía

- **Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias europeas (Tabla 6).**

En diciembre del año 2017 el programa Innovative Health Solutions concedió una ayuda para el desarrollo de un modelo predictivo de simulación quirúrgica. Estas ayudas van dirigidas a proyectos de investigación con clara orientación a soluciones innovadoras que mejoren la salud de los pacientes.

**Tabla 6. Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias europeas**

Título del proyecto	Programa	Entidad colaboradora	Fecha inicio	Financia
Estudio clínico piloto de efectividad y eficiencia del método Nasal flow	Innolabs - Innovative Health Solutions	NASAL S.L	01/12/2017	Horizon 2020

• **Publicaciones científicas y comunicaciones en congresos.**

A continuación se presenta un listado de las publicaciones (Tabla 7) y comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales (Tabla 8), ordenados por orden cronológico.

**Tabla 7. Publicaciones en revistas científicas**

Título del trabajo	Revista	Tipo de publicación	Año de publicación	Factor de Impacto
Cost-effectiveness of Randomized Study of Laparoscopic Versus Open Bilateral Inguinal Hernia Repair.	Annals of Surgery	Artículo científico	2018	8,98
Evaluación del Impacto Presupuestario del Servicio Integral de Asistencia Domiciliar Nutricional	Global & Regional Health Technology Assessment	Artículo científico	2018	**

\*\* Factor de impacto todavía no disponible.

**Tabla 8. Comunicaciones en congresos científicos, nacionales e internaciones**

Título del trabajo	Nombre del congreso	Lugar de celebración	Fecha de celebración
Pancreatectomía distal robótica vs laparoscópica: Estudio comparativo de coste-efectividad.	XXXII Congreso Nacional de Cirugía	Madrid	12/11/2018
Estudio prospectivo aleatorizado de la reparación preperitoneal transabdominal laparoscópica frente a la reparación abierta para la hernia inguinal bilateral.	XXXII Congreso Nacional de Cirugía	Madrid	12/11/2018
Cirugía del cáncer de recto robótica vs laparoscópica: Estudio comparativo de coste-efectividad	XXXII Congreso Nacional de Cirugía	Madrid	12/11/2018
Cost-effectiveness randomized study of laparoscopic versus open bilateral inguinal hernia repair*	ISPOR 21th Annual Congress	Barcelona	10/11/2018
Robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy: a comparative study of clinical outcomes and costs analysis	ISPOR 21th Annual Congress	Barcelona	10/11/2018
Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a comparative study of clinical outcomes and costs-effectiveness	ISPOR 21th Annual Congress	Barcelona	10/11/2018
Hernioplastia laparoscópica vs open. Estudio comparativo de coste-efectividad de las hernias inguinales bilaterales.	XXXVIII Jornadas de Economía de la Salud	Las Palmas de Gran Canarias	20/06/2018
Evaluación económica de la cirugía robótica vs laparoscópica en la pancreatectomía distal	XXXVIII Jornadas de Economía de la Salud	Las Palmas de Gran Canarias	20/06/2018
Evaluación de impacto presupuestario del servicio integral de nutrición enteral domiciliaria	XXXVIII Jornadas de Economía de la Salud	Las Palmas de Gran Canarias	20/06/2018

\* Esta comunicación resultó finalista en los premios del congreso internacional ISPOR.



#### Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia

El 12 de diciembre de 2017 se firmaba en el Hospital Universitario HM Montepríncipe el contrato de colaboración entre Johnson & Johnson y la Fundación de Investigación HM Hospitales para la constitución de la Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia. Este convenio establece los objetivos y programa docente y define el órgano de gobierno de la Cátedra.

##### • Objetivos

La Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia tiene como uno de sus principales objetivos la promoción y la generación de evidencia sobre los beneficios en salud de cualquier actividad sanitaria.

Entre sus principales objetivos destacan:

- Orientar las actividades de la Cátedra a la formación, la docencia y la divulgación científica en los ámbitos de la Economía de la Salud a través de la creación de un programa docente.
- Promover el conocimiento y dotar de las herramientas necesarias para la generación de evidencia.
- Promover el análisis de tecnología sanitaria en práctica clínica habitual y la difusión de sus resultados.
- Fomentar el uso eficiente de recursos y facilitar el acceso a tecnologías innovadoras.

##### • Órgano de gobierno

Los órganos de gobierno de la Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia son: el Director, el coordinador y los vocales, según se establece en el convenio de colaboración del 17 de diciembre del 2017 (tabla 9).

**Tabla 9. Órgano de gobierno de la Cátedra Medicina basada en la eficiencia**

<b>Director</b>	Dr. Álvaro Hidalgo Vega
<b>Coordinador</b>	D. Javier Núñez Alfonso
<b>Vocales</b>	D. Jorge Navarrete
	Dña. Elena Escalona

##### • Actividad de la cátedra

La Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia durante su primer año ha querido dar respuesta a las necesidades de formación e información detectadas en el sistema sanitario español.

Todas las actividades están definidas en un plan docente con ponentes de contrastado prestigio, en el que el objetivo final es la mejora de la asistencia sanitaria a pacientes y la búsqueda de la eficiencia del sistema sanitario (tabla 10).

**Tabla 10. Programa docente de la Cátedra Medicina Basada en la Eficiencia**

Evento	Título	Fecha	Lugar
1ª Jornada	El papel del Real World Data en la evaluación de tecnología sanitaria.	20/04/2018	HM Sanchinarro
2ª Jornada	¿Qué aporta la Evaluación Económica de tecnología Sanitaria a la práctica clínica?	06/06/2018	HM Sanchinarro
3ª Jornada	¿Cómo evaluar una tecnología sanitaria en mi hospital o centro de salud?	13/06/2018	HM Sanchinarro
4ª Jornada	Cómo incorporar los resultados en salud a la evaluación económica	10/10/2018	HM Sanchinarro
Libro blanco	Evaluación económica de tecnología sanitaria: medicamentos vs dispositivos	28/02/2019	-
Memoria anual de actividades	Memoria Cátedra Medicina basada en la eficiencia	31/01/2019	-

## 3.6 Formación en Investigación

### 3.6.1 Presentación

En la Fundación HM Hospitales estamos convencidos de que la excelencia científica solo se puede mantener con profesionales en constante formación y aprendizaje. En este sentido, promovemos y participamos en la organización de cursos formativos encaminados a mejorar las capacidades y grado de competitividad de nuestros investigadores. Con este fin, durante el año 2018 se han ofrecido los siguientes cursos:

#### • TÍTULO: KICK OFF: INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIAS HM HOSPITALES

**Organiza:** Fundación de investigación HM Hospitales.

**Fecha de realización:** febrero-18.

**Objetivos:** Celebrado en el Hospital HM Sanchinarro, el objetivo de la jornada consiste en facilitar el surgimiento de sinergias y futuras colaboraciones entre los investigadores de HM Hospitales, de la Universidad Politécnica de Madrid y la Universidad CEU San Pablo, en el contexto del IISHM. Durante la jornada, los investigadores de las tres instituciones, exponen las principales líneas de su trabajo.

**Dirigido a:** IPs y sus colaboradores en investigación de las instituciones integrantes del Instituto de Investigación Sanitarias HM Hospitales.

#### • TÍTULO: CURSO DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y BIOESTADÍSTICA UTILIZANDO EL PROGRAMA SPSS

**Director:** mayo-18.

**Fecha prevista de realización:** Dr. Pablo Cardinal

**Objetivos:** Celebrado en el Hospital Universitario HM Sanchinarro, los principales objetivos se detallan a continuación:

- Conocer las bases de la epidemiología clínica.
- Conocer los principales tipos de estudios clínicos.
- Conocer cómo se evalúa una prueba diagnóstica.
- Diseño y creación de bases en SPSS. Exportación de los datos con el SPSS.
- Estadística descriptiva e inferencial utilizando paquete estadístico SPSS.

**Dirigido a:** todo personal facultativo que desee formación en el campo de la estadística e investigación.

#### • TÍTULO: JORNADA INFORMATIVA PARA INVESTIGADORES DE LA FUNDACIÓN DE INVESTIGACIÓN HM HOSPITALES

**Organiza:** Fundación de investigación HM Hospitales.

**Fecha prevista de realización:** octubre-18.

**Objetivos:** En esta jornada se informará de las actividades de soporte y de gestión que el Departamento de Proyectos de I+D proporciona a los investigadores de la FiHM para la búsqueda y solicitud de ayudas a la investigación. Se presentarán de forma resumida las ayudas más importantes de I+D a nivel regional, nacional e internacional para realizar actividades de investigación en el sector de la salud y la biomedicina. Así mismo, se presentará el Plan de formación continuada en capacidades transversales, el Plan de divulgación y comunicación científica, el Plan de mentoring para grupos emergentes y las de actividades del Instituto de Investigación Sanitaria para la anualidad 2019.

**Dirigido a:** investigadores de la Fundación de Investigación HM Hospitales.

### 3. Resultados Científicos 2018



#### 3.7 Premios de la FiHM

La Fundación de Investigación HM Hospitales (FiHM) durante 2018 convocó como es costumbre de forma anual desde hace unos años, la “XIV Convocatoria de Premios de Investigación y Becas”. A continuación, se puede ver en la imagen un resumen de los mismos (tabla 11):

**Tabla 11. Convocatoria de premios de la FiHM en 2018**

Premios	Beca para estancia clínica	Becas de estudios	Convocatoria intramural 2018 para grupos emergentes
<ul style="list-style-type: none"><li>• Premio “JUAN LETONA” al mejor trabajo publicado en 2017 en Medicina Traslacional. Y dos accésit.</li><li>• Premio al mejor trabajo de investigación realizado por MIR de HM Hospitales</li><li>• Tres Premios a los mejores trabajos de investigación realizados por los estudiantes de los grados de medicina, odontología y enfermería de HM Hospitales y la USP-CEU durante sus estudios de Grado</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Financiación de una estancia clínica 4 meses en el Servicio o Unidad que se solicite.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Becas para cursar el Grado de Enfermería en la Universidad CEU-San Pablo.</li><li>• Becas para realizar estudios de Formación profesional de Grado Superior en el Centro de Profesiones Biosanitarias HM Hospitales.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La finalidad de la convocatoria es la financiación de proyectos de investigación que puedan desarrollarse en dos años y que estén liderados por un grupo de investigación emergente de HM Hospitales.</li></ul>

En la anualidad de 2018, y desde su compromiso con la investigación interna, se convocó por tercer año la “Ayuda para la financiación de proyectos de investigación en Salud: convocatoria intramural 2018 para grupos emergentes”. El plan de política científica de la Fundación de Investigación HM Hospitales incluye la promoción de la independencia científica de los profesionales como mecanismo de aumento del tejido científico intramural.

“Estos profesionales, partiendo de la excelencia asistencial, han desarrollado una enorme capacidad de desarrollo científico orientado a responder las preguntas que surgen en la práctica clínica diaria. En este sentido, y con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de la promoción del conocimiento científico, se ha diseñado un programa intramural para la financiación de proyectos de investigación en salud”, explica el Dr. Alfonso Moreno, presidente de la FiHM.

Este programa se ha articulado en diferentes fases y está compuesto por diferentes acciones, entre las

cuales se consideran de especial valor las orientadas a la promoción de grupos emergentes. De hecho, la finalidad de la convocatoria es la financiación de proyectos de investigación que puedan desarrollarse en dos años y que estén liderados por un grupo de investigación emergente de HM Hospitales.

El ámbito temático incluye a las áreas de la Biomedicina, la Tecnología de Imagen, la Nano-tecnología, las Tecnologías Farmacéuticas, las Tecnologías y Ciencias de la Salud, así como la Biotecnología, la Tecnología Química y de Materiales y las Tecnologías de la Información y la Comunicación.

El programa, fomentará las actuaciones en áreas relacionadas con el cáncer, enfermedades cardiovasculares, del sistema nervioso y mentales, infecciosas y SIDA, genéticas, respiratorias, crónicas e inflamatorias.

Los proyectos seleccionados podrán recibir una financiación de hasta 25.000 euros brutos al año, que serán aplicados en su totalidad para la ejecución de los mismos, debiendo ser justificados cuando finalicen o cuando la FiHM lo requiera (tabla 12).

## A) Premios

Como todos los años, en el apartado de los Premios, la finalidad de la convocatoria es reconocer la labor científica desarrollada en los distintos ámbitos de la Medicina Traslacional. Se convoca el premio:

- Premio "Juan Letona" en Investigación en Medicina Traslacional, dotado con 6.000€, para los mejores trabajos ya publicados en Medicina Traslacional.

Las solicitudes fueron evaluadas por un comité de evaluación constituido por los patronos y órganos directivos de la FiHM.

## B) Beca para estancia clínica en HM Hospitales

La FiHM es consciente de la necesidad de mantener un nivel continuado de formación especializada de los profesionales de la Medicina, así como la necesidad de desarrollar trabajos de investigación Traslacional. Por este motivo, convocó una beca para realizar una estancia clínica en cualquiera de las unidades o servicios de HM Hospitales.

El objetivo de esta beca es financiar una estancia clínica de 4 meses en el Servicio o Unidad que se solicite, un periodo en el que se realizarán rotaciones en función del interés y necesidades del becario. La beca está dotada con 6.000 euros, y podrá optar a ella cualquier médico especialista con un título reconocido en España. Además, se valora la posibilidad de desarrollar un proyecto de investigación durante la estancia.

## C) Becas de estudios

La finalidad de esta convocatoria es contribuir a la promoción de los profesionales de HM Hospitales dentro de la formación del Área de las Ciencias de la Salud. Para ello se convocan las becas de estudios:

A esta convocatoria pueden acceder todos los empleados de las diferentes áreas de trabajo de HM Hospitales. Las becas tienen un periodo de duración equivalente a la formación completa: en el Grado en Enfermería, de cuatro años y en los Técnicos Superiores, dos.



### 3. Resultados Científicos 2018



Los premiados en las diferentes categorías en la “XIV Convocatoria de Premios de Investigación y Becas” fueron:



**Tabla 12. Listado de Investigadores premiados en 2018**

PREMIO	PREMIADOS
Programa de Ayudas Fundación HM para la financiación de proyectos de investigación en Salud: convocatoria intramural 2018 para grupos emergentes	D. Jaime Martí
Premio “Juan Letona” en investigación de Medicina traslacional	D. Raúl Martínez Fernández
Beca estancia clínica en HM Hospitales	D. Edisson Armando Cala Zuluaga
Beca de estudio de grado de enfermería	D. Rubén Ortega Frías
Beca de estudio de grado de enfermería	Dña. Silvia Jiménez García
Beca técnico superior de imagen para el diagnóstico	Dña. Nubia Hernández

### 3.8 Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales

El Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales (IIS-HM), nace en Madrid, el 13 de Septiembre de 2017, con la firma del convenio de colaboración entre HM Hospitales, la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y la Universidad CEU San Pablo (USP), siendo La personalidad jurídica del IIS-HM aportada por la Fundación de Investigación HM Hospitales.

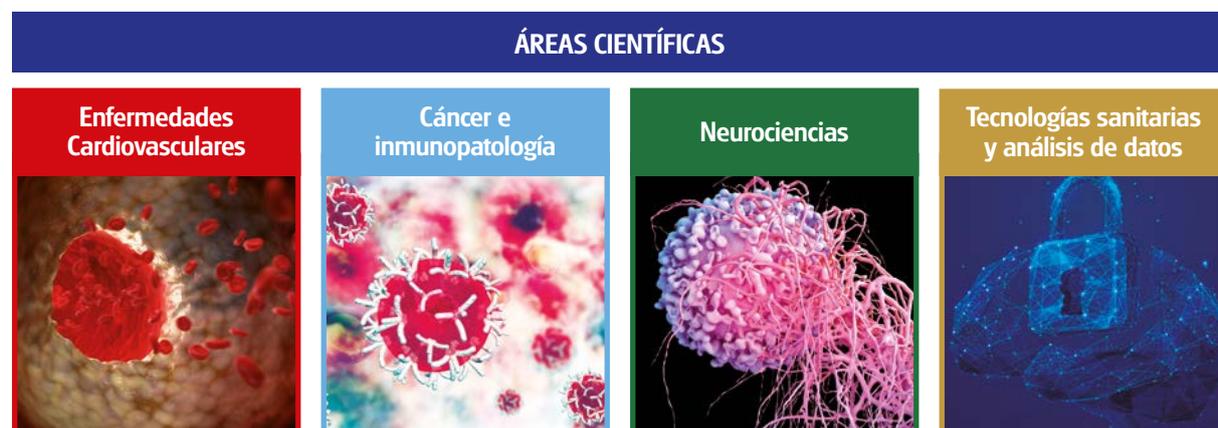
El objetivo primordial del IIS-HM es convertirse en una herramienta útil para optimizar la gestión de la investigación dentro de los distintos hospitales y centros integrales que conforman el Grupo. De esta forma, HM Hospitales se dota de una estructura que permite crear un instrumento que mejorará las relaciones de colaboración que ya existen desde hace años entre HM Hospitales con la UPM y la USP, y que, recientemente, se han consolidado en el Centro de Simulación Computacional de la UPM.

El área de conocimiento más importante al que se orientará el IIS-HM es la tecnología aplicada a la salud y el análisis masivo de datos biomédicos. Ambos campos buscan mejorar la calidad de vida de las personas garantizando la igualdad de oportunidades para individuos y poblaciones, sin olvidar la investigación en biología de sistemas aplicada a la protección de la salud.

En septiembre de 2017, se inició un camino de integración de grupos dentro de áreas de investigación comunes, evaluación de las diferentes plataformas existentes entre los agentes que conforman el IIS-HM y definición de la estrategia global del instituto a medio plazo. Siendo uno de los objetivos la solicitud de Insituto de Investigación en Salud acreditado por el Insituto de Salud Carlos III (ISCIII).

Durante 2018, en colaboración con una empresa consultora externa de reconocido prestigio, realizamos una autoevaluación de nuestras entidades, de los grupos consolidados de HM Hospitales, UPM y USP, y se definieron las áreas de investigación (figura 6). Todo ello, en base a la guía de acreditación de institutos de investigación biomédica o sanitaria (RD 279/2016, de 24 de junio). Los resultados de la autoevaluación nos permitió definir como objetivo para 2019 la implementación de las estructuras funcionales del IISHM y la elaboración de toda la documentación necesaria para la presentación de la solicitud de acreditación al ISCIII.

Figura 6. Áreas Científicas Prioritarias del Insituto de Investigación HM Hospitales







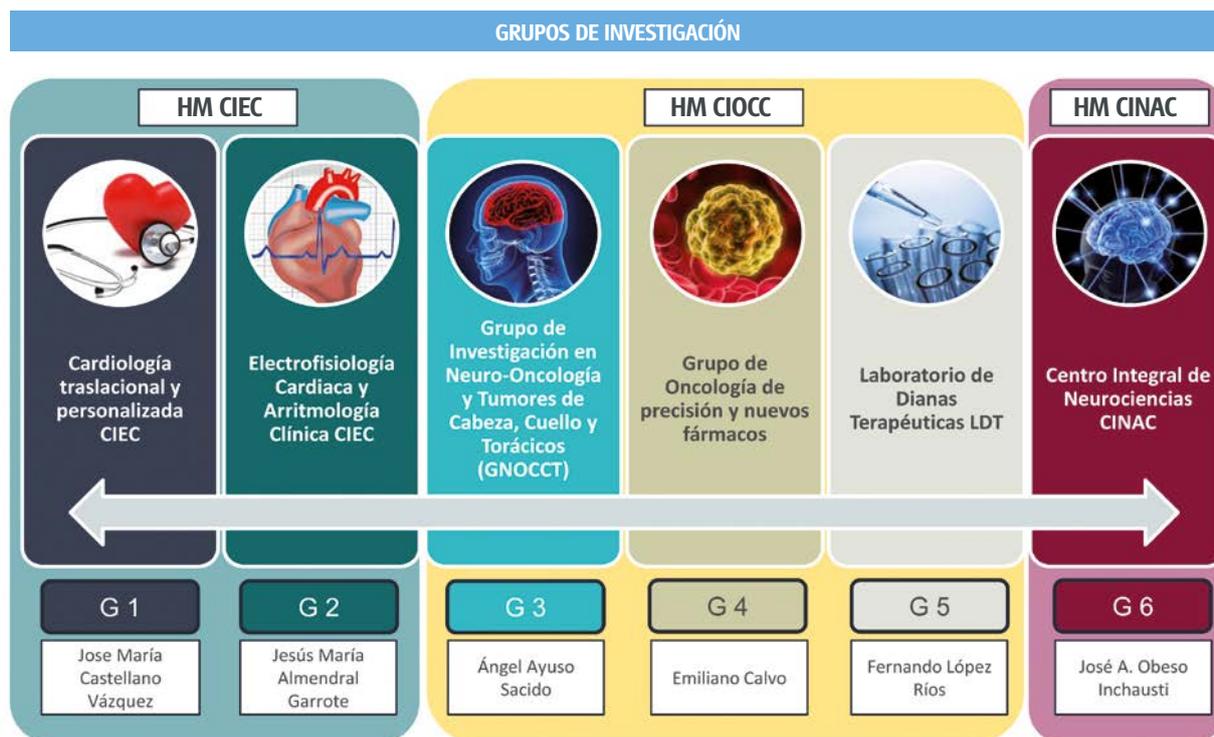
# Grupos de Investigación Consolidados

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### Introducción

Figura 7. Áreas prioritarias de investigación y grupos consolidados en la FIHM



A continuación, se describen las principales líneas de investigación y la actividad científica durante la anualidad de 2018 de los 6 grupos de investigación que ejecutan su actividad en la FIHM (figura 7). En concreto, estos grupos se clasifican en función de los tres centros integrales presentes en HM Hospitales:

- **HM CIEC “Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares”:**
  - Grupo 1: Cardiología traslacional y personalizada
  - Grupo 2: Electrofisiología cardíaca y arritmología Clínica
- **HM CIOCC “Centro Integral Oncológico Clara Campal”:**
  - Grupo 3: Investigación en Neuro-oncología y tumores de cabeza, cuello y torácicos (GNOCCCT)
  - Grupo 4: Oncología de precisión y nuevos fármacos
  - Grupo 5: Laboratorio de dianas terapéuticas
- **HM CINAC “Centro Integral de Neurociencias AC”**
  - Grupo 6: Centro integral de Neurociencias



## 4.1 Cardiología Traslacional y Personalizada Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares, HM CIEC

JOSÉ M<sup>a</sup> CASTELLANO VÁZQUEZ, MD., PHD



**Jefe del Grupo:**

José M<sup>a</sup> Castellano Vázquez, MD., PhD.

**Miembros del Grupo:**

Jorge Solís Martín, MD.

Leticia Fernández Frieria, MD.

Beatriz López Melgar, MD.

Jesús Palomo, MD.

José Felipe Varona Arche, MD.

Laura Fernández Frieria, MD.

Belén Díaz Antón, MD, PhD.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.1.1 Objetivos estratégicos

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en nuestro país, tanto en hombres como mujeres. La estratificación del riesgo cardiovascular es muy deficiente, no sólo porque la mayoría de eventos se producen en pacientes clasificados de riesgo intermedio, sino además porque un grupo importante de pacientes clasificados de bajo riesgo presenta eventos cardiovasculares mientras que una proporción de pacientes de alto riesgo no los presenta.

La integración de nuevas modalidades de imagen no invasiva está demostrando ser de gran utilidad para mejorar la capacidad predictiva, independientemente del perfil de riesgo cardiovascular en la enfermedad aterosclerótica. HM es el primer centro hospitalario en España que cuenta con un prototipo de ecografía vascular 3D, que se ha integrado ya en los servicios de Cardiología y Medicina Interna para promocionar la imagen cardiovascular no invasiva en aterosclerosis subclínica como complemento a la evaluación tradicional del riesgo cardiovascular. Para ello se han enfocado diversos programas de chequeo con ecografía vascular carotídea y femoral en 3D integrada en la propia consulta clínica, lo que aporta una información inmediata de cómo es el estado de las arterias de nuestro paciente y permite personalizar la toma de decisiones en prevención primaria.

La integración de los análisis genéticos en la evaluación rutinaria de pacientes con patologías cardíacas complejas y de naturaleza hereditaria, pretende contribuir a una gestión personalizada del riesgo integrando todas las fuentes de información disponibles. Este Programa lleva implícito el desarrollo de un modelo asistencial que debería sistematizar todas las aproximaciones descritas. Esta sistematización así como su contabilidad analítica permitirá desarrollar modelos de incorporación de este tipo de Programas a otros centros basados no sólo en el éxito de los resultados en salud sino también en el desarrollo de medidas que permitan la sostenibilidad del mismo.

Por otro lado, las enfermedades valvulares cardíacas han experimentado un aumento significativo debido al progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados. Al mismo tiempo se ha observado un cambio en la etiología, con disminución de los casos de fiebre reumática y un aumento de los casos secundarios a enfermedad degenerativa. Actualmente, el enfoque de este tipo de patologías está sufriendo un cambio debido a la utilización de técnicas de imagen más sofisticadas, al desarrollo de técnicas percutáneas y mínimamente invasivas en el tratamiento de pacientes de alto riesgo y los estudios genéticos en marcha (sobre todo enfocados en la válvula aórtica bicúspide y prolapso valvular mitral).

Por último, durante el año 2017 se ha creado el Programa de Investigación Clínica Traslacional en Cardiooncología. El programa tiene como objetivos estratégicos la formación de una plataforma clínica de colaboración multidisciplinar que incluye cardiólogos, oncólogos e imagen cardíaca avanzada, así como una colaboración estratégica con el CNIC para análisis de mecanismos de toxicidad cardíaca así como predicción genética de sensibilidad o resistencia a cardiotoxicidad.

### 4.1.2 Líneas de Investigación del grupo

El Grupo se encuentra estructurado en dos grandes Programas que, siendo complementarios y compartiendo recursos materiales y personales, tienen un perfil lo suficientemente diferenciado como para recibir una estructuración específica. Así, el Grupo se divide en el Programa de Imagen Cardíaca y el Programa de Riesgo Cardiovascular, asignándose objetivos científicos específicos a cada uno de ellos.

El Grupo, y por tanto sus programas, está compuesto por cardiólogos con importante experiencia en investigación experimental en modelos animales en relación a distintas líneas de investigación que incluyen: insuficiencia mitral isquémica, hipertensión pulmonar, isquemia-reperusión, aterosclerosis, etc asociados al



Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CNIC). Junto a éstos se han incorporado clínicos con experiencia investigadora en centros internacionales (Mount Sinai Hospital NY, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School Boston, International Heart Institute of Montana) así como responsables en nuestros Centros de estudios nacionales e internacionales tales como los estudios PESA, FOCUS, TANSNIP, SECURE, PROMESA, GAME, METOCARD). Por último, otros miembros del equipo están involucrados en la exploración de la imagen cardíaca como técnica de detección precoz de enfermedades cardiovasculares en la población.

#### **A) Programa de Imagen cardíaca**

Este programa pretende proporcionar datos clínicos y epidemiológicos que permitan adoptar medidas de prevención, así como validar el uso de técnicas de imagen no invasivas para frenar el avance de la enfermedad cardiovascular, tanto su mortalidad, morbilidad y coste añadidos. En este sentido, la evaluación de Tecnologías Sanitarias inherente al propio desarrollo del programa pretende orientar la práctica clínica no sólo hacia unos mejores resultados en salud sino también hacia un sistema más sostenible. Además, en el año 2018, La directora de la Unidad de Imagen Cardíaca de HM Hospitales, Leticia Fernández-Friera, recibe la acreditación de nivel máximo por la Sociedad Europea de Cardiología, y en concreto por la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), lo que permite a HM Hospitales incorporarse a la red Europea de centros con el nivel requerido para capacitar especialistas que se encuentran en formación en Cardio-RM. Esta certificación aporta credibilidad y legitimidad profesional a HM Hospitales y brinda a los alumnos en resonancia cardíaca la oportunidad de certificar sus conocimientos con un estándar establecido internacionalmente, lo que permitirá obtener en un futuro próximo: 1) beneficios educativos, incluyendo ser centros de alojamiento para las subvenciones de la EACVI, participar en proyectos educativos específicos de EACVI, ser sede de becas o de cursos

educativos y reuniones; 2) Beneficios científicos y de investigación para participación en proyectos científicos específicos; 3) Beneficios económicos, para ser seleccionado para ensayos con sub-estudios de RM cardíaca y ser capaces de proporcionar certificados de acreditación siguiendo las directrices europeas. Por otro lado, se garantiza la máxima calidad en el diagnóstico por imagen de las enfermedades de nuestros pacientes en HM que se realizan RM cardíaca para optimizar las decisiones clínicas al proporcionar información integral sobre su patología.

#### **1. Estudio de Viabilidad Miocárdica mediante PET/RM:**

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad cardiovascular. Su prevalencia se espera que aumente en los próximos años debido al aumento de la expectativa de vida. La detección de viabilidad miocárdica en la cardiopatía isquémica silente o crónica optimiza la toma de decisiones en el tratamiento intervencionista de estos pacientes, optimizando los recursos y minimizando la morbilidad derivada de procedimientos invasivos si a priori se espera un bajo beneficio del procedimiento al no demostrarse un miocardio salvable. Nuevas técnicas de imagen, como la tecnología híbrida de PET/RM podrán ayudar a mejorar el diagnóstico de viabilidad miocárdica y el desarrollo de nuevos predictores de respuesta al tratamiento. La principal ventaja de esta tecnología es su capacidad de fusionar información anatómica y funcional, ofreciendo una visión integral de la afectación cardíaca, la extensión del daño o cicatriz isquémica y el estado metabólico del miocardio potencialmente salvable, además de permitir evaluar los beneficios de distintas terapias con una evaluación antes y después de la revascularización.

Actualmente 30 pacientes incluidos y se están completando los seguimientos tras la revascularización. Problemas con el equipo PET/RM (Siemens) y en el análisis de PET que dificulta la ejecución del proyecto. Los datos de RM están analizados y recogidos en una base de datos clínica y de imagen, pendiente de elaboración del manuscrito.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



**2.** Programa de detección de isquemia mediante RM cardíaca de estrés: la RM cardíaca de estrés permite la evaluación de la función sistólica global y segmentaria, la perfusión miocárdica realizada en reposo y con el corazón sometido a condiciones de stress, y la presencia y cuantificación de tejido necrótico. La posibilidad de evaluar simultáneamente estos parámetros permite mejorar el diagnóstico de isquemia y viabilidad miocárdica. Así mismo, los estudios de perfusión con estrés han proporcionado resultados prometedores con una alta precisión para la detección de lesiones coronarias angiográficamente significativas. La RM cardíaca es la técnica de elección en este contexto dado que ofrece una buena resolución temporal y una excelente resolución espacial que permiten la evaluación de cambios en la contractilidad y perfusión del miocardio durante el estrés farmacológico al mismo tiempo que una caracterización tisular muy precisa. La principal indicación de la RM cardíaca de estrés es la valoración de isquemia miocárdica en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Actualmente hemos realizado RM de estrés a 26 pacientes, comenzando el programa a finales del año 2017. Estamos elaborando un manuscrito para describir la experiencia de la RM de estrés utilizando el regadenoson, nuevo fármaco vasodilatador, en HM Hospitales y su valor pronóstico a 1 año de seguimiento.

Comunicaciones a Congresos: Resonancia Magnética Cardíaca De Estrés Con regadenosón. Diego León Durán, Belén Díaz Antón, Beatriz López Melgar, Andrea Moreno Arciniegas, José Fernando Zuluaga Rojas, Francisco J. Parra Jiménez, Jorge Solís Martín, Leticia Fernández Friera. Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC, Sevilla 2018).

**3.** Estudio genético de Miocardiopatías No compactadas (proyecto colaborativo CNIC-HM): La miocardiopatía no compactada es una entidad cuyo origen es embrionario y está ligado a la genética. Existen distintas formas de expresión o fenotipos de la en-

fermedad, abarcando un amplio espectro desde formas benignas a formas más agresivas que debutan con disfunción cardíaca, tromboembolismo o insuficiencia cardíaca. Hoy en día, no existe tratamiento específico, por lo que todos los esfuerzos se centran en mejorar su diagnóstico precoz e identificar el fenotipo asociado. Gracias a la imagen, podemos identificar formas familiares donde se puede avanzar en el estudio genético para describir las vías y mutaciones implicadas en esta patología.

Actualmente 6 familias incluidas. Se continúa con la inclusión de familias en el estudio y se están analizando los datos genéticos en CNIC.

**4.** Estudio de MicroRNA como herramienta diferencial entre miocarditis y síndrome coronario agudo (proyecto colaborativo CNIC-HM). Tras incluir a 10 pacientes con miocarditis de HM Hospitales y enviar las muestras de sangre al CNIC para su análisis, el manuscrito está finalizado y enviado al NEJM a finales del año 2018.

**5.** Estudio Athero-Brain: Head to Heart. Estudio que pretende evaluar la relación entre los factores de riesgo cardiovascular implicados en el desarrollo de aterosclerosis con la aparición de alteraciones cognitivas y su evolución a demencia. HM participa en el reclutamiento y contribuye con el trabajo de varios de sus investigadores en el desarrollo y supervisión del proyecto liderado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III-CNIC. Hasta la fecha, llevamos incluidos 15 pacientes, y el objetivo es cumplir una inclusión de 40 pacientes a lo largo del año 2019.

**6.** Estudio sobre la utilidad de la angiografía no invasiva con Tomografía Computarizada en pacientes con puntuación de calcio score elevada. Correlación con coronariografía invasiva y seguimiento a 2 años de eventos. Presentado como comunicación oral en el Congreso de las Enfermedades cardiovasculares SEC, 26-28 de octubre en Madrid por Belén Díaz Antón, Ana Fidalgo, Beatriz López-Melgar, Jorge Valdivia,



Gabriella Muller, Francisco J. Parra Jiménez, Jorge Solís y Leticia Fernández-Friera. En fase de preparación del manuscrito.

- 7.** Estudio de la utilidad del TAC en pacientes con cirugía electiva valvular frente al cateterismo cardiaco (proyecto colaborativo entre el Hospital Cabueñes de Gijón y HM). En fase de preparación del manuscrito.

Comunicaciones a Congresos: Estudio con coronariografía no invasiva en pacientes programados para cirugía valvular electiva: evaluación prospectiva de un perfil basado en características clínicas. Estudio multicéntrico. Diego León Durán, Teresa González Sánchez, David González calle, Alfonso Suárez Cuervo, María Martín Fernández, Manuel Barreiro Pérez, Leticia Fernández Friera y Íñigo Lozano Martínez-Luengas. Congreso de la Sociedad Española de Cardiología (SEC, Sevilla 2018).

- 8.** Mediadores y mecanismos moleculares de patologías aórticas y valvulares (AORTASANA-CM). Organismo coordinador: Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. Entidad financiadora: Convocatoria de ayudas de proyectos de investigación en salud por el Instituto de Salud Carlos III (Beca FIS). Referencia del proyecto: B2017/BMD-3676. Duración: 01-2018 hasta el 01-2023. Investigador principal: Juan Miguel Redondo. Coordinador en HM Leticia Fernández Friera. Número de investigadores participantes: Jorge Solís, Beatriz Lopez-Melgar, Belen Díaz.

Los Aneurismas aórticos y los hematomas intramurales son causa frecuente de disección aórtica aguda con alta mortalidad y morbilidad. La valvulopatía aórtica bicúspide (VAB), la cardiopatía más frecuente en la población adulta, también aumenta el riesgo de formación de aneurismas y disecciones. Si bien la sustitución quirúrgica profiláctica de la aorta ha mejorado sustancialmente la esperanza y calidad de vida de los pacientes con estas enfermedades, todavía no existe ningún tratamiento farmacológico para tratarlas o prevenirlas. En este proyecto planteamos un estu-

dio multidisciplinar y exhaustivo dirigido a identificar los mediadores fisiopatológicos y los mecanismos moleculares del remodelado aórtico patológico con el que cursan estas enfermedades. Nuestros objetivos generales se centrarán en: (1) Identificar y caracterizar nuevos mediadores de la patología aórtica relacionados con la ruta de activación y señalización de Óxido Nítrico (NO) y caracterizar el papel de Adamts1 y sus sustratos (mediadores que hemos identificado recientemente); (2) Desarrollar y caracterizar un nuevo modelo murino de VAB; (3) Establecer el papel de Rcan1 y sus isoformas como nuevos mediadores en la formación de hematomas intramurales y aneurismas aórticos, e investigar los mecanismos moleculares por los que median su formación; (4) Estudiar el papel de la obesidad y la grasa perivascular en la patogénesis del aneurisma y la dilatación aórtica y del sistema ISG15/USP18 como nuevo mediador inflamatorio patogénico; (5) Implementar la tecnología de imagen avanzada en los modelos murinos de patología aórtica y efectuar estudios longitudinales de la progresión y de la biomecánica de la enfermedad aórtica y valvular; (6) Determinar la expresión y potencial como biomarcadores de ADAMTS1 y de sus sustratos, de NO y de C1P en pacientes con Síndrome de Marfan y válvula aórtica bicúspide, así como validar en pacientes los nuevos mediadores identificados en modelos de ratón. Para llevar a cabo estos objetivos emplearemos gran número de modelos animales de estas patologías (la mayoría generados recientemente por nuestros grupos) y desarrollaremos tecnologías innovadoras para identificar mediadores de la enfermedad. Entre ellas, destacar nuevos protocolos de Imagen avanzada (como la optimización del microTC y de la Resonancia Magnética) para estudiar cambios estructurales, funcionales y mecánicos en aorta y válvulas en animal pequeño. También emplearemos técnicas, que solo nuestros grupos han desarrollado y empleado hasta ahora, como es la transducción in vivo de la aorta mediante vectores lentivirales. Además, usaremos Microscopía electrónica, Transcripción y técnicas convencionales de Biología Molecular y Celular, entre otras. Con estas herramientas,

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



nuestros estudios permitirán inicialmente identificar mediadores y mecanismos de estas enfermedades en modelos animales, para ser posteriormente validados en pacientes con Síndrome de Marfan y con Válvula aórtica bicúspide (VAB). Nuestro Consorcio se ha estructurado con la misión de integrar los conocimientos y experiencia de grupos trabajando en áreas de Biociencias y Medicina, procedentes de distintos Organismos (UAM, CSIC, CNIC y los Hospitales de Montepíncipe y Puerta de Hierro) de la Comunidad de Madrid. Los grupos participantes forman un equipo multidisciplinar integrado por expertos en fisiología y farmacología, biología molecular, cardiología, biología vascular y cirugía cardíaca, que crearán sinergias para generar resultados de excelencia científica y trascendencia clínica. El desarrollo de este proyecto redundaría en un mejor conocimiento de la fisiopatología molecular de la enfermedad aórtica y facilitaría un mejor diseño de los ensayos clínicos que tenemos en ciernes, basados en nuestra reciente identificación de NOS2 como mediador de la enfermedad aórtica y dirigidos a su tratamiento farmacológico. Con las debidas cautelas, nuestros resultados abren una vía de esperanza para los pacientes y creemos que nuestro proyecto tiene gran impacto científico técnico y es de gran interés sociosanitario.

9. Programa docente. La unidad de imagen ha organizado en el año 2018, el I curso de RM cardíaca y TAC cardíaco para técnicos, del 3 de abril al 9 de junio 2018 en el Hospital HM Montepíncipe-CEU y acreditado por la formación continuada con 14 créditos, además del III y IV curso TAC cardíaco para médicos en mayo 2018 y noviembre 2018 en el Hospital HM Montepíncipe y acreditados ambos por la Sociedad Española de Cardiología con 9 créditos.

### B) Programa de riesgo cardiovascular

1. Estudio PROMESA: actualmente analizando los datos del estudio iniciado en 2007.
2. Estudio de PVM maligno: Está ampliamente descrito en la literatura, y así lo reflejan estudios epidemiológicos, que el PVM se relaciona con la muerte súbita.

Recientemente se ha descrito que hasta un 04-2% de los pacientes con PVM debutan con muerte súbita, existiendo un subgrupo de pacientes con “PVM maligno” más frecuente entre la población joven femenina. Una de las principales líneas de investigación en este campo se centra en el desarrollo de arritmias ventriculares.

La presencia de extrasístoles ventriculares complejas y/o taquicardia ventricular con morfología del tracto de salida del ventrículo izquierdo o del músculo papilar han sido relacionadas con la predisposición a tener muerte súbita en pacientes con PVM. También se ha demostrado que la presencia de fibrosis a nivel de los músculos papilares puede estar presente en esta enfermedad, lo que podría estar en relación con el desarrollo de trastornos arrítmicos y en última instancia, muerte súbita. Gracias a nuevas técnicas de imagen no invasivas, como la resonancia magnética cardíaca, es posible identificar y cuantificar la fibrosis miocárdica para estudiar su relación con la clínica y pronóstico de estos pacientes. Basados en estos hallazgos, existe una nueva tendencia a considerar al PVM, no solo como una valvulopatía aislada, sino también como una entidad asociada a alteraciones del miocardio, pudiendo comportarse como una miocardiopatía con sustrato para la aparición de arritmias u otras complicaciones clínicas. Sin embargo, por el momento no existe evidencia científica, pero sería aún más interesante a este respecto, la posibilidad de identificar aquellos individuos con PVM de alto riesgo para sufrir eventos arrítmicos, ya que podría ayudar al manejo clínico individualizado de estos pacientes y a iniciar terapias que pudieran modificar la historia natural de la enfermedad.

Datos preliminares presentados en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología 2017, 26-28 de octubre en Madrid, con los trabajos:

“Caracterización de las arritmias en el prolapso valvular mitral” Ana Fidalgo Argüelles, Leticia Fernández-Friera, Belén Díaz-Antón, Beatriz López-Melgar, Juan Medina Peralta, Javier Parra, Jesús Almendral y Jorge Solís del Hospital Universitario H.M. Montepíncipe, Madrid.



“Caracterización del prolapso valvular mitral arritmogénico mediante resonancia magnética cardiaca” Leticia Fernández-Friera, Ana Fidalgo Argüelles, Beatriz López-Melgar, Javier Sanz, Jesús Almendral, Valentín Fuster, Borja Ibáñez y Jorge Solís del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, y Hospital Universitario H.M. Montepíncipe, Madrid.

**3.** Estudio PROMECEU (Prevalencia de Salud Cardiovascular en Estudiantes de Medicina USPCEU).

PI: Jose M. Castellano y Felipe Varona.

El objetivo primario del registro PROMECEU es estimar la prevalencia de los comportamientos y factores de salud cardiovascular ideal en los estudiantes de 2º ciclo de medicina. Además, el registro incluye la evaluación de la exposición a comportamientos y factores de riesgo cardiovascular, mediante la recogida de los hábitos higiénico-dietéticos, estilo de vida, parámetros antropométricos, cifras de presión arterial y glucemia capilar, y datos de salud psico-sociales.

El estudio ha continuado hasta incluir 300 participantes y en la actualidad se ha finalizado la preparación del manuscrito.

**4.** Estudio de la valvulopatía aórtica bicúspide: actualmente se han recogido muestras de válvulas en quirófano para su procesamiento en el CNIC (proyecto colaborativo HM-CNIC).

**5.** Ecografía vascular 3D en el seguimiento de la carga aterosclerótica y el riesgo cardiovascular en pacientes que inician tratamiento con estatinas: comparación con el score de calcio coronario. Inicio reclutamiento Julio 2016 (ampliación del plazo de reclutamiento hasta diciembre 2017). La aterosclerosis representa la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, siendo necesario el desarrollo de nuevas herramientas para la monitorización de la respuesta al tratamiento de la aterosclerosis y la predicción del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Con este fin surgió la determinación del score de calcio coronario (CACs) mediante tomografía axial computarizada (TAC). Sin embargo, esta técnica limita la valoración de la aterosclerosis a sólo uno de los múltiples componen-

tes de una placa, el calcio, con una biología y un comportamiento claramente diferenciado en comparación con los restantes como el núcleo lipídico o la cápsula fibrosa. Varios estudios clínicos recientes han documentado que las estatinas, principal fármaco en prevención cardiovascular primaria, aumentan el CACS por lo que éste pierde su capacidad en la monitorización y en la reevaluación del efecto de la prevención primaria en el riesgo cardiovascular del individuo. El eco 3D carotideo representa una nueva tecnología accesible, económica, libre de radiaciones ionizantes, reproducible y fácil de integrar en la exploración de un paciente al que se le está haciendo una evaluación integral de su carga aterosclerótica, y no solo la evaluación de un único de sus componentes como hace el CACS. Trabajos recientes han demostrado que la cuantificación de la carga aterosclerótica carotídea subclínica medida por 3DVUS predice el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, y por tanto se propone como una herramienta que mejoraría la monitorización del tratamiento con estatinas y del riesgo cardiovascular.

Estado actual: 60 pacientes incluidos en el estudio. Comienzo del seguimiento en septiembre 2017.

**6.** Patrones moleculares e imagen vascular avanzada en el síndrome metabólico: utilidad clínica y pronóstica. El objetivo es correlacionar el perfil molecular de pacientes con síndrome metabólico y con la presencia de daño cardiovascular subclínico medido por técnicas de imagen no invasiva (que incluye la ecografía vascular tridimensional. Reclutamiento de pacientes desde la Consulta de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico del Dr. JF Varona.

Presentado como comunicación oral en el Congreso de las Enfermedades cardiovasculares SEC, 26-28 de octubre en Madrid: “Valor de la carga de aterosclerosis subclínica por ecografía 3D carotídea frente a marcadores tradicionales de daño subclínico en la evaluación de pacientes con síndrome metabólico”. Beatriz López-Melgar, Roberto Ortiz Regalón, Jorge Valdivia Cuadros, Jorge Solís Martín, Francisco Javier Parra Jiménez, José María Castellano Vázquez, José Felipe Varona Arche, Leticia Fernández-Friera.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



En preparación dos manuscritos:

“Asociación de biomarcadores séricos de función adipocitaria y endotelial con daño cardiovascular subclínico en sujetos con Síndrome Metabólico”. Investigador responsable: Dr. JF Varona Arche (Medicina Interna HM Hospitales). Estado actual: enviado para su publicación en Archives of Translational Medicine.

“Valor de las técnicas de imagen en aterosclerosis subclínica en la evaluación del Síndrome Metabólico”. Investigador responsable: Dra. Beatriz López-Melgar (Unidad de Imagen Cardíaca y Programa Personalizados de Salud Cardiovascular HM Hospitales CIEC).

Referencia: 10.03.099-GHM.

7. Proyecto: Identificación de lesión cardiovascular subclínica en pacientes con síndrome metabólico sin estimación de riesgo cardiovascular elevado y su relación con determinados fenotipos clínico-moleculares. Utilidad en la reclasificación del riesgo cardiovascular.

Referencia: FUSPBS-PPC10/2016 (MCLI - Medicina Clínica y Epidemiología/Clinical medicine and Epidemiology).

Investigadores: Jose F Varona Arche (GHM, CEU San Pablo), Isabel Sanchez-Vera (IMMA-CEU San Pablo), Jose Antonio Costa Muñoz (CEU Cardenal Herrera).

Financiación: 15.000€; fondo de ayudas a grupos de investigación precompetitivos CEU-Banco Santander (2017).

Estado actual: inicio reclutamiento.

Periodo de Ejecución: 2 años (2018-2019).

8. Estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado y abierto, para evaluar la eficacia en la reducción de cLDL y presión arterial, y la seguridad de Trinomia® versus tratamiento habitual en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular sin evento previo: Estudio VULCANO.

Promotor: Ferrer Internacional, S.A.

Código del protocolo: FMD-TRI-2016-01.

Nº EudraCT: 2016-004015-13.

El objetivo principal de este estudio es determinar, en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular sin evento previo, si el tratamiento con la polipíldora Trinomia durante un periodo de 16 semanas, es no inferior al tratamiento habitual por separado, en términos de cifras de PA (presión arterial) y de niveles plasmáticos de c-LDL.

9. Estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, para evaluar la eficacia en la reducción de cLDL y presión arterial, y la seguridad de la polipíldora cardiovascular Fuster – CNIC – Ferrer versus tratamiento habitual en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Estudio APOLO.”

Promotor: Ferrer Internacional, S.A.

Código: FMD-TRI-2017-01.

Nº EudraCT: 2017-002343-14.

### **C) Programa de Investigación Traslacional en Cardioncología HM-CNIC: predicción, detección precoz, mecanismo y tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos**

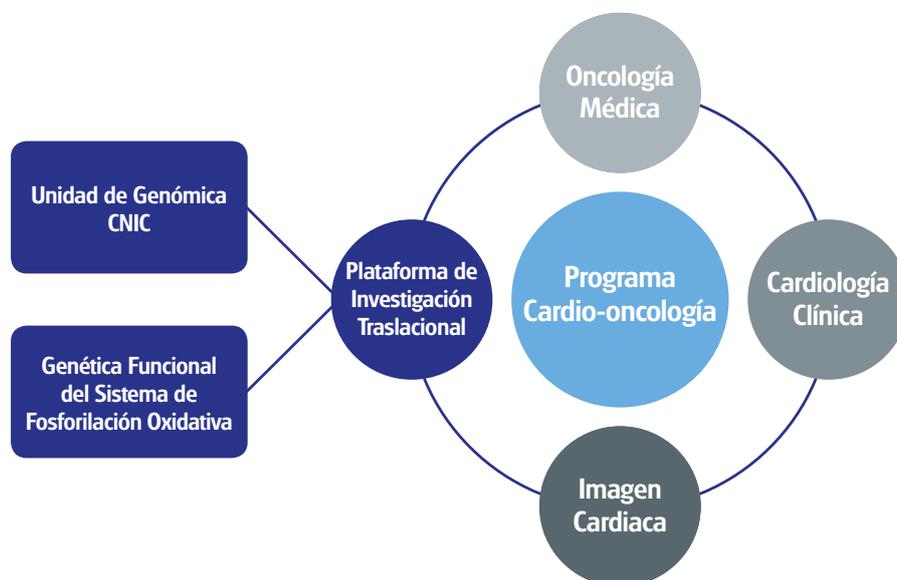
Financiación: Beca Intramural FiHM (50.000EU), Beca Severo Ochoa CNIC (300.000EU)

El cáncer y la enfermedad cardiovascular son las principales causas de muerte en todo el mundo, causando aproximadamente 1.2 millones de muertes anuales, se espera que esta cifra aumente considerablemente en los próximos años con el aumento de edad poblacional. El tratamiento del cáncer ha avanzado de forma importante en los últimos años, debido fundamentalmente a nuevos agentes terapéuticos, el uso de regímenes de multitratamiento así como el uso de múltiples modalidades de tratamiento. Todo ello ha resultado en un incremento significativo de tasas de supervivencia a 5 años en pacientes oncológicos.



Es de esperar que la magnitud de la morbilidad cardiovascular aumente significativamente en los próximos años con las continuas mejoras en la supervivencia oncológica en el contexto de terapias secuenciales dirigidas, así como la aprobación de nuevos agentes antineoplásicos para los cuales el perfil de seguridad cardiovascular a largo plazo es todavía desconocido. Por ello, la predicción de los pacientes que tienen factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad, la de-

tección y la implementación de un régimen formal de seguimiento deberá identificar aquellos casos susceptibles de presentar cardiotoxicidad de forma suficientemente temprana como para prevenir morbilidad y mortalidad, así como evitar la innecesaria interrupción de terapias esenciales para pacientes oncológicos al tiempo que evita el sobre tratamiento de pacientes que no estén a riesgo.



Por lo tanto, para enfrentarnos a este gran reto clínico necesitamos la creación de equipos multidisciplinares que incluya a oncólogos, cardiólogos clínicos, especialistas en imagen cardíaca avanzada y otros especialistas. El interés mutuo de proporcionar un manejo clínico óptimo ha llevado a la creación de equipos de cardio-oncología. La falta de predicción de las consecuencias a largo plazo sobre el sistema cardiovascular de varios tratamientos oncológicos ha llevado al infra diagnóstico o sobre diagnóstico de la ECV, lo que ha llevado a la incapacidad de prevenir eventos adversos cardiovasculares o a la interrupción inapropiada de tratamiento oncológicos potencialmente vitales.

De acuerdo con esta realidad, el Grupo HM ha sido pionero en crear un grupo multidisciplinar para optimizar la asistencia clínica a pacientes oncológicos con potencial de desarrollo de cardiotoxicidad así como una plataforma de investigación traslacional que permita avanzar en el conocimiento de los mecanismos y predictores de cardiotoxicidad. Para ello se ha incluido pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acuden al Grupo HM para tratamiento. Se ha puesto en marcha un programa de seguimiento mediante biomarcadores, imagen cardíaca avanzada, así como un profundo estudio molecular que permita correlacionar daño cardíaco (incluyendo pacientes asintomáticas donde se diagnostica alteraciones muy sutiles en la morfología o función ventricular) con genotipos específicos (incluyendo el estudio de DNA mitocondrial).



### D) Programa de Corazón de la Mujer

La primera causa de mortalidad en la mujer es la patología cardiovascular, lo que incluye el ictus o el infarto de miocardio. A esto se suma, una mayor mortalidad que en el hombre tras un episodio agudo, dado que las mujeres tardan más tiempo en consultar por no reconocer los síntomas del infarto o del ictus. Este Programa para prevenir la patología cardiovascular en la mujer se crea en el año 2018 con el fin de sensibilizar a la ciudadanía en general y, en particular, a las mujeres, que los infartos no solamente ocurren en los hombres, y para facilitar el reconocimiento precoz de los síntomas de las enfermedades cardiovasculares y fomentar los hábitos de vida saludables para el corazón. En este sentido, el acuerdo tiene previsto varias acciones:

- La creación de la iniciativa Cardiomujer, una consulta especializada en la salud cardiovascular de la mujer que coordinará la Dra. Leticia Fernández-Friera, directora de la Unidad de Imagen Cardíaca de HM CIEC.
- La creación de una alianza-convenio para fomentar la salud cardiovascular, especialmente en la mujer, entre la fundación PRO-CNIC y HM hospitales. El Dr. Valentín Fuster Carulla y el Dr. Juan Abarca Cidón firman este convenio en el Hospital Universitario HM Montepíncipe el pasado 14 de septiembre del 2018 para fomentar la promoción de hábitos saludables en Cardiología de todos los pacientes de HM Hospitales, desarrollar un Plan de Salud Integral Cardiovascular para los empleados del Grupo y la mujer. Dentro del espíritu de promoción y prevención de la salud cardiovascular que impregna este convenio, HM Hospitales participa con la campaña 'Mujeres por el corazón'. El objetivo principal de este proyecto es informar a la población acerca de la importancia del reconocimiento precoz de los síntomas del infarto en la mujer y de la necesidad de mantener un estilo de vida saludable que contribuya a reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la mujer. Con este acuerdo HM Hospitales se compromete a distribuir los contenidos de la

campana entre sus más de 4.700 empleados y sus pacientes, que al año realizan más de 2,5 millones de consultas. Para ello usará sus diversos canales de comunicación como su página web que tiene en torno al millón de visitas mensuales y 350.000 usuarios registrados, su APP que cuenta con 30.000 descargas hasta la fecha o su revista corporativa que tiene una tirada de 17000 ejemplares.

### 4.1.3 Objetivos científicos

#### Objetivos generales

1. Desarrollo de mejoras en técnicas de imagen aplicada al diagnóstico y evaluación de patologías cardíacas.
2. Desarrollo de técnicas de evaluación de riesgo vascular mediante el estudio integral de la fisiología, patología y marcadores moleculares.

#### Objetivos específicos

##### Programa de imagen cardíaca

1. Mejorar la implementación de diferentes técnicas de imagen cardiovascular subclínica no invasiva en la estratificación del riesgo cardiovascular, para lograr una mejor prevención en la enfermedad.
2. Estudio de las enfermedades valvulares y de la patología de la aorta desde un punto de vista multidisciplinar que incluye enfoque clínico, de imagen cardíaca y genético.
3. Aplicar nuevas tecnologías en el diagnóstico precoz y etiológico de los pacientes con cardiopatía isquémica silente o crónica que van a revascularizarse guiados por el estudio de la viabilidad miocárdica. En este contexto, el PET/resonancia nos permitiría integral la información anatómica, funcional y metabólica necesaria para conseguir nuestro objetivo y la RM de estrés nos ayudará a definir la extensión de la isquemia en pacientes sintomáticos.

4. Estudio integral de las enfermedades del músculo cardíaco o miocardiopatías, con especial atención a la miocardiopatía no compactada, la miocardiopatía dilatada y la miocarditis, incluyendo un enfoque clínico, de imagen y de genética.
5. Estudio de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de alteraciones cognitivas y demencia con un enfoque multidisciplinar, destacando el papel de la imagen multimodalidad.

#### Programa de riesgo cardiovascular

1. Centralizar el estudio de prolapso valvular mitral maligno en HM Hospitales a través del estudio nacional PROMESA.
2. Fisiopatología molecular del riesgo vascular: El objetivo general del grupo es reclasificar pacientes con SM, a través de la expresión de proteínas y genes en células mononucleares de sangre periférica y tejido adiposo (visceral/periférico) con el fin de identificar nuevos parámetros moleculares cuya correlación con el daño cardiovascular (clínico/subclínico) de los mismos pacientes indique su posible utilidad como biomarcadores o dianas moleculares de interés terapéutico en esta enfermedad.
3. Aportación de la imagen no invasiva en aterosclerosis subclínica en la evaluación de la respuesta a las terapias de prevención primaria, como las estatinas, y toma de decisiones en prevención primaria.

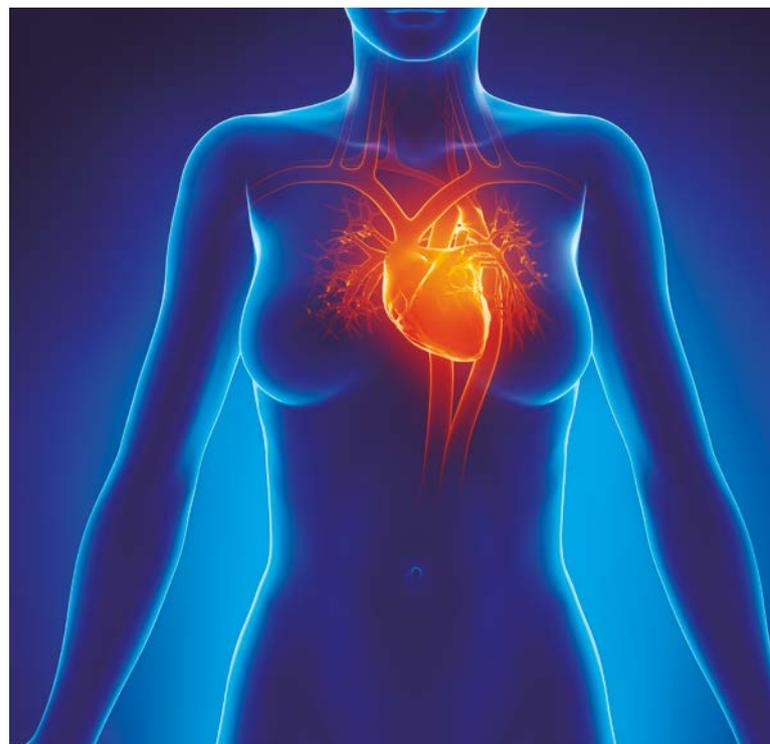
#### Programa de Investigación Traslacional en Cardioncología HM-CNIC: predicción, detección precoz, mecanismo y tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos

1. La formación del equipo de cardio-oncología de asistencia clínica formada por oncólogos y cardiólogos para dar un tratamiento óptimo a pacientes oncológicos que reciban tratamientos potencialmente cardiotoxícos así como a supervivientes de cáncer de forma crónica.

2. Estudio de predicción de cardiotoxicidad que incluya la creación de un registro prospectivo de pacientes y las variables clínicas asociadas a cardiotoxicidad así como análisis genético.
3. La detección precoz de cardiotoxicidad por métodos de imagen (ecocardiograma transtorácico, strain longitudinal, CRM) y biomarcadores.
4. Estudiar mecanismos moleculares de cardiotoxicidad.

#### Programa de Corazón de la Mujer

1. La creación de la consulta de Cardio-Mujer orientada a la prevención de la enfermedad cardiovascular.
2. Acciones en relación al Convenio PROCNIC-HM Hospitales creado el pasado año: participación activa en la campaña "Mujeres por el corazón", difusión local y nacional de los contenidos para fomentar la salud cardiovascular, campañas educativas y jornadas cardiovasculares centradas en la mujer, etc.



## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.1.4 Actividad científica 2018



Publicaciones:  
**13**



Factor de impacto:  
**96,268**



Quartil 1:  
**11**

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, Sánchez-González J, Mendiguren JM, Ibáñez B, Fernández-Ortiz A, Sanz J, Fuster V.	Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study	Journal of the american college of cardiology	19896	Q1
Fernández-Friera L, Fuster V, López Melgar B, Oliva B, Garcia-Ruiz JM, Mendiguren J, Bueno H, Ibañez B, Fernandez-Ortiz A, Sanz J.	Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI in the PESA study	Journal of the american college of cardiology	19896	Q1
Acín-Perez R, Lechuga-Vieco AV, Del Mar Muñoz M, Nieto-Arellano R, Torroja C, Sánchez-Cabo F, Jiménez C, González-Guerra A, Carrascoso I, Benincá C, Quiros PM, López-Otín C, Castellano JM, Rufz-Cabello J, Jiménez-Borreguero LJ, Enríquez JA.	Ablation of the stress protease OMA1 protects against heart failure in mice.	Scientif traslational medicine	16,796	Q1
Fidalgo A, Fernandez-Friera L, Solis J.	A 52-year-old woman with ventricular tachycardia	Hearth (British cardiac society)	6,059	Q1
Ibañez B, Castellano JM, Fuster V.	Polypill strategy at the heart of cardiovascular secondary prevention	Hearth (British cardiac society)	6,059	Q1
Díaz Antón B, Fidalgo Argüelles A, Fernández Friera L.	Intra-atrial Right Coronary Artery: An Unknown Disorder	Revista española de cardiología	5,166	Q1
Díaz-Antón B, González Pinto Á, Parra Jiménez FJ, Cuerpo Caballero G, Pérez Rodríguez F, Solís Martín J.	Recurrent Cardiac Fibroelastoma. Is It Really a Benign Tumor?	Revista Española de Cardiología	5,166	Q1



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Díaz Antón B, Rodríguez-Roda I, Rodríguez-Rodrigo FJ.	Bioprosthetic Mitral Valve Thrombosis Resolved With Dabigatran	Revista española de cardiología	5,166	Q1
Francisco González-Vilchez, José Luis Lambert, Diego Rangel, Luis Almenar, José Luis de la Fuente, Jesús Palomo, Beatriz Díaz Molina, Ernesto Lage, Ignacio Sánchez Lázaro, José A. Vázquez de Prada.	Eficacia y seguridad del uso de novo y precoz de tacrolimus de liberación prolongada en el trasplante cardiaco	Revista española de cardiología	5,166	Q1
Pozo E, Castellano JM, Kanwar A, Deochand R, Castillo-Martin M, Pazos-Lopez P, Gonzalez Lengua C, Osman K, Cham M, Cordon-Cardo C, Narula J, Fuster v, Sanz J.	Myocardial amyloid quantification with look-locker magnetic resonance sequence in cardiac amyloidosis. Diagnostic accuracy in clinical practice and histological validation	Journal of Cardiac Failure	3,942	Q2
Mota-Cobian A, Alonso-Farto IC, Fernández-Friera L, Sánchez-González J, López-Melgar B, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster V, Ruiz-Cabello J, España S.	The effect of tissue-segmented attenuation maps on PET quantification with a special focus on large arteries.	Revista española de medicina nuclear e imagen molecular	1,202	Q1
Fernández-Friera L, Salguero R, Vannini L, Argüelles AF, Aribas F, Solís J.	Mechanistic insights of the left ventricle structure and fibrosis in the arrhythmogenic mitral valve prolapse.	Global Cardiology science & practice	1,127	Q1
Unzué L, García E, López-Melgar B, Agudo-Quilez P.	Percutaneous treatment of an anomalous left main arising from the opposite sinus with subpulmonic course.	Cardiovascular revascularization medicine	0,627	**



### 4.2 Electrofisiología Cardíaca y Arritmología Clínica, Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares, HM CIEC

JESÚS MARÍA ALMENDRAL GARROTE, MD, PHD.



**Jefe del Grupo:**

Jesús María Almendral Garrote, MD, PhD.

**Miembros del Grupo:**

Eduardo Castellanos Martínez, MD.

Teresa Barrio, MD.

Mercedes Ortiz Patón, MD.



#### 4.2.1 Objetivos estratégicos

Los trastornos del ritmo del corazón (arritmias cardíacas) constituyen una amplia área de la patología cardiovascular con elevada prevalencia, tanto como acompañante de casi cualquier cardiopatía como constituyendo el trastorno principal (problemas cardíacos primariamente eléctricos). La Electrofisiología Cardíaca, como ciencia y disciplina dedicada a la comprensión y el tratamiento invasivo de las arritmias cardíacas se ha desarrollado exponencialmente a partir de la aparición, en 1990, de las técnicas de ablación por catéter y radiofrecuencia como tratamiento curativo. Sin embargo, al ir conociendo mejor y tratando con ablación arritmias más complejas, como la fibrilación auricular y la taquicardia ventricular, los retos de la Electrofisiología Cardíaca se han complicado y la investigación de ha multiplicado, apareciendo ingenieras novedades tecnológicas que precisan evaluación.

La propia patología cardíaca aritmológica que supone sería merma para la calidad de vida de los pacientes e impacta de forma considerable en la mortalidad cardiovascular justifica la existencia de grupos de investigación como este que trabajan en un mejor conocimiento diagnóstico y una mejor terapéutica para estas patologías. Pero en el caso concreto de las arritmias cardíacas, la existencia y desarrollo de toda una gama de tratamientos ablativos que mejoran a los pacientes llegando a curar en algunas ocasiones, permiten el desarrollo de una investigación auténticamente traslacional, ya que los avances tecnológicos requieren confirmación experimental, pero, de ocurrir ésta, pueden convertirse en piezas de primer orden en el día a día del tratamiento de estas enfermedades.

#### 4.2.2 Objetivos científicos

##### Objetivo generales

Los objetivos científicos generales son el progreso en un diagnóstico mejor y más simplificado de los distintos tipos de arritmias cardíacas, contribuyendo a identificar sus mecanismos así como la localización dentro del corazón de cada tipo de arritmia y sus elementos vulnerables. Igualmente nos proponemos evaluar y mejorar el uso de las distintas tecnologías que se desarrollan para el diagnóstico y el tratamiento ablativo de las diferentes arritmias cardíacas, contribuyendo a mejorar los resultados en nuestros pacientes. Todo lo anterior se realizará desde un enfoque eminentemente clínico, al tratarse de una unidad que diagnostica y trata a un considerable número de pacientes, estando a la cabeza de las Instituciones Nacionales tanto públicas como privadas en el número de tratamientos mediante ablación, especialmente de las arritmias más complejas como la fibrilación auricular.

##### Objetivos específicos

###### 1. Fibrilación auricular

- Estudios dirigidos a mejorar la técnica y los resultados de la ablación de las venas pulmonares.

###### 2. Taquicardias paroxísticas supraventriculares

- Estudios dirigidos al diagnóstico diferencial de las distintas taquicardias paroxísticas en el seno del estudio electrofisiológico.

###### 3. Flutter auricular común

- Estudio dirigido a evaluar la permeabilidad o bloqueo del istmo cavotricuspidio (ICT) comparando los tiempos de conducción ente dos puntos de la aurícula derecha con la secuencia de activación.
- Estudio dirigidos a testar nuevos catéteres con mini-electrodos incorporados.

###### 4. Ablación de taquicardia ventricular

- Estudio dirigido a evaluar si el añadir la información obtenida de los electrogramas del DAI en el seno del propio procedimiento de ablación mejora los resultados de éste.



### Hipótesis de trabajo

1. Los mecanismos fisiopatológicos de las arritmias cardíacas en muchos casos están aún sin comprender. Su conocimiento es imprescindible para su diagnóstico y tratamiento.
2. El tratamiento de las arritmias cardíacas mediante ablación es un tratamiento eficaz y ampliamente extendido. Sin embargo en arritmias tan prevalentes como la fibrilación auricular su eficacia es aún modesta y nuestro conocimiento de los factores de que depende el éxito o fracaso del tratamiento es limitado.
3. La tecnología de la que se dispone actualmente y la que se va incorporando progresivamente para el estudio y tratamiento de las arritmias cardíacas, no dispone en muchos casos de estudios con pacientes, ya sean estudios aleatorizados o registros clínicos.

Existen varios proyectos de investigación en curso actualmente:

#### 1. Fibrilación auricular

La Fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más prevalente en la actualidad. Afecta a pacientes de edad adulta con factores de riesgo cardiovascular pero también a pacientes sin cardiopatía. El tratamiento sintomático de esta arritmia consiste en la ablación mediante catéter de las venas pulmonares para su aislamiento eléctrico. Este aislamiento eléctrico es fundamental para el éxito del tratamiento y para evitar las recidivas.

#### Líneas de investigación en FA

##### 1.1 Dirigidas a la mejora en el tratamiento de los pacientes con FA

###### 1.1.1 Técnica de Pace and Map:

Este estudio pretende diseñar una técnica sencilla para localizar gaps tras la ablación completa de las venas pulmonares mediante la estimulación programada en el interior de las venas y

realizando un mapa de activación distal a la línea de ablación previamente hecha.

###### 1.1.2 Registro prospectivo de todos los pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares por FA:

Este registro pretende recoger de forma sistemática todas las variables clínicas, anatómicas, electrofisiológicas y técnicas de los pacientes tratados en nuestro centro mediante ablación de venas pulmonares. Posteriormente se realiza un seguimiento de los pacientes y se recoge su evolución (recurrencias, complicaciones, etc).

###### 1.1.3 Estudio PREDIMAR:

Estudio multicéntrico y aleatorizado que pretende averiguar si una dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra disminuye las recurrencias de Taquiarritmias auriculares (fibrilación auricular) después de un procedimiento de ablación por catéter de venas pulmonares. Este estudio tiene financiación pública (FIS) y privada (Sociedad Española de cardiología).

#### 2. Taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV)

Las taquicardias paroxísticas supraventriculares son las arritmias cardíacas más frecuentes después de la fibrilación auricular. Su prevalencia es mayor en pacientes jóvenes y sin cardiopatía. Su carácter es benigno pero producen un gran deterioro de la calidad de vida y su control farmacológico es pobre. El tratamiento mediante ablación con catéter ha resultado ser definitivo en un alto porcentaje de pacientes con un escaso número de complicaciones.

#### Líneas de investigación en TPSV

**2.1 Dirigido a mejorar el diagnóstico de la taquicardia durante el estudio electrofisiológico: Predicción del adelantamiento del electrograma auricular mediante estimulación desde ápex de ventrículo derecho con His refractario.**



El adelantamiento de la auricular con un extraestímulo originado en el ventrículo durante una taquicardia cuando el His es refractario es una maniobra diagnóstica habitual de taquicardia mediada por vía accesoria. Este estudio pretende predecir el acoplamiento necesario al cual hay que introducir el extraestímulo con unas mediciones sencillas previas.

**2.2 Dirigido al estudio fisiopatológico de la conducción cardiaca: Comparación de intervalo entre el His y distintos puntos del ventrículo derecho y el intervalo tras estimulación desde dichos puntos al His retrogrado.**

Este estudio pretende estudiar la fisiología de la conducción intracardiaca en sentidos anterógrado y retrógrado desde el His hasta diferentes puntos del ventrículo derecho.

**2.3 Dirigido a mejorar la eficacia de la crioablación en la crioablación de la taquicardia nodal reentrante.**

Este estudio pretende establecer si un patrón ventilatorio específico durante anestesia general mejora los resultados de la crioablación de la taquicardia nodal reentrante.

### 3. Flutter auricular

El flutter auricular común es la tercera arritmia cardiaca en frecuencia en cuanto a prevalencia en la población se refiere. El tratamiento de elección habitual es la ablación mediante radiofrecuencia del ICT.

Líneas de investigación en flutter:

**3.1 Dirigidas a comprobar la efectividad del tratamiento tras la ablación del ICT. Comparación de la secuencia de activación y el tiempo de conducción hasta la pared lateral de la aurícula derecha al estimular desde el ostium del seno coronario para evaluar la permeabilidad o bloqueo del ICT tras su ablación.**

Este estudio está dirigido a simplificar el análisis del bloqueo del ICT tras la ablación utilizando únicamente los tiempos de conducción en vez de la secuencia de activación como se hace actualmente.

**3.2 Dirigidas a mejorar las lesiones de radiofrecuencia mediante nuevas tecnologías y predecir la calidad de la lesión antes de terminar la ablación en cada punto. Utilidad del voltaje del electrograma y el umbral preablación con los nuevos mini-electrodos disponibles en los catéteres de 8 mm como predictor de buena lesión tras ablación.**

Este estudio pretende evaluar el valor y las limitaciones de la información derivada de mini-electrodos actualmente disponibles en los catéteres de 8 mm como predictores de una lesión por radiofrecuencia eficaz.

### 4. Taquicardia ventricular

La taquicardia ventricular es una arritmia habitualmente grave que pone en riesgo la vida del paciente. En estos casos se indica un desfibrilador implantable (DAI). En determinados casos debe hacerse, además, ablación de la arritmia, pero los resultados son hoy día subóptimos.

**4.1 Estudio aleatorizado multicéntrico español dirigido a evaluar si el añadir la información obtenida de los electrogramas del DAI durante el procedimiento de ablación mejora los resultados de éste expresados como tasa de pacientes con recidiva arrítmica.**



### 4.2.3 Relación entre investigación desarrollada en el eje ciencia básica- clínica- salud pública

1. El principal ámbito de desarrollo de nuestros proyectos de investigación es el clínico. Sin embargo, dado el alto número de pacientes que pueden beneficiarse de los resultados de nuestros hallazgos y debido a la alta prevalencia de las arritmias cardíacas en la población general, la repercusión en términos de salud pública pueden ser muy grande.
2. El estudio PREDIMAR, que valorará si una dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra disminuye las recurrencias de Taquiarritmias auriculares (fibrilación auricular) después de un procedimiento de ablación por catéter de venas pulmonares supone subir un escalón en el uso de la dieta en el seno de las enfermedades cardiovasculares al considerar este factor como verdadero tratamiento en prevención secundaria de las arritmias cardíacas, y por tanto multiplica su interés como alternativa a un problema de salud pública.
3. En otro de nuestros proyectos realizado en pacientes sometidos a ablación de ICT por flutter auricular común, se realiza investigación sobre el uso clínico de hallazgos que hasta ahora sólo han sido probados en animales de experimentación como son el uso de los umbrales de estimulación con mini-electrodos (un determinado tipo de electrodos nuevos) para estimar el tamaño de la lesión tisular realizada mediante radiofrecuencia.
4. El estudio multicéntrico en el seno de la ablación de taquicardia ventricular, al involucrar a múltiples Centros hospitalarios, tanto públicos como privados, contribuirá a mejorar la investigación cooperativa en el ámbito de nuestro sistema de salud, y según sus resultados contribuirá a un cambio en la manera de realizar la ablación de estas arritmias potencialmente mortales.

Cada uno de los proyectos mencionados tiene como objetivo mejorar el diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas. Por tanto cualquier hallazgo que se derive de estos estudios contribuye en alguna medida a la mejora de la práctica clínica.

Concretamente las contribuciones más importantes en cada área de investigación serán:

#### 1. Fibrilación auricular

- 1.1 Pace and Map: Los resultados preliminares con la técnica del Pace and Map para la localización del gap presente una vez terminada la circunferencia de ablación alrededor de las venas pulmonares están actualmente en fase de publicación. En nuestro centro ya es una práctica utilizada en los pacientes sometidos a segundos procedimientos de ablación. Este método reduce el tiempo de escopia, el tiempo de procedimiento y el número de aplicaciones de radiofrecuencia por lo que su incorporación a la práctica clínica mejoraría todos estos aspectos del tratamiento mediante ablación.
- 1.2 Registro prospectivo de todos los pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares por FA:  
  
Este registro evaluará nuestros resultados según la tecnología empleada y nos ayudará a mejorar en el día a día.
- 1.3 Estudio PREDIMAR:  
  
Este estudio multicéntrico y aleatorizado podría significar una aportación sustancial a nuestro conocimiento por cuanto evalúa si una medida sencilla y barata como la adhesión a un patrón de dieta mediterránea enriquecida en aceite de oliva virgen extra puede mejorar los resultados de una técnica compleja de tratamiento como la ablación por catéter.

## 2. Taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV)

Los dos proyectos de investigación de carácter fisiopatológico (“predicción del adelantamiento del electrograma auricular mediante estimulación desde ápex de ventrículo derecho con His refractario” y “comparación de intervalo entre el His y distintos puntos del ventrículo derecho y el intervalo tras estimulación desde dichos puntos al His retrógrado”) pretenden contribuir a la mejora diagnóstica de las taquicardias paroxísticas supraventriculares cuando se realiza un estudio electrofisiológico. El diagnóstico correcto se sigue siempre de la mejor opción terapéutica para los pacientes y en este tipo de taquicardias en ocasiones el diagnóstico es confuso. Por tanto nuevas herramientas diagnósticas en este ámbito contribuyen a la elección del mejor tratamiento. El proyecto sobre la mejora de la criablación pretende mejorar los resultados de eficacia de esta tecnología que es la mejor en cuanto a seguridad pero su eficacia dista de ser ideal.

## 3. Flutter auricular

El estudio dirigido a comprobar la efectividad del tratamiento tras la ablación del ICT mediante el tiempo de activación entre dos puntos de la aurícula puede contribuir a mejorar el análisis del bloqueo de ICT tras la ablación, a reducir el tiempo del procedimiento y ocasionalmente a reducir el número de catéteres diagnósticos en cada procedimiento.

El estudio dirigido a predecir el éxito de una lesión mediante el umbral previo en ese punto y el tiempo de pérdida de captura durante la ablación con los min-electrodos nos puede permitir saber si una lesión va a ser eficaz o no antes de terminarla. Con esto se puede reducir el número de lesiones ineficaces, reducir del número de aplicaciones totales, reducción del tiempo y el riesgo del procedimiento, y probable aumentar la eficacia de la ablación.

## 4. Taquicardia ventricular

El estudio dirigido a evaluar si el añadir la información obtenida de los electrogramas del DAI durante el procedimiento de ablación mejora los resultados de éste expresados como tasa de pacientes libres de recurrencia podría modificar la manera en cómo se realiza actualmente la ablación de la taquicardia ventricular.



## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.2.4 Actividad científica 2018



Publicaciones:  
5



Factor de impacto:  
14,933

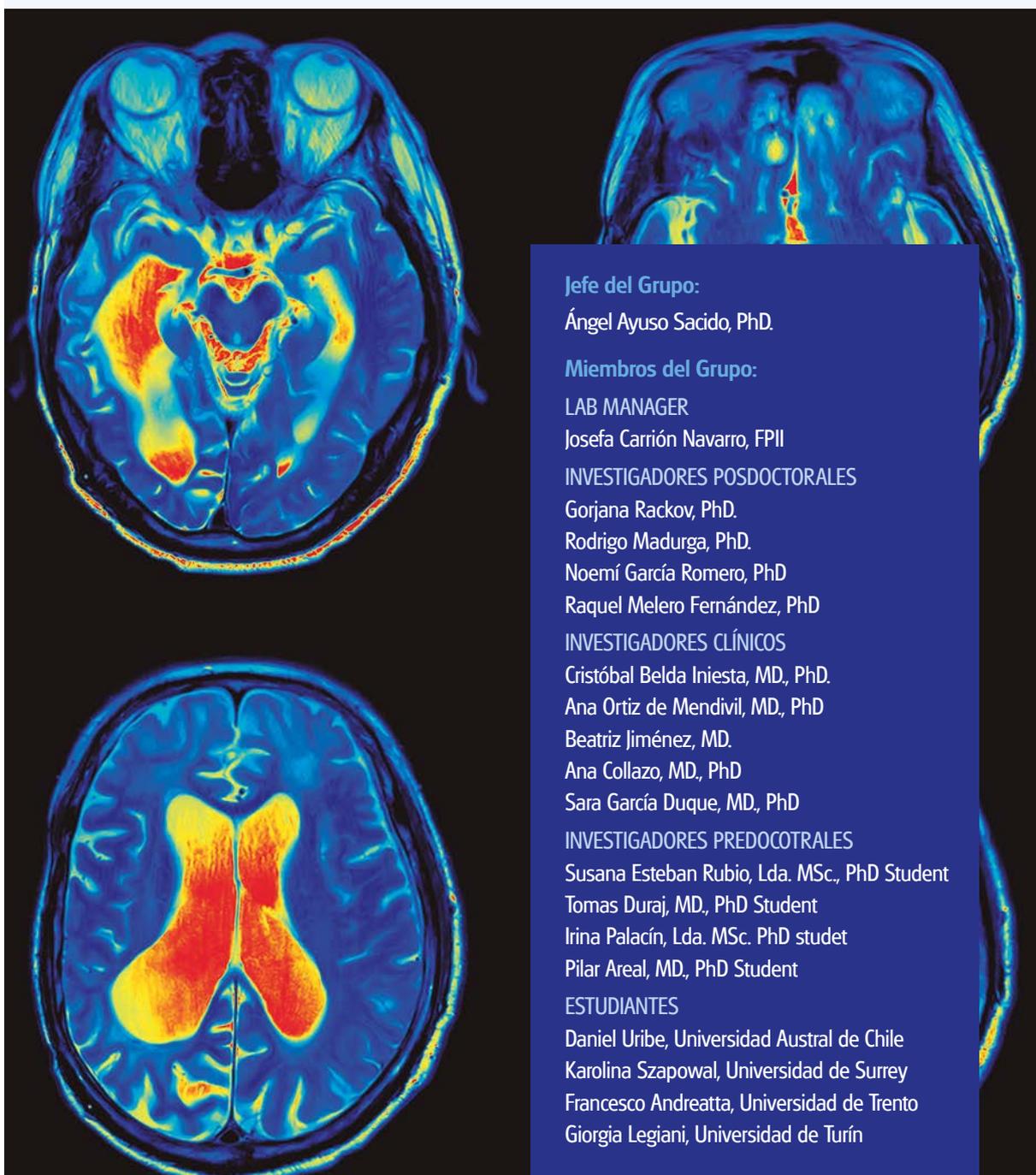


Quartil 1:  
2

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Marchlinski FE, Garcia FC, <a href="#">Almendral J</a> , Haqqani HM.	Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia: Are We Underestimating the Benefit?	JACC Clinical electrophysiology	1,65	**
<a href="#">Barrio-López MT</a> , <a href="#">Castellanos E</a> , <a href="#">Ortiz M</a> , Arceluz M, Lázaro C, Salas J, Madero S, <a href="#">Almendral J</a> .	Atrial mapping during pulmonary vein pacing to detect conduction gaps in a second pulmonary vein isolation procedure.	Journal of interventional cardiac electrophysiology	1,826	Q3
Ibáñez JL, Ibáñez A, <a href="#">Barrio T</a> , <a href="#">Ortiz M</a> , Ajo R, <a href="#">Castellanos E</a> , Heras S, Brouzet T, Sánchez J, Ajo M, García E, Martínez JG, Sogorb F, <a href="#">Almendral J</a> .	Lessons learned in attempting catheter-based interatrial electrical disconnection for nonpharmacologic rate control of atrial fibrillation or flutter.	Journal of interventional cardiac electrophysiology	1,826	Q3
Hadid C, Gonzalez S, <a href="#">Almendral J</a> .	Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Evidence of an upper common pathway in some patients.	HeartRhythm Case Report	4,825	Q1
de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martín-Langerwerf DA, Sangio AD, Chochowski P, Casasnovas P, Blazquez JC, <a href="#">Almendral J</a> .	Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices.	Heart rhythm	4,866	Q1

### 4.3 Grupo de Investigación en Neuro-Oncología y Tumores de Cabeza, Cuello y Torácicos (GNOCCT)

ÁNGEL AYUSO SACIDO, PHD



**Jefe del Grupo:**

Ángel Ayuso Sacido, PhD.

**Miembros del Grupo:**

**LAB MANAGER**

Josefa Carrión Navarro, FPII

**INVESTIGADORES POSDOCTORALES**

Gorjana Rackov, PhD.

Rodrigo Madurga, PhD.

Noemí García Romero, PhD

Raquel Melero Fernández, PhD

**INVESTIGADORES CLÍNICOS**

Cristóbal Belda Iniesta, MD, PhD.

Ana Ortiz de Mendivil, MD, PhD

Beatriz Jiménez, MD.

Ana Collazo, MD, PhD

Sara García Duque, MD, PhD

**INVESTIGADORES PREDOCOTRALES**

Susana Esteban Rubio, Lda. MSc., PhD Student

Tomas Duraj, MD, PhD Student

Irina Palacín, Lda. MSc. PhD student

Pilar Areal, MD, PhD Student

**ESTUDIANTES**

Daniel Uribe, Universidad Austral de Chile

Karolina Szapowal, Universidad de Surrey

Francesco Andreatta, Universidad de Trento

Giorgia Legiani, Universidad de Turín

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.3.1 Objetivos estratégicos

El GNOCCT es un equipo de investigadores multidisciplinar que creado en 2011. El grupo cuenta con Biólogos Moleculares y celulares, Biotecnólogos y Médicos, con amplia experiencia en investigación básica y traslacional. Estos investigadores están en contacto directo con los problemas concretos de los diferentes tipos de cáncer de pulmón, cabeza, cuello y cerebro; desarrollando diferentes proyectos dirigidos a aumentar el conocimiento de la biología de dichos tumores, a través de modelos in vitro e in vivo e identificar nuevas dianas terapéuticas, biomarcadores de diagnóstico, seguimiento y sensibilidad a fármacos, y evaluación o mejora de diferentes alternativas terapéuticas. Además, el grupo está fuertemente comprometido tanto con la formación continuada de personal clínico, como con la formación de nuevos investigadores. En este sentido participa en programas de rotaciones en investigación, y cuenta con estudiantes pre-doctorales, estudiantes de máster y estudiantes procedentes de intercambios a través del Programa Erasmus, que en todos los casos, son codirigidos por un investigador básico y un investigador clínico.

### 4.3.2 Líneas de Investigación del grupo

Las principales líneas de investigación en las cuales se ha centrado el trabajo del grupo en 2017 se describen a continuación.

1. Estudio de la biología de células madre tumorales aisladas a partir de muestras quirúrgicas de pacientes y utilización de las mismas como modelo in vitro e in vivo para la identificación de nuevas dianas terapéuticas, evaluación de respuesta a fármacos y el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas.
2. Estudio de la biología de células madre adultas, microambientes y alteraciones que conducen a la formación de células madre tumorales.
3. Estudio de la influencia del metabolismo y cambios de perfiles metabólicos en el microambiente tumoral.
4. Identificación y validación de marcadores diagnóstico/pronóstico, para el seguimiento de la enfermedad y de respuesta al tratamiento, a partir de biopsias sólidas y líquidas tomadas a lo largo del curso de la enfermedad.
5. Evaluación de diferentes aproximaciones basadas en inmunoterapias para el tratamiento de tumores cerebrales
6. Evaluación de terapias basadas en virus oncolíticos para el tratamiento de tumores cerebrales
7. Trasladar a la práctica clínica los últimos avances en investigación en el campo de los tumores del sistema nervioso central, así como contribuir a la difusión de los mismos a pacientes y familiares.



## Proyectos activos durante 2018

### **Título: Utilización de biopsia líquida en el manejo clínico de tumores cerebrales adultos y pediátricos**

**Instituto:** Ministerio de Economía y Competitividad. Instituto de Salud Carlos III (Exp.: PI17/01489).

**Fecha:** 2018-2020.

**IP:** Ángel Ayuso Sacido.

### **Título: Towards an active bypass for neural reconnection**

**Instituto:** Horizon 2020 - Research and Innovation Framework Programme (-FETOPEN-1-2016-2017); Proposal (737116 — ByAxon).

**Fecha:** 2016-2019.

**Contribution:** Partner: IMDEA Nanoscience; Coordinator (Dr. Rodolfo Miranda); Co-IPs: Rodolfo Miranda, Julio Camarero, Lucas Pérez, María Teresa González and Angel Ayuso Sacido.

### **Título: Desarrollo de un kit de diagnóstico a partir de sangre (biopsia líquida) en pacientes con tumor cerebral (GLIBIOLIQUID)**

**Instituto:** Proyecto RETOS-Colaboración 2016. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Ministerio de Economía y competitividad. (RTC-2015-3846-1).

**Fecha:** 2016-2019.

**Co-IP del Consorcio:** Althia, y Angel Ayuso-Sacido (FiHM Hospitales).

### **Título: Therapy optimization in glioblastoma: An integrative human data-based approach using mathematical models.**

**Instituto:** James S. Mc. Donnell Foundation (Collaborative activity award).

**Fecha:** 2016-2018.

**Co-IP del Consorcio:** Ángel Ayuso Sacido

### **Título: Inmunoterapia con un anticuerpo monoclonal frente a tumores de cerebro de alto grado (Gliomatherapy).**

**Instituto:** Proyecto RETOS-Colaboración 2015. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Ministerio de Economía y competitividad. (RTC-2015-3846-1).

**Fecha:** 2015-2018.

**Co-IP del Consorcio:** Althia, Jose A García Sanz (CSIC) y Angel Ayuso Sacido (IMDEA nanociencia).

### **Título: Utilización del contenido de microvesículas extracelulares circulantes en sangre periférica para el diagnóstico, estratificación y seguimiento de pacientes con gliomas de alto grado.**

**Instituto:** Ministerio de Economía y Competitividad. Instituto de Salud Carlos III (Exp.: PI14/00077).

**Fecha:** 2015-2017.

**IP:** Ángel Ayuso Sacido.

### **Título: Identificación de nuevas dianas terapéuticas y marcadores diagnóstico basado en el análisis de microvesículas aisladas de pacientes con GBM.**

**Instituto:** Programa Miguel Servet Tipo I. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Carlos III (Exp.: CP11/00147).

**Fecha:** 2012-2017.

**IP:** Ángel Ayuso Sacido.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.3.4 Actividad científica 2018



Publicaciones:  
4



Factor de impacto:  
24,884



Quartil 1:  
4

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Rackov G, Garcia-Romero N, Esteban-Rubio S, Carrión-Navarro J, Belda-Iniesta C, Ayuso-Sacido A.	Vesicle-Mediated Control of Cell Function: The Role of Extracellular Matrix and Microenvironment	Frontiers in physiology	3,394	Q1
Arizabalaga O, Moreno-Cugnon L, Auzmendi-Iriarte J, Aldaz P, de Cáceres II, Garros-Regulez L, Moncho-Amor V, Torres-Bayona S, Pernía O, Pintado-Berninches L, Carrasco-Ramírez P, Cortes-Sempere M, Rosas R, Sanchez-Gomez P, Ruiz I, Caren H, Pollard S, Garcia I, Sacido AA, Lovell-Badge R, Belda-Iniesta C, Sampron N, Perona R, Matheu A.	High expression of MKP1/DUSP1 counteracts glioma stem cell activity and mediates HDAC inhibitor response.	Oncogenesis	4,722	Q1
Garcia-Romero N, Esteban-Rubio S, Rackov G, Carrión-Navarro J, Belda-Iniesta C, Ayuso-Sacido A.	Extracellular vesicles compartment in liquid biopsies: Clinical application.	Molecular aspects of medicine	7,344	Q1
Aldave G, Gonzalez-Huarriz M, Rubio A, Romero JP, Ravi D, Miñana B, Cuadrado-Tejedor M, García-Osta A, Verhaak R, Xipell E, Martínez-Vélez N, Acanda de la Rocha A, Puigdelloses M, García-Moure M, Marigil M, Gállego Pérez-Larraya J, Marín-Bejar O, Huarte M, Carro MS, Ferrarese R, Belda-Iniesta C, Ayuso A, Prat-Acín R, Pastor F, Díez-Valle R, Tejada S, Alonso MM	The aberrant splicing of BAF45d links splicing regulation and transcription in glioblastoma.	Neuro oncology	9,384	Q1



## 4.4 Grupo de Oncología de Precisión y Nuevos Fármacos

EMILIANO CALVO, MD., PHD



**Jefe del Grupo:**

Emiliano Calvo, MD, PhD.

**Miembros del Grupo:**

Antonio Cubillo, MD, PhD.

Jesús García Donas, MD, PhD.

Javier de Castro, MD, PhD.

Jesús Pérez de Oteyza, MD, PhD.

Carmen Rubio Rodríguez, MD, PhD.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.4.1 Objetivos estratégicos

El desarrollo de nuevos fármacos supone un reto diario para cualquier Servicio de Oncología pues combina la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas con una estructura investigacional cada vez más profesionalizada. Es en este último aspecto donde los principales actores que existen dentro del panorama del desarrollo de nuevos fármacos oncológicos hacen especial hincapié en términos de profesionalización y eficiencia en su gestión. Lamentablemente, y a pesar de que la investigación clínica en Oncología es un área prioritaria de financiación pública, el mantenimiento de una estructura de soporte para la investigación clínica en oncología supone un riesgo financiero de primer orden dentro de cualquier organización sanitaria. Este riesgo financiero se suma al riesgo de no disponer de suficiente prestigio internacional para ser incluidos dentro de ensayos clínicos de alta complejidad, tales como los denominados ensayos clínicos First-in-human. A todo ello debemos incorporar la realidad asociada al nivel de conocimiento que, los pacientes oncológicos, tienen sobre su enfermedad, lo cual repercute en un aumento de la demanda de tratamientos experimentales ante situaciones de fracaso e insuficientes expectativas de los tratamientos convencionales.

Por otro lado, existe una creciente tendencia de las compañías farmacéuticas a hacer el desarrollo de su investigación clínica en aquellos países donde facturan más con sus fármacos comercializados, con lo que, debido a la crisis financiera que ha vivido nuestro país, se ha favorecido la activación de ensayos en otros países como EE.UU., Inglaterra o Francia, espe-

cialmente aquellos ensayos de fármacos en fase temprana. Incluso, el propio sistema regulador español, al no ser competitivo en los tiempos de aprobación de ensayos clínicos, supone una importante debilidad para cualquier Grupo que pretenda atraer investigación clínica competitiva. Finalmente, existe una importante limitación a la hora de obtener investigadores clínicos excelentes en Oncología en España, pues los programas formativos en esta área no proporcionan las competencias necesarias para una Unidad de muy alto nivel.

A través de la gestión de todos esos riesgos, nuestro Grupo de Oncología de Precisión y Nuevos Fármacos, liderado por el Dr. Emiliano Calvo (reciente track leader de nuevos fármacos de la Asociación Americana de Oncología Clínica, ASCO), ha conseguido desarrollar una estructura de investigación clínica sostenible y de alto rendimiento bibliométrico, docente y asistencial. Esta estructura, se segmenta en dos grandes Programas: por un lado, el programa de Fase I bajo la colaboración con el Grupo START, de Texas, y, por otro, el programa de Fases tardías. Ambos Programas disponen de una estructura de soporte compuesta por Coordinadores de Estudios, Data Entries, Enfermeras de Investigación y Farmacéuticas de Ensayos, además de los propios investigadores clínicos que, nominalmente, forman parte este Grupo. En total, ambos Programas disponen de más de 30 personas vinculadas que permiten que el día a día de los mismos pueda ser efectivo y hacer frente a cualquier eventualidad.



Los dos programas están estructurados a través de Gestión por Procesos y la disponibilidad de PNTs actualizados y revisados periódicamente, lo que permite la adaptación global a cualquier requerimiento de los principales actores de la investigación clínica en Oncología y una evaluación continuada de la eficiencia de la propia gestión. Además, la propia separación de los Programas y la vinculación de personal específico a cada uno permiten la super-especialización de los profesionales. Más allá de todo este análisis, nuestro Grupo de Oncología de Precisión y Nuevos Fármacos, hoy día se ha considerado como uno de los cinco Grupos de Investigación Clínica en Oncología más importantes de Europa, lo cual en combinación con el prestigio y peso internacional del líder del grupo en este área, nos permite ser competitivos a nivel internacional y apoyar el desarrollo de nuevas Unidades de Investigación clínica de alto nivel en otros Centros.

#### 4.4.2 Líneas de Investigación del grupo

1. Desarrollo en fase temprana de fármacos innovadores contra el cáncer. (Early Phase Clinical Drug Development in Oncology, o Programa de ensayos clínicos oncológicos en Fase 1.).
2. Inmunoterapia contra el cáncer.
3. Medicina de precisión en Oncología. (Individualización de tratamientos investigacionales con drogas dirigidas a dianas moleculares específicas del tumor de cada paciente, detectadas con técnicas de molecular profiling.).



### 4.4.3 Objetivos científicos

#### Objetivos generales

Alcanzar el 25% de cobertura en términos de participación en ensayos clínicos para la población oncológica vinculada a nuestros Centros asistenciales.

#### Objetivos específicos

##### Programa Fase I - START

- Desplegar la evaluación de coste- efectividad asociada a la participación en EECC.
- Incorporar una base de datos pre- screening asociada al Departamento de Anatomía Patológica.
- Superar los 200 participantes/ año en ensayos clínicos en fases tempranas.
- Incrementar la participación en publicaciones derivadas de ensayos en fases precoces.
- Creación de un Programa de Doctorado de Alta Exigencia.
- Desarrollar una línea de investigación traslacional asociada a un Centro de Investigación de alto nivel.

##### Programa Fases Tardías

- Superar los 400 participantes/año en ensayos clínicos en fases avanzadas
- Desplegar el personal de soporte a todos los Centros del Grupo HM Hospitales e iniciar la cobertura para otras especialidades.

- Trasladar el conocimiento en gestión de ensayos y datos a spin-offs.
- Incrementar la participación en publicaciones derivadas de ensayos en fases precoces.
- Incrementar el número de proyectos con financiación pública competitiva así como el número de ensayos clínicos con fines no comerciales.

#### Hipótesis de trabajo

La investigación clínica en oncología, tanto en fases precoces como tardías, permite un incremento en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes oncológicos así como la sostenibilidad de una estructura de investigación clínica profesionalizada y bien gestionada.

Esta hipótesis de trabajo es común para los dos Programas incluidos en esta propuesta.

#### 4.4.4 Actividad científica 2018



Publicaciones:  
38



Factor de impacto:  
490,482



Quartil 1:  
30

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Liu X, Swen JJ, Diekstra MHM, Boven E, Castellano D, Gelderblom H, Mathijssen RHJ, Vermeulen SH, Oosterwijk E, Junker K, Roessler M, Alexiusdottir K, Sverisdottir A, Radu MT, Ambert V, Eisen T, Warren A, Rodríguez-Antona C, <a href="#">García-Donas J</a> , Böhringer S, Koudijs KKM, Kiemeny LALM, Rini BI, Guchelaar HJ.	A genetic polymorphism in CTLA-4 is associated with overall survival in sunitinib-treated patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma	Clinical Cancer Research	10,199	Q1
Atrafi F, Groen HJ, Byers LA, Garralda E, Lolkema M, Sangha R, Viteri S, Chae YK, Camidge DR, Gabrail N, Hu B, Tian T, Nuthalapati S, Hoening E, He L, Komarnitsky P, Calles A.	A Phase 1 Dose-Escalation Study of Veliparib Combined with Carboplatin and Etoposide in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer and Other Solid Tumors.	Clinical cancer research	10,199	Q1
Gazzah A, Boni V, Soria JC, Calles , Even C, Doger B, Mahjoubi L, Bahleda R, Ould-Kaci M, Esler A, Nazabadioko S, <a href="#">Calvo E</a> .	A phase 1b study of afatinib in combination with standard-dose cetuximab in patients with advanced solid tumours.	European Journal of Cancer	7,191	Q1
Gorbunova V, Beck JT, Hofheinz RD, Garcia-Alfonso P, Nechaeva M, <a href="#">Cubillo Gracian A</a> , Mangel L, Elez Fernandez E, Deming DA, Ramanathan RK, Torres AH, Sullivan D, Luo Y, Berlin JD.	A phase 2 randomised study of veliparib plus FOLFIRI±bevacizumab versus placebo plus FOLFIRI±bevacizumab in metastatic colorectal cancer	British Journal of cancer	5,922	Q1
Martínez-Cuadrón D, Gil C, Serrano J, Rodríguez G, <a href="#">Pérez-Oteyza J</a> , García-Boyero R, Jiménez-Bravo S, Vives S, Vidriales MB, Lavilla E, Pérez-Simón JA, Tomo M, Colorado M, Bergua J, López JA, Herrera P, Hernández-Campo P, Gorrochategui J, Primo D, Rojas JL, Villoria J, Moscardó F, Troconiz I, Linares Gómez M, Martínez-López J, Ballesteros J, Sanz M, Montesinos P; Spanish PETHEMA group.	A precision medicine test predicts clinical response after idarubicin and cytarabine induction therapy in AML patients	Leukemia research	2,319	Q3
Ribed-Sánchez B, González-Gaya C, Varea-Díaz S, Corbacho-Fabregat C, Bule-Farto I, <a href="#">Pérez de-Oteyza J</a> .	Analysis of economic and social costs of adverse events associated with blood transfusions in Spain.	Gaceta Sanitaria	1,581	Q3

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Rambau PF, Vierkant R, Intermaggio MP, Kelemen LE, Goodman MT, Herpel E, Pharoah PD, Kommoss S, Jimenez-Linan M, Karlan BY, Gentry-Maharaj A, Menon U, Hernando Polo S, Candido Dos Reis FJ, Doherty JA, Gayther SA, Sharma R, Larson MC, Harnett PR, Hatfield E, de Andrade JM, Nelson GS, Steed H, Schildkraut JM, Carney ME, Høgdall E, Whittemore AS, Widschwendter M, Kennedy CJ, Wang F, Wang Q, Wang C, Armasu SM, Daley F, Coulson P, Jones ME, Anglesio MS, Chow C, deFazio A, García-Closas M, Brucker SY, Cybulski C, Harris HR, Hartkopf AD, Huzarski T, Jensen A, Lubiński J, Oszurek O, Benitez J, Fady M, Staebler A, Taran F, Pasternak J, Talhouk A, Rossing MA, Hendley J; AOCs Group, Edwards RP, Fereday S, Modugno F, Ness RB, Sieh W, El-Bahrawy MA, Winham SJ, Lester J, Kjaer SK, Gronwald J, Sinn P, Fasching PA, Chang-Claude J, Moysich KB, Bowtell DD, Hernandez BY, Luk H, Behrens S, Shah M, Jung A, Ghatage P, Alsop J, Alsop K, <b>García-Donas J</b> , Thompson P, Swerdlow AJ, Karpinskyj C, Cazorla-Jiménez A, García MJ, Deen S, Wilkens LR, Palacios J, Berchuck A, Koziak JM, Brenton JD, Cook LS, Goode EL, Huntsman DG, Ramus SJ, Köbel M.	Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study	The journal of pathology. Clinical research	6,253	Q1
Díez-Campelo M, Lorenzo JJ, Itzykson R, Rojas SM, Berthon C, Luño E, Beyne-Rauzy O, <b>Perez-Oteyza J</b> , Vey N, Bargay J, Park S, Cedena T, Bordessoule D, Muñoz JA, Gyan E, Such E, Visanica S, López-Cadenas F, de Botton S, Hernández-Rivas JM, Arne S, Stamatoullas A, Delaunay J, Salanoubat C, Isnard F, Guieze R, Pérez Guallar J, Badiella L, Sanz G, Cañizo C, Fenaux P.	Azacitidine improves outcome in higher-risk MDS patients with chromosome 7 abnormalities: a retrospective comparison of GESMD and GFM registries.	British Journal Hematology	5,128	Q1
Janjigian YY, Bendell J, <b>Calvo E</b> , Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschaika M, Le DT.	CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer	Journal of clinical oncology	26,303	Q1
Sánchez-Barroso L, Apellaniz-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Santos M, Roldán-Romero JM, Curras M, Remacha L, Calsina B, Calvo I, Sereno M, Merino M, <b>García-Donas J</b> , Castelo B8, Guerra E, Letón R, Montero-Conde C, Cascón A, Inglada-Pérez L, Robledo M, Rodríguez-Antona C.	Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	The oncologist	5,306	Q1
Smoragiewicz M, Bogaerts J, <b>Calvo E</b> , Marabelle A, Perrone A, Seymour L, Shalabi A, Siu LL, Tabernero J, Giaccone G.	Design and conduct of early clinical studies of immunotherapy agent combinations: Recommendations from the task force on Methodology for the Development of Innovative Cancer Therapies	Annals of oncology	11,855	Q1



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Cubillo A, Álvarez-Gallego R, Muñoz M, Pond G, Perea S, Sánchez G, Martín M, Rodríguez-Pascual J, Garralda E, Vega E, de Vicente E, Quijano Y, Muñoz C, Ugidos L, Toledo RA, Hidalgo M.	Dynamic Angiogenic Switch as Predictor of Response to Chemotherapy-Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	American journal of clinical oncology	3,424	Q2
Rodríguez-Otero P, Mateos MV, Martínez-López J, Martín-Calvo N, Hernández MT, Ocio EM, Rosiñol L, Martínez R, Teruel AI, Gutiérrez NC, Bargay J, Bengoechea E, González Y, de Oteyza JP, Gironella M, Encinas C, Martín J, Cabrera C, Palomera L, de Arriba F, Cedená MT, Paiva B, Puig N, Oriol AI, Bladé J, Lahuerta J, San Miguel JF.	Early myeloma-related death in elderly patients: development of a clinical prognostic score and evaluation of response sustainability role.	Leukemia	10,023	Q1
Ribed-Sánchez B, González-Gaya C, Varea-Díaz S, Corbacho-Fabregat C, Pérez-Oteyza J, Belda-Iniesta C.	Economic Analysis of the Reduction of Blood Transfusions during Surgical Procedures While Continuous Hemoglobin Monitoring Is Used.	Sensors	2,475	Q2
Raymond E, Kulke MH, Qin S, Yu X, Schenker M, Cubillo A, Lou W, Tomasek J, Thiis-Evensen E, Xu JM, Croitoru AE, Khasraw M, Sedlackova E, Borbath I, Ruff P, Oberstein PE, Ito T, Jia L, Hammel P, Shen L, Shrikhande SV, Shen Y, Sufliarsky J, Khan GN, Morizane C, Galdy S, Khosravan R, Fernandez KC, Rosbrook B, Fazio N.	Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours.	Neuroendocrinology	5,024	Q1
Alexander Drilon, M.D., Theodore W. Laetsch, M.D., Shivaani Kummar, M.D., Steven G. DuBois, M.D., Ulrik N. Lassen, M.D., Ph.D., George D. Demetri, M.D., Michael Nathanson, M.D., Robert C. Doebele, M.D., Ph.D., Anna F. Farago, M.D., Ph.D., Alberto S. Pappo, M.D., Brian Turpin, D.O., Afshin Dowlati, M.D., Marcia S. Brose, M.D., Ph.D., Leo Mascarenhas, M.D., Noah Federman, M.D., Jordan Berlin, M.D., Wafik S. El-Deiry, M.D., Ph.D., Christina Baik, M.D., M.P.H., John Deeken, M.D., Valentina Boni, M.D., Ph.D., et al.	Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children	New England journal of medicine	72,406	Q1
Montagut C, Argilés G, Ciardiello F, Poulsen TT, Dienstmann R, Kragh M, Kopetz S, Lindsted T, Ding C, Vidal J, Clausell-Tormos J, Siravegna G, Sánchez-Martín FJ, Koefoed K, Pedersen MW, Grandal MM, Dvorkin M, Wyrwicz L, Rovira A, Cubillo A, Salazar R, Desseigne F, Nadal C, Albanell J, Zagonel V, Siena S, Fumi G, Rospo G, Nadler P, Horak ID, Bardelli A, Tabernero J.	Efficacy of Sym004 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to Anti-EGFR Therapy and Molecularly Selected by Circulating Tumor DNA Analyses: A Phase 2 Randomized Clinical Trial	JAMA Oncology	20,871	Q1

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
O. Hernando Requejo, M. López González, E. Sánchez Saugar, A. Cubillo Gracián, E. Vicente López, A. Montero Luis, R. Ciervide Jurio, M. García Aranda, J. Valero Albarran, S. Gonzalo Ruiz, R. Alonso Gutierrez, J. Rodríguez Pascual, Y. Quijano Collazo, J. Pérez Moreno, P. Fernández Leton, <a href="#">C. Rubio Rodríguez</a> .	EP-1474: IMRT and Integrated-boost as neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer	Radiotherapy and Oncology	4,942	Q1
Toledo RA, Garralda E, Mitsi M, Pons T, Monsech J, Vega E, Otero A, Albarán MI, Baños N, Duran Y, Bonilla V, Sarno F, Camacho Artacho M, Sánchez-Pérez T, Perea S, Alvarez R, De Martino Rodríguez A, Lietha D, Blanco-Aparicio C, <a href="#">Cubillo A</a> , Domínguez O, Martínez-Torre Cuadrada J, Hidalgo M.	Exome sequencing of plasma DNA portrays the mutation landscape of colorectal cancer and discovers mutated VEGFR2 receptors as modulators of anti-angiogenic therapies.	Clinical Cancer Research	10,199	Q1
Castellano D, Maroto JP, Espinosa E, Grande E, Bolós MV, Llinares J, Esteban E, González Del Alba A, Climent MA, Arranz JA, Méndez MJ, Fernández Parra E, Antón-Aparicio L, Bayona C, Gallegos I, Gallardo E, Samaniego L, <a href="#">García Donas J</a> .	Experience with Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients: pooled analysis from 3 Spanish observational prospective studies	Expert opinion in drug safety	3,156	Q2
<a href="#">Calvo E</a> , Azaro A, Rodon J, Dirix L, Huizing M, Senecal FM, LoRusso P, Yee L, Poggesi I, de Jong J, Triantos S, Park YC, Knoblauch RE, Parekh TV, Demetri GD, von Mehren M.	Hepatic safety analysis of trabectedin: results of a pharmacokinetic study with trabectedin in patients with hepatic impairment and experience from a phase 3 clinical trial	Investigational new drugs	3,502	Q1
Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, Juric D, Quinn DI, Moreno V, Doger B, Mayer IA, Boni V, <a href="#">Calvo E</a> , Loi S, Lockhart AC, Erinjeri JP, Scaltriti M, Ulaner GA, Patel J, Tang J, Beer H, Selcuklu SD, Hanrahan AJ, Bouvier N, Melcer M, Murali R, Schram AM, Smyth LM, Jhaveri K, Li BT, Dilon A, Harding JJ, Iyer G, Taylor BS, Berger MF, Cutler RE Jr, Xu F, Butturini A, Eli LD, Mann G, Farrell C, Lalani AS, Bryce RP, Arteaga CL, Meric-Bernstam F, Baselga J, Solit DB.	HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers.	NATURE	41,577	Q1
Durán-Poveda M, Jimenez-Fonseca P, Sirvent-Ochando M, García-Luna PP, Pereira-Cunill JL, Lema-Marqués B, Parejo-Arondo MT, Belda-Iniesta C.	Integral nutritional approach to the care of cancer patients: results from a Delphi panel.	Clinical & translational oncology	2,353	Q1
Argilés G, Saro J, Segal NH, Melero I, Ros W, Marabelle A, Rodríguez ME, Albanell J, <a href="#">Calvo E</a> , Moreno V, Cleary JM, Eder P, Paz-Ares L, Hurwitz H, Bacac M, Perro M, Bousseida S, Sandoval F, Sabanes Bove D, Sreckovic S, Jamois C, Silva A, Klein C, Umana P, Karanikas V, Taberero J.	LBA-004 Novel carcinoembryonic antigen T-cell bispecific (CEA-TCB) antibody: Preliminary clinical data as a single agent and in combination with atezolizumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).	Annals of oncology	13,926	Q1



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
A H Ko <a href="#">A Cubillo</a> M Kundranda S F Zafar E Meiri J Bendell H Alguel F Rivera HerreroE Ahn D Watkins, U Pelzer V Charu W Downing B Wang G Kuesters J M PipasS L Santillana V Askoxylakis.	LBA29 CARRIE: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of istiratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and gemcitabine versus nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer	Annals of oncology	11,855	Q1
Rodríguez Moreno JF, <a href="#">García Donas J.</a>	Metastatic Prostate Cancer.	New England journal of medicine	79,258	Q1
Ruiz-Heredia Y, Sánchez-Vega B, Onecha E, Barrio S, Alonso R, Martínez-Ávila JC, Cuenca I, Agirre X, Braggio E, Hernández MT, Martínez R, Rosiñol L, Gutierrez N, Martín-Ramos M, Ocio EM, Echeveste MA, <a href="#">Pérez de Oteyza J</a> , Oriol A, Bargay J, Gironella M, Ayala R, Bladé J, Mateos MV, Kortum KM, Stewart K, García-Sanz R, San Miguel J, Lahuerta JJ, Martínez-Lopez J.	Mutational screening of newly diagnosed multiple myeloma patients by deep targeted sequencing.	Hematologica	909	Q1
Onecha E, Linares M, Rapado I, Ruiz-Heredia Y, Martínez-Sánchez P, Cedena T, Pratorona M, <a href="#">Pérez Oteyza J</a> , Herrera P, Barragan E, Montesinos P, García Vela JA, Magro E, Anguita E, Figuera A, Rianza R, Martínez-Barranco P, Sánchez-Vega B, Nomdedeu J, Gallardo M, Martínez-Lopez J, Ayala R.	Novel deep targeted sequencing method for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia.	Hematologica	909	Q1
A Cheng G Abou-Alfa Z Ren E Assenat <a href="#">A Cubillo</a> S Pluntke L Rimassa P RossL Wyrwicz J Hou C Li J Wu M Ducreux.	P-100 Efficacy, safety, and pharmacokinetics of the anti-programmed cell death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody, tislelizumab (BGB-A317) in a phase 2, open-label, multicenter study to investigate in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	Annals of oncology	11,855	Q1
Vera Gorbunova, Thaddeus Beck, Ralf Hofheinz, Pilar García-Alfonso, Marina Nechaeva, <a href="#">Antonio Cubillo Gracian</a> , Laszlo Mangel, Elena Elez, Dustin A. Deming, Ramesh K. Ramanathan, Alison Torres, Danielle Marie Sullivan, Philip B. Komarnitsky, Jordan Berlin.	Phase 2 study of veliparib plus FOLFIRI ± bevacizumab versus placebo plus FOLFIRI ± bevacizumab in metastatic colorectal cancer	Journal of clinical oncology	26,303	Q1
Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, Macarulla T, Bazin I, Poddubskaya E, Manojlovic N, Radenkovic D, Verslype C, Raymond E, <a href="#">Cubillo A</a> , Schueler A, Zhao C, Hammel P.	Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer.	International Journal of cancer	736	Q1

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Hubner RA, <a href="#">Cubillo A</a> , Blanc JF, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, Chen LT, Becker C, Mamlouk K, Belanger B, Yang Y, de Jong FA, Siveke JT.	Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin	European Journal of Cancer	7,191	Q1
Hendrik-Tobias Arkenau, Juan Martin-Liberal, <a href="#">Emiliano Calvo</a> , Nicolas Penel, Matthew G. Krebs, Roy S. Herbst, Richard A. Walgren, Ryan C. Widau, Gu Mii, Jin Jin, David Ferry, Ian Chauk.	Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer: Nonrandomized, Open-Label, Phase I Trial (IVDF).	The Oncologist	5,306	Q1
Fogelman D, <a href="#">Cubillo A</a> , García-Alfonso P, Mirón MLL, Nemunaitis J, Flora D, Borg C, Mineur L, Vieitez JM, Cohn A, Saylor G, Assad A, Switzky J, Zhou L, Bendell J.	Randomized, double-blind, phase two study of ruxolitinib plus regorafenib in patients with relapsed/refractory metastatic colorectal cancer	Cancer Medicine	3,202	Q2
Tolcher AW, Peng W, <a href="#">Calvo E</a> .	Rational Approaches for Combination Therapy Strategies Targeting the MAP Kinase Pathway in Solid Tumors.	Molecular Cancer Therapeutics	5,365	Q1
<a href="#">Calvo E</a> , Porta C, Grünwald V, Escudier B.	The Current and Evolving Landscape of First-Line Treatments for Advanced Renal Cell Carcinoma.	The Oncologist	5,306	Q1
González-Del-Alba Baamonde A, <a href="#">Sevillano Fernández E</a> .	The role of corticoids in the management of advanced prostate cancer	Archivos españoles de urología	0,323	Q4
Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, <a href="#">Calvo E</a> , Ascierto PA, Atmaca A, Rizvi NA, Hirsch FR, Selvaggi G, Szustakowski JD, Sasson A, Golhar R, Vitazka P, Chang H, Geese WJ, Antonia SJ.	Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer.	Cancer Cell	22,844	Q1

## 4.5 Laboratorio de Dianas Terapéuticas (LDT)

FERNANDO LÓPEZ-RÍOS, MD, PHD, FIAC.



**Jefe del Grupo:**

Fernando López-Ríos, MD, PhD, FIAC.

**Miembros del Grupo:**

Bárbara Angulo, PhD.

Esther Conde, MD, PhD.

Carolina Domínguez, PhD.

Susana Hernández, PhD.

Teresa Iscar, MD, PhD.

Raquel Martín, MD.

Carlos Plaza, MD.

Mario Prieto, MD.

Margarita Rodríguez, FPII.

Irene Rodríguez, MD.

Ana Suárez, MD, PhD.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.5.1 Introducción

El Laboratorio de Dianas Terapéuticas se fundó en diciembre de 2006 y comenzó su actividad integrada con Anatomía Patológica en el otoño del año siguiente. Nuestra misión es hacer realidad el aspecto predictivo de la oncología personalizada al combinar el análisis anatómico-patológico más convencional con las determinaciones moleculares más sofisticadas. En nuestro departamento trabajan más de 60 profesionales (administrativos, técnicos especialistas en anatomía patológica, biólogos moleculares y patólogos), agrupados en áreas funcionales.

Debido a nuestra vocación traslacional, ponemos en funcionamiento clínico todos aquellos biomarcadores predictivos que puedan ayudar, aunque sea en etapas muy precoces del desarrollo terapéutico. Para conseguirlo, utilizamos tecnologías nuevas, innovando de verdad. Esta estrategia nos ha proporcionado la credibilidad nacional e internacional que impulsa y engloba nuestras actividades asistenciales, investigadoras y docentes. El crecimiento de nuestras actividades se ha sustentado con un ritmo constante de publicaciones internacionales (el índice H del jefe de grupo es de 42), con el desarrollo de múltiples proyectos de investigación obtenidos por concurrencia competitiva (cuatro proyectos del Instituto de Salud Carlos III y uno de la Comunidad de Madrid) y con el reconocimiento por la ANEP de múltiples sexenios de investigación a sus profesionales.

### 4.5.2 Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo del Laboratorio de Dianas Terapéuticas es que es posible buscar dianas terapéuticas en todos los pacientes con neoplasias malignas para trasladar esta información a la práctica clínica en el tiempo y la forma adecuados (esto es, proporcionar resultados rápidos y fiables). En el momento actual ya están derribadas las barreras conceptuales iniciales,

pero quedan muchos problemas por resolver desde el punto de vista científico y tecnológico. Conseguir este ambicioso objetivo implica generar conocimiento (etapa de descubrimiento), trasladarlo (etapa de validación) y aplicarlo (etapa de práctica clínica). Para ello contamos con un equipo multidisciplinar de profesionales en un entorno tecnológico innovador, todo ello integrado en un centro oncológico puntero con unidad de fases I.

### 4.5.3. Objetivos estratégicos

#### **Estudio sistemático de dianas terapéuticas en todos los pacientes con neoplasias malignas**

Desarrollado a través de nuestros objetivos científicos.

#### **Innovación tecnológica en patología molecular**

Integrar la información: desde el diagnóstico anatómopatológico hasta la secuenciación masiva, mediante un sistema de trazabilidad, gestión integrada de datos, control de la calidad y comité interno de decisión molecular. Desde el año 2011 creación de la Oficina de Atención al Paciente (OAP) del Laboratorio de Dianas Terapéuticas con la finalidad de ofrecerle la información integral en relación a los estudios moleculares a realizar y/o proyectos de investigación en los que participa. La actividad de la OAP se ha incorporado en la propia base de datos LIS del laboratorio (PATHOX) mediante la utilización de una codificación inequívoca, consiguiendo así total trazabilidad de cada uno de nuestros pacientes, desde el inicio en su atención hasta la emisión del informe de resultados.

Implementar la patología digital, incluyendo algoritmos automatizados de evaluación.

Validar e implementar anticuerpos de inmunohistoquímica, sondas de hibridación *in situ* fluorescente, pruebas de PCR en tiempo real y paneles de secuenciación masiva.



### **Facilitar el conocimiento sobre biomarcadores predictivos**

Realizar cursos nacionales e internacionales de formación en biomarcadores y en plataformas tecnológicas. Durante el año 2018 se han organizado un global de 26 cursos impartidos en el Hospital Universitario HM Sanchinarro, todos ellos divididos en parte teórica (desarrollada en el aula de docencia) y parte práctica (desarrollada en el Laboratorio de Dianas Terapéuticas). El número global de asistentes que han participado de esta formación continuada ha sido de 148 cursillistas, provenientes tanto de hospitales de todo el territorio nacional así como asistentes internacionales de toda Europa e incluso de Australia. Todos los cursos de formación desarrollados se orientan en áreas de gran interés en la selección de pacientes para tratamientos dirigidos en función de alteraciones moleculares en diagnósticos tan frecuentes como el cáncer de mama y el cáncer de pulmón así como en la implementación de plataformas y metodologías realmente innovadoras y diseñadas para el estudio de los biomarcadores más novedosos como por ejemplo la cuantificación de la carga mutacional.

Impartir la docencia de las asignaturas de Anatomía Patológica y Patología Molecular en la Facultad de Medicina de la Universidad San Pablo-CEU. Coordinación Dr. Fernando López-Ríos.

Impartir seminarios relacionados con nuestra actividad en masters de postgrado (Universidad San Pablo-CEU, Universidad Complutense, etc.).

Impartir el grado de Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico en el Centro de Profesiones Biosanitarias HM Hospitales. Coordinación Dra. Susana Hernández.

### **4.5.4 Objetivos científicos**

#### **Objetivo general**

Estudiar todos los potenciales biomarcadores predictivos en el contexto de la oncología personalizada, tanto desde el punto de vista de las terapias dirigidas como de la inmunoterapia.

#### **Objetivos específicos**

Comprender el impacto de la heterogeneidad histológica y molecular en las respuestas clínicas al tratamiento oncológico.

Anotar exhaustivamente las características histológicas, genómicas e inmunes de las neoplasias malignas en estadios iniciales.

Desarrollar enfoques multiparamétricos de predicción de respuesta a la inmunoterapia.

Estudio de la sobreexpresión de PD-L1 en los carcinomas de mama triple negativos.

Evaluación de nuevo clon de inmunohistoquímica para la identificación de reordenamientos de ROS1 en cáncer de pulmón mediante el desarrollo de un estudio colaborativo en el que han participado 22 instituciones a nivel nacional.

Estudio analítico comparativo de dos metodologías para la evaluación de la carga mutacional a partir de ADN extraído de muestras tumorales fijadas formol y embebidas en parafina.

Aplicar flujos de trabajo, integración de datos y algoritmos digitales que permitan de forma real pensar en el paciente (viabilidad clínica y tiempos de respuesta de nuestros procesos).

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### Presentaciones a congresos:

- **Título comunicación: Tumour Mutation Burden Estimated with Targeted NGS in Early Stage Lung Squamous Cell Carcinoma: Correlation with PD-L1 Expression and Lymphocyte Density.**

Congreso: 19th World Conference on Lung Cancer.

Año: 2018.

Lugar de Celebración: Toronto (Canadá).

Tipo de presentación: Póster (Abstract ID: 12774).

**Autores:** S. Hernandez, B. Angulo, C. Dominguez, A. Caminoa, A. Muriel, M. Alonso, L. Jimenez, R. Peñalver, A. Collazo-Lorduy, B. Jimenez, P. Garrido, L. Paz-Ares, J. De Castro, E. Conde, F. López-Ríos.

- **Título comunicación: Evaluation of a Novel ROS1 Immunohistochemistry Clone (SP384) for the Identification of ROS1 Rearrangements in NSCLC Patients.**

Congreso: 19th World Conference on Lung Cancer.

Año: 2018.

Lugar de Celebración: Toronto (Canadá).

Tipo de presentación: Póster (Abstract ID: 12744).

**Autores:** Esther Conde, Susana Hernandez, Rebeca Martinez, Javier De Castro, Ana Collazo-Lorduy, Beatriz Jimenez, Alfonso Muriel, Jose Luis Mate, Teresa Morán, Ignacio Aranda, Bartomeu Massuti, Federico Rojo, Manuel Domine, Irene Sansano, Felip Garcia, Enriqueta Felip, Nuria Mancheño, Oscar Juan, Julian Sanz, Jose Luis Gonzalez-Larriba, Lidia Atienza-Cuevas, Esperanza Arriola-Arellano, Ihab Abdulkader, Jorge Garcia, Carmen Camacho, Delvys Rodríguez-Abreu, Cristina Teixido, Noemi Reguart, Ana Gonzalez-Piñeiro, Martin Lazaro-Quintela, Maria Dolores Lo-

zano, Alfonso Gurrpide, Javier Gomez-Roman, Marta Lopez-Brea, Lara Pijuan, Marta Salido, Edurne Arriola, Amparo Company, Amelia Insa, Isabel Esteban, Mónica Saiz, Eider Azkona, Ramiro Alvarez, Angel Artal, Ana Belen Enguita, Amparo Benito, Luis Paz-Ares, Pilar Garrido, Fernando López-Ríos.

### Tesis defendidas:

- **Título del trabajo: El contexto inmune y molecular de la expresión proteica de PD-L1 en el carcinoma escamoso de pulmón en estadios iniciales.**

Universidad San Pablo-CEU.

**Doctorando:** Dña. María Alejandra Caminoa-Lizarral de Aiza.

**Directores:** Dra. Esther Conde / Dr. Fernando López-Ríos.

Premio extraordinario doctorado.

- **Título del trabajo: Importancia pronóstica del estudio del oncogén MET en adenocarcinomas gástricos HER2 positivos.**

Universidad San Pablo-CEU.

**Doctorando:** Dº. José Carlos PlazaHernández.

**Directores:** Dr. Fernando López-Ríos / Dr. Carlos Gómez.

## 4.5.4 Actividad científica 2018



Publicaciones:  
4



Factor de impacto:  
23,789



Quartil 1:  
4

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Conde E, Caminoa A, Dominguez C, Calles A, Walter S, <a href="#">Angulo B</a> , Sánchez E, Alonso M, Jimenez L, Madrigal L, Hernando F, Sanz-Ortega J, Jimenez B, Garrido P, Paz-Ares L, de Castro J, <a href="#">Hernandez S</a> , <a href="#">Lopez-Rios F</a>	Aligning digital CD8+ scoring and targeted next-generation sequencing with programmed death ligand 1 expression: a pragmatic approach in early-stage squamous cell lung carcinoma	Histopathology	3,267	Q1
Keppens C, Palma JF, Das PM, Scudder S, Wen W, Normanno N, Van Krieken JH, Sacco A, Fenizia F, de Castro DG, Hönigschnabl S, Kern I, <a href="#">Lopez-Rios F</a> , Lozano MD, Marchetti A, Halfon P, Schuurin E, Setinek U, Sorensen B, Taniere P, Tiemann M, Vosmikova H, Dequeker EMC	Detection of EGFR Variants in Plasma: A Multilaboratory Comparison of the cobas EGFR Mutation Test v2 in Europe.	The journal of molecular diagnosis	4,88	Q1
Díaz-Serrano A, <a href="#">Angulo B</a> , <a href="#">Dominguez C</a> , Pazo-Cid R, Salud A, Jiménez-Fonseca P, Leon A6, Galan MC, Alsina M, Rivera F, Plaza JC, Paz-Ares L, <a href="#">Lopez-Rios F</a> , Gómez-Martín C.	Genomic Profiling of HER2-Positive Gastric Cancer: PI3K/Akt/mTOR Pathway as Predictor of Outcomes in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer Treated with Trastuzumab.	Oncologist	5,306	Q1
Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Pileri C, <a href="#">Lopez-Rios F</a> , Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I, Moreira AL	Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer	Journal of Thoracic oncology	10,336	Q1



### 4.6 El Centro Integral de Neurociencias AC HM CINAC

JOSÉ A. OBESO INCHAUSTI, MD, PHD



#### **Jefe del Grupo:**

José A. Obeso Inchausti, MD, PhD.

#### **Miembros del Grupo:**

Marta del Álamo, MD.  
Fernando Alonso, MD.  
Claudia Ammann, PhD.  
Laura Arenas, MSc.  
Javier Blesa, PhD.  
Cristina Calvo.  
Iván Castela, MSc.  
Beatriz Fernández, MD.  
Guglielmo Foffani, PhD.  
Carmen Gasca, MD, PhD.  
Ledía F. Hernández, PhD.  
Sergio Ferreiro, MSc.  
Cristina Gil.  
Frida Hernández, MSc.  
Mariana Hernández-González Monje, MD.  
Jorge U. Máñez, MD.  
Raquel Márquez, FPII.  
Raúl Martínez, MD, PhD.  
David Mata, MSc.  
Natalia López, MSc.  
Ignacio Obeso, PhD.  
José Pineda, PhD.  
Alejandro Reinares, MSc.  
Álvaro Sánchez Ferro, MD, PhD.  
Juan Antonio Santos.  
Inés Trigo Damas, PhD.  
Lydia Vela, MD, PhD.



#### 4.6.1 Hipótesis de trabajo

La hipótesis central del trabajo de HM CINAC es que la neurodegeneración dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson se origina por mecanismos de vulnerabilidad actividad-dependiente y progresa de forma somatotópica. En este sentido, la investigación esencial del grupo pretende definir los factores y mecanismos esenciales que hacen vulnerables a las neuronas dopaminérgicas de la región ventro-lateral de la sustancia nigra, así como el impacto fisio-patológico de las conexiones y áreas implicadas en la enfermedad de Parkinson y trastornos neuropsiquiátricos. Esto permitirá definir "circuitopatías" que sirvan de base a la intervención terapéutica funcional sobre alteraciones motoras, conductuales, cognitivas y emocionales. Dichos avances tendrán además un impacto directo en los pacientes, que serán mejor estudiados y recibirán tratamientos más adecuados para las diferentes manifestaciones patológicas asociadas con cada enfermedad o disfunción.

#### 4.6.2 Objetivos estratégicos

En la actualidad, HM CINAC está principalmente dedicado a:

##### Actividad Asistencial

HM CINAC cuenta con un amplio grupo de profesionales con perfil clínico formado por neurólogos, neurofisiólogo, neuropsicólogo, neurocirujana y enfermeras especializadas, todos especialmente formados y capacitados en la atención, estudio y tratamiento de pacientes con enfermedades neurodegenerativas principalmente caracterizadas por trastornos del movimiento y/o deterioro cognitivo.

##### Actividad Docente

La formación contribuye al logro de los objetivos establecidos, y en el marco de la investigación traslacional, beneficia de manera directa al paciente y a la

sociedad en general. Por ello, desde su apertura en 2015, hemos formado a más de 60 personas. Para ello, contamos con los mejores especialistas y con la colaboración de investigadores de prestigio internacional, que realizan visitas a HM CINAC, con el fin de motivar y formar a los jóvenes neurocientíficos.

##### Actividad Investigadora

La investigación de las enfermedades neurodegenerativas es fundamental para el avance de la sociedad "O las paramos o nos paran". Descubrir nuevas terapias o tratamientos que mejoren la calidad de vida de los pacientes es un reto que solo se puede conseguir desde la investigación. HM CINAC es ya un referente en la investigación de la Enfermedad de Parkinson a nivel mundial, pero pretende impactar significativamente en los avances para cambiar la evolución progresiva de esta enfermedad.

#### 4.6.3 Objetivos científicos:

##### Objetivos generales

1. Definir los factores y mecanismos involucrados en la afectación preferente y selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la región ventro-lateral de la sustancia nigra compacta (SNc) en la enfermedad de Parkinson.
2. Estudio de los trastornos de conducta y deterioros cognitivos.
3. Utilización de ultrasonidos focal en pacientes con Temblor Esencial y EP.
4. Utilización de magnetocéutica en pacientes con EP.
5. Implantación y evaluación de un programa especializado en enfermería.
6. Posibilidad de ofrecer tratamientos de última generación, a través de ensayos clínicos, a pacientes con enfermedades neurodegenerativas.



### Objetivos específicos

1. Definir el patrón motor de inicio y progresión en pacientes con EP y correlacionar con el déficit dopaminérgico estriatal evaluado mediante PET (18F-dopa).
2. Diseño y realización de experimentos en modelos animales dirigidos a reconocer exactamente las neuronas de la SNc preferentemente afectadas en estos modelos y analizar si estas neuronas están o no organizadas somatotópicamente, para entender el inicio focal de los signos motores en la EP. Además, se realizarán experimentos con extractos derivados de agregados proteicos de cerebro de pacientes para determinar la diferente vulnerabilidad nigro-estriatal a sustancias tóxicas relacionadas directamente con el proceso neurodegenerativo.
3. Diseño y realización de experimentos en modelos animales para definir la activación selectiva y continuada de las neuronas de la SNc lateral en la adquisición y ejecución de tareas rutinarias, y comprobar que la denervación dopaminérgica del estriado motor y la consecuente degeneración retrógrada de la SNc-lateral conduce al reclutamiento de neuronas dopaminérgicas en la región medial de la SNc y activación del circuito asociativo (goal-directed), lo que conlleva un aumento en la vulnerabilidad de estas células al proceso de enfermedad.
4. Estudiar la progresión de la proteína alfa-sinucleína en modelos animales, con el fin de dilucidar si el patrón de propagación y la posible degeneración de las neuronas de la SNc. Posteriormente se utilizarán estos modelos para intentar encontrar una terapia efectiva mediante el uso de ultrasonidos por una parte, y de nanobodies por otra.
5. En pacientes con EP y con trastorno de control de impulsos (TCI) inducido por fármacos dopaminérgicos se definirá funcionalmente (neuroimagen y TMS = transcraneal magnetic stimulation) la red neuronal activada/inhibida en relación con la impulsividad patológica y se llevará a cabo intervenciones terapéuticas conductuales, neurofisiológica (TMS) y magnetocéutica (campo magnético focal cortical) con el objetivo de bloquear la actividad neuronal anormal relacionada con el problema clínico. Esta experiencia podría permitir ampliar el ámbito de acción a pacientes neuropsiquiátricos con trastornos de conducta.
6. Se inicia un programa longitudinal de estudio de pacientes con EP sin deterioro cognitivo y pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero (DCL) que serán estudiados en detalle desde el punto de vista clínico, neuropsicológico y mediante PET-RM para valorar el estado cerebral al inicio del estudio y su evolución posterior. Esta línea pretende definir el patrón evolutivo del deterioro cognitivo en la EP para contar con una herramienta sólida con objeto de valorar el posible impacto positivo de intervenciones terapéuticas. En paralelo, se realizará un estudio en el modelo mono dirigido a reconocer el patrón de actividad neuronal asociado al aprendizaje implícito (función típica del sistema nigro-estriado), tareas ejecutivas pre-frontales y memoria, con el objetivo de probar el efecto de la estimulación cerebral profunda del núcleo reticular del tálamo y/o núcleo basal de Meynert.
7. En pacientes con Temblor Esencial y EP se implementará el uso de la terapia de ultrasonidos focal (HIFU), que se aplicará al tratamiento de la EP no complicada; es decir, en etapa temprana, con el objetivo de cambiar la evolución natural de la EP. Se explorará el uso de HIFU en el ratón para detener la propagación de agregados de sinucleína, a partir de estudios recientes indicando su acción positiva contra la generación de placas amiloides en modelo de enfermedad de Alzheimer en el ratón.
8. Se ampliarán los estudios en pacientes con EP dirigidos a probar el efecto clínico de la aplicación del campo magnético focal a nivel de áreas motoras, y, posteriormente, se ampliará a otras aplicaciones clínicas.



9. Se implementará un programa especializado de enfermería (Neurocare) dirigido a analizar el impacto de la atención integral, intensiva y precoz en el manejo práctico y en la evolución temporal de la EP.
10. Se llevarán a cabo todas las medidas necesarias para ofrecer a pacientes con enfermedades neurodegenerativas los tratamientos más novedosos en fase de Ensayo clínico.

#### 4.6.4 Proyectos

HM CINAC es un centro dirigido al estudio de la Enfermedad de Parkinson, con el ambicioso objetivo de descubrir su origen y frenar su progresión. Para ello se realizan estudios en un entorno traslacional, con el fin de resolver las siguientes preguntas:

##### ¿Cuándo comienza la enfermedad?

Uno de los principales retos actuales en la Enfermedad de Parkinson (a partir de ahora EP) es detener su evolución progresiva. Los tratamientos sintomáticos consiguen mejorar de manera muy importante la calidad de vida durante varios años, pero el carácter progresivo de la enfermedad provoca la aparición de múltiples manifestaciones clínicas que impactan decisivamente en el bienestar, y precisa de mayores cuidados y recursos. Hasta la fecha, los intentos de conseguir un tratamiento neuroprotector han fracasado, y una de las razones fundamentales que explican tal fracaso es el diagnóstico tardío respecto al inicio del proceso degenerativo.

Así, en HM CINAC se realizan estudios en pacientes con EP de reciente diagnóstico, dirigido principalmente a establecer el patrón neurodegenerativo y su relación con la parte del cuerpo primordialmente afectada. Para ello se lleva a cabo evaluación motora y cognitiva detallada, estudios neurofisiológicos (ej. Técnicas de estimulación magnética, kinemática) y estudios de neuroimagen (PET, Resonancia Magnética funcional).

El objetivo último de esta investigación es definir el inicio somatotópico de la EP para impactar local y focalmente sobre la alteración.

##### Pérdida de neuronas dopaminérgicas ¿por qué se produce?

La EP se caracteriza principalmente, a su inicio, por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SNpc), que a su vez son determinantes durante el aprendizaje y la adquisición de hábitos. En HM CINAC se estudia el papel que la formación y ejecución continua y simultánea de tareas habituales determina el inicio del proceso neurodegenerativo. Este proyecto se realiza en colaboración con la Fundación Champalimaud de Lisboa.

##### ¿Cómo se compensa la pérdida dopaminérgica?

Cuando aparecen las primeras manifestaciones de la EP ya existe un déficit de alrededor de un 70% en la cantidad de dopamina. Durante esta fase se asume que existen una serie de mecanismos compensatorios que retrasan la aparición de los signos cardinales de la enfermedad. En HM CINAC se realizan estudios dirigidos a identificar estos mecanismos mediante PET y resonancia magnética, así como con técnicas de registro de la actividad neuronal. Posteriormente, se realizan estudios bioquímicos e histológicos dirigidos a definir los cambios en circuitos neuronales específicos. Estos estudios se realizan en colaboración con la Universidad Autónoma de Madrid y el Brain Institute de la Universidad de Viena.

##### ¿Cómo progresa la enfermedad?

La EP es una enfermedad lentamente progresiva. La acumulación de agregados de proteínas presuntamente tóxicas es una característica de todas las enfermedades neurodegenerativas. En la EP la proteína sináptica alfa-sinucleína es característica de la enfermedad de Parkinson. La acumulación o agregación de esta proteína en las neuronas dopaminérgicas recibe el nombre de cuerpos de Lewy, en honor a su descubridor. Estos agregados están compuestos esencialmente por  $\alpha$ -sinucleína y ubiquitina.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



Además de aparecer típicamente en las neuronas dopaminérgicas que mueren en la enfermedad de Parkinson, estos agregados también aparecen en otros núcleos del cerebro como el bulbo olfatorio (podrían estar relacionados con la pérdida de olfato incipiente en pacientes) o el núcleo dorsal del vago que conecta el sistema nervioso entérico (intestino) con el central (cerebro).

En HM CINAC se llevan a cabo estudios pioneros a nivel mundial, que servirán para probar posibles terapias neuroprotectoras con anticuerpos de última generación (nanobodies) y con tratamiento con ultrasonidos de baja intensidad (LIFU), así como posibles marcadores de imagen tempranos, algo que se considera fundamental para poder avanzar en posibles tratamientos de esta enfermedad. Estos estudios se llevan a cabo en colaboración con investigadores de la Universidad de Burdeos y con la Universidad Austral y Nacional de Chile.

### ¿Cómo frenar la progresión de la enfermedad?

El fin último de los investigadores de HM CINAC es descubrir una posible terapia que reduzca o detenga la progresión de la enfermedad de Parkinson, así como cualquier tratamiento que pueda mejorar la calidad de vida a corto plazo.

El novedoso desarrollo del ultrasonido focal de alta intensidad o HIFU (High Intensity Focal Ultrasound) permite el bloqueo focal, reversible o definitivo, de algunos núcleos cerebrales implicados en la EP. Ofrece la enorme ventaja de no precisar abordaje quirúrgico, lo cual reduce considerablemente la morbi/mortalidad y el coste respecto a los tratamientos invasivos existentes.

HM CINAC, ha sido el primer centro en el mundo en aplicarlo para el tratamiento de las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson (rigidez, acinesia, temblor de reposo), mediante la realización de subtalamotomía o bloqueo por ablación del núcleo subtalámico. Este trabajo ha llevado a su publicación en *The Lancet Neurology* la publicación de mayor índice de impacto (IF= 26,28) en el campo de la Neurología.

El siguiente paso será la realización de un ensayo clínico en un número mayor de pacientes, que permitirá demostrar definitivamente la eficacia y seguridad de este tratamiento. El objetivo final de estos estudios es el de actuar sobre la progresión y evolución a medio/largo plazo de la enfermedad, realizando el tratamiento de modo precoz. HM CINAC es uno de los centros pioneros en el uso del HIFU a nivel mundial y sin duda en la enfermedad de Parkinson.

### ¿Cómo podemos mejorar la calidad de vida de los pacientes?

Terapia cortical de la enfermedad

En HM CINAC se desarrolla una hipótesis muy novedosa, en la que se postula que la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas sea consecuencia de alteraciones en la corteza cerebral. El alcance de esta hipótesis es potencialmente revolucionario y sobre todo desde el punto de vista terapéutico, porque implicaría la posibilidad de intervenir a nivel cortical no sólo para tratar los síntomas y signos típicos, sino para interferir con la progresión de la enfermedad, lo cual se podría llevar a cabo con técnicas no invasivas como la "magnetocéutica".

Tratamiento del déficit cognitivo causado por la enfermedad de Parkinson.

La aparición de déficit cognitivo (alcanzando incluso la demencia) es uno de los principales retos actuales. Definir los factores de riesgo y mecanismos implicados en el deterioro cognitivo es relevante no sólo desde el punto de vista clínico para su diagnóstico, sino para el inicio de terapias como la estimulación magnética transcraneal o la rehabilitación cognitiva.

En HM CINAC se llevan a cabo estudios dirigidos a definir mecanismos precoces asociados al déficit cognitivo y terapias para prevenir o detener su progresión.

Discinesias inducidas por tratamiento con levodopa.



El tratamiento sintomático más eficaz de la enfermedad de Parkinson continúa basado en la administración de levodopa. Sin embargo, tras un uso prolongado esta terapia se asocia con la aparición de movimientos involuntarios, así como complicaciones motoras que dificultan la calidad de vida del paciente.

En HM CINAC se estudian los mecanismos que subyacen a la aparición de estos movimientos en modelo experimentales con el fin de minimizarlos. Estos estudios se realizan en colaboración con el Instituto Cajal del CSIC.

#### 4.6.5 Proyectos y ayudas de RRHH con financiación en desarrollo

Los proyectos de investigación que se han desarrollado en el CINAC durante 2018 se describen a continuación.

1. Patrón y mecanismos de vulnerabilidad neuronal en la enfermedad de Parkinson: El riesgo de la actividad rutinaria. Ministerio de Economía y Competitividad.
2. Selective vulnerability of neuronal degeneration in Parkinson disease: The Risk of Excessive Routine behaviour and Multi-tasking. Fundación Bancaria La Caixa.
3. Selective Vulnerability, progression and Synuclein Toxicity in Parkinson's disease. Fundación BBVA
4. Objetivo  $\alpha$ -synucleína: entender la vulnerabilidad celular y detener la progresión en la Enfermedad de Parkinson. Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno.
5. DASYN: Early detection and cellular disintegration of  $\alpha$ -synuclein aggregates using nanobodies. Comisión Europea (EU-LAC HEALTH CALL - H2020).
6. Inicio y progresión de la enfermedad de Parkinson: papel de la activación glial. CIBERNED.

7. Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) for Parkinson disease: from bench to bedside - MAGNET-PARK. Ministerio de Economía y Competitividad.
8. Detección y Detención precoz del Proceso Neurodegenerativo en la Enf. De Parkinson: Impacto sobre la discapacidad. Comisión Europea (IPND CALL - H2020)
9. Impacto de la recuperación funcional temprana mediante ultrasonidos. Insightec.
10. Detección y Detención precoz del Proceso Neurodegenerativo en la Enf. De Parkinson: Impacto sobre la discapacidad. Fundación MAPFRE.

Las ayudas de RRHH que se han desarrollado en el CINAC durante 2018 se describen a continuación:

1. Contrato Juan de la Cierva - Formación. Ministerio de Economía y Competitividad.
2. Contrato Predoctoral para la formación de doctores (FPI). Ministerio de Economía y Competitividad.
3. Contratos de la convocatoria de ayudas para la contratación de ayudantes de investigación y técnicos de laboratorio. Comunidad de Madrid.
4. Contratos de la convocatoria de ayudas para la contratación de investigadores predoctorales e investigadores postdoctorales. Comunidad de Madrid.
5. Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowships. Comisión Europea - H2020.
6. Contrato de la convocatoria de ayudas a la atracción del talento investigador. Comunidad de Madrid.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.6.6 Colaboraciones

Desde este Centro, se han establecido colaboraciones científicas a nivel nacional e internacionales que enumeramos y resumimos a continuación:

#### *CIBERNED*

El Prof. Obeso es investigador principal de un grupo de investigación de esta red nacional patrocinada por el Instituto Carlos III desde su creación en 2008. La actividad del grupo ha recibido la calificación máxima de excelente en todas las evaluaciones.

#### *Universidad Autónoma de Madrid*

Con la Profesora Carmen Cavada del departamento de Anatomía, Histología y Neurociencias se lleva a cabo un estudio colaborativo. El proyecto ha posibilitado la creación de un modelo gradual de déficit dopaminérgico que remeda las etapas principales de la enfermedad de Parkinson. En la actualidad se trabaja en definir las regiones de la Sustancia negra pars compacta que son más vulnerables al proceso neurodegenerativo.

#### *Universidad de La Laguna, Tenerife*

Prof. Manuel Rodríguez Díaz, departamento de Fisiología. Durante los últimos 20 años se ha colaborado de forma mantenida e intensa en el estudio de mecanismos neuronales de los ganglios basales asociados con la enfermedad de Parkinson. En la actualidad se colabora en el contexto de un proyecto CIBERNED.

#### *Universidad de Murcia*

Prof. M.T. Herrero, departamento de Histología y Anatomía. La Profesora Herrero comenzó a trabajar en el modelo del mono MPTP con el Prof. Obeso en los años 90 realizando originales y valiosas contribuciones a la caracterización anatómico-funcional de los circuitos estriato-palidales en el estado parkinsoniano en colaboración con el grupo del Prof. Agid en París. Desde Murcia se ha mantenido la colaboración, describiendo por ejemplo la ausencia de cuerpos de Lewy en el mono tratado con MPTP tras 10 años de evolución de la lesión. En la actualidad forma parte fundamental del estudio dirigido a crear un modelo de sinucleinopatía en el primate y demostrar las características priónicas del proceso.

#### *Centro Internacional en Restauración Neurológica (CIREN)*

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Dra. N. Pavón, Dr. Casabona, Dr. Rodríguez-Rojas, Dr. R. Macías. Estudio del efecto de lesiones focales de ganglios basales sobre la movilidad y conducta. Desde 1995 hasta el presente.

#### *Sheffield University, Sheffield, Inglaterra*

Con el Prof. Redgrave se lleva a cabo una intensa colaboración desde 2008 que dio lugar a un trabajo publicado en Nature Reviews Neuroscience y a una hipótesis en boga sobre la compensación del déficit dopaminérgico estriatal a través del sistema voluntario prefrontal (goal directed system). Recientemente, y como consecuencia de dicha hipótesis, se ha iniciado un estudio con el Dr. T. Stafford también de Sheffield auspiciado por la MJ Fox Foundation sobre la forma de telear de pacientes con enfermedad de Parkinson.



### *Bordeaux University*

Con el Prof. Bezard existe una colaboración desde hace varios años realizándose estudios conjuntos y publicaciones relacionadas principalmente con el origen y fisiopatología de las discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson.

En la actualidad se lleva a cabo un ambicioso proyecto financiado parcialmente por la MJFF basado en la transmisión priónica de proteínas como la alfa-sinucleína en la enfermedad de Parkinson. Este estudio se realiza en la universidad de Murcia con la colaboración de la Prof Herrero y el Servicio de Veterinaria.

En paralelo y como consecuencia de este proyecto, se ha iniciado una colaboración con la Universidad del País Vasco (Prof. Matute y Dr. F. Cavaliere, Instituto Achucarro de Neurociencias, Zamudio, Vizcaya) donde se lleva a cabo un estudio complementario sobre la transmisión de sinucleína en cultivos neuronales y de glía.

### *Prof. T. Boraud*

Se inició en 2014 un proyecto colaborativo para estudiar en un modelo muy novedoso los mecanismos asociados con el aprendizaje de una tarea motora habitual y los cambios acaecidos al inducir déficit dopaminérgico. Se trata de un modelo en que el macaco aprende a conducir un vehículo (silla de ruedas adaptada) siguiendo normas semejantes a las de circulación en la conducción humana. Mientras realiza la tarea se registra y estudia la actividad neuronal en ganglios basales y los efectos del bloqueo dopaminérgico por administración local estriatal de fármacos.

### *Instituto Cajal, Madrid*

Con la Profesora Rosario Moratalla, del laboratorio de Neurobiología de los ganglios basales, se colabora actualmente en la definición de la base molecular de las disquinesias por levodopa en la enfermedad de Parkinson y en un nuevo proyecto utilizando optogenética, para delimitar los cambios en la conducta aprendida (habitual) vs intencionada ("goal-directed") que acompañan el déficit dopaminérgico en un modelo de enfermedad de Parkinson en la rata.

### *Fundación Champalimaud, Lisboa*

Prof. R. Costa. En 2014 se inició una colaboración con el grupo del Prof. Costa, líder internacional en el estudio de los ganglios basales. Su equipo ha desarrollado técnicas de evaluación funcional de neuronas dopaminérgicas "in vivo" en el roedor muy importantes para entender los mecanismos de vulnerabilidad selectiva de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson.

### *Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo*

Dr. Antonio Oliviero. En 2014 también se inició una colaboración con el grupo del Dr. Oliviero, líder internacional sobre el desarrollo y aplicación de técnicas de neuroestimulación no invasivas en humanos. El equipo del Dr. Oliviero ha inventado una nueva técnica de neuroestimulación portátil y de bajo coste, la estimulación transcraneal por campo magnético estático (tSMS), que tiene grandes potencialidades para desarrollar novedosos tratamientos "magnetocéuticos" para la enfermedad de Parkinson.

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



### 4.6.4 Actividad científica 2018



**Publicaciones:**  
21



**Factor de impacto:**  
163,83



**Quartil 1:**  
15

AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Blesa J, Trigo-Damas I, Del Rey NL, Obeso JA	The use of nonhuman primate models to understand processes in Parkinson's disease	Journal of Neural Transmission	2,776	Q2
E. Lozano-Soto, V. Soto-León, S. Sabbarese, L. Ruiz-Alvarez, M. Sanchez-del Rio, B. Strange, G. Foffani, A. Oliviero	Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the visual cortex decreases experimental photophobia	Cephalalgia	3,882	Q1
Picconi B, Hernández LF, Obeso JA, Calabresi P	Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias	Movement disorders	8,324	Q1
Rodríguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, Guridi J, Pavon N, Garcia-Maeso I, Macías R, Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA	Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions	J Neuroly Neurosurgery Psychiatry	7,144	Q1
Bourquard A, Pablo-Trinidad A, Butterworth I, Sánchez-Ferro Á, Cerrato C, Humala K, Fabra Urdiola M, Del Rio C, Valles B, Tucker-Schwartz JM, Lee ES, Vakoc BJ, Padera TP, Ledesma-Carbayo MJ, Chen YB, Hochberg EP, Gray ML, Castro-González C.	Non-invasive detection of severe neutropenia in chemotherapy patients by optical imaging of nailfold micro-circulation.	Science Reports	4,122	
Dileone M, Mordillo-Mateos L, Oliviero A, Foffani G.	Long-lasting effects of transcranial static magnetic field stimulation on motor cortex excitability.	Brain StimulAation	6,12	Q1
Jimenez S, Mordillo-Mateos L, Dileone M, Campolo M, Carrasco-Lopez C, Moitinho-Ferreira F, Gallego-Izquierdo T, Siebner HR, Valls-Solé J, Aguilar J, Oliviero A.	Effects of patterned peripheral nerve stimulation on soleus spinal motor neuron excitability.	PLoS One	2,766	Q1
Arlotti M, Marceglia S, Foffani G, Volkmann J, Lozano AM, Moro E, Cogiamanian F, Prenassi M, Bocci T, Cortese F, Rampini P, Barbieri S, Priori A.	Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease.	Neurology	7,609	Q1



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Trigo-Damas I, Del Rey NL, Blesa J	Novel models for Parkinson's disease and their impact on future drug discovery.	Expert Opinion Drug Discovery	4,692	Q1
Sánchez-León CA, Ammann C, Medina JF, Márquez-Ruiz J.	Using animal models to improve the design and application of transcranial electrical stimulation in humans.	Current Behavior Neuroscience Reports		
Martínez JH, López ME, Ariza P, Chavez M, Pineda-Pardo JA, López-Sanz D, Gil P, Maestú F, Buldú JM	Functional brain networks reveal the existence of cognitive reserve and the interplay between network topology and dynamics	Science Reports	4,122	
Diez-Fairen M, Benitez BA, Ortega-Cubero S, Lorenzo-Betancor O, Cruchaga C, Lorenzo E, Samaranch L, Carcel M, Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Aguilar M, Coria F, Pastor MA, Pastor P	Pooled-DNA target sequencing of Parkinson genes reveals novel phenotypic associations in Spanish population	Neurobiol Aging	4,45	Q1
Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, Alonso-Frech F, Foffani G, Obeso I, Gasca-Salas C, de Luis-Pastor E, Vela L, Obeso JA.	Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study	Lancet Neurol	27,138	Q1
Martínez-Fernández R, Kibleur A, Chabardès S, Fraix V, Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Lescoables L, Pelissier P, David O, Krack P.	Different effects of levodopa and subthalamic stimulation on emotional conflict in Parkinson's disease.	Human Brain Mapping	4,927	Q1
Arora S, Visanji NP, Mestre TA, Tsanas A, Aldakheel A, Connolly BS, Gasca-Salas C, Kern DS, Jain J, Slow EJ, Faust-Socher A, Lang AE, Little MA, Marras C.	Investigating Voice as a Biomarker for Leucine-Rich Repeat Kinase 2-Associated Parkinson's Disease.	J Parkinsons Disease	3,172	Q2
Mestre TA, Pont-Sunyer C, Kausar F, Visanji NP, Ghate T, Connolly BS, Gasca-Salas C, Kern DS, Jain J, Slow EJ, Faust-Socher A, Kasten M, Wadia PM, Zadikoff C, Kumar P, de Bie RM, Thomsen T, Lang AE, Schüle B, Klein C, Tolosa E, Marras C.	Clustering of motor and nonmotor traits in leucine-rich repeat kinase 2 G2019S Parkinson's disease nonparkinsonian relatives: A multicenter family study.	Movement Disorders	8,324	Q1
van den Heuvel L, Lim AS, Visanji NP, Huang J, Ghate T, Mestre TA, Aldakheel A, Connolly BS, Gasca-Salas C, Kern DS, Jain J, Slow EJ, Ponal M, Faust-Socher A, Rogaeva E, Tomlinson G, Lang AE, Marras C.	Actigraphy Detects Greater Intra-Individual Variability During Gait in Non-Manifesting LRRK2 Mutation Carriers.	J Parkinsons Disease	3,172	Q2
Cheron G, Márquez-Ruiz J, Cheron J, Prigogine C, Ammann C, Lukowski R, Ruth P, Dan B	Purkinje cell BKchannel ablation induces abnormal rhythm in deep cerebellar nuclei and prevents LTD	Science Reports	4,122	

## 4. Grupos de Investigación Consolidados



AUTORES	TÍTULO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO	QUARTIL
Sánchez-León CA, Ammann C, Medina JF, Márquez-Ruiz J	Using animal models to improve the design and application of transcranial electrical stimulation in humans	Current Behavior Neuroscience Reports		
Sánchez-León CA, Sánchez-López Á, Ammann C, Cordones I, Carretero-Guillén A, Márquez-Ruiz J	Exploring new transcranial electrical stimulation strategies to modulate brain function in animal models	Current Opinion Biomedicine Eng		
Foffani G, Obeso JA	A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease.	Neuron	14,318	Q1
Giancardo L, Sánchez-Ferro A, Arroyo-Gallego T, Butterworth I, Mendoza CS, Montero P, Matarazzo M, Obeso JA, Gray ML, Estépar RSJ	Author Correction: Computer keyboard interaction as an indicator of early Parkinson's disease	Science Reports	4,122	
Arroyo-Gallego T, Ledesma-Carbayo MJ, Butterworth I, Matarazzo M, Montero-Escribano P, Puertas-Martín V, Gray ML, Giancardo L, Sánchez-Ferro Á	Detecting Motor Impairment in Early Parkinson's Disease via Natural Typing Interaction With Keyboards: Validation of the neuroQWERTY Approach in an Uncontrolled At-Home Setting	J Medical Internet Research	4,671	
Guridi J, Rodríguez-Rojas R, Carmona-Abellán M, Parras O, Becerra V, Lanciego JL.	History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article.	Movement Disorders	8,324	Q1
Diez-Fairen M, Benitez BA, Ortega-Cubero S, Lorenzo-Betancor O, Cruchaga C, Lorenzo E, Samaranch L, Carcel M, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Aguilar M, Coria F, Pastor MA, Pastor P	Pooled-DNA target sequencing of Parkinson genes reveals novel phenotypic associations in Spanish population.	Neurobiol Aging	4,454	Q1
Humphries MD, Obeso JA, Dreyer JK	Insights into Parkinson's disease from computational models of the basal ganglia.	J Neurology Neurosurgery Psychiatry	7,144	Q1
Del Rey NL, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG, Trigo-Damas I, Blanco-Prieto MJ, Blesa J.	Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later	Frontiers Neuroanatomy	3,152	Q1
Hansen C, Sanchez-Ferro A, Maetzler W	How Mobile Health Technology and Electronic Health Records Will Change Care of Patients with Parkinson's Disease.	J Parkinsons Disease	3,172	Q2
Obeso I, Moisa M, Ruff CC, Dreher JC	A causal role for right temporo-parietal junction in signaling moral conflict	Elife	7,616	Q1



## 4.7 Grupos emergentes

En 2016 se inició el programa de desarrollo de grupos de investigación emergentes, más conocido como programa mentoring, con la idea de identificar y guiar a investigadores en diferentes momentos de su carrera científica, a cumplir sus objetivos para llegar a ser grupo de investigación emergente o consolidado.

Se han identificado un total de 9 investigadores que actualmente se encuentran en diferente nivel de desarrollo científico y que, por tanto, requieren de actuaciones personalizadas para cumplir dichos objetivos. Este apartado hace referencia a lo desarrollado en el punto 3.2.5 Unidad de Coordinación Científica FIHM.

## 4.8 Objetivos para 2019

Durante la próxima anualidad, todos los esfuerzos de los profesionales que trabajan en la Fundación de Investigación HM Hospitales se centrarán en promover la investigación y formación dirigida a resolver problemas que afectan directamente a los pacientes. En este sentido, los objetivos generales se concretarán en incrementar el tejido científico de alto nivel, consiguiendo los recursos económicos, humanos e infraestructuras, así como promoviendo las colaboraciones intramurales, entre los diferentes profesionales de todos nuestros centros de salud, nacionales y, sobre todo, internacionales. Además, se trabajará

para aumentar las colaboraciones entre los grupos de investigación de las tres instituciones que conforman el Instituto de Investigación Sanitaria HM Hospitales: Fundación de Investigación HM Hospitales, HM Hospitales, Universidad Politécnica de Madrid y Universidad San Pablo CEU. Fomentando así los proyectos colaborativos en tecnología de la Salud. Y, finalmente, la implementación de las estructuras funcionales del IISHM y la elaboración de toda la documentación necesaria para la presentación de la solicitud de acreditación al ISCIII.







 **hm hospitales**

  
**fundaciónhm**  
investigación

Plaza del Conde del Valle Suchil, 2  
Planta Baja · 28015 Madrid

[www.fundacionhm.com](http://www.fundacionhm.com)