

# '16

Memoria  
de Actividad





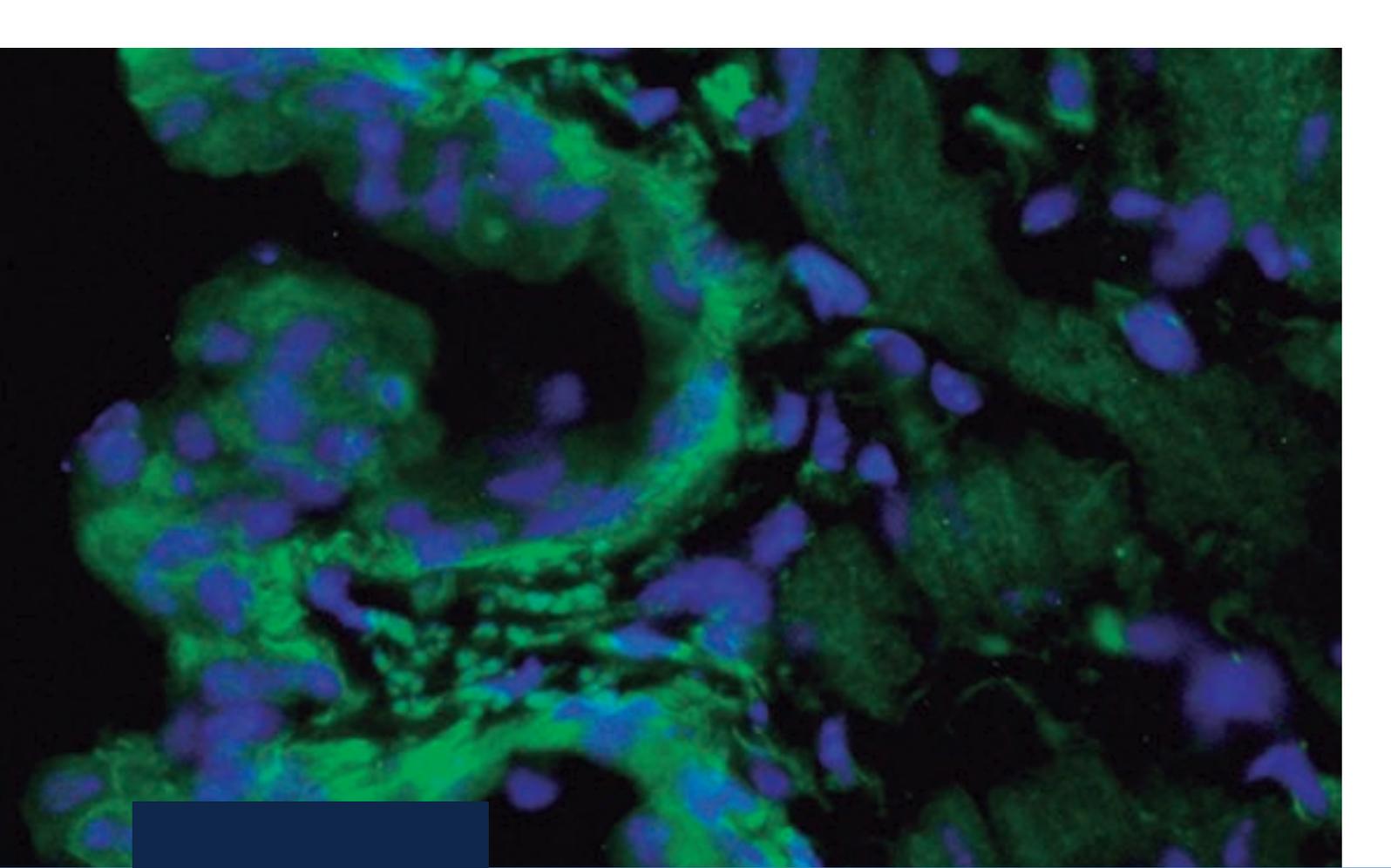


Edita:  
IDIVAL  
Depósito Legal:  
SA 525-2015

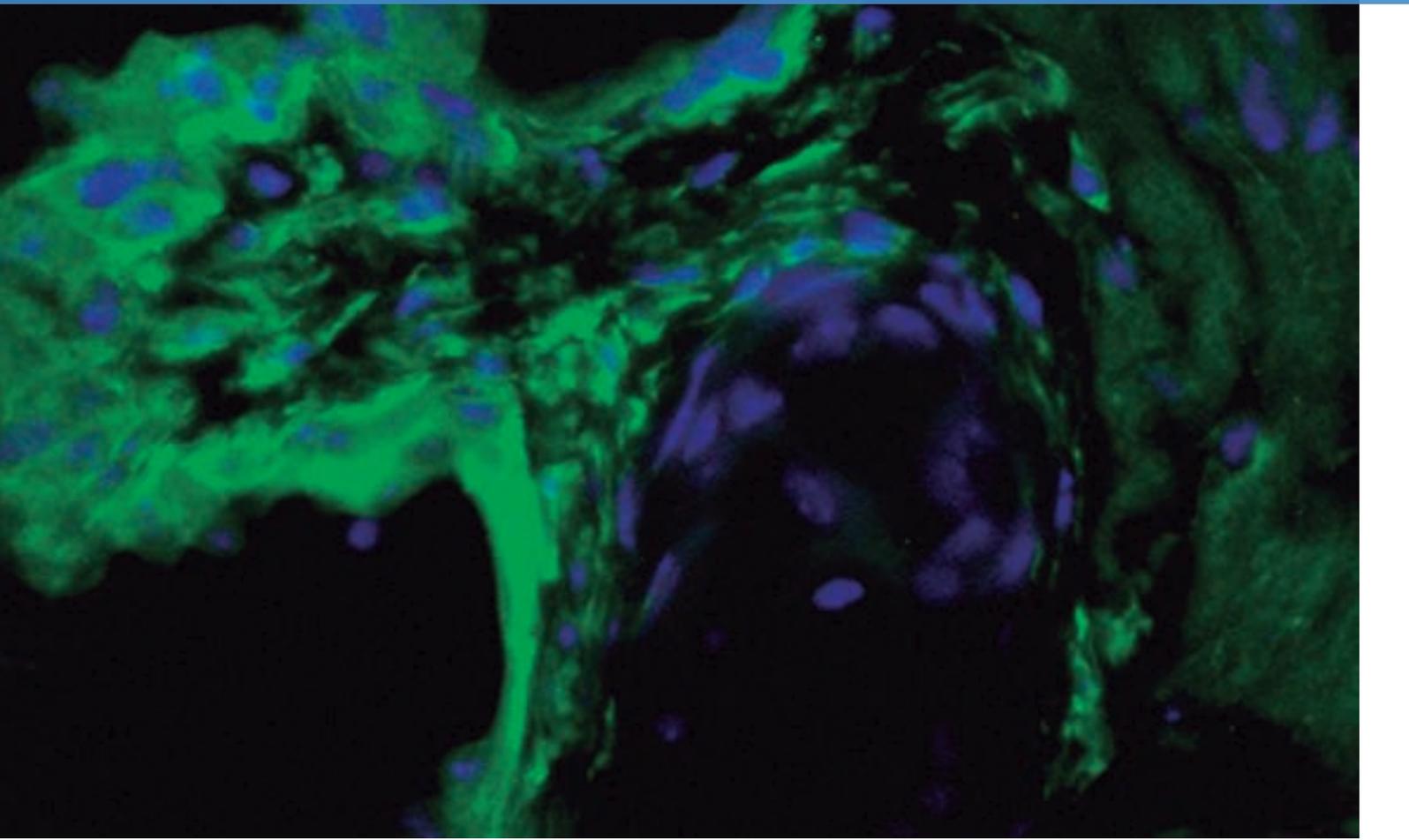
# Índice

07	Prólogo
13	Valdecilla, IDIVAL
17	Estructura Organizativa
25	Servicios de Apoyo a los Investigadores
41	Formación
55	Algunos hitos 2016
61	Actividad I+D+i IDIVAL
93	Áreas de Investigación
95	Área de Trasplante de Órganos y Tejidos y Nuevas Terapias
119	Área de Neurociencias
139	Área de Cáncer
173	Área Transversal
181	Área de enfermedades infecciosas y sistema inmune
207	Área de metabolismo, enfermedades del envejecimiento y hábitos de vida





# Prólogo







El Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) se ha consolidado como un agente clave de generación del conocimiento aplicado en nuestra región. Su epicentro tractor, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, uno de los Hospitales de referencia en nuestro país, en colaboración con la Universidad de Cantabria, promueven nuevas soluciones para los problemas de salud de los pacientes, gracias a la investigación y a la innovación realizada por sus excelentes profesionales. Contamos, por tanto, con muy buenos ingredientes para seguir siendo líderes en determinados campos del conocimiento: personal experto, tecnología de última generación y magníficas instalaciones, que tenemos la obligación de utilizar de la mejor manera posible. Los mejores centros asistenciales del mundo generan cada día soluciones para los pacientes y riqueza derivada de la investigación y la innovación. España en su conjunto ambiciona progresar en este modelo de valor basado en el conocimiento, valor que incluye la aplicación del conocimiento generado y la obtención un retorno socioeconómico. Cantabria no es una excepción en esto, y cuenta con algunos elementos que lo hacen posible y casi necesario: su tamaño, un Hospital y una Universidad potentes, y un alto nivel científico. El conocimiento en el ámbito de la Salud es ya un generador de riqueza, como se demuestra en IDIVAL, en la medida en que genera empleo y mejoras en el enfoque de los problemas de salud. Sin embargo nos queda mucho camino en el que avanzar. El mundo moderno globalizado nos da oportunidades únicas que nacen de la colaboración interdisciplinar y multinacional y cuyo aprovechamiento son una de las vías claves para desarrollar proyectos con un impacto real. IDIVAL, como Instituto de Investigación Sanitaria acreditado por el Instituto de Salud Carlos III, que fomenta la investigación traslacional y la innovación como base para mejorar la asistencia al paciente, debe tener una visión internacional. Esta visión transfronteriza debe coexistir con una visión integradora que permita

que los diversos ámbitos que pueden añadir valor a la investigación en Salud en Cantabria contribuyan con su aportación en IDIVAL. Tanto los pacientes, como las enfermeras, médicos y personal de otros ámbitos de la sanidad, procedentes tanto de la Medicina Hospitalaria como de la Atención Primaria, y los investigadores de los ámbitos biomédico, tecnológico y de otras disciplinas de nuestra Comunidad Autónoma, pueden y deben estar presentes en los proyectos dirigidos a mejorar la atención en Salud que se realizan en Cantabria. Consideramos que IDIVAL, como Valdecilla, debe ser a la vez integrador, abierto y tener a los mejores en sus filas, para mantener un sistema asistencial de altísimo nivel y conservar el apoyo de toda la Sociedad Cántabra.

De igual manera debemos seguir trabajando para que el modelo de colaboración con la iniciativa privada, basado en la transparencia, dé mayores frutos. Debemos ver en el gasto que el sector sanitario de Cantabria hace cada año como una inversión, una oportunidad y potenciar al máximo la colaboración con las empresas, entendiendo que podemos aportar valor a sus productos, no sólo en la adquisición, sino, por qué no, en su evaluación, mejora y diseño. La experiencia y el conocimiento de nuestros profesionales deben ponerse en su máximo valor.

El talento es una de las principales claves del éxito. Formar a las nuevas generaciones, facilitar su crecimiento profesional, especialmente en el ámbito de la investigación e innovación, y captar profesionales expertos que ayuden al recambio generacional al que continuamente estamos sometidos, son objetivos irrenunciables para garantizar que el sistema sanitario de alta calidad que queremos perviva como una de las señas de identidad de nuestra Comunidad Autónoma. Para ello debemos generar mecanismos que permitan superar las barreras, no sólo geográficas, sino también administrativas y a veces culturales, para lo que necesitamos la colaboración de pacientes, personal sanitario, gestores, y en general de toda la Sociedad.

### María Luisa Real González

Consejera de Sanidad del Gobierno de Cantabria  
Presidenta del Patronato de IDIVAL






**El Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL)** es el encargado de promover y gestionar nuestra investigación biomédica. IDIVAL ha sido reconocido por el Instituto de Salud Carlos III como uno de los centros de referencia en España en investigación. Sus principales señas de identidad incluyen la búsqueda de la excelencia y la innovación, siempre encaminadas a mejorar la salud de nuestros ciudadanos.

El año 2016 ha sido fructífero para IDIVAL. Por destacar algunos de sus logros, en el año 2016 IDIVAL produjo casi 500 publicaciones indexadas, con un factor de impacto medio realmente elevado (3,89) y con 30 artículos publicados en revistas con un factor de impacto mayor de 10. La captación de recursos externos, con 80 proyectos de investigación competitivos y 175 ensayos clínicos abiertos, ha seguido aumentando. Este es un punto fundamental porque indica que somos competitivos y contribuye nuestra sostenibilidad, habiéndonos permitido, por ejemplo, aumentar el número de contratos post MIR y de ayudas a grupos de investigación. Un dato significativo fue el récord histórico en la concesión de proyectos de investigación competitivos del Instituto de Salud Carlos III en la convocatoria del año 2016. En un entorno cada vez más competitivo, sin embargo, hemos de ser conscientes que la sostenibilidad y la expansión de IDIVAL solo serán posibles si consolidamos un acceso reiterado a proyectos europeos. Ese debería ser uno de nuestros principales retos los años venideros.

Para terminar voy a comentar algunas de las iniciativas desarrolladas específicamente desde el IDIVAL durante el año 2016 y de las que estamos especialmente orgullosos. Hemos puesto en marcha la campaña COLABORA encaminada a la captación altruista y transparente de donaciones para la investigación, algo que claramente faltaba en nuestra CCAA. Las "Santander Biomedical Lectures" han sido un éxito en ponentes y asistentes y

estoy seguro habrán contribuido a generar vocaciones investigadoras en algunos de los numerosos jóvenes que las han disfrutado. Durante el año 2016 se consiguió finalizar la construcción de nueva web de la biblioteca Marquesa de Pelayo. Una herramienta extraordinaria y necesaria para nuestros investigadores y para volver a colocar a nuestra biblioteca en el lugar que le corresponde por historia. Por último, doy la bienvenida a los grupos de investigación que, tras superar una dura evaluación, se acaban de incorporar al IDIVAL y que todos deseáramos se consolidaran rápidamente. Como muestra de nuestra voluntad inclusiva, déjenme que destaque a los grupos de investigación en Enfermería y Atención Primaria. En una Comunidad Autónoma pequeña como la nuestra, solo remando todos juntos (hospitales, atención primaria, universidad e iniciativa privada) conseguiremos continuar progresando en la captación de recursos y la atracción de talento científico.

### Julio Pascual

Director-Gerente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Vocal del Patronato y Presidente de la Comisión Delegada del Patronato del IDIVAL





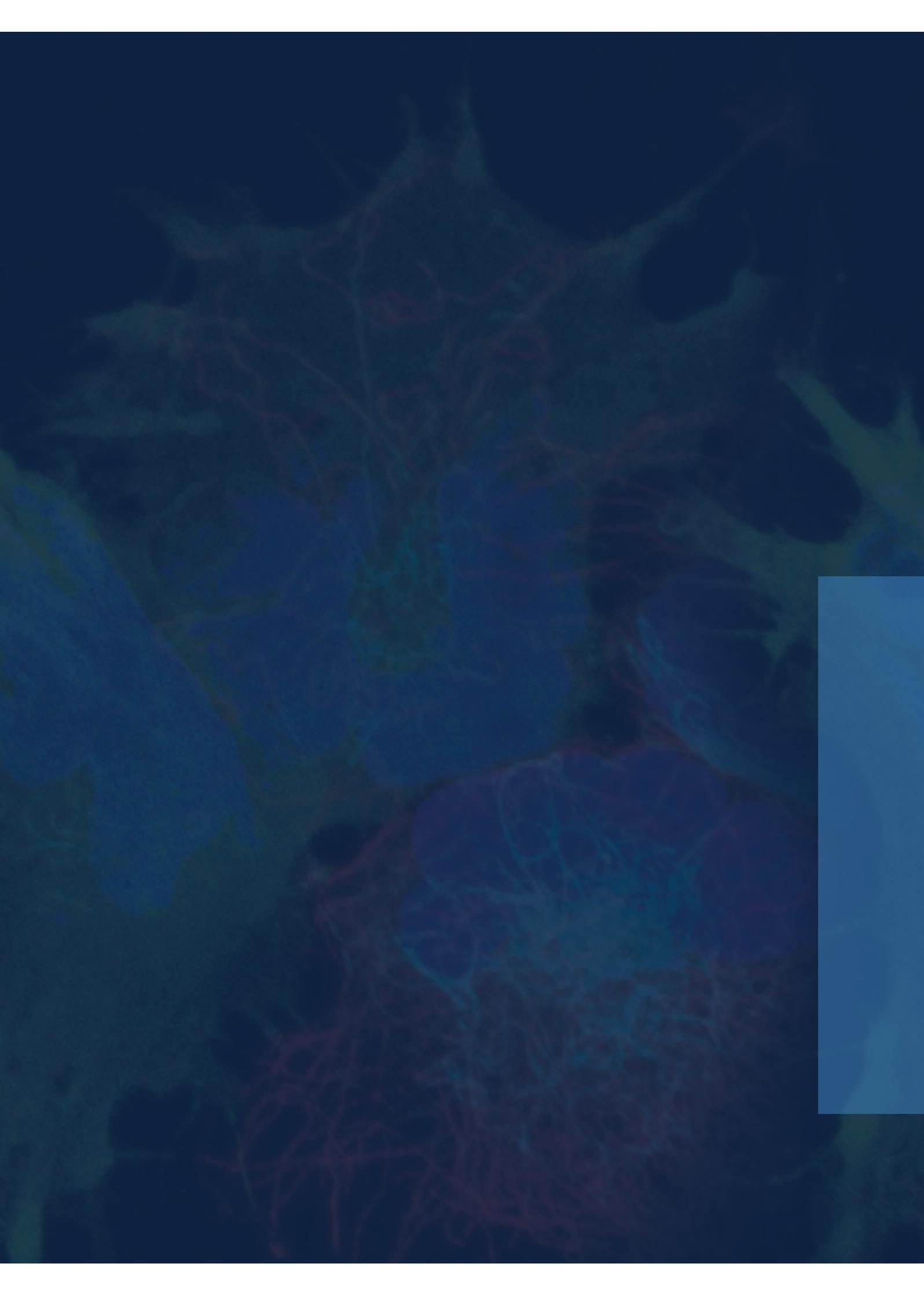
## Valdecilla

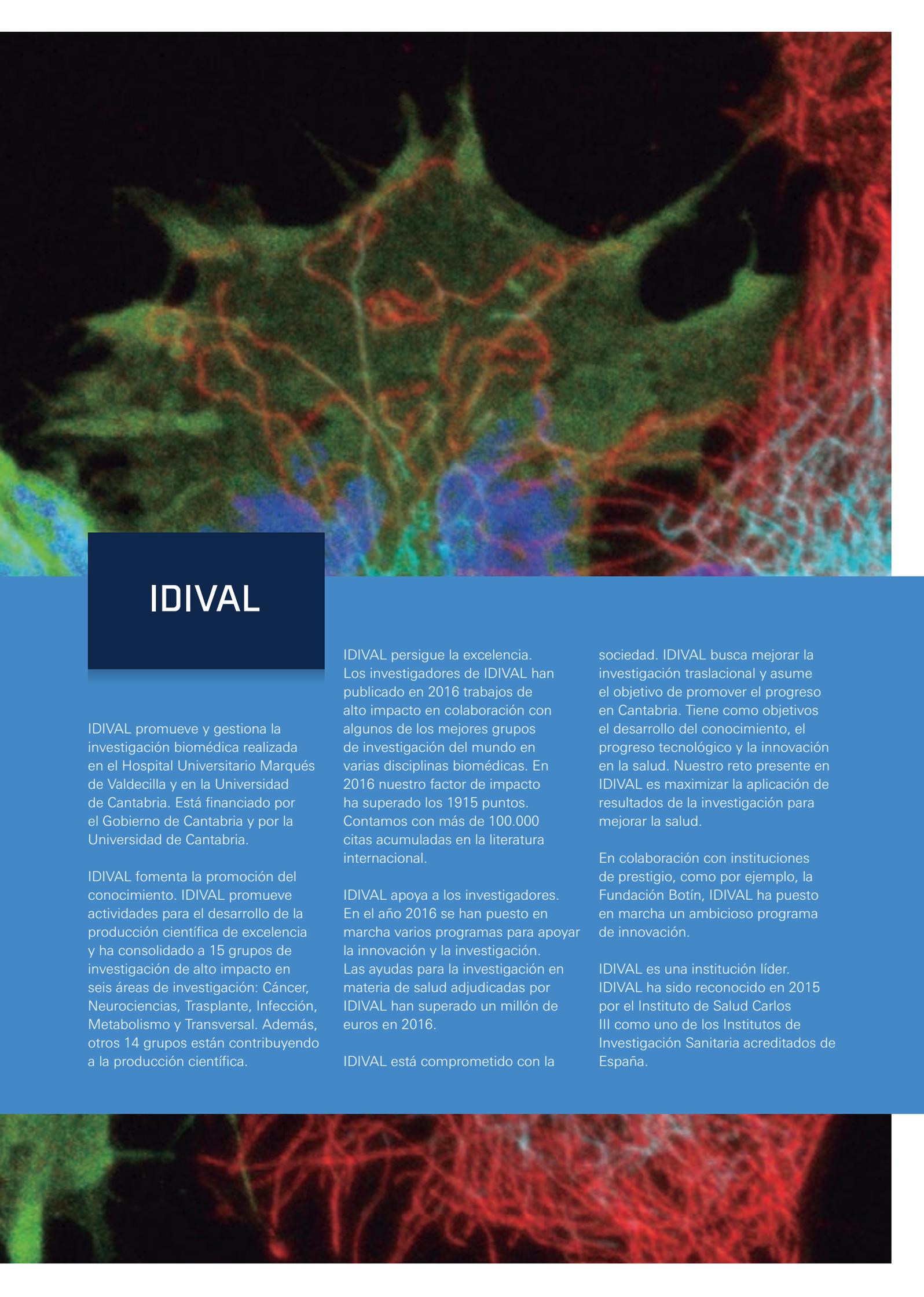
Valdecilla es la marca aglutinadora con la que Ramón Pelayo de la Torriente, Marqués de Valdecilla, tiñó las instituciones que hizo nacer con su Marquesado: el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, el Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Hospital Virtual Valdecilla y Fundación Marqués de Valdecilla, y que se mantiene hoy con aquel espíritu innovador, transfronterizo, y filantrópico con el que se creó. El espíritu innovador de la marca Valdecilla

se hace especialmente patente en IDIVAL, que nace con el objetivo de impulsar la I+D+I en el ámbito de las ciencias biomédicas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con la contribución de la Universidad de Cantabria, para situarla a un nivel de excelencia nacional e internacional.

IDIVAL nace a finales del año 2013 por acuerdo del Gobierno de Cantabria y de la Universidad de Cantabria, como entidad heredera del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla IFIMAV. Había sido constituido en el año 2002 como unidad de gestión de investigación dentro de la Fundación Marqués de Valdecilla

y creció siguiendo el modelo de institutos de investigación sanitaria y en línea con lo expresado en el Real Decreto 339/2004, de 27 de febrero. La constitución de IDIVAL implica, de esta manera, un respaldo decidido de sus entidades fundadoras, Universidad de Cantabria y Gobierno de Cantabria a la investigación sanitaria en el entorno Valdecilla. Tomando el testigo de IFIMAV, IDIVAL se pone en marcha en el año 2014 para integrar armónicamente la investigación básica, clínica y de salud pública, potenciando la investigación traslacional y promoviendo una mejor transferencia de los avances científicos obtenidos en el abordaje de los problemas de salud más prevalentes.





# IDIVAL

IDIVAL promueve y gestiona la investigación biomédica realizada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y en la Universidad de Cantabria. Está financiado por el Gobierno de Cantabria y por la Universidad de Cantabria.

IDIVAL fomenta la promoción del conocimiento. IDIVAL promueve actividades para el desarrollo de la producción científica de excelencia y ha consolidado a 15 grupos de investigación de alto impacto en seis áreas de investigación: Cáncer, Neurociencias, Trasplante, Infección, Metabolismo y Transversal. Además, otros 14 grupos están contribuyendo a la producción científica.

IDIVAL persigue la excelencia. Los investigadores de IDIVAL han publicado en 2016 trabajos de alto impacto en colaboración con algunos de los mejores grupos de investigación del mundo en varias disciplinas biomédicas. En 2016 nuestro factor de impacto ha superado los 1915 puntos. Contamos con más de 100.000 citas acumuladas en la literatura internacional.

IDIVAL apoya a los investigadores. En el año 2016 se han puesto en marcha varios programas para apoyar la innovación y la investigación. Las ayudas para la investigación en materia de salud adjudicadas por IDIVAL han superado un millón de euros en 2016.

IDIVAL está comprometido con la

sociedad. IDIVAL busca mejorar la investigación traslacional y asume el objetivo de promover el progreso en Cantabria. Tiene como objetivos el desarrollo del conocimiento, el progreso tecnológico y la innovación en la salud. Nuestro reto presente en IDIVAL es maximizar la aplicación de resultados de la investigación para mejorar la salud.

En colaboración con instituciones de prestigio, como por ejemplo, la Fundación Botín, IDIVAL ha puesto en marcha un ambicioso programa de innovación.

IDIVAL es una institución líder. IDIVAL ha sido reconocido en 2015 por el Instituto de Salud Carlos III como uno de los Institutos de Investigación Sanitaria acreditados de España.



# Estructura Organizativa

## Órganos de Gobierno y Asesoramiento

IDIVAL cuenta para su gobierno, de acuerdo con sus estatutos publicados en el Boletín Oficial de Cantabria

(BOC número 7, de 13 de Enero de 2014) con un Patronato, una Comisión Delegada, un Director de Gestión, un Director Científico y con los siguientes órganos consultivos propios: Consejo Científico Interno y Consejo Científico Externo, nombrados por su Patronato.

Además cuenta con el asesoramiento del Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria y del Comité de Bioética de la Universidad de Cantabria para cumplimiento con los requerimientos normativos de investigación.



■ Nivel de gobierno ■ Nivel operativo ■ Nivel consultivo

## Patronato de IDIVAL

De acuerdo con los estatutos de IDIVAL publicados en el Boletín Oficial de Cantabria de 13 de Enero de 2014, el Patronato es el máximo órgano de gobierno de IDIVAL y cuenta con el mayor nivel de representación. Entre sus funciones se encuentran la aprobación del presupuesto, plan de actuación y memoria anual del Instituto así como el nombramiento de los directores y de los miembros de los órganos asesores. En 2016 la composición del Patronato ha sido la siguiente.



### Presidenta:

#### D<sup>a</sup>. María Luisa Real González.

Consejera de Sanidad y Servicios Sociales del Gobierno de Cantabria.

### Vicepresidente:

#### D. Ángel Pazos Carro.

Rector de la Universidad de Cantabria.

### Vocales:

#### D. Javier León Serrano.

Vicerrector de Investigación y Transferencia del Conocimiento. Universidad de Cantabria.

#### D<sup>a</sup>. María de la Cruz Reguera Andrés.

Secretaria General. Consejería de Sanidad.

#### D. María Antonia Mora González.

Directora General de Ordenación y Atención Sanitaria. Consejería de Sanidad.

#### D. Julián Pérez Gil.

Gerente del Servicio Cántabro de Salud.

#### D. Julio Pascual Gómez.

Director Gerente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### D. Piero Crespo Baraja.

Profesor del CSIC. Director del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria.

#### D. Manuel Gómez Fleitas.

Coordinador de Innovación. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático del Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad de Cantabria.

#### D. Pedro José Prada Gómez.

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

#### D. José Antonio Riancho Moral.

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

#### D. Javier Crespo García.

Jefe del Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor del Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad de Cantabria.

#### D. Luis Martínez Martínez.

Jefe del Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria.

#### D. José Antonio Amado Señarís.

Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología. Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

### Secretario no patrono:

#### D. Joaquín Cayón de las Cuevas.

Jefe del Servicio de Asesoramiento Jurídico de la Consejería de Sanidad

El Patronato de IDIVAL se ha reunido en el año 2016 en dos ocasiones. En estas reuniones, ha aprobado las cuentas auditadas y la memoria del año 2015, y el plan de actuación y presupuesto del año 2017 y el nuevo Plan Estratégico 2017-2021, así como la incorporación de nuevos miembros al Consejo Científico Interno.

## Comisión delegada

### Presidente:

#### **D. Julio Pascual Gómez.**

Presidente por estatutos como Director Gerente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### Vocales:

#### **D. Javier León Serrano.**

Vicerrector de Investigación y Transferencia del Conocimiento. Universidad de Cantabria. Representante de la Universidad de Cantabria.

#### **D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> de la Cruz Reguera Andrés.**

Secretaria General. Consejería de Sanidad.

#### **D. María Antonia Mora González.**

Directora General de Ordenación y Atención Sanitaria. Consejería de Sanidad.

#### **D. José Antonio Riancho Moral.**

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Representante de la Universidad de Cantabria. Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

#### **D. Luis Martínez Martínez.**

Jefe del Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria. Representante de la Administración Sanitaria.



## Dirección

El equipo directivo de IDIVAL está compuesto por un Director científico y un Director de gestión nombrados por el Patronato.

### **Director Científico:**

El Director Científico actúa como máximo representante y portavoz de la Fundación, en materia científica, dirige, planifica y lidera la política científica de la Fundación, elabora el plan científico del Instituto y coordina su desarrollo. El director científico de IDIVAL en el año 2016 ha sido Miguel Angel Piris. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital

Universitario Marqués de Valdecilla (cesa como director científico en Febrero de 2017).

### **Director de Gestión:**

El Director de Gestión actúa como representante y portavoz de la Fundación ante otras instituciones en relación con las actividades materiales de gestión y Gestiona la organización interna del Instituto y su infraestructura de investigación. El director de Gestión de IDIVAL en el año 2016 ha sido Galo Peralta Fernández.



## Consejo Científico Externo

El Consejo Científico Externo contribuye como ente asesor científico a la consecución de la excelencia científica que persigue IDIVAL. El Consejo Científico Externo emite dictámenes a petición del Patronato o de la Dirección de IDIVAL y asesora en la evaluación de la actividad del Instituto.

Sus miembros fueron nombrados por el Patronato de IDIVAL en reunión de 25 de Febrero de 2014, a propuesta de la Dirección de IDIVAL. Su composición es la siguiente:

### Presidente:

**Ángel Carracedo Álvarez.**  
Catedrático de Medicina Legal.  
Universidad de Santiago de Compostela.

### Vocales:

**Ana María Zubiaga Elordieta.**  
Catedrática de Genética de la Universidad del País Vasco, Facultad de Ciencia y Tecnología. Responsable del Servicio de Genómica de la UPV/EHU.

**Francesc Graus Ribas.**  
Jefe del Servicio de Neurología.  
Hospital Clínic de Barcelona.  
Universidad de Barcelona. IDIBAPS.

**Francisco Mora Teruel.**  
Catedrático de Fisiología Humana en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Catedrático Adscrito de Fisiología Molecular y Biofísica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa.

**Jordi Vila Estapé.**  
Jefe de Servicio de Bacteriología.  
Hospital Clínic de Barcelona.  
Catedrático de Microbiología.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
CRESIB.

### Miguel López-Botet Arbona.

Catedrático de Inmunología,  
Universidad Pompeu Fabra.

### Josep M. Grinyó.

Senior Clinic. Hospital Universitario de Bellvitge. Universidad de Barcelona.

### Juan Bernal Carrasco.

Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Director del Departamento de Fisiopatología Endocrina y del Sistema Nervioso. Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols.

### Miguel Delgado Rodríguez.

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén.

### Rafael Cantón Moreno.

Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal. Profesor Asociado del Departamento de Microbiología, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

### Xosé Ramón Bustelo.

Director de la Unidad de Genómica y Proteómica. Centro de Investigación del Cáncer. CSIC- Universidad de Salamanca.

### José Carlos Flórez.

Chief, Diabetes Unit. Investigator, Center for Genomic Medicine; Massachusetts General Hospital. Associate Professor; Harvard Medical School. Institute Member; Broad Institute.

## Consejo Científico Interno

EL Consejo Científico Interno está presidido por el Director Científico de IDIVAL y está integrado por investigadores nombrados por el Patronato. El Consejo Científico Interno de IDIVAL ha sido nombrado, a propuesta del Director Científico, por el Patronato en reunión de 25 de Febrero de 2014.

Su composición en 2016 ha sido la siguiente:



### Presidente:

#### Miguel Ángel Piris.

Director Científico del IDIVAL. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (cesa en Febrero de 2017).

### Vocales:

#### Marcos López Hoyos.

Coordinador del Área de Trasplante de Órganos y Tejidos y Nuevas Terapias. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### Benedicto Crespo Facorro.

Coordinador del Área de Neurociencias. Jefe de Sección. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

#### Fernando Rivera Herrero.

Coordinador del Área de Cáncer. Jefe del Servicio de Oncología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

#### Javier Llorca Díaz.

Coordinador del Área Transversal. Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cantabria.

#### María Carmen Fariñas Álvarez.

Coordinador del Área de Enfermedades Infecciosas y Sistema Inmune. Jefe del Servicio de Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Profesor del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

#### José Antonio Riancho Moral.

Coordinador del Área de Metabolismo, Enfermedades del Envejecimiento y Hábitos de Vida. Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

#### Miguel Ángel Lafarga Coscojuela.

Representante de la Universidad de Cantabria. Catedrático de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria.

#### María Amor Hurlé González.

Representante de la Universidad de Cantabria. Catedrática de Farmacología. Universidad de Cantabria.

#### Javier Crespo García.

Jefe del Servicio de Digestivo. Profesor del Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria.

El Consejo Científico Interno de IDIVAL se ha reunido en 2016 en 10 ocasiones, y entre otros aspectos ha realizado el seguimiento del Plan Estratégico 2011-2016, ha participado en el diseño del nuevo Plan Estratégico 2017-2021, revisado el programa de ayudas de IDIVAL, la memoria anual y los proyectos presentados a la Convocatoria de la Acción Estratégica en Salud.

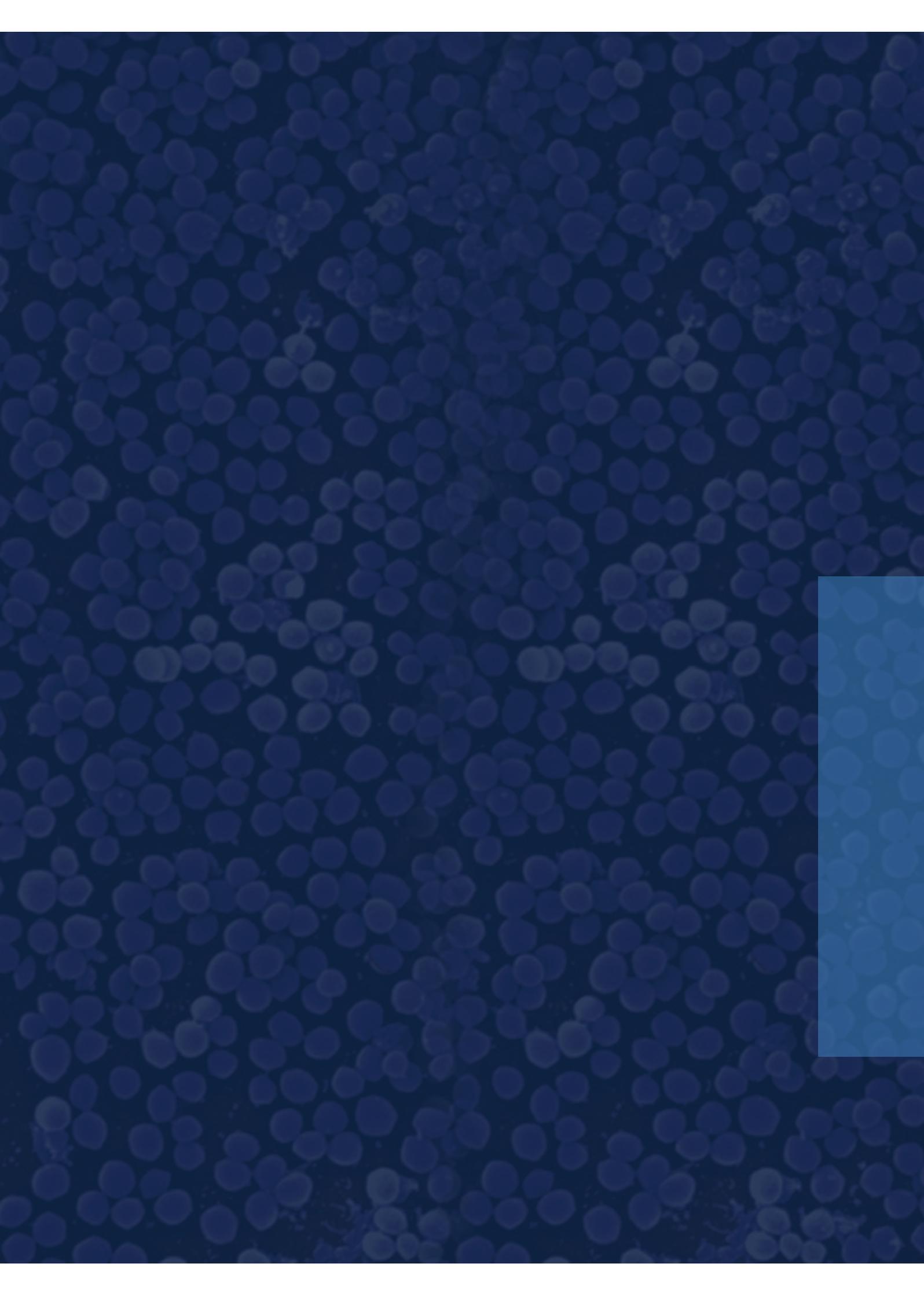
El Patronato de IDIVAL ha aprobado la incorporación al Consejo Científico Interno de IDIVAL de dos miembros nuevos, los doctores Javier Crespo García, Fernando Rivera Herrero y el nombramiento de los nuevos Coordinadores de las Áreas de Trasplante e Infección e Inmunidad.



IFIMAV

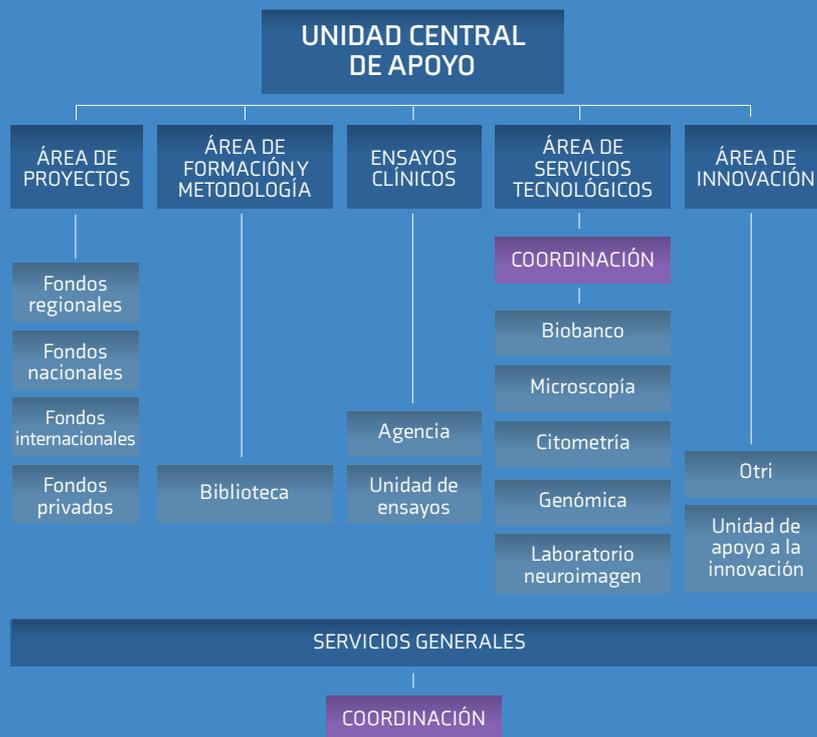
Valdecilla Instituto de Investigación Valdecilla **IDIVAL**





# Apoyo a los investigadores

Valdecilla, y en amplio sentido todo el entorno biosanitario de Cantabria, cuenta para desarrollar su labor con los elementos de apoyo que aglutina la Unidad Central de Apoyo a la Investigación. Esta Unidad se organiza en seis áreas: Área de Proyectos, Área de Formación y Apoyo Metodológico, Área de Ensayos Clínicos, Área de Soporte Tecnológico, Área de Innovación y Área de Servicios Generales.



## Edificio IDIVAL

IDIVAL cuenta con instalaciones propias, situadas en el entorno físico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El edificio IDIVAL cuenta con un total de 3000 m2. En este edificio se ubican la mayor parte de los servicios de la Unidad Central de Apoyo a la Investigación, además de espacios de laboratorios para los grupos IDIVAL y salas de reuniones.



## Área de Servicios Generales

El Área de Servicios Generales de IDIVAL aglutina el conjunto de recursos necesarios para la gestión y soporte transversal al resto de las áreas de IDIVAL.

### Coordinador

**Julio Muela Carriles.** (IDIVAL)

### Técnicos:

#### Contabilidad:

**Javier Arce Saiz.** (IDIVAL)

#### RRHH:

**Aroa Sanz Carreira.** (IDIVAL)

### Personal Administrativo:

#### Facturación:

**Laura del Río Celis.** (IDIVAL)

#### RRHH:

**María José San Emeterio.** (IDIVAL)

#### Registro:

**Elena Calvo Llano.** (IDIVAL)

## Área de Proyectos

El Área de Proyectos de IDIVAL aglutina el conjunto de recursos necesarios para la gestión de ayudas promovidas por el propio IDIVAL así como para la solicitud, ejecución y justificación de los fondos, tanto públicos como privados, que los grupos de investigación de IDIVAL tienen a su disposición.

### Técnicos

**Beatriz García González.** (IDIVAL)

**Raquel Leal García.** (IDIVAL)

**Charo González Cabria.** (IDIVAL)

**Lorena Agüero Cobo.** (IDIVAL)

## Área de Innovación

IDIVAL cuenta con un Área de Innovación, que forma parte de la Plataforma ITEMAS del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Incluye igualmente una Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI), que es nodo de la RED OTRI, y una Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Esta área tiene como misión promover, potenciar y difundir a la

sociedad los resultados de investigación, favoreciendo la interrelación de los investigadores con el entorno empresarial y social, la gestión de sus patentes y la creación de empresas.

El Área lleva a cabo actuaciones para el fomento de la cultura innovadora, búsqueda y evaluación de soluciones tecnológicas, elaboración y redacción de proyectos de I+D, búsqueda de financiación, así como todas las actividades necesarias para conseguir que los resultados de I+D provenientes de los grupos de investigación de IDIVAL y en general de los investigadores del Servicio Cántabro de Salud, lleguen a la sociedad mediante la colaboración público-privada.

### Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación

**Patricia Zorrilla de la Fuente.** (IDIVAL)

### Unidad de Innovación

**Laura Herrero Urigüen.** (IDIVAL)

**Paloma Glez Álvarez.** (IDIVAL)

**Ana Temperán Galbán.** (IDIVAL)

Evaluación de tecnologías sanitarias (Evaltec)

**Marina Cano Iglesias.** (IDIVAL)



## Área de Formación y Apoyo Metodológico

IDIVAL, en su objetivo de potenciar y facilitar la formación científica asociada a la investigación, da soporte bibliográfico a los investigadores y promueve, coordina y realiza a lo largo del año actividades formativas en este ámbito.

del IDIVAL y da soporte a todo el Sistema Sanitario Público de Cantabria. Su sede física, compuesta por Salón Noble, sala de formación, sala de reprografía, sala de ordenadores, sala de estudio, hemeroteca, videoteca, depósito de material de relogo, depósito de fondo antiguo, dos almacenes y área de administración y dirección, se encuentra en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. La sede electrónica, denominada Biblioteca Virtual Marquesa de Pelayo, ofrece todos sus servicios (préstamo interbibliotecario, referencia, etc.) y recursos electrónicos (organizados según la Pirámide de Haynes) a través de la página web del IDIVAL y acceso directo al catálogo en la dirección: [s-hmv.c17.es](http://s-hmv.c17.es)

La Biblioteca fue inaugurada el año 1929, lo que la convierte en la segunda por antigüedad y primera plenamente moderna de España, con vocación de convertirse en Biblioteca Nacional de Medicina a iniciativa del Dr. D. Wenceslao López Albo, primer Director Gerente de la Casa de Salud Valdecilla, bajo patrocinio de Dña. María Luisa Gómez de Pelayo, Marquesa de Pelayo, sobrina de D. Ramón Pelayo de la Torriente, Marqués de Valdecilla. Desde entonces hasta hoy es considerada una de las principales bibliotecas especializadas de nuestro país.

En el año 2016 la biblioteca ha puesto en marcha una nueva plataforma de acceso a sus recursos electrónicos, integrada en la web de IDIVAL, que ha mejorado ostensiblemente su accesibilidad.

### Bibliotecario:

**Mario Corral García.** (IDIVAL)

### Administrativos:

**Rafael Lavín Fuentes.** (HUMV)  
**M<sup>a</sup> del Carmen Fuente San Bartolomé.** (HUMV)

## Biblioteca “Marquesa de Pelayo”

La Biblioteca Marquesa de Pelayo es un centro activo de recursos de información biomédica que tiene como misión contribuir a elevar el grado de innovación y de excelencia en tres áreas fundamentales del Sistema Sanitario Público de Cantabria: la asistencia clínica, la docencia y la investigación, haciendo para ello un uso intensivo de las nuevas tecnologías de la información y de la comunicación.

La Biblioteca depende orgánicamente



## Área de Ensayos Clínicos

El Área de Ensayos Clínicos cuenta con una Agencia de Ensayos y una Unidad de Ensayos Clínicos. La

Agencia da soporte en los aspectos de gestión de ensayos y la Unidad en la ejecución de éstos y ambas participan en la asesoría, diseño, evaluación, gestión, puesta en marcha y desarrollo de ensayos clínicos, incluido el apoyo técnico al Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.

El Área de Ensayos Clínicos forma parte de Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos

Clínicos (SCREN -Spanish Clinical Research Network-) del Instituto de Salud Carlos III.

En el año 2016 Cantabria ha puesto en marcha un nuevo modelo de contrato de ensayos clínicos alineado con la normativa Nacional, y en aras de una mayor transparencia, que ha implicado mejoras sustanciales en la gestión de los ensayos clínicos dentro de IDIVAL.

### Agencia de Ensayos Clínicos



La agencia pone a disposición de los investigadores su organización y sus recursos para promover la realización de ensayos clínicos con garantías, que preserven la calidad del estudio, la seguridad de los pacientes y la fiabilidad de los datos obtenidos. Asimismo da soporte al Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria.

#### Técnico:

**María Rodríguez Rodríguez.**  
(IDIVAL)

#### Administrativos:

**Blanca del Pozo Fernández.**  
(IDIVAL)  
**Lorena Martín Guerra.** (IDIVAL)

### Unidad de Ensayos Clínicos



La Unidad de Ensayos Clínicos IDIVAL, dependiente del Servicio de Farmacología Clínica, ubicada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, cuenta con un espacio de 250 m2, y está dotada para atender simultáneamente a nueve pacientes. Se puso en marcha en el año 2013 financiada parcialmente con fondos del programa I+D de Farmaindustria. Da soporte para el desarrollo de ensayos clínicos de alta complejidad en el entorno Valdecilla.

#### Equipo:

**M<sup>a</sup> Blanca Sánchez Santiago.**  
(Servicio Farmacología Clínica, HUMV)

**M<sup>a</sup> Ángeles de Cos.**  
(Servicio Farmacología Clínica, HUMV)

**Javier Adín Ibarra.**  
(Servicio Farmacología Clínica, HUMV)

**Nuria Sánchez Avelló.** (HUMV)

**Amaya Riaño Laguillo.**  
(IDIVAL)

## Área de Servicios de Apoyo Tecnológico

El Área de Servicios de Apoyo Tecnológico consta de siete unidades: Biobanco, Unidad de Microscopía Láser, Microscopía Electrónica, Unidad de Citometría de Flujo y Separación Celular, Unidad de Genómica y Unidad de Neuroimagen.

### La Coordinadora

**M<sup>a</sup> José Marín Vidalled.**  
(IDIVAL).

## Biobanco Valdecilla



El Biobanco VALDECILLA es un biobanco hospitalario que gestiona muestras biológicas humanas con el propósito de dar soporte a la investigación biomédica mediante la captación, almacenamiento y cesión de muestras y datos clínicos asociados, todo ello en las más estrictas condiciones de calidad y confidencialidad.

Está organizado funcionalmente en tres Nodos: el Nodo de ADN y Fluidos, ubicado en la planta 0 del edificio IDIVAL y los Nodos de Muestras Sólidas, y de Tejidos Neurológicos ubicados en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Marqués de Valdecilla. El biobanco cuenta con un amplio catálogo de colecciones de muestras de diversas patologías de alto interés científico y prestan, además, una variedad de servicios derivados del uso de sus equipos, ofreciendo un apoyo integral a los investigadores cuyos proyectos implican el uso de muestras biológicas humanas.

El Biobanco Valdecilla constituye una de las unidades que forman parte de la Plataforma de Biobancos Hospitalarios del Instituto de Salud Carlos III que cuenta con 4 programas: promoción de colecciones estratégicas, promoción de servicios en red, I+D+i en biobancos y Aspectos éticos, legales y sociales.

En diciembre de 2015 el biobanco renovó la autorización de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria para funcionar como biobanco. Dicha autorización implica el cumplimiento de los requisitos establecidos en el Real Decreto 1716/2011 de 18 de noviembre, y su incorporación al Registro Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III.

En noviembre de 2015, el Biobanco Valdecilla ha conseguido la certificación en gestión de calidad ISO9001:2015, renovada en 2016.

### Director Científico:

**Pascual Sánchez Juan.**  
(Servicio Neurología del HUMV)

### NODO DE ADN Y FLUIDOS

#### Coordinadora:

**M<sup>a</sup> José Marín Vidalled.**  
(IDIVAL)

### Técnicos del Nodo de ADN y Fluidos:

**Inés Santiuste Torcida.** (IDIVAL)  
**David Ramos Melendro.** (IDIVAL)

### NODO DE MUESTRAS SÓLIDAS

#### Coordinador:

**Santiago Montes Moreno.**  
(Servicio Anatomía Patológica, HUMV)

### Técnicos del Nodo de Muestras Sólidas:

**José Bernardo Revert Arce.**  
(IDIVAL)

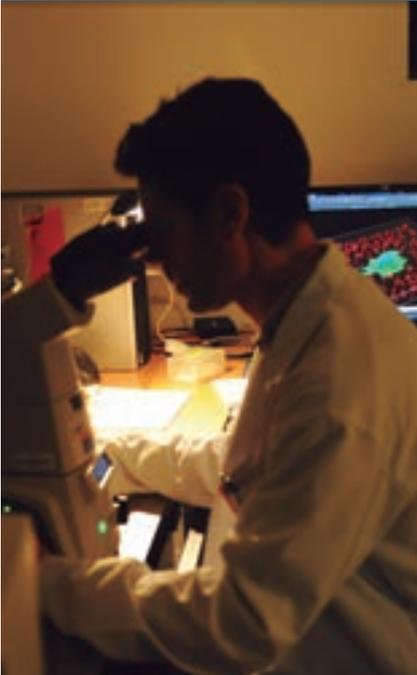
### NODO DE TEJIDOS NEUROLÓGICOS

#### Coordinador:

**Nuria Terán Villagrà.**  
(Servicio de Anatomía Patológica del HUMV)



## Unidad de Microscopía Láser



La Unidad de Microscopía Láser de IDIVAL ofrece un servicio de microscopía de alta gama a grupos de investigación propios y externos con el objetivo fundamental de que estos obtengan un pleno rendimiento en sus estudios de fluorescencia en el menor tiempo posible. Para ello cuenta con equipamiento de última generación formado por dos sistemas de imágenes, un microscopio láser confocal (LSM) espectral y TIRF combinado Nikon A1R completamente automatizado, que permite capturar imágenes confocales de gran calidad de células y eventos moleculares a alta velocidad y sensibilidad, y un equipo de célula viva con

microscopio NIKON Ti motorizado y equipado con un módulo de epifluorescencia, sistemas de incubación y de micro-inyección y un sistema óptico que permiten el seguimiento de procesos rápidos en células vivas.

### Coordinador Científico:

**Mónica López Fanarraga.**  
(UC)

### Técnico Superior:

**Fidel Madrazo Toca.**  
(IDIVAL)

## Unidad de Microscopía Electrónica



La Unidad de Microscopía Electrónica comenzó su actividad a principios de 2012. Cuenta con un microscopio de transmisión marca JEOL, Modelo JEM-1011 equipado con una cámara digital Gatan, mod. SC1000 Orius de alta resolución que proporciona excelente calidad de imágenes. Este microscopio permite el análisis de secciones ultrafinas de células y tejidos, así como la observación de preparaciones de microorganismos y complejos macromoleculares contrastados con tinción negativa.

Ambas unidades de microscopía láser y de microscopía electrónica organizan anualmente un curso

de microscopía y preparación de muestras destinado a investigadores y personal de apoyo.

### Coordinador Científico:

**Miguel Lafarga Coscojuela.**  
(UC)

### Técnico Superior:

**Fidel Madrazo Toca.**  
(IDIVAL)

## Unidad de Citometría y Separación Celular



La Unidad de Citometría de Flujo y Separación Celular fue creada en 2005 como unidad de apoyo a la investigación y se ubica en el edificio IDIVAL dentro de laboratorio del grupo de Investigación de Transplante y Autoinmunidad. El objetivo de esta unidad es proporcionar apoyo técnico y metodológico en lo que se refiere al uso de la citometría de flujo y la separación celular, ofreciendo este servicio

tanto a investigadores del centro como a cualquier grupo externo que lo requiera. Cuenta con un citómetro/ sorter FACSaria II upgraded (BD Biosciences, un citómetro CytoFLEX (Beckman Coulter) y un separador magnético AutoMACS Pro Separator (Miltenyi Biotec) que permiten la separación de poblaciones celulares en esterilidad.

Esta Unidad organiza anualmente un curso de citometría de flujo en colaboración con la Unidad de citometría de Inbiomed destinado tanto a investigadores como a personal sanitario.

### Coordinador Científico:

**Marcos López Hoyos.**

(Servicio de Inmunología, HUMV)

### Coordinadores técnicos:

**David San Segundo Arribas.**

(Servicio Inmunología HUMV)

### Técnicos de laboratorio:

**David Merino Fernández.**

(IDIVAL)

## Unidad de Genómica



La Unidad de Genómica depende de la Unidad de Genética Molecular del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, ubicada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Funciona como tal desde el año 2002 realizando estudios genéticos, prestando servicios fundamentalmente de secuenciación.

### Coordinador científico:

**José Luis Fernández Luna.**

(Unidad de Genética Molecular HUMV)

### Técnicos:

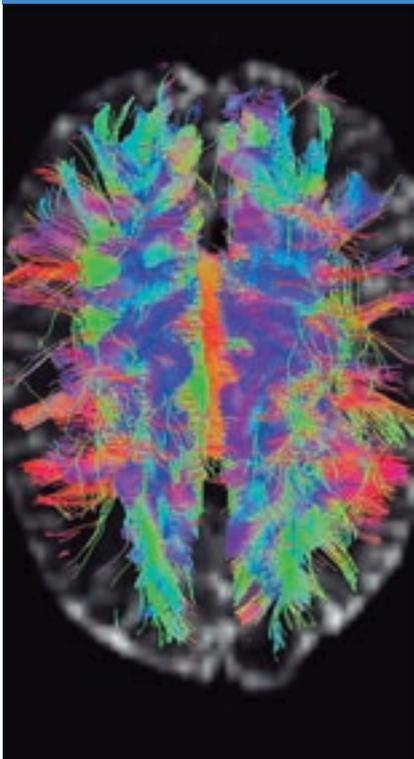
**Ana Fontalba Romero.**

(HUMV)

**Olga Gutiérrez Saiz.**

(IDIVAL)

## Unidad de Neuroimagen



Este laboratorio ha implementado y desarrollado una amplia gama de técnicas de análisis cuantitativo de imágenes del cerebro humano obtenidas por resonancia magnética (RM) que se ponen ahora al servicio de investigadores IDIVAL y grupos externos con el objeto de proporcionar apoyo técnico y metodológico en el diseño y ejecución de estudios científicos. Desde el año 2015 se ubica en el edificio IDIVAL.

Las técnicas de análisis empleadas permiten obtener datos cuantitativos de variables cerebrales de interés (volumen de estructuras o áreas cerebrales, grosor cortical, patrón de girificación, estructura de sustancia blanca, patrón de actividad, etc.) importantes para el avance en el

conocimiento in vivo del cerebro, y por lo tanto, de las posibles alteraciones presentes en las enfermedades mentales graves, constituyendo una herramienta fundamental en la investigación del cerebro.

### Coordinador científico:

**Benedicto Crespo Facorro.**  
(Servicio de Psiquiatría, HUMV)

### Técnicos:

**Diana Tordesillas Gutiérrez.**  
(IDIVAL)  
**Roberto Roiz Santibáñez.**  
(CIBERSAM)  
**Víctor Ortiz de la Foz.**  
(IDIVAL)

## Unidades aportadas por la Universidad de Cantabria



IDIVAL cuenta con una serie de instalaciones que la Universidad de Cantabria pone a disposición de sus investigadores, como son los servicios de caracterización de materiales, de cromatografía, de estabulación y experimentación animal.

**Servicios de Estabulación y Experimentación animal.**  
(SEEA)

**Servicio de caracterización de materiales.** (SERCAMAT)

**Servicio de microscopía óptica de transmisión.** (SERMET)

**Servicio de supercomputación Laboratorio de hidrobiología.**  
(I. Hidráulica)

**Servicio de cromatografía.**

**Microscopía Avanzada.** (IBBTEC)

**Servicio de secuenciación masiva.** (IBBTEC)

## Ayudas IDIVAL para la investigación

IDIVAL cuenta con una línea de ayudas de fomento de la investigación centrada en la promoción del talento. Uno de estos programas tienen un claro carácter formativo y la descripción de la actividad referida a él se despliega en el capítulo de formación de esta memoria. En el año 2016 IDIVAL ha convocado y resuelto las siguientes ayudas:

- > **Ayudas Inn-Val.** Convocatoria de proyectos de Innovación.
- > **Ayudas Next-Val.** Convocatoria de proyectos para investigadores jóvenes.
- > **Ayudas Ges-Val.** Convocatoria para una beca de formación en gestión de investigación.
- > **Ayudas Int-Val.** Convocatoria de intensificación.
- > **Ayudas Ment-Val.** Programa de mentorización para residentes.
- > **Ayudas por producción** (programa support).
- > **Becas de verano.**
- > **Contratos predoctorales.**
- > **Programa Innplant.** Programa de implantación de investigadores clínicos Jefes de Servicio en el

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

- > **Programa de contratos Post-MIR** Wenceslao López Albo (descrito en el apartado de formación de la memoria).
- > **Personal complementario** a proyectos del Plan Nacional.
- > Convocatoria nacional de proyectos de investigación "Enfermería Valdecilla".
- > Beca de formación en cirugía de raquis para médicos especialistas en traumatología y ortopedia y en neurocirugía

El importe total de ayudas IDIVAL concedidas en 2016 ha sido el siguiente:

Ayuda IDIVAL	Importe concedido
Ayudas Inn-Val	105.000 (7 proyectos)
Ayudas Next-Val	100.000 (9 proyectos)
Ayudas Ges-Val	57.960 (1 beca de duración 3 años)
Ayudas Int-Val	60.000 (2 intensificaciones de 6 meses)
Ayudas Ment-Val	8.000 (1 proyecto)
Ayudas por producción	401.546 (una ayuda por grupo, 30 grupos)
Becas de Verano	2.800 (4 becas de 2 meses)
Contratos predoctorales	329.600 (4 contratos de 4 años)
Programa de contratos Post-MIR Valdecilla	262.962 (3 contratos de 2 años)
Personal complementario a proyectos del Plan Nacional	46.875 (cofinanciación de 5 contratos)
Convocatoria nacional de proyectos de investigación "Enfermería valdecilla"	7.000 (2 proyectos)
Beca de formación en cirugía de raquis para médicos especialistas en traumatología y ortopedia y en neurocirugía	19.089 (1 beca)
<b>Total concedido</b>	<b>1.400.832 €</b>

## Ayudas INN-VAL



En 2015 IDIVAL puso en marcha el programa de ayudas Inn-Val en colaboración con la Fundación Botín - que ha actuado como cofinanciador –dirigido al desarrollo de proyectos de innovación tecnológica y asistencial– que trata de potenciar la transferencia del conocimiento a la sociedad y al mercado, e integrar a agentes del entorno en el entorno Valdecilla. En 2016 ha resuelto la convocatoria publicado en el año 2015 y lanzado la segunda convocatoria que se resolverá en 2017. Los proyectos concedidos en 2016 han sido los siguientes:

**Investigador principal:**

**Olga María Conde Portilla.**

**Proyecto:** Diagnóstico de cuerdas tendinosas de la válvula mitral humana mediante análisis multi-enfoque: óptico, mecánico, micro-estructural y anatómico (DICUTEN).

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**Benedicto Crespo Facorro.**

**Proyecto:** Solución tecnológica para la prevención de recaídas y la rehabilitación en esquizofrenia.

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**Manuel Delgado Alvarado.**

**Proyecto:** Dispositivo de realidad aumentada en combinación con feedback mecánico subsensorial en el tratamiento de los bloqueos de la marcha en la enfermedad de Parkinson.

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**Marcos Gómez Ruiz.**

**Proyecto:** Desarrollo de un hardware y un software aplicable a la navegación estereotáxica de los órganos de la pelvis.

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**César González-Blanch Bosch.**

**Proyecto:** Coste-efectividad del tratamiento psicológico grupal transdiagnóstico para trastornos mentales comunes en un Centro de Salud (PsicAPCantabria): un ensayo clínico controlado aleatorizado.

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**Javier Riancho Zarrabeitia.**

**Proyecto:** Nuevos agonistas del RXR como tratamiento de la ELA.

**Importe concedido:** 15.000€

**Investigador principal:**

**Juan Carlos Villegas Sordo.**

**Proyecto:** Diseño de nanodispensadores BIO-sintéticos como transportadores de terapias al citoplasma de motoneuronas.

**Importe concedido:** 15.000€

## Ayudas NEXT-VAL

IDIVAL ha lanzado en 2016 la segunda convocatoria del programa de ayudas NEXT-VAL (NEXT generation VALdecilla) para el desarrollo de proyectos de investigación de 1 ó 2 años de duración liderados por investigadores noveles, con la finalidad de fomentar nuevas incorporaciones de investigadores en el entorno Valdecilla. Esta convocatoria de proyectos de investigación NEXT-VAL va dirigida a proyectos de investigación traslacional liderados por Investigadores principales que nunca han accedido como tales a ayudas de acceso competitivo. Los proyectos seleccionados en 2016 han sido:

**Investigador principal:**

**David San Segundo Arribas.**

**Proyecto:** Células mieloides supresoras (MDSC) e inmunoregulación en trasplante renal: efecto diferencial entre inhibidores de calcineurina y de mTOR y evaluación como biomarcadores post-trasplante.

**Importe:** 20.000€.

**Investigador principal:**

**Javier Riancho Zarrabeitia.**

**Proyecto:** Enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down: una aproximación clínica y experimental.

**Importe:** 15.000€.

**Investigador principal:**

**Rufino Marceliano Mondejar Garcia.**

**Proyecto:** Terapia dirigida guiada por marcadores moleculares en pacientes con linfoma cutáneo de células T.

**Importe:** 10.000€.

**Investigador principal:**

**Rosa Martín Rodríguez.**

**Proyecto:** Desarrollo de nanopartículas multifuncionales para diagnóstico y terapia contra el cáncer.

**Importe:** 10.000€.

**Investigador principal:**

**Víctor Fradejas Sastre.**

**Proyecto:** Impacto en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con implante valvular aórtico percutáneo frente al reemplazo quirúrgico de válvula aórtica.

**Importe:** 10.000€.

**Investigador principal:**

**Luisa Collado Garrido.**

**Proyecto:** Efectividad de la terapia resistida sobre la marcha, calidad de vida y seguridad del paciente con ictus en fase aguda: ensayo controlado aleatorizado.

**Importe:** 5.000€

**Investigador principal:**

**Félix Campos Juanatey.**

**Proyecto:** Diagnóstico etiológico y tratamiento de los sondajes urinarios complejos mediante uretrocistoscopia portátil.

**Importe:** 10.000€.

**Investigador principal:**

**María Teresa Árias Loste.**

**Proyecto:** Repercusión de la hipercapnia crónica, con o sin hipoxia, a nivel hepático. Estudio en cultivo de hepatocitos y validación en una cohorte de pacientes con enfermedad hepática por depósito de grasa procedentes de práctica clínica habitual.

**Importe:** 10.000€.

**Investigador principal:**

**Carolina Alonso González.**

**Proyecto:** Estudio de los efectos sensibilizadores de la melatonina a la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama.

**Importe:** 10.000€.

## Ayudas GES-VAL

En 2015 IDIVAL puso en marcha un programa de becas para el desarrollo de un plan de actividades de formación en gestión de la investigación en ciencias y

tecnologías de la salud a realizar en IDIVAL en un periodo de 2 a 3 años, que ha tenido en 2016 su segunda convocatoria. Con este programa se pretende promover la formación de

técnicos en este campo, mediante el aprendizaje de aspectos relativos a la gestión, seguimiento y justificación y evaluación de proyectos de investigación.

## Ayudas INT-VAL

IDIVAL ha puesto en marcha en 2016 el programa Int-Val (Programa de Intensificación de la actividad investigadora Valdecilla) que tiene como objeto la liberación de clínicos con elevada carga investigadora y/o de innovación. Para ello la IDIVAL financia la sustitución a tiempo

parcial o total de un facultativo o enfermera, que desarrollan proyectos de investigación o de innovación.

Los dos investigadores con una ayuda de intensificación concedida en 2016 han sido:

**Benedicto Crespo Facorro.**

**Duración:** 6 meses

**Miguel Ángel González Gay Mantecón.**

**Duración:** 6 meses

## Ayudas MENT-VAL

IDIVAL ha puesto en marcha en 2016 el programa de mentorización para residentes Valdecilla que se plantea como una vía para la captación de nuevos profesionales clínicos en formación, jóvenes con

especial inquietud y que buscan la excelencia, y también como una vía para una formación sanitaria especializada personalizada y que sirva de iniciación a la investigación.

El candidato seleccionado ha sido Dña. Teresa Borderías Villarroel, que ha elegido en 2016 el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para realizar su residencia.

## Ayudas por producción

En 2016 IDIVAL ha adjudicado fondos para los gastos de funcionamiento de los grupos calculados en base a su producción de 2015. Para el cálculo de esta ayuda se ha tenido en cuenta el factor de impacto de cada grupo de investigación IDIVAL en los

trabajos en los que algún autor del grupo es primer o último autor y de manera diferenciada, el factor de impacto de los trabajos en los que los autores del grupo no son primer o último autor. También se han considerado los fondos obtenidos por el

grupo, las patentes generadas, la pertenencia a RETIC o CIBER, la responsabilidad de alguno de los miembros del grupo de alguna plataforma IDIVAL. La ayuda por producción adjudicada a los grupos IDIVAL en 2016 ha sido la siguiente:

Grupo	Total €
Anatomía Patológica y Patología Molecular	19.188
Apoptosis	4.018
Biología Celular del Núcleo	6.641
Ciclo Celular, Células Madre y Cáncer	4.489
Citoquinas y Factores de crecimiento en los fenómenos de plasticidad tisular patológica	11.760
Clínica y genética de las cefaleas	13.541
Diagnóstico y tratamiento por imagen	8.224
Enfermedades Neurodegenerativas	20.569
Epidemiología genética y arterioesclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas	49.945
Epidemiología y Mecanismos Patogénicos de enfermedades infecciosas	9.553
Epidemiología y salud pública	19.185
Genómica del cáncer	34.782
Nanovacunas y vacunas celulares basadas en Listeria Monocytogenes y sus aplicaciones en biomedicina	4.512
Grupo de estudio de la Telangiectasia Hemorrágica hereditaria (Rendu Osler Weber)	3.213
Grupo de investigación cardiovascular	6.436
Imagen molecular	6.488
Infección e inmunidad y patología digestiva	34.966
Inmunopatología de las enfermedades reumáticas	3.157
Melatonina y Cáncer Mamario	5.456
Metabolismo mineral y Lipídico	22.201
Microbiología Clínica y Molecular	19.448
Microscopía Avanzada y Plegamiento de Proteínas y Citoesqueleto	2.479
Nanomedicina	8.412
Neoplasias Hematológicas y trasplante de Progenitores Hematopoyético	10.405
Neurofisiología en Epilepsia y Neurointensivos	2.834
Nuevas técnicas en Cirugía Abdominal	6.025
Psiquiatría	14.135
Señalización Celular y Dianas Terapéuticas en Cáncer	19.288
Trasplante y Autoinmunidad	20.322
Unidad de Ensayos Clínicos y Oncología Médica y Medicina Paliativa	9.874

## Incorporación de personal complementario a proyectos del plan nacional de I+D+i

IDIVAL, ha cofinanciado proyectos en su partida de personal, en proyectos presentados a las convocatorias del Plan Nacional por investigadores del Instituto.

Los siguientes proyectos iniciados en años anteriores han contado con cofinanciación de IDIVAL para contratación de personal complementario concedido. El

personal contratado a través de esta línea de cofinanciación en el año 2016 ha tenido su tercera o cuarta anualidad de contrato:

Investigador Principal	Título	Financiación
José Ramos Vivas.	Interacciones clave hospedador-patógeno en especies de acinetobacter de relevancia clínica (PI13/01310).	9.375€
Carmen Fariñas Álvarez.	Colonización intestinal por enterobacterias multirresistentes en pacientes con trasplante renal y hepático: estudio multicéntrico de cohortes y ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto (PI 13/01191).	9.375€
José Luís Fernandez-Luna.	Relevancia pronóstica y terapéutica en glioblastoma de odz1, una nueva diana en cáncer (PI 13/01760).	9.375€
Mónica Lopez-Fanarraga.	Desarrollo de antineoplásicos basados en nanomateriales (PI 13/01074).	9.375€
José Antonio Riancho Moral.	Metilación de ADN: factor patogénico y biomarcador en los trastornos de la formación ósea (PI 12/00615).	9.375€

## Contratos predoctorales

En 2016 IDIVAL ha lanzado en colaboración la Universidad de Cantabria la segunda convocatoria Mixta de contratos predoctorales en el que se han seleccionado 7 candidatos (4 financiados por IDIVAL y 3 por la Universidad de Cantabria) para un contrato de hasta 4 años que tiene como objetivo la realización de la tesis doctoral.

Los candidatos y sus directores de tesis seleccionados son:

**Contratado predoctoral:**  
**Lourdes María Valdivia Fernández.**  
**Director:**  
**Mónica López Fanarraga.** (UC)

**Contratado predoctoral:**  
**Carmen Lage Martínez.**  
**Director:**  
**Pascual Jesús Sánchez Juan.** (HUMV)

**Contratado predoctoral:**  
**María Iglesias Escudero.**  
**Director:**  
**Marcos López Hoyos.** (HUMV)

**Contratado predoctoral:**  
**Lorenzo Joaquín Gutiérrez Avilés.**  
**Director:**  
**José Carlos Rodríguez Rey.** (UC)

## Becas de verano

IDIVAL en colaboración con el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) financia estancias de verano para estudiantes de los ámbitos biomédicos y biotecnológicos en los laboratorios de los grupos de investigación IDIVAL. La ayuda financia una estancia de ocho semanas durante los meses de Julio, Agosto y Setiembre a estudiantes de los dos últimos años de un Grado o en un Master de alguna disciplina biomédica (biología, biotecnología, enfermería, farmacia, medicina, estomatología, etc.) durante

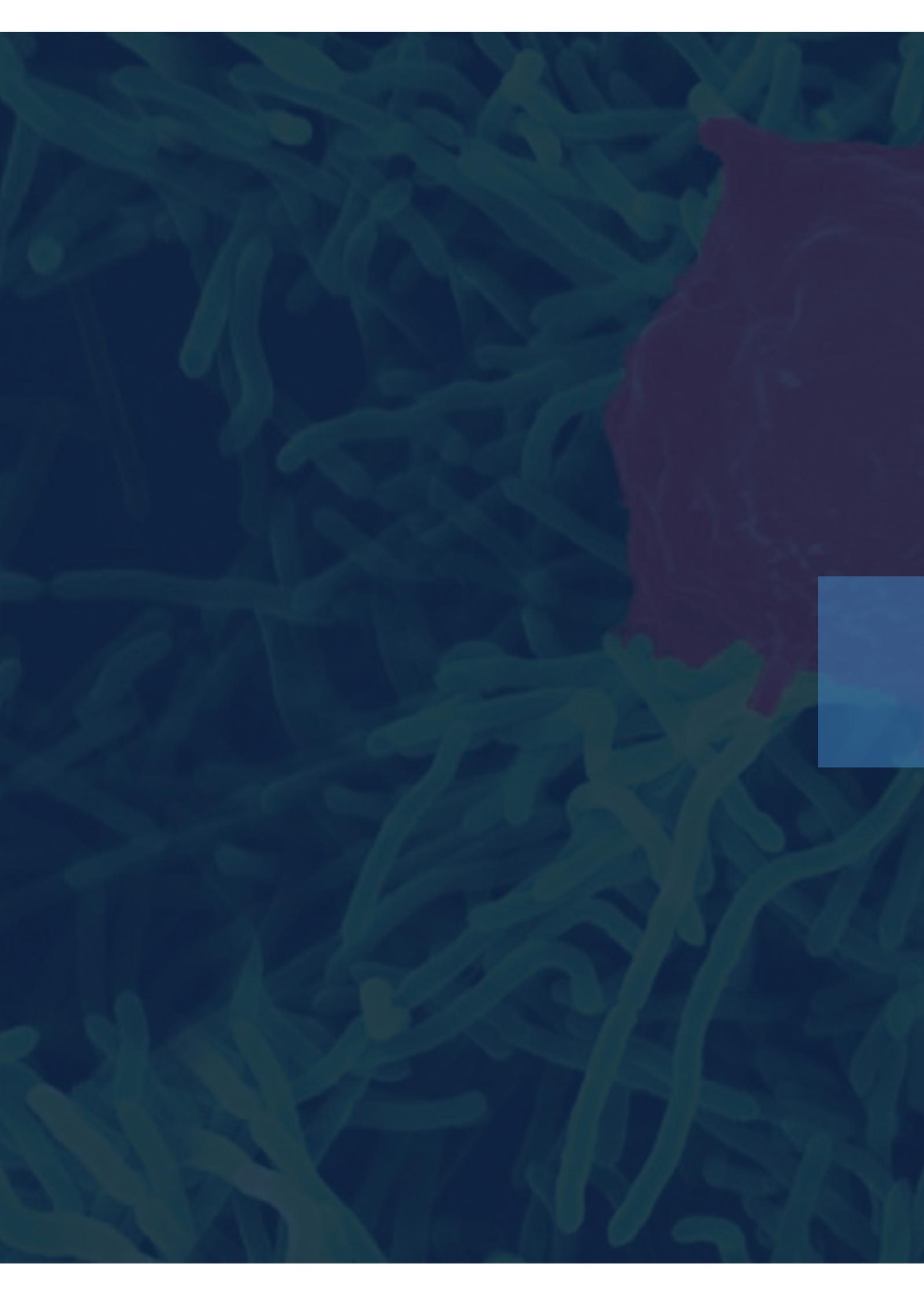
el periodo de prácticas. Los estudiantes seleccionados para estancias en los laboratorios de Grupos IDIVAL en 2016 han sido:

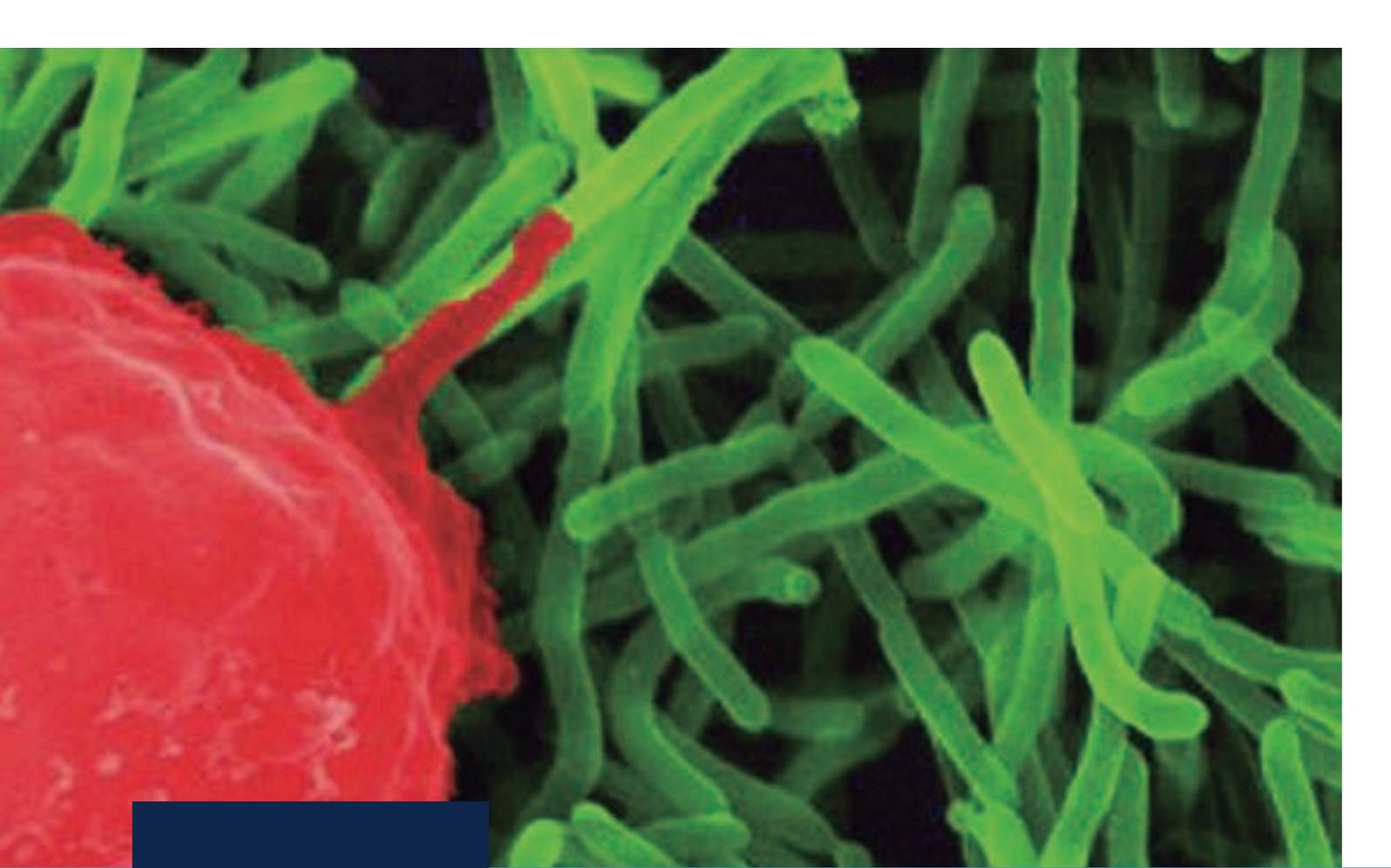
**Estefanía Esteban Rodríguez.**  
 Estancia en el Microbiología Clínica y Molecular.  
**IP: Jose Ramos Vivas.**

**Adriana Solís Angulo.**  
 Estancia en el Grupo Nanovacunas y vacunas celulares basadas en Listeria monocytogenes y sus aplicaciones en biomedicina.  
**IP: Carmen Álvarez Domínguez.**

**Fernando Andrés García.**  
 Estancia en el Grupo de Trasplante y Autoinmunidad.  
**IP: Marcos López Hoyos.**

**Sonia Aracil Gisbert.**  
 Estancia en el Grupo de Genómica del Cáncer.  
**IP: Nerea Martínez Magunecelaya.**

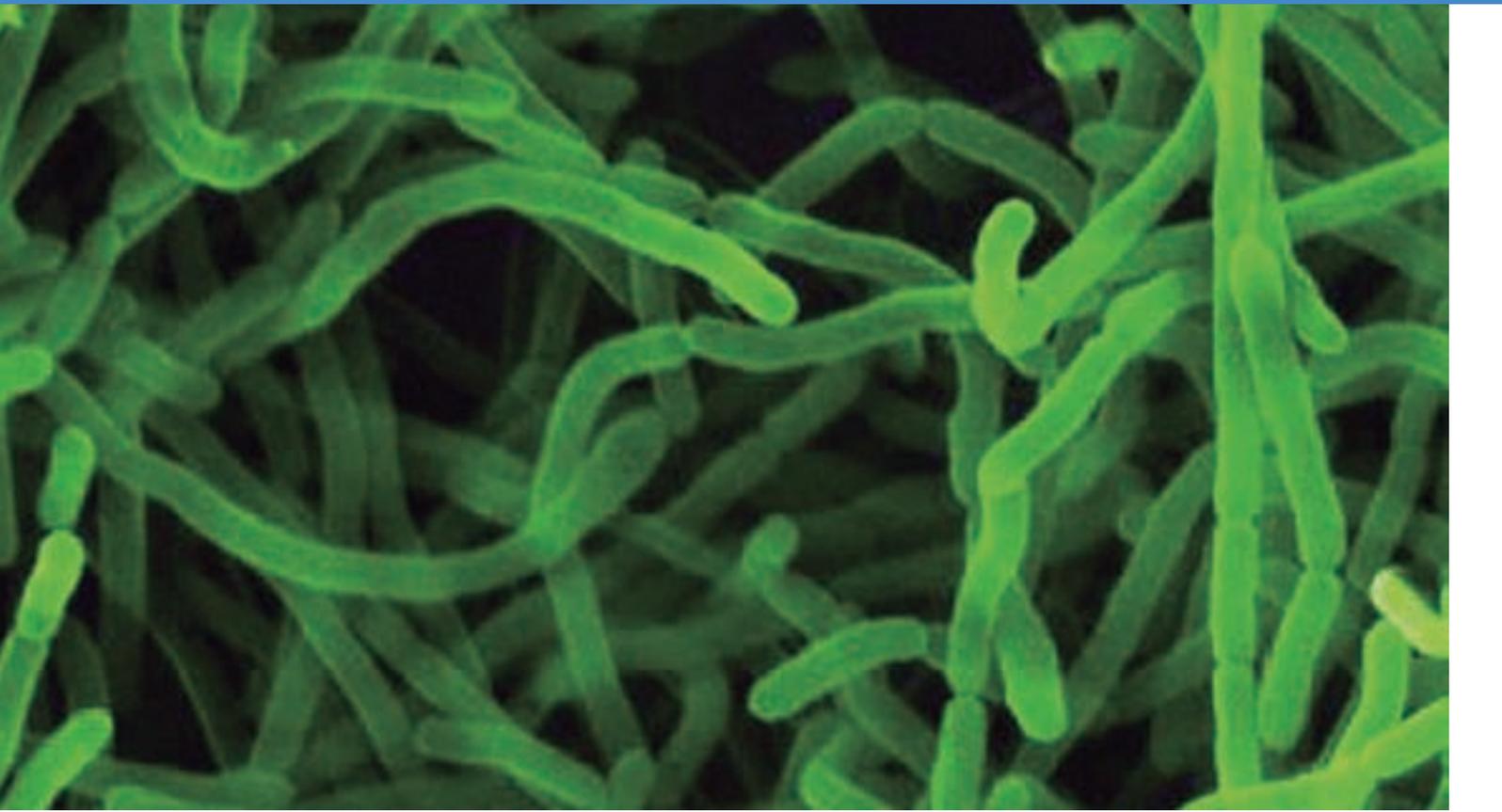




## Formación

IDIVAL considera la formación y difusión de la investigación e innovación como uno de los ejes de

su actividad. Por ello participa en múltiples actividades que incluyen diez líneas diferenciadas.



## Sesiones hospitalarias

Esta actividad de difusión incluye sesiones científicas de periodicidad mensual con participación de invitados de renombre internacional e investigadores de IDIVAL que imparten sus sesiones en el entorno del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Estas sesiones se intercalan con las sesiones hospitalarias semanales del HUMV. En 2016 las sesiones han sido las siguientes:

### Enero:

**Día 21:** La apuesta por la calidad en el HUMV: Premios Best in Class. Dr. Julio Pascual Gómez Director Gerente. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 28:** Retos en el diagnóstico molecular en sarcomas. Dr. Javier Crespo - Jefe Servicio Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### Febrero:

**Día 4:** Insuficiencia renal aguda inducida por contrastes. Dr. A.L. Martín de Francisco. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 11:** Presentación de la Estrategia de Cronicidad de Cantabria. Dr. I. Lapuente Heppe - SCS / Dr. C. Fernández Viadero - Consejería de Sanidad.

**Día 18:** El valor actual de la autopsia clínica. Dr. Félix Arce Mateos, S. Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 25:** Training leaders in brain health. Dr. Bruce Miller Aging and Memory Center UCSF (EE.UU.)

### Marzo:

**Día 3:** Sesión Anatómico-clínica: Acerca de varios casos de muerte súbita. Dra. Marta Mayorga Fernández, S. Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 10:** Gestión del Presupuesto en el HUMV. Juan Carlos Dueñas, Subdirector de Gestión Económica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 17:** Nuevas guías de RCP?. Dr. Rodríguez Borregán. S. Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### Abril:

**Día 14:** Gérmenes multiresistentes: situación actual en el HUMV. Grupo trabajo multiresistentes Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: Dr. L. Martínez, Dr. R Wallmann, Dra. C. Fariñas.

**Día 21:** Disfunción eréctil: un marcador de salud y de calidad de vida. Dr. J. A. Portillo Martín. Sº Urología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 28:** IDIVAL - Los programas de doctorado en Medicina. Aspectos normativos y "operativos vigentes" D. Alberto Ruiz Jimeno, Dr. B. Crespo y Dra. D. Delgado. Universidad de Cantabria

### Mayo:

**Día 5:** Cirugía Mayor Ambulatoria: una apuesta de futuro Dr. José Mª Capitán Vallvey - Jefe de Sº Cirugía Hospital de Jaén - Coordinador Nacional C. M. A. de la Asociación Nacional de Cirujanos.

**DÍA 12:** 1816-2016. Esplendor y caída del arte de la auscultación. Dr. J. Ramón Berrazueta, S. Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 19:** Proyecto Flebitis Zero. Estrategia multimodal. D. Jose Luis Cobo Sánchez (A. Calidad, Formación e Investigación). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 26:** Intraoperative neurophysiological monitoring: new horizons, new challenges. Dr. Veldran Deletis / St. Luke's Hospital N. York

### Junio

**Día 9:** El corazón artificial en el HUMV: siete años salvando vida Dra. Virginia Burgos, S. Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DÍA 16:-** Genetics: Strategies for Translating Genetic Findings into Clinical Care. Prof. David C. Glahn - Catedrático Psiquiatría y Psicología Universidad de Yale (EEUU)

**Día 23:** Presentación de resultados de las Comisiones Clínicas del HUMV. Dra. Concepción Fariñas - Coordinadora de Calidad. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 30:** IDIVAL - Esclerosis Múltiple en Cantabria: Avances y retos de futuro. Dr. Vicente González Quintanilla; Contrato Post-MIR Valdecilla Lopez albo

### Octubre

**Día 6:** Trasplante cardíaco con donantes en asistolia. Peter McDonald. Heart and Lung Transplant Unit. St. Vincent's Hospital. Sidney. Australia.

**Día 13:** Sesión clínico patológica: neuropatología. Dra. Nuria Terán. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**Día 20:** Plan de Prevención de Riesgos Laborales. Marco Antonio Gandarillas González, S. Medicina Laboral, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

### Noviembre

**Día 3:** La Biblioteca Marquesa de Pelayo: herramientas para nuevos retos. Mario Corral García. Bibliotecario de la biblioteca Marquesa de Pelayo, IDIVAL.

**DÍA 10:** Homenaje a Dr. Arias Trasplante renal: historia y nuevos avances. Dr. Federico Oppenheimer. - Hospital Clínico de Barcelona

### Diciembre

**Día 1:** Homenaje a Dr. Castrillo. Medicina de urgencias: ¿la asignatura pendiente? Tomás Toranzo- Ex presidente de la sociedad española de Urgencias y Emergencias.

**Día 15:** Tratamiento estratificado en esquizofrenia: integrando resultados de transcriptoma humano y celular en las estrategias de tratamiento antipsicótico. Dr. Benedicto Crespo, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

## Formación relacionada con los servicios de la unidad de apoyo

Engloba actividades para los investigadores difundidas por los servicios del propio Instituto. En 2016 se ha realizado las siguientes actividades de difusión en esta línea:

**III Curso de Citometría de Flujo.**  
Técnicas y aplicaciones en Clínica e Investigación, Del 30/05/2016-2/06/2016

## Actividades de difusión

El Área de Innovación de IDIVAL realiza una actividad de difusión y promoción de la cultura innovadora. En el año 2016 se han realizado diferentes jornadas de difusión en este ámbito.

### IV Jornadas de innovación y desarrollo.

Con la participación de IDIVAL. Conferencia y taller Introducción al Design Thinking y a la Innovación Centrada en las personas a cargo de Asier Pérez, Director de Investigación y Creatividad de Dowayo Foresight. En colaboración con el Área de Calidad, Formación, I+D+i de Enfermería del HUMV se organizó esta conferencia y taller en el mes de noviembre con el objetivo de acercar la metodología del Design Thinking y su aplicación en el ámbito sanitario. "Generando ideas, implantado soluciones" con la ponencia "Cómo proteger la innovación".

### Semana de la ciencia.

En Noviembre de 2015 se ha desarrollado la Semana de la Ciencia, iniciativa coordinada por la Universidad de Cantabria y en la que IDIVAL ha participado abriendo sus puertas a 5 colegios e institutos de educación secundaria, participando más de 100 alumnos. Los estudiantes han conocido las instalaciones de IDIVAL, con breves presentaciones de investigadores como José Ramos Vivas, David San Segundo Arribas y Fidel Madrazo Toca, con quienes han podido charlar sobre el oficio de investigador relacionado con la investigación clínica, y conocer las herramientas empleadas en su día a día, como la Unidad de Microscopía, la Unidad de Citometría, laboratorios de investigación, etc.

### Talleres de iniciación a la investigación biomédica.

Por tercer año, se ha desarrollado el programa de acercamiento de la Biomedicina de IDIVAL "¡Vive la Ciencia! Iniciación a la investigación biomédica" en colaboración con la Consejería de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de Cantabria. Se han realizado un total de 7 talleres presenciales durante el mes de noviembre en el que han participado 80 alumnos y alumnas de centros educativos de Cantabria. Estos talleres han sido diseñados, dirigidos y desarrollados por la IDIVAL con el objetivo primordial de fomentar las vocaciones científicas en el ámbito biosanitario de los estudiantes de la región.

### La noche de los investigadores.

Es un proyecto europeo de divulgación científica enmarcado en el Programa PEOPLE del 7º Programa Marco de la UE, promovido por la Consejería de Educación y Empleo del Gobierno de Cantabria y coordinado por los Institutos de Investigación de Física (IFCA) y de Hidráulica Ambiental (IH Cantabria) de la Universidad de Cantabria y el Instituto Internacional de Investigaciones Prehistóricas (IIIPC), participando también el IDIVAL, el IBBTEC y Smart Santander.

### Visitas de estudiantes.

Durante el 2016 se realizaron siete visitas de estudiantes de diferentes institutos y colegios de Cantabria. Las visitas incluyen las Unidades de Microscopía, citometría de Flujo y el laboratorio de Microbiología Molecular.

## Colaboración con Universidades



IDIVAL cuenta en sus grupos de investigación con 40 de los 132 profesores asociados que el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla tiene en plantilla. De los 26 profesores titulares y Catedráticos de la Universidad de Cantabria con que cuenta el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 23 pertenecen a grupos IDIVAL.

En lo relativo a la formación en diversos ámbitos relacionados con la investigación, los investigadores IDIVAL han colaborado en la organización e impartición de formación dentro de diferentes masters:

### Máster universitario en biología molecular y biomedicina.

Universidad de Cantabria y Universidad del País Vasco. Directora: Dolores Delgado (Catedrática de Inmunología. Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria).

### Máster en dirección y gestión de servicios sanitarios y sociales.

**Director:** David Cantarero Prieto (Profesor Titular de Universidad en el Área de Economía Aplicada, Área de Hacienda Pública, Departamento de Economía de la Universidad de Cantabria). Universidad de Cantabria.

### Máster estudio y tratamiento del dolor.

Universidad Rey Juan Carlos y Universidad de Cantabria.

### Máster de iniciación a la investigación en salud mental.

Universidad de Cantabria; Universidad Complutense de Madrid; Universidad Autónoma de Barcelona; Universidad de Barcelona y Universidad de Cádiz) en colaboración con CIBERSAM.

### Encuentro UIMP. La evaluación socioeconómica de la investigación en salud.

**Directores:** Alfonso Beltrán (Subdirector General de Programas Internacionales de Investigación y Relaciones Institucionales, Instituto de Salud Carlos III, Pedro Cortegoso (Secretario General, Instituto de Salud Carlos III), Galo Peralta Fernández (Director de Gestión de IDIVAL). 29 de Junio al 1 de Julio 2016. Encuentro anual de referencia en el que IDIVAL colabora con el Instituto de Salud Carlos III.

## Metodología de la investigación

En este apartado se incluyen actividades formativas propias y programas directamente organizados o financiados por IDIVAL. En 2016 las actividades en este apartado

han sido las siguientes, dirigidas a la formación en uso de recursos bibliográficos:

### Introducción a la información biomédica para Atención Primaria.

**Fechas:** 22 y 23 de noviembre.  
**Duración:** 6 h / seminario.  
**Alumnos:** médicos de Atención Primaria.  
**Lugar:** Sala de Formación de la Biblioteca.  
**Docente:** Mario Corral, Bibliotecario.

### Curso de Inmersión en biblioteca para Residentes HUMV.

**Fecha:** 2 de julio.  
**Duración:** 1 h.  
**Alumnos:** Residentes-1 HUMV.  
**Docente:** Mario Corral, Bibliotecario.

### Búsqueda bibliográfica básica a través de la Biblioteca Marquesa de Pelayo para matronas.

**Fechas:** 18, 19 y 20 de octubre.  
**Duración:** 9h.  
**Lugar:** Sala de formación de la Biblioteca.  
**Docente:** Mario Corral, Bibliotecario.

### Búsquedas bibliográficas en MEDLINE a través de PUBMED.

**Fecha:** 25, 26 de octubre.  
**Duración:** 8h.  
**Lugar:** Hospital Sierrallana Tres Mares.  
**Docente:** Mario Corral, Bibliotecario.

### Web of Science nivel avanzado. Fecha: 13 de octubre.

**Lugar:** Sala de formación de la Biblioteca  
**Duración:** 1h.  
**Docente:** Rachel Mangan (FECYT).

## Formación de especialistas

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla cuenta con acreditación para la formación de médicos internos residentes en diversas especialidades, psicólogos internos

residentes, farmacéuticos internos residentes, biólogos internos residentes, químicos internos residentes, radiofísicos internos residentes, y enfermeras internas residentes matronas. En el año 2016 el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla ofertó 82 plazas para 39 especialidades. Además el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla participará en la formación de las 20 plazas ofertadas para la especialidad de

Medicina Familiar y Comunitaria del Área de Santander, en la de un especialista en Medicina del Trabajo y en la de 10 enfermeras especialistas en Obstetricia y Ginecología.

Las especialidades médicas acreditadas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y el número de plazas ofertadas en la última convocatoria de formación sanitaria especializada son:

Especialidad	Nº	Especialidad	Nº
Alergología	1	Medicina Intensiva	3
Análisis Clínicos	1	Medicina Interna	4
Anatomía Patológica	3	Medicina Nuclear	2
Anestesiología y Reanimación	6	Microbiología y Parasitología	1
Aparato Digestivo	2	Nefrología	2
Bioquímica Clínica	3	Neumología	2
Cardiología	3	Neurocirugía	1
Cirugía Cardiovascular	1	Neurofisiología Clínica	2
Cirugía General y del Aparato Digestivo	2	Neurología	2
Cirugía Oral y Maxilofacial	1	Obstetricia y Ginecología	3
Cirugía Ortopédica y Traumatología	2	Oftalmología	1
Cirugía Torácica	1	Oncología Médica	1
Dermatología Médico-Quirúrgica	1	Oncología Radioterápica	1
Endocrinología y Nutrición	1	Otorrinolaringología	1
Farmacia Hospitalaria	2	Pediatría y Áreas Específicas	5
Farmacología Clínica	2	Psicología Clínica	1
Hematología y Hemoterapia	3	Psiquiatría	3
Inmunología	2	Radiodiagnóstico	4
Medicina del Trabajo	1	Radiofísica Hospitalaria	1
Medicina Familiar y Comunitaria	20	Reumatología	2
Medicina Física y Rehabilitación	1	Urología	1

## Formación de nuevos investigadores clínicos

IDIVAL cuenta con un programa de formación en investigación e

innovación asistencial específico para residentes que han terminado su especialidad, denominado contratos PostMIR Wenceslao López Albo, activo desde el año 2003, como vía para promover la formación, captación y consolidación de talento en el entorno del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Esta convocatoria de ámbito nacional, invita a especialistas recién formados en cualquier centro

de nuestro país a desarrollar un programa de investigación tutelado desde el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de hasta 3 años de duración que debe incluir una estancia en uno o varios centros de prestigio internacionales.

En 2016 IDIVAL ha concedido ayudas para un contrato de año y medio a cuatro especialistas; otros cinco especialistas han tenido su contrato Post-MIR Valdecilla activo en algún momento del año 2016.

### Convocatoria 2016

#### Arantza Onaindia Pérez.

Especialista en Anatomía Patológica formado en el HUMV.

**Tutor:** Miguel Ángel Piris.

**Proyecto:** Aplicación de nuevas técnicas moleculares al diagnóstico de rutina de pacientes con cáncer.

**Estancia:** MD Anderson Cancer Center, The University of Texas.

**Duración:** 18 meses.

#### Marta Drake Pérez.

Especialista en Radiodiagnóstico formado en el HUMV.

**Tutor:** Gerardo Lopez Rasines.

**Estancias:** Hospital Universitario de Ginebra, Department of Neuroradiology National Hospital for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry UCL

Institute of Neurology (Londres), Johns Hopkins Hospital (Baltimore), Imagerie interventionnelle oncologique et viscérale – NHC (Estrasburgo). **Proyecto:** Proyecto de innovación en la Radiología Neuromusculo-esquelética. **Duración:** 18 meses.

#### Leticia De las Vecillas Sánchez.

Especialista en Alergología formado en el HUMV.

**Proyecto:** Creación de una unidad de desensibilización a fármacos quimioterápicos y biológicos. Estudio prospectivo de los factores de riesgo en la población de pacientes desensibilizados a quimioterapia, antibióticos y biológicos.

**Estancia:** Brigham and Women's Hospital (Boston, USA)

**Duración:** 18 meses.

#### Rosa Fabregat Borrás.

Especialista en Oncología Radioterápica formado en el HUMV.

**Tutor:** Pedro Prada. Proyecto:

Radioterapia intraoperatoria como tratamiento de innovación asistencial en el Sistema Sanitario Público de Cantabria. Características técnicas y clínicas, metodología, dosimetría y control de calidad.

**Estancias:** Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid) European Institute of Oncology (Milán).

**Duración:** 18 meses.

## Convocatoria 2015

### Javier Riancho Zarrabeitia.

Especialista en Neurología formado en el HUMV.

**Tutor:** Jon Infante.

**Proyecto:** Epigenética y nuevas tecnologías en las demencias: una aproximación traslacional y de innovación asistencial.

**Estancia externa:** Dr. Bruce Miller. Memory Aging Centre, en San Francisco, Universidad de California (UCSF MAC).

**Duración:** 2 años.

### Mária Kislíková.

Especialista en Nefrología formado en el HUMV.

**Tutor:** Ángel Martín de Francisco.

**Proyecto:** Epigenetic Regulation of Arterial Smooth Muscle Phenotype in CKD-Associated Vascular Disease.

**Estancia externa:** Dr. David Wheeler. The UCL Centre for Nephrology, University College of London.

**Duración:** 2 años.

### María Riaño Molleda.

Especialista en Cirugía General

formado en el HUMV.

**Tutor:** Manuel Fleitas

**Proyecto:** Formación en cirugía hepatobiliar y trasplante hepático y estudio y aplicación de las soluciones y máquinas de preservación de órganos abdominales sólidos para trasplante.

**Estancia externa:** Professeur René ADAM, Hospital Paul Brousse en París y el Hospital Hammersmith de Londres.

**Duración:** 2 años.

## Convocatoria 2014

**Paula Iruzubieta Coz.** Especialista en Aparato Digestivo formada en el HUMV.

**Tutor:** Javier Crespo García (Jefe del S. Digestivo, HUMV).

**Proyecto:** Papel de la inmunidad y la

microbiota intestinal en la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica en la obesidad.

**Estancia Externa:** Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias (CIC bioGUNE 6 meses),

y Hospital Freeman de Newcastle y el Instituto de Medicina Celular de la Universidad de Newcastle durante 12 meses.

**Duración:**

3 años.

## Convocatoria 2013

### Vicente González Quintanilla.

Especialista en Neurología formado en el HUMV.

**Tutor:** Agustín Oterino Durán.

**Proyecto:** Estudio evolutivo de

marcadores de inflamación y atrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple en Cantabria.

**Estancia externa:** Dr. Pozzilli, Hospital Sant'Andrea de Roma y Dr. Salvetti,

Universidad de la Sapienza y Dr. Alan Thompson, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres.

**Duración:** 2 años.

## Tesis doctorales. Programas de doctorado

Los investigadores IDIVAL participan en los dos programas de doctorados que la Facultad de

Medicina de la Universidad de Cantabria tiene activos:

- > Doctorado en biología molecular y biomedicina (coordinado por Dolores Delgado. Cuenta con mención de calidad).
- > Doctorado en ciencias de la salud (coordinado actualmente por un investigador del instituto, Benedicto Crespo-Facorro).

La actividad formadora de IDIVAL se ha visto reflejada en las tesis doctorales.

En el año 2016 los grupos IDIVAL han participado en un total de 57 tesis doctorales, bien a través de su dirección o de su autoría. El listado de las tesis leídas o dirigidas por personal del IDIVAL figura en la tabla adjunta.

Autor y directores	Título	Universidad
Sara Rodríguez Prado, Inés Gómez Acebo.	Afectación ocular en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber: características y asociaciones.	Universidad de Cantabria.
Inmaculada Hernández Bejarano, Ana Isabel Morales Martín, Marta Prieto Vicente, M <sup>º</sup> Ángeles Ramos Barrón, Carlos Gómez Alamillo.	Análisis de la evolución del trasplante renal mediante la identificación de biomarcadores de riesgo en el donante y en el receptor.	Universidad de Salamanca.
Rubén Gonzalo González, Manuel Gómez Fleitas.	Análisis de los factores que predicen la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos mórbidos tras bypass gástrico en y-de-Roux.	Universidad de Cantabria.
Ana Machín Mave, Joaquín Cañal Villanueva, Pedro Muñoz Cacho.	Análisis epidemiológico y evolutivo de los traumatismos oculares abiertos en Cantabria.	Universidad de Cantabria.
Marcos Pajarón Guerrero, María Del Carmen Fariñas Álvarez, José Ramón De Berrazueta Fernández.	Auto-administración de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (a-tade) en la endocarditis infecciosa: un modelo asistencial seguro y eficiente.	Universidad de Cantabria.
M <sup>º</sup> Elena Arnáiz García, Juan Francisco Nistal Herrera.	Cirugía de reemplazamiento de raíz aórtica con preservación valvular: análisis de resultados quirúrgicos precoces y a largo plazo, y estudio de predictores de supervivencia, estabilidad de la función valvular y reoperación.	Universidad de Cantabria.
Francisco Ortiz Sanjuan, Ricardo Blanco Alonso, Miguel Ángel González-Gay Mantecón, María Del Carmen González Vela.	Clasificación de las vasculitis cutáneas.	Universidad de Cantabria.
Ruth Gonzalez Sanchez, José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.	Desarrollo de un método diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).	Universidad de Cantabria.
Leyre Riancho Zarrabeitia, Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Ricardo Blanco Alonso.	Detección de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico.	Universidad de Cantabria.
Diana Tordesillas Gutiérrez, Benedicto Crespo Facorro.	Diferencias en volumen de materia gris en pacientes con un primer episodio psicótico y efectos de edad de inicio utilizando morfometría basada en vóxeles.	Universidad de Cantabria.

Autor y directores	Título	Universidad
Javier Vázquez Bourgon, Benedicto Crespo Facorro.	Disc1 y psicosis no afectiva: variaciones en endofenotipos y características clínicas en primeros episodios de psicosis.	Universidad de Cantabria.
José Ignacio Martín Parra, Manuel Gómez Fleitas, Robert Simon, José M <sup>a</sup> Maestre Alonso.	Diseño de un programa de formación de los residentes de cirugía general y aparato digestivo basado en competencias: integración de la simulación clínica y la práctica asistencial.	Universidad de Cantabria.
Ana Esteban Herrera, Javier Ayesta Ayesta, Javier Llorca Díaz.	Efectividad en el manejo del cese tabáquico.	Universidad de Cantabria.
Jorge Duerto Alvarez, Eduardo Miñambres García, María De Los Ángeles Ballesteros Sanz.	Efecto a largo plazo en los injertos renales de un protocolo de manejo intensivo del donante multiorganico.	Universidad de Cantabria.
Jaime Lucas Carbonero, José Antonio Vázquez De Prada Tiffe.	Eficacia y seguridad de la retirada de corticoides tras el trasplante cardíaco.	Universidad de Cantabria.
María Ruiz Soto, Miguel Ángel Lafarga Coscojuela, María Teresa Berciano Blanco.	El estrés oxidativo en la glía satélite de los ganglios raquídeos induce alteraciones sensitivas en el modelo murino hsod1g93a de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).	Universidad de Cantabria.
Francisco José Amo Setien, Maria Jesús Dura Ros.	El estudio del apoyo social y la calidad de vida desde las redes personales: el caso del dolor crónico.	Universidad Autónoma de Barcelona.
Marcos Gómez Ruiz, Manuel Gómez Fleitas, José Fernández-Escalante Moreno.	Estudio comparativo de cirugía laparoscópica versus la cirugía robótica en el tratamiento del cáncer de recto.	Universidad de Cantabria.
Jana González Gómez, Andrés Gómez Del Barrio.	Estudio controlado de factores de riesgo y variables clínicas asociadas al desarrollo de un trastorno de la conducta alimentaria en la comunidad de Cantabria.	Universidad de Cantabria.
María Toriello Suárez, Agustín Oterino Durán, Jesús Castillo Obeso.	Estudio de asociación genética de los genes que codifican el receptor GABA en la migraña.	Universidad de Cantabria.
José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.	Estudio de marcadores de transición epitelio mesénquima en neoplasias renales	Universidad de Cantabria.
José Helmut Ramírez Cuentas, Isabel De Las Cuevas Terán, Luis Gaité Pindado.	Estudio de satisfacción de los padres en una unidad de neonatología.	Universidad de Cantabria.
Jose Ignacio Fortea Ormaechea, Cristina Ripoll Noiseux, Rafael Bañares Cañizares.	Estudio del efecto de la enoxaparina sobre la cirrosis e hipertensión portal experimental.	Universidad Complutense de Madrid.
Javier Pérez López, José Carlos Rodríguez Rey.	Estudio del papel de mir-148a en la regulación de genes del metabolismo lipídico y la adipogénesis.	Universidad de Cantabria.
Ana De Juan Ferré, José Manuel López Vega, Marta Mayorga Fernández.	Estudio intramural de fase II de quimioterapia neoadyuvante con sales de platino, doxorubicina y taxanos en cáncer de mama operable.	Universidad de Cantabria.
José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.	Evaluación de biomarcadores predictores de carcinomatosis peritoneal en carcinoma de colon.	Universidad de Cantabria.

Autor y directores	Título	Universidad
Javier Rueda Gotor, Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Javier Llorca Díaz.	Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con espondiloartritis predominantemente axial.	Universidad de Cantabria.
Rosalía Demetrio Pablo, Pedro Muñoz Cacho, Víctor Manuel Martínez Taboada.	Evaluación del riesgo trombótico en pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos.	Universidad de Cantabria.
Amador Priede Díaz, César González-Blanch Bosch.	Factores cognitivos asociados con el desarrollo de síntomas ansioso-depresivos en pacientes oncológicos recién diagnosticados.	Universidad de Cantabria.
Carlos López López, José Manuel López Vega, Jaime Sanz Ortiz.	Factores pronósticos clínico-moleculares y modelos predictivos en glioblastoma multiforme a partir de una experiencia intramural: servicio de oncología médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (2000-2010).	Universidad de Cantabria.
Yhivian Peñasco Martín, Alejandro González Castro, Javier Llorca Díaz.	Factores pronósticos del traumatismo torácico grave en población mayor de 65 años, 1991 - 2012.	Universidad de Cantabria.
Beatriz Payá González, Jesús Ángel Artal Simón, Celso Arango López.	Funcionamiento prémorbido en los trastornos psicóticos de inicio temprano: diferencias entre personas diagnosticadas de esquizofrenia, trastorno bipolar y población sana.	Universidad de Cantabria.
Rosana García Díaz, Cesar Baldomero Madrazo Leal, Manuel Gómez Fleitas.	Impacto de la implantación del checklist en un servicio de cirugía general.	Universidad de Cantabria.
Javier Gonzalo Ocejo Viñals, María Del Carmen Fariñas Álvarez.	Inmunogenética de la tuberculosis pulmonar: influencia de los polimorfismos del complejo principal de histocompatibilidad, del repertorio de genes KIR y de otros genes del sistema inmunitario.	Universidad de Cantabria.
Arantza Onaindia Pérez, Miguel Ángel Piris Pinilla.	Linfomas T periféricos: estudio de marcadores histológicos, inmunofenotípicos y moleculares, y selección de terapia dirigida.	Universidad de Cantabria.
Ana M <sup>a</sup> Arnaiz García, José Manuel Bernal Marco, M <sup>a</sup> Concepcion Fariñas Álvarez, María Del Carmen Fariñas Álvarez.	Morbilidad y mortalidad en el cierre esternal diferido.	Universidad de Cantabria.
María Isabel González Aramburu, Jon Infante Ceberio, Onofre Combarros Pascual.	Niveles séricos de ácido úrico y progranulina, factores genéticos que los regulan y enfermedad de Parkinson.	Universidad de Cantabria.
Javier Aragón Valverde, Manuel Gómez Fleitas, Francisco José Vízoso Piñeiro.	Papel de la metaloproteinasa-11 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2) como factores del proceso inflamatorio e invasión tumoral en el carcinoma pulmonar no células pequeñas.	Universidad de Cantabria.
Paula Ruiz Martín, Marta Martín Millán, Jesús González Macías, María Ángeles Ros Lasierra.	Papel de la vía canónica de WNT en la función resorptiva del osteoclasto.	Universidad de Cantabria.
Marta Fernández Hernandez, José Antonio Vázquez De Prada Tiffe, Francisco Jesús González Vílchez	Pautas de inmunosupresión en el trasplante cardíaco a medio y largo plazo	Universidad de Cantabria.

Autor y directores	Título	Universidad
José Quintanar Lartuno, Manuel Antonio Arias Rodríguez, Luis Martínez Martínez	Peritonitis en diálisis peritoneal	Universidad de Cantabria.
Soraya Curiel Del Olmo, José Pedro Vaqué Díez, Miguel Ángel Piris Pinilla	Precision medicine in merkel cell carcinoma and advanced cutaneous melanoma	Universidad de Cantabria.
José Alberto Sanchez Ortega, Javier Llorca Díaz, M <sup>a</sup> Concepción Fariñas Álvarez	Prevalencia de consumo de tabaco, alcohol y drogas entre los estudiantes universitarios de Cantabria	Universidad de Cantabria.
José María Castillo Oti, Joaquín Cañal Villanueva, Pedro Muñoz Cacho	Prevalencia y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética en Cantabria	Universidad de Cantabria.
José Gabriel Calcedo Giraldo, Andrés Gómez Del Barrio	Prevención en trastornos de la conducta alimentaria en estudiantes de educación secundaria en Cantabria	Universidad de Cantabria.
Alicia Márquez López, Luis Martínez Martínez	Resistencia a quinolonas y producción de hemolisinas en aislamientos clínicos de e	Universidad de Cantabria.
Felipe Rodríguez Entem, José Antonio Vázquez De Prada Tiffe, José Manuel Revuelta Soba	Seguimiento del trasplante cardiaco con una estrategia de monitorización del rechazo basada en ecocardiografía	Universidad de Cantabria.
Laura Carral Fernández, Andrés Gómez Del Barrio	Sesgos cognitivos en los trastornos de la conducta alimentaria: un estudio de casos y controles	Universidad de Cantabria.
Liébana Maria Piedra Antón, Luis Ansorena Pool, María Del Carmen Fariñas Álvarez	Sistemas de información de los servicios de urgencias	Universidad de Cantabria.
Liébana Maria Piedra Antón, Luis Ansorena Pool, María Del Carmen Fariñas Álvarez	Sistemas de información de los servicios de urgencias	Universidad de Cantabria.
Sandra Properzi, Pierpaolo Vittorini, Carmen María Sarabia Cobo	Sviluppo di un sistema di formazione per sostenere le capacità cognitive delle persone anziane affette da deterioramento cognitivo lieve	Università Degli Studi Dell'aquila, Italia
Lorena García Hevia, Mónica López Fanarraga	Terapia contra el cáncer basada en la biomimética de los nanotubos de carbono con los filamentos celulares	Universidad de Cantabria.
Gabriela Saravia Campelli, María Del Carmen Fariñas Álvarez, M <sup>a</sup> Concepcion Fariñas Álvarez	Un programa de intervención aleatorizada para optimizar la calidad del uso de los antibióticos en el hospital	Universidad de Cantabria.
Araceli Prieto Santa-Cruz, José Javier Gómez Román	Utilidad de un sistema de gestión por procesos en la calidad asistencial y percibida en cáncer de pulmón	Universidad de Cantabria.
Juan Carlos Albarracin Castillo, Juan Carlos Rodríguez Sanjuan, Manuel Gómez Fleitas	Valor de la ultrasonografía endoscópica y de la colangiografía magnética en el diagnóstico de la coledocolitiasis	Universidad de Cantabria.
Montserrat Robustillo Villarino, Javier Llorca Díaz, Miguel Ángel González-Gay Mantecón	Valoración del riesgo cardiovascular mediante técnicas no invasivas en pacientes con artritis reumatoide	Universidad de Cantabria.
Jacqueline Maria Mayoral Van Son, Benedicto Crespo Facorro	Estudio longitudinal a tres años de la evolución clínica en pacientes que, tras un único episodio de psicosis no afectiva, han alcanzado una recuperación completa mantenida y deciden retirar la medicación antipsicótica	Universidad de Cantabria.

## Progress Reports

Este programa nace como una apuesta conjunta del Foro de Investigación biomédica de Cantabria constituido por investigadores de IDIVAL, la Universidad de Cantabria y el Instituto de Biología y Biomedicina de Cantabria, que ha organizado en 2016, como continuación del programa de Seminarios de Investigación con colaboración de investigadores clínicos y básicos impartidos por investigadores jóvenes.

El programa de 2016 ha contado con los siguientes seminarios que han tenido lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y en las instalaciones de IDIVAL.

### Miércoles 02/11/2016:

**Ponente:**

**Ana Lara Pelayo Negro.**

Especialista del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Ex-contrato Post-MIR Wenceslao López Albo.

**Título:** Evolution of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a Duplication: a 2-year clinic-electrophysiological and lower-limb muscle MRI longitudinal study.

### Miércoles 16/11/2016:

**Ponente:**

**Ana V. Villar.**

Profesora asociada del departamento de Fisiología y Farmacología, en la Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria.

**Título:** "Heat shock protein 90 participates in myocardial fibrogenic response. The potential of designed biosynthetic inhibitors.

### Miércoles 21/12/2016:

**Ponente:**

**Paula Iruzubieta Coz.**

Especialista en Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Contrato Post-MIR Wenceslao López Albo.

**Título:** The liver-specific deletion of the respiratory chain inhibitor MCJ attenuates NAFLD progression by enhancing hepatic beta-oxidativo.

## Formación de estudiantes

IDIVAL cuenta en sus grupos de investigación con 40 de los 132 profesores asociados que el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla tiene en plantilla. De los 10 profesores titulares y 10 Catedráticos de la Universidad de Cantabria con que cuenta el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 18 pertenecen a grupos IDIVAL.

### 1. Estudios de Licenciatura y Grado en Medicina de la Universidad de Cantabria.

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desarrolla una actividad formativa que cubre la docencia a alumnos de la Facultad de Medicina, de tercer, cuarto, quinto y sexto curso de medicina. El número de alumnos matriculados en estos cursos en cuya formación está implicado el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (en los últimos cinco años académicos) es el siguiente: 4º de Grado en Medicina: 132, 5º de Grado en Medicina: 157, 6º de Grado en Medicina: 100.

### 2. Programa de prácticas de verano.

IDIVAL puso en marcha en el año 2013 un programa de ayudas para que 5 estudiantes que estén cursando un grado, licenciatura o diplomatura de alguna disciplina biomédica (biología, biotecnología, enfermería, farmacia, medicina, estomatología, etc.) desarrollen estancias de verano en los laboratorios de los grupos IDIVAL, programa que se ha mantenido en el año 2014, 2015 y 2016. Los estudiantes galardonados y el Grupo de investigación en el que han realizado la estancia de verano en 2016 figuran en el apartado de ayudas IDIVAL.

### 3. Programa de Español para la Salud con la Fundación Comillas.

IDIVAL en colaboración con la Fundación Comillas ha acogido durante 6 semanas a 4 estudiantes de Medicina de la Universidad de Nueva York Langone para el aprendizaje de español para la Salud.



## Santander Biomedical Lectures

El Foro de Investigación de Cantabria, integrado por el Servicio Cántabro de Salud junto con el Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), la Universidad de Cantabria y el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria han puesto en marcha el programa SANTANDER BIOMEDICAL LECTURES, una serie de conferencias dedicadas al avance del conocimiento mundial en Biomedicina.

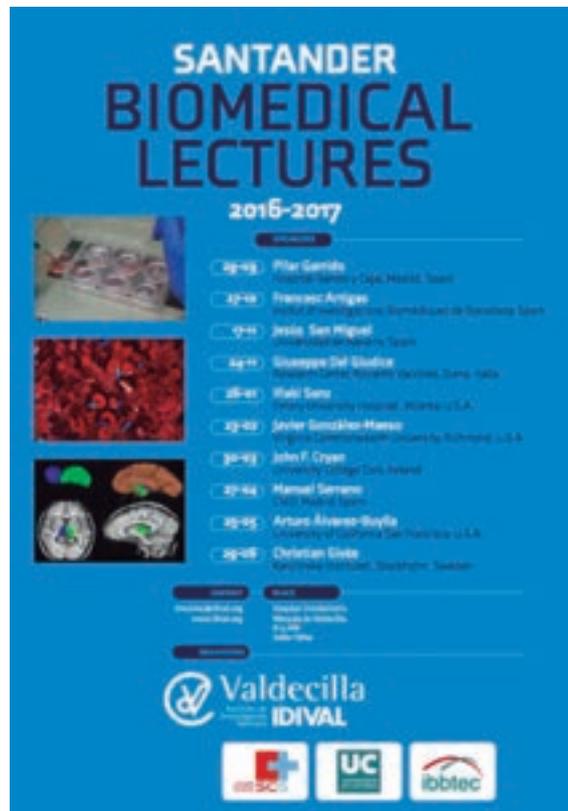
A través de estas conferencias se invita a prestigiosos investigadores de nivel mundial en distintos campos como la Oncología, Neurología, Inmunología, Medicina Regenerativa y Microbiología.

Estas conferencias han sido ideadas por los científicos de los distintos centros de investigación de Cantabria para crear un foro de discusión sobre los actuales avances de la biomedicina en los que destacan algunos grupos de investigación de nuestra comunidad.

Serán también un foro de discusión para investigadores jóvenes y personal sanitario de nuestros hospitales, así como para la población en general, y oportunidad para el establecimiento de colaboraciones. Las conferencias de este programa en 2016 han sido las siguientes

**Jueves 29/09/2016:**

**Ponente:**  
**Pilar Garrido.**  
Jefa de sección en el Servicio



de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

**Título:** Retos actuales y de futuro del cáncer de pulmón.

**Jueves 27/10/2016:**

**Ponente:**  
**Francesc Artigas.**  
Director del Departamento de Neuroquímica y Neurofarmacología del Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona.

**Título:** Fast-acting antidepressants: Are they possible?

**Jueves 17/11/2016:**

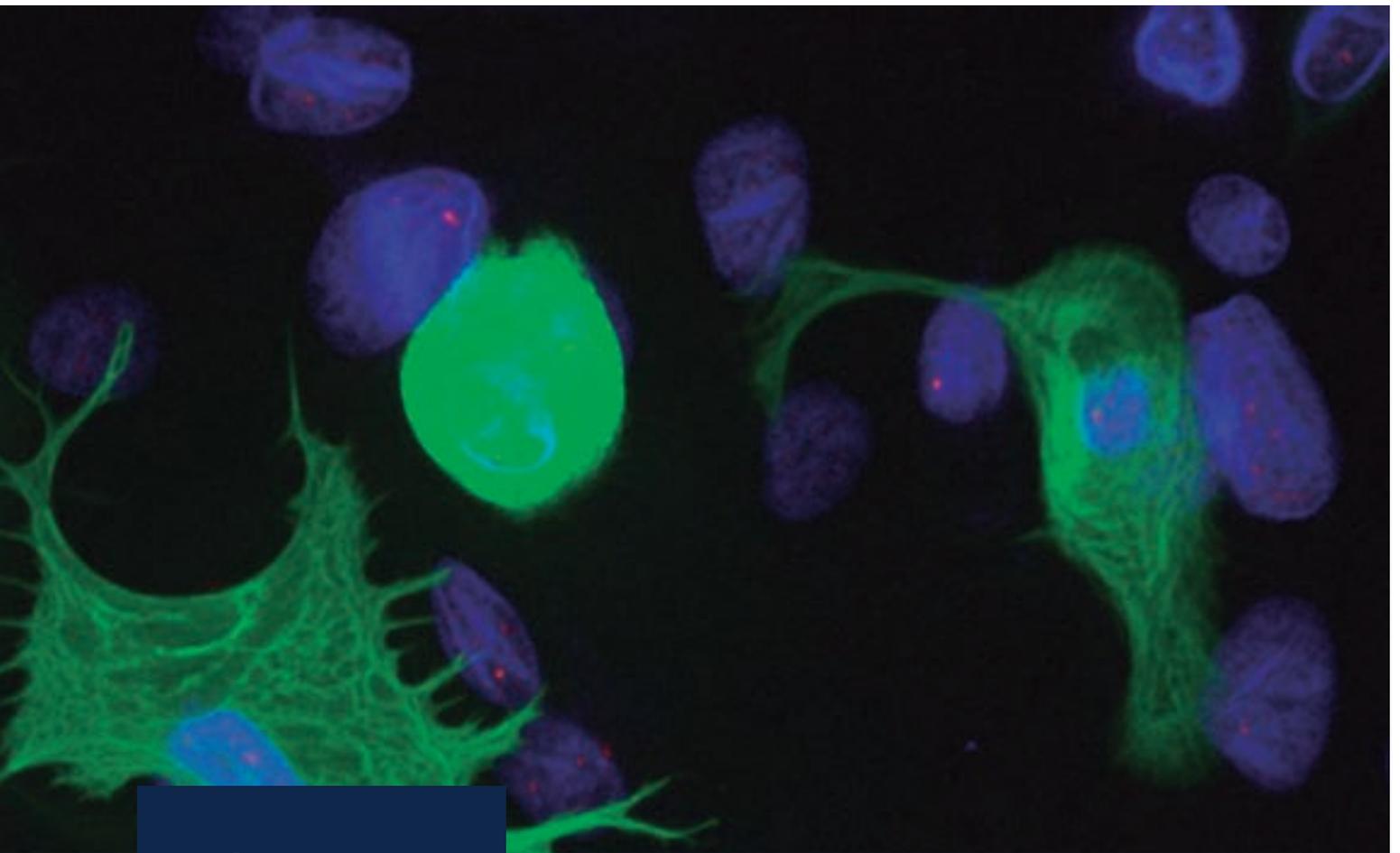
**Ponente:**  
**Jesús San Miguel.**  
Director Médico de la Clínica Universidad de Navarra. Especialista en Hematología y Hemoterapia.

**Título:** Mieloma Múltiple de la biología a la terapéutica.

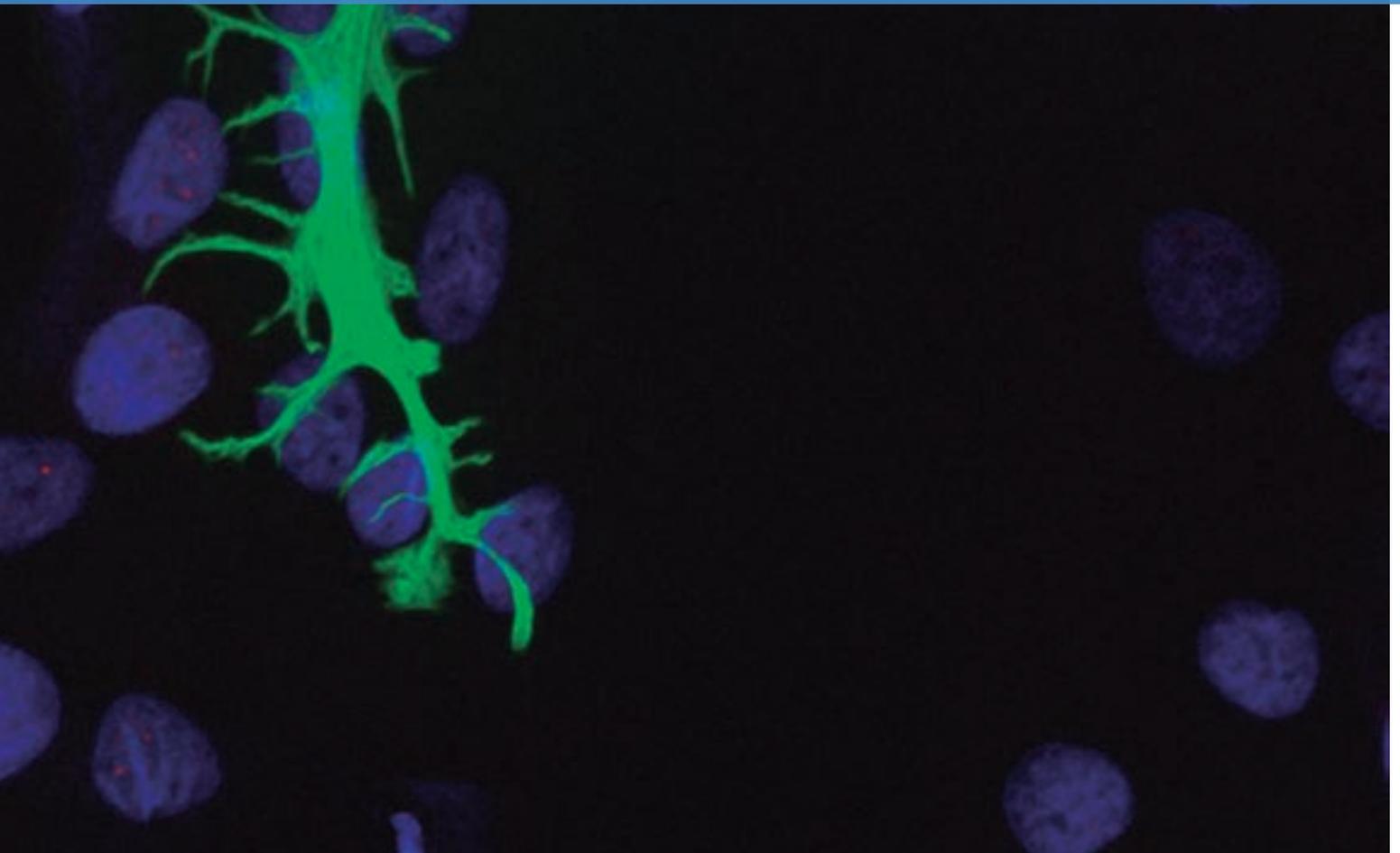
**Jueves 24/11/2016:**

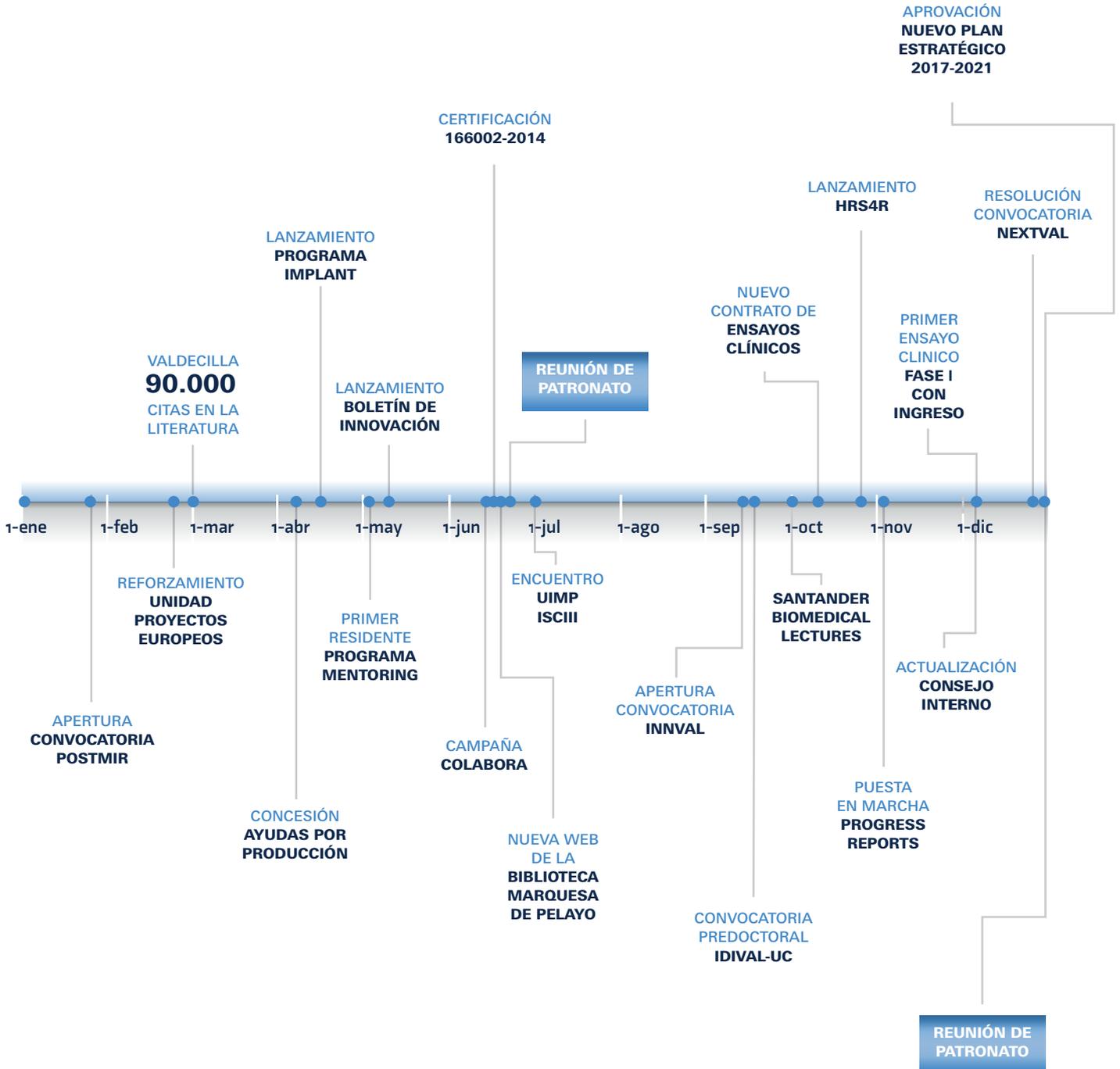
**Ponente:**  
**Giuseppe Del Giudice.**  
Translational Science Leader at GSK Vaccines Srl, Siena, Italy.  
**Título:** The quest of early biomarkers of vaccine safety and long-term immunity.





Algunos  
hitos 2016

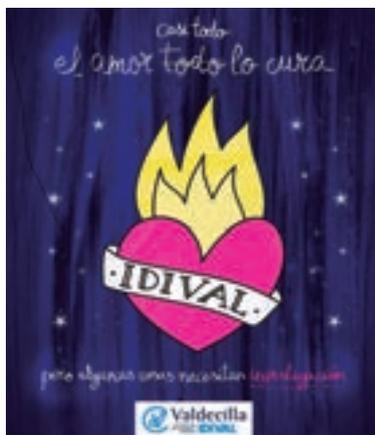




## Fue noticia en 2016

### Valdecilla lanza la campaña COLABORA.

La investigación biomédica del entorno Valdecilla sólo es posible gracias a la ayuda de todos. Pacientes, enfermeras, investigadores, médicos, ciudadanos, empresas, asociaciones de pacientes, todos juntos colaboramos para vencer a más enfermedades gracias a los avances en la comprensión de sus causas, manifestaciones y comportamiento y a la aparición de nuevos tratamientos.



### IDIVAL participa en el mayor estudio genético de la esquizofrenia realizado hasta la fecha.

Tras analizar a más de 41.000 personas (21.000 individuos con esquizofrenia y 20.000 sin ella), el mayor estudio genómico de la esquizofrenia realizado hasta la fecha ha logrado aislar las variaciones genéticas raras que aumentan

el riesgo de padecer esta enfermedad. El trabajo, recientemente publicado en Nature Genetics, ha sido llevado a cabo, liderado por la Universidad de San Diego (EEUU), por el Psychiatric Genomic Consortium (PGC) con datos de más de 43 grupos de investigación, entre los que se encuentra el grupo de investigación del CIBERSAM coordinador por Benedicto Crespo-Facorro desde la UC-IDIVAL.

### Muy buenos resultados de IDIVAL en la Acción Estratégica en Salud 2016.

La acción estratégica comprende un conjunto de programas de fomento a la investigación biomédica anuales promovidos por el Instituto de Salud Carlos III, esenciales para la investigación en el mundo sanitario de nuestro país. Como Instituto de Investigación Sanitaria acreditado por el propio Instituto de Salud Carlos III, los investigadores de IDIVAL, tanto de la Universidad de Cantabria como del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla acceden todos los años a estos programas de ayudas anuales. Los resultados en este año 2016 han sido excelentes. El total de las ayudas concedidas en esta convocatoria 2016 al IDIVAL es de 2.307.508 €. A destacar la alta tasa de éxito en la convocatoria de proyectos, de un 50%.

### La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2G redefinida por una nueva mutación en LRSAM1.

Este trabajo multinacional en el que participa el Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas de IDIVAL,

con aportaciones clave, concluye que este subtipo de la enfermedad en base a la mutación que la causa debe ser reclasificada y que los estudios de imagen de Resonancia Magnética de la musculatura de las piernas puede ser utilizada para detectar signos mínimos de la enfermedad. Por otra parte el análisis transcriptómico en las células de varios pacientes ha permitido identificar nuevos factores asociados a la disfunción de LRSAM1, que ofrecen nuevas dianas terapéuticas compartidas con la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer

### Cirugía robótica para el tratamiento del cáncer colorrectal.

En la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, el abordaje robótico del cáncer de recto se ha convertido desde 2010 en el abordaje de elección para todos aquellos pacientes que pueden beneficiarse del mismo, habiéndose beneficiado hasta la fecha más de medio millar de pacientes con cáncer colorrectal. Esta es la mayor serie en España y una de las experiencias más largas de Europa, siendo esta Unidad uno de los pocos grupos formadores de otros equipos a nivel nacional e internacional.

Recientemente este equipo de profesionales ha presentado a través de una publicación en el European Journal of Surgical Oncology sus resultados a corto y medio plazo. De esta publicación se desprende que los resultados obtenidos están siendo muy satisfactorios de forma global. Con la aplicación del robot da Vinci, la necesidad de grandes heridas o el número de complicaciones graves tras la intervención es muy reducido.

**La estratificación de los pacientes con linfoma difuso de células B grandes tratados con quimioinmunoterapia: GCB/no-GCB por inmunohistoquímica sigue siendo un marcador robusto y fiable.**

El Grupo de Genómica del cáncer IDIVAL coordina un estudio multicéntrico internacional que valida la eficacia de un método basado en inmunohistoquímica. El trabajo, es un estudio retrospectivo multicéntrico, internacional, coordinado por los servicios de Anatomía Patológica y Hematología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla/ IDIVAL. En él se confirma la validez pronóstica de este método basado en el estudio mediante inmunohistoquímica de las muestras tumorales de pacientes diagnosticados de Linfoma B difuso de célula grande. Asimismo se muestra la utilidad de un abordaje diagnóstico combinando técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ fluorescente para asignar con mayor precisión el riesgo biológico de cada tumor.

**Investigadores de Valdecilla desarrollan nuevas estrategias de tratamiento para preservar los órganos del donante.**

Este estudio prospectivo liderado por Eduardo Miñambres, coordinador de Trasplantes del Hospital Valdecilla e investigador de IDIVAL demuestra el beneficio de una triple terapia para conservar los tejidos de los donantes y basada en ventilación mecánica protectora, monitorización hemodinámica invasiva con restricción hídrica y el uso de terapia hormonal. El estudio ha incluido a 618 donantes multiorgánicos, y ha donde hemos demostrado que

esta propuesta de tratamiento intensivo del donante no afecta en modo alguno a la tasa de obtención del resto de los órganos donables (corazón, hígado, páncreas y riñones), de hecho incrementa la tasa de obtención de los injertos cardiacos.

**Un estudio de Valdecilla concluye que el botellón causa alteraciones cognitivas.**

La Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Valdecilla, bajo la dirección de Pascual Sánchez-Juan, neurólogo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e investigador de IDIVAL, ha llevado a cabo un estudio para evaluar los efectos del hábito del botellón sobre algunas funciones cognitivas. Los resultados obtenidos son que los jóvenes con patrón de bebedor excesivo de fin de semana presentan peor rendimiento en pruebas neuropsicológicas que valoran la atención y la flexibilidad mental. El déficit observado es más intenso en mujeres y en aquellos que comenzaron a consumir alcohol de forma más precoz.

Este estudio, el de mayor de estas características realizado hasta el momento, ha sido publicado en la revista Plos One y se ha realizado en 206 alumnos universitarios de la Escuela Gimbernat-Cantabria, centro adscrito a la Universidad de Cantabria.

El doctor Sánchez-Juan ha destacado que "estos resultados son una llamada de atención de los efectos del botellón sobre el cerebro inmaduro, hecho que cobra especial relevancia debido a la alta prevalencia de este hábito entre los jóvenes españoles".

**Deconstruyendo la esquizofrenia: nuevos hallazgos revelan procesos fisiológicos cerebrales alterados.**

El artículo publicado recientemente en la revista Nature, Sekar et al. es un destacado estudio genético y neurobiológico que representa un gran avance y que demuestra que anomalías genéticas (gen C4) y funcionales de procesos inmunológicos (complejo mayor de histocompatibilidad) estarían causando alteraciones en el normal desarrollo cerebral. El grupo del Prof. Crespo-Facorro (Universidad de Cantabria-IDIVAL-CIBERSAM) ha colaborado en esta investigación internacional. "Cambios en la estructura de un gen asociado a la esquizofrenia daría lugar a una excesiva desaparición de conexiones entre neuronas durante adolescencia. Este es un proceso fisiológico normal durante el desarrollo cerebral que hace que el exceso de conexiones no útiles se vayan eliminando, y así optimizar el funcionamiento cerebral. Pero demasiada eliminación de conexiones altera las funciones mentales".

A raíz de potentes estudios genéticos (genome-wide análisis) se había identificado la existencia de una zona del cromosoma 6, que incluía varios genes relacionados con la función inmune, que se asociaba de manera muy significativa a la esquizofrenia. "Esta investigación supone un paso adelante no solo por los hallazgos sino también por el modelo de investigación que se ha seguido, desarrollando una investigación desde los hallazgos genéticos y de la expresión genética, hasta el proceso biológico alterado". "El tener una variante específica del gen C4 aparentemente facilita una activación inmunológica que produciría de manera equivocada una mayor eliminación de conexiones en los pacientes".

**La marca Valdecilla supera las 60.000 referencias en la literatura internacional.**

La marca Valdecilla, creada en 1929, ha sido citada más de 90.000 veces por la literatura biomédica internacional, según datos obtenidos en la plataforma Web of Science. La marca Valdecilla no sólo es una marca consolidada en nuestra región y en nuestro país, a la que los cántabros respetan y tratan con cariño, y a la que los médicos españoles consideran como una referencia en determinados campos de la medicina. También es conocida a nivel internacional como demuestran los datos provenientes de la literatura científica.

El cálculo de las citaciones se ha realizado utilizando el descriptor "Valdecilla" en el campo "address" del buscador de la plataforma Web of Science (WOS). Vale la pena destacar que el primer artículo con autoría de investigadores de Valdecilla fue citado en los años 1930 y 1941. Se trata del trabajo publicado por el Dr. Glez Aguilar: Gonzalez-Aguilar J. Contribution to the pathogeny of tendon tumors of giant cells. Journal of Bone and Joint Surgery 1930; 12: 280-288.

**IDIVAL lanza el boletín de innovación.**

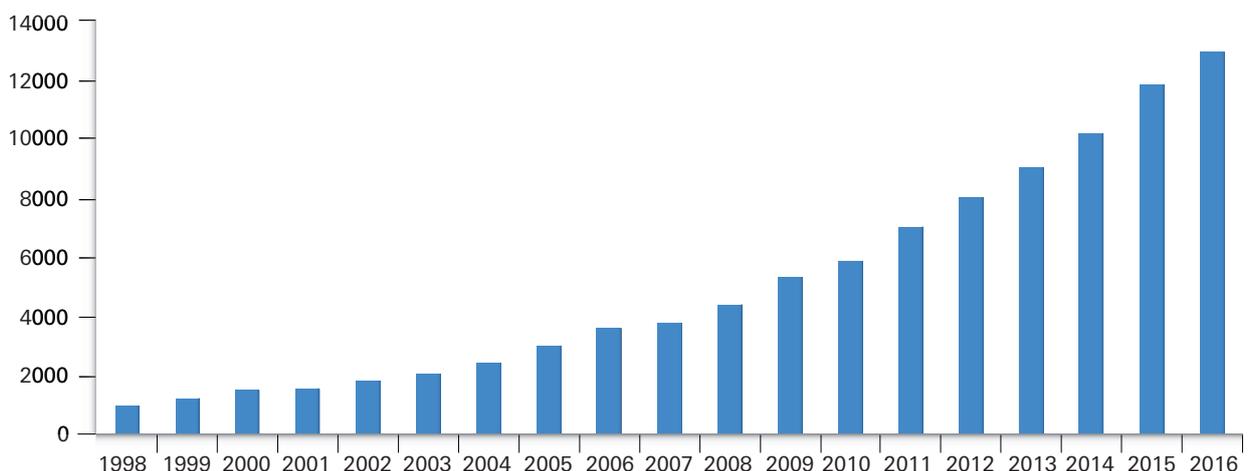
El día 5 de Mayo IDIVAL lanza el boletín de I+D+i dirigido a todos los profesionales del entorno biomédico de Cantabria. El boletín, de frecuencia semanal, recoge las principales noticias de nuestro entorno en este ámbito así como información sobre jornadas del ámbito de la I+D, y oportunidades de financiación derivadas de convocatorias de ayudas tanto Nacionales como Internacionales. También recopila las últimas publicaciones de impacto aparecidas en revistas Nacionales e internacionales. El boletín, ha sido diseñado y es editado por el área de Innovación de IDIVAL y está prevista su publicación semanal y envío por email a aquellos profesionales que lo deseen. También estará disponible en la web de IDIVAL.

**IDIVAL, en colaboración con la Universidad de Cantabria y el IBBTEC lanzan el programa de conferencias Santander Biomedical Lectures.**

El Foro de Investigación de Cantabria, integrado por el

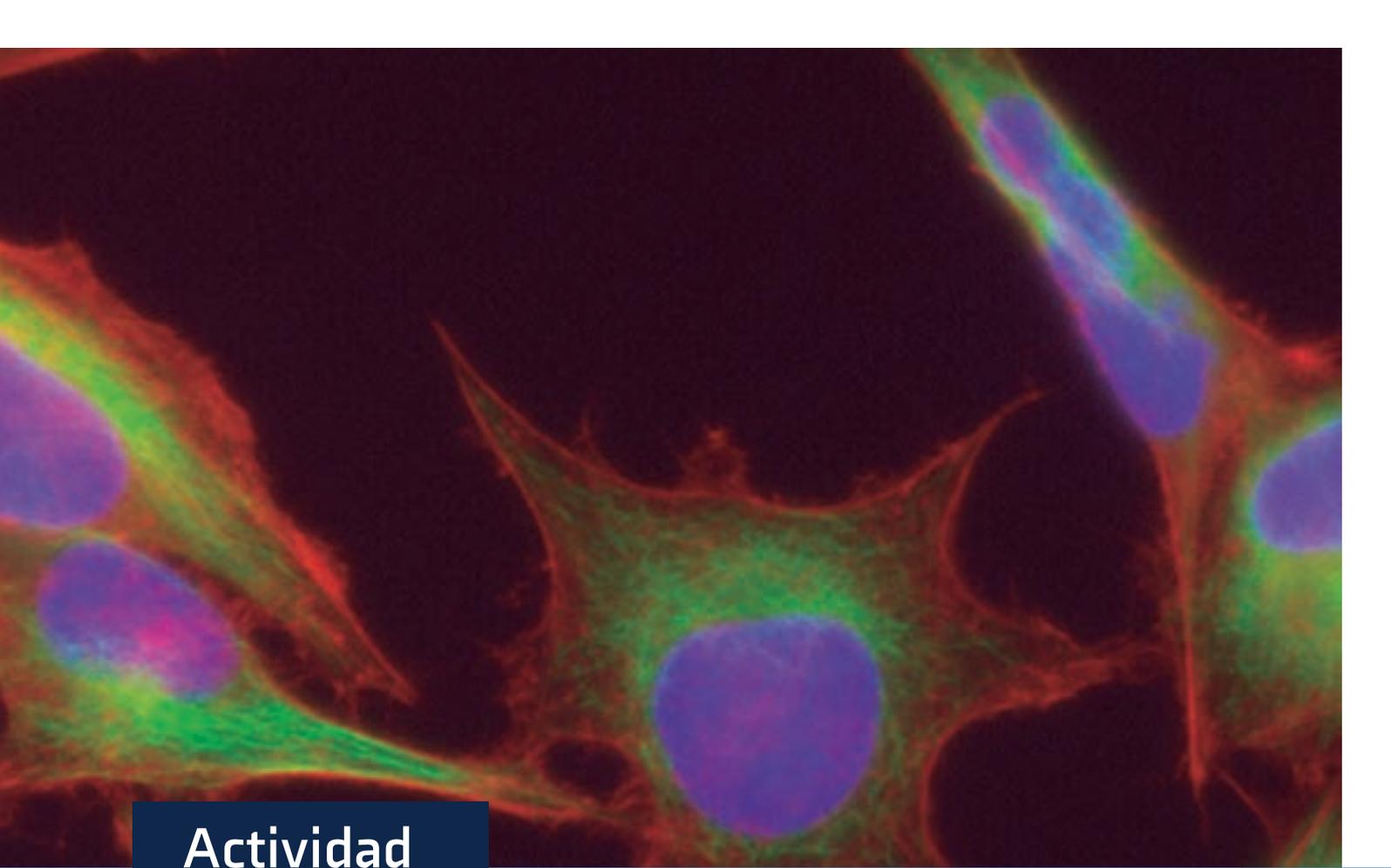
Servicio Cántabro de Salud junto con el Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), la Universidad de Cantabria y el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria han puesto en marcha el programa SANTANDER BIOMEDICAL LECTURES, una serie de conferencias dedicadas al avance del conocimiento mundial en Biomedicina. Las conferencias traerán a Santander a prestigiosos investigadores de nivel mundial en distintos campos como la Oncología, Neurología, Inmunología, Medicina Regenerativa y Microbiología. Estas conferencias han sido ideadas por los científicos de los distintos centros de investigación de Cantabria para crear un foro de discusión sobre los actuales avances de la biomedicina en los que destacan algunos grupos de investigación de nuestra comunidad. Serán también un foro de discusión para investigadores jóvenes y personal sanitario de nuestros hospitales, así como para la población en general.

**Citaciones anuales en el periodo 1998-2016 de trabajos identificados con el descriptor "Valdecilla" en filiación**

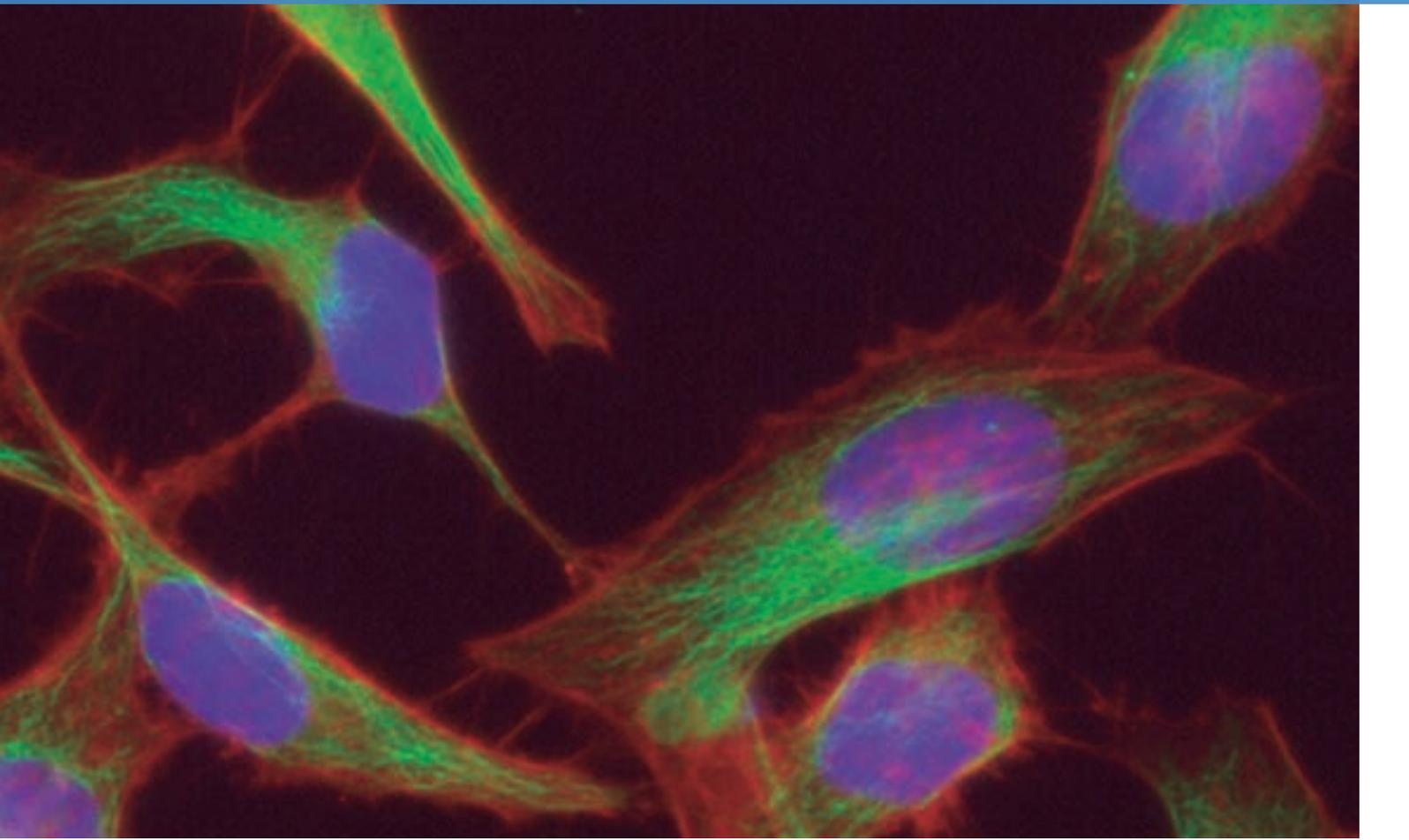


(fuente: WOS)





Actividad  
I+D+I  
IDIVAL



## Financiación de IDIVAL en 2016

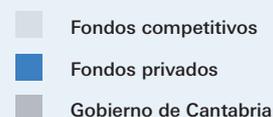
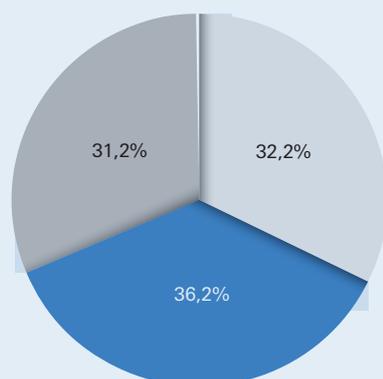
### Ingresos

IDIVAL ha obtenido unos ingresos totales en el año 2016 de 6,98 M€. Los ingresos procedentes del Gobierno de Cantabria han ascendido a 2,18 M€, lo que

representa el 31,2% del total de sus ingresos. El resto de sus ingresos (68,8%) provienen de los programas competitivos tanto públicos como privados, a nivel

nacional e internacional (2,53 M€), y de los acuerdos y contratos privados suscritos durante el ejercicio (2,25 M€).

Origen de los ingresos IDIVAL	2016
Gobierno de Cantabria	2.178.554,00
Convocatorias competitivas	2.526.390,63
Programas regionales	22.586,49
Plan Nacional I+D+i	2.306.428,24
Programas Comisión Europea	16.648,79
Ayudas competitivas privadas	180.727,11
Contratos y acuerdos privados	2.249.767,36
Ensayos clínicos	583.914,86
Contratos de servicios	584.655,10
Acuerdos de colaboración	356.652,80
Donaciones	724.544,60
Prestación de servicios	20.521,49
<b>Total ingresos</b>	<b>6.975.233,48 €</b>



## Gastos

Los gastos de IDIVAL se dedican esencialmente al desarrollo de los proyectos de investigación con financiación propia, al programa de ayudas IDIVAL a la investigación y a los gastos de estructura (personal de soporte, personal investigador propio y

gastos de funcionamiento).

En 2016 ha ejecutado un total de gasto destinado al desarrollo de los proyectos con financiación específica de 2,84 M€, de 1,93 M€ a gastos de estructura y de 0,23 M€ a inversiones.

El programa de ayudas propias IDIVAL ha supuesto un gasto de 0,76 M€ (contratos Post-MIR Valdecilla López Albo, productividad, contratos predoctorales, cofinanciación de proyectos y de contratos, etc.).

## Personal

En el año 2016 IDIVAL ha contado con 29 Grupos de Investigación compuestos por investigadores, colaboradores, y personal técnico, pertenecientes al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y a la Universidad de Cantabria. De estos grupos de investigación 16 son consolidados, 2 emergentes, 8 clínicos, 1 de nueva creación y 2 son grupos transversales. De ellos 20 están dirigidos por investigadores responsables con actividad clínica, 7 por investigadores de la Universidad de Cantabria, y 2 por investigadores del Instituto.

Estos grupos han contado en 2016 con 650 miembros, de los cuales 59 son Investigadores Principales de proyectos obtenidos a través de financiación competitiva en convocatorias nacionales o internacionales activos en los últimos cinco años (2011-2015).

El personal que ha estado contratado en IDIVAL a lo largo de 2016 procede de los siguientes programas:

<b>Programas de Investigadores</b>	<b>Número</b>
Programa Miguel Servet (ISCIII)	2
Investigadores IDIVAL	6
<b>Programa de Formación en Investigación</b>	<b>Número</b>
Programa Río Hortega (ISCIII)	1
Programa Sara Borrell (ISCIII)	2
Programa Wenceslao López Albo (IDIVAL)	9
Programa Predoctoral de IDIVAL	5
Programa Predoctoral del MINECO	1
<b>Contratos por Proyectos de Investigación</b>	<b>Número</b>
Contratos con fondos IDIVAL	21
Contratos ISCIII	20
Contratos MICINN	3
Contratos fondos privados	45
<b>Servicios de Apoyo</b>	<b>Número</b>
Programa Scren (ISCIII)	2
Red de biobancos (ISCIII)	1
Plataforma ITEMAS (ISCIII)	3
Técnicos infraestructuras (ISCIII)	1
Personal de soporte IDIVAL	12
Gestor de Investigación en Salud del ISCIII	1
<b>Programa de Formación en Gestión de la Investigación</b>	<b>Número</b>
Gestor de Investigación en Salud de IDIVAL	2

## Publicaciones

La producción originada por los investigadores de IDIVAL es de 493 trabajos indexados

en el año 2016 (excluidas las comunicaciones a congresos publicadas en revistas).

En 246 trabajos (49,9%) el primer o último autor pertenece a IDIVAL

## Factor de impacto

En el año 2016 el factor de impacto acumulado de las publicaciones de los grupos IDIVAL ha sido de 1915

(JCR 2015), con un porcentaje de publicaciones con factor de impacto en el primer cuartil del 40%, y 70

de los trabajos publicados en 2016 han tenido un factor de impacto en primer decil de la especialidad.

## Citaciones

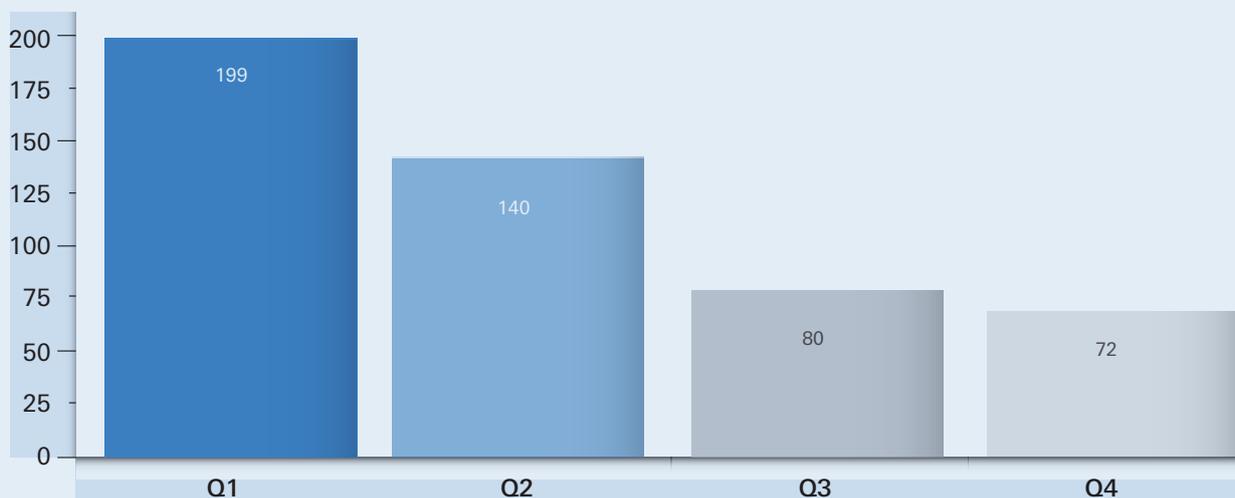
El primer artículo con autoría de investigadores de Valdecilla fue citado en los años 1930 y 1941. Se trata del trabajo publicado por el Dr. Glez. Aguilar: González-Aguilar J. Contribution to the pathogeny of tendon tumors of giant cells. Journal of Bone and

Joint Surgery 1930; 12: 280-288.

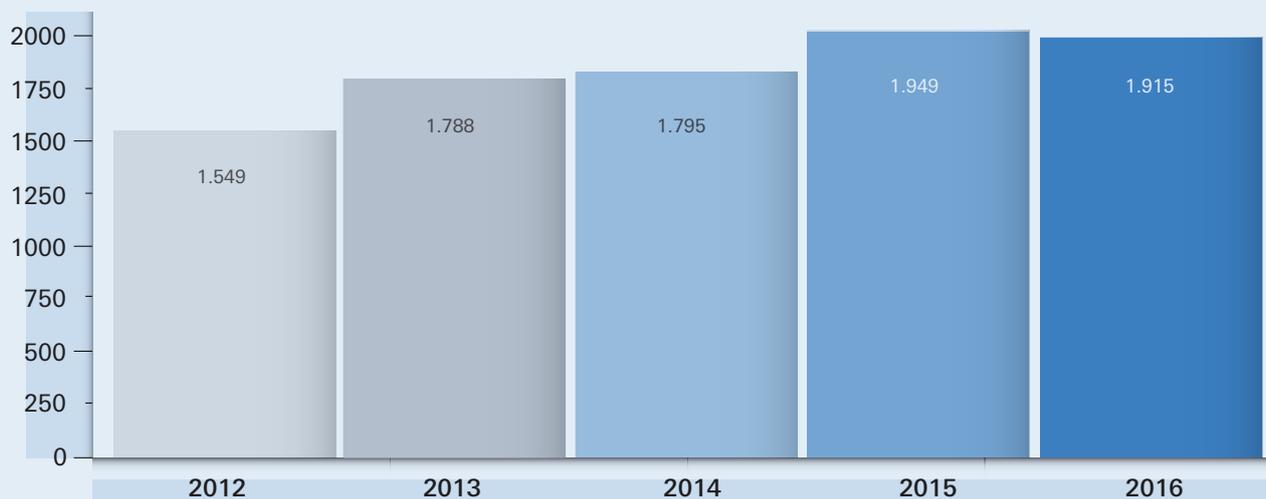
A lo largo de 2016 la marca Valdecilla ha obtenido 12.711 citas según datos obtenidos en la plataforma ISI web of knowledge (utilizando el descriptor "Valdecilla" en

el campo correspondiente a filiación). De esta manera en 2016 la marca Valdecilla ha superado las 101.000 citas acumuladas, ya más 150 trabajos superan las 100 citas, y siguen incrementando el número de citas obtenidas anualmente.

Publicaciones de IDIVAL en 2016 distribución por cuartiles

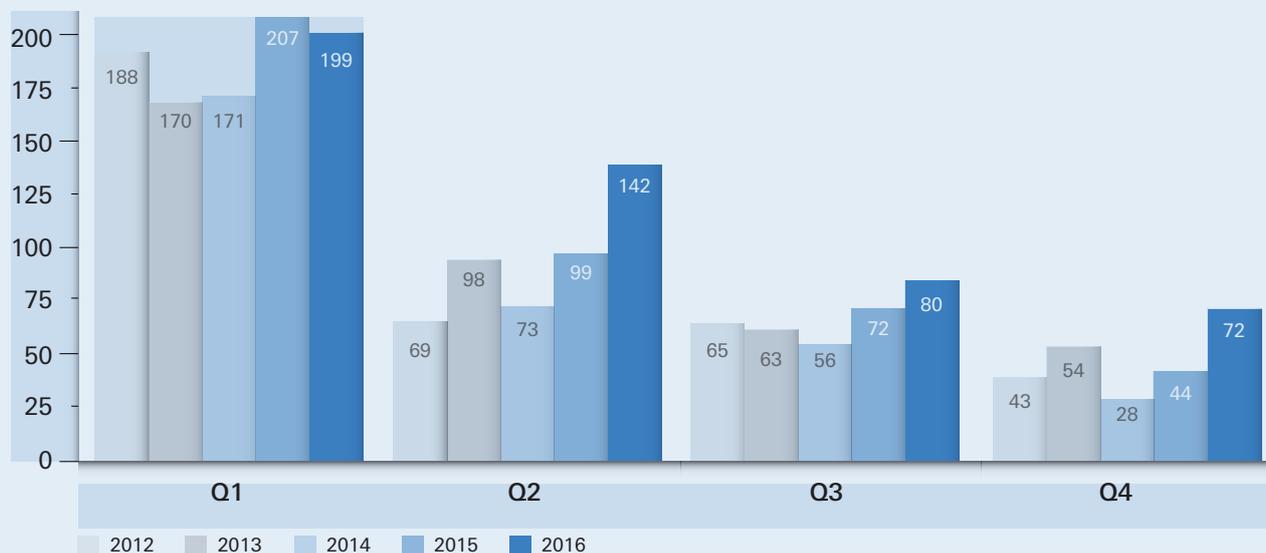


### Evolución del factor de impacto total



### Evolución de la distribución por cuartiles del factor de impacto

Año	Q1		Q2		Q3		Q4		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
2012	188	51,6%	69	19,0%	64	17,6%	43	11,81%	364
2013	170	44,2%	98	25,5%	63	16,4%	54	14,0%	385
2014	171	52,1%	73	22,3%	56	17,1%	28	8,5%	328
2015	207	49,1%	99	23,5%	72	17,1%	44	10,4%	422
2016	199	40,4%	142	28,8%	80	16,2%	72	14,6%	493



## Publicaciones de IDIVAL en 2016 según su factor de impacto

(Excluidas las derivadas de colaboraciones multicéntricas)

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
ACTA DIABETOL	3,074	1	3,074	2	5
ACTAS UROL ESP	0,964	5	4,82	4	9
ADV HEALTHC MATER	5,76	1	5,76	1	1
ADV THER	2,503	1	2,503	2	5
AGING (ALBANY NY)	3,979	3	11,937	2	4
AIDS REV	2,068	1	2,068	4	8
ALLERGOL IMMUNOPATHOL (MADR)	1,689	1	1,689	4	8
ALLERGY	6,335	3	19,005	1	1
AM J CARDIOL	3,154	4	12,616	2	4
AM J CRIT CARE	2,053	1	2,053	3	7
AM J DERMATOPATHOL	1,396	1	1,396	3	7
AM J RESPIR CRIT CARE MED	13,118	4	52,472	1	1
AM J SURG PATHOL	4,951	2	9,902	1	2
AM J TRANSPLANT	5,669	3	17,007	1	1
AN PEDIATR (BARC)	0,773	3	2,319	4	9
ANN HEMATOL	3,022	2	6,044	2	5
ANN NEUROL	9,638	1	9,638	1	1
ANN ONCOL	9,269	1	9,269	1	1
ANN RHEUM DIS	12,384	1	12,384	1	1
ANTICANCER RES	1,895	1	1,895	3	8
ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER	4,415	3	13,245	1	2
APPL PHYSIOL NUTR METAB	1,91	1	1,91	3	7
ARCH BRONCONEUMOL	1,771	3	5,313	3	8
ARCH ESP UROL	0,307	2	0,614	4	10
ARTHRITIS CARE RES (HOBOKEN)	3,229	1	3,229	2	4
ARTHRITIS RES THER	3,979	1	3,979	1	3
ARTHRITIS RHEUMATOL	6,009	4	24,036	1	2
ATHEROSCLEROSIS	3,942	1	3,942	1	2
AUTOIMMUN REV	8,49	1	8,49	1	1
BEST PRACT RES CLIN RHEUMATOL	3,267	2	6,534	2	4
BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT	3,98	1	3,98	1	2
BIOMED OPT EXPRESS	3,344	1	3,344	2	3

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
BLOOD	11,847	2	23,694	1	1
BMC CANCER	3,265	3	9,795	2	4
BMC MED	8,005	1	8,005	1	1
BMC NEUROL	1,961	1	1,961	3	6
BMC PULM MED	2,329	1	2,329	3	6
BMJ OPEN	2,562	1	2,562	1	3
BONE	3,736	1	3,736	2	3
BONE MARROW TRANSPLANT	3,636	2	7,272	2	3
BR J CANCER	5,569	1	5,569	1	2
BR J HAEMATOL	5,812	1	5,812	1	2
BR J NEUROSURG	1,063	1	1,063	4	9
BRAIN BEHAV IMMUN	5,874	1	5,874	1	2
BRAIN IMAGING BEHAV	3,667	1	3,667	2	3
BREAST CANCER RES	5,211	1	5,211	1	2
BREAST CARE (BASEL)	1,645	1	1,645	3	7
CALCIF TISSUE INT	3,052	1	3,052	2	5
CANCER EPIDEMIOL	2,644	2	5,288	3	6
CANCER LETT	5,992	1	5,992	1	2
CANCER MED	2,915	1	2,915	3	6
CARDIOVASC DIABETOL	4,534	1	4,534	1	2
CARDIOVASC RES	5,465	1	5,465	1	2
CATHETER CARDIOVASC INTERV	2,181	2	4,362	3	6
CELL SIGNAL	4,191	1	4,191	2	4
CELL TISSUE RES	2,948	1	2,948	3	6
CEPHALALGIA	6,052	1	6,052	1	1
CEREBELLUM	2,429	1	2,429	3	6
CHEST	6,136	1	6,136	1	2
CIR ESP	1	1	1	3	7
CIRC CARDIOVASC INTERV	5,706	1	5,706	1	2
CIRC J	4,124	1	4,124	1	3
CIRCULATION	17,202	1	17,202	1	1
CLIMACTERIC	2,492	1	2,492	2	3
CLIN CANCER RES	8,738	2	17,476	1	1
CLIN CARDIOL	2,431	1	2,431	2	5
CLIN CHEM LAB MED	3,017	1	3,017	1	2
CLIN CHIM ACTA	2,799	1	2,799	1	3

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
CLIN EXP IMMUNOL	3,148	1	3,148	2	5
CLIN EXP RHEUMATOL	2,495	25	62,375	2	5
CLIN GASTROENTEROL HEPATOL	7,68	2	15,36	1	1
CLIN IMMUNOL	4,034	1	4,034	2	3
CLIN MICROBIOL INFECT	4,575	2	9,15	1	2
CLIN NEUROPHYSIOL	3,426	1	3,426	2	3
CLIN NEUROPSYCHOL	1,556	1	1,556	3	8
CLIN NUCL MED	4,278	1	4,278	1	2
CLIN PHYSIOL FUNCT IMAGING	1,869	1	1,869	3	7
CLIN SCI (LOND)	5,016	1	5,016	1	2
CLIN TRANSL ONCOL	2,075	3	6,225	3	8
CNS DRUGS	4,91	1	4,91	1	2
COLORECTAL DIS	2,452	1	2,452	3	6
COMPUT BIOL MED	1,521	1	1,521	2	5
DERMATOLOGY	1,449	1	1,449	3	6
DIABETES CARE	8,934	1	8,934	1	1
DIAGN MICROBIOL INFECT DIS	2,45	3	7,35	3	6
DIS MODEL MECH	4,316	1	4,316	2	4
DRUG RESIST UPDAT	7,95	1	7,95	1	1
EARLY INTERV PSYCHIATRY	2,889	1	2,889	2	4
ELECTROPHORESIS	2,482	1	2,482	2	5
EMERG MICROBES INFECT	4,012	1	4,012	2	4
EMERGENCIAS	2,917	1	2,917	1	2
ENDOCRINOL NUTR	1,314	3	3,942	4	9
ENDOSCOPY	5,634	1	5,634	1	2
ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN	1,53	3	4,59	3	8
ENVIRON. HEALTH PERSPECT.	8,443	2	16,886	1	1
EPIDEMIOL PSYCHIATR SCI	2,847	1	2,847	2	4
EUR ARCH PSYCHIATRY CLIN NEUROSCI	4,113	1	4,113	1	2
EUR EAT DISORD REV	2,912	1	2,912	2	4
EUR HEART J	15,064	5	75,32	1	1
EUR HEART J CARDIOVASC IMAGING	4,293	1	4,293	1	3
EUR J APPL PHYSIOL	2,328	1	2,328	2	5
EUR J CANCER	6,163	1	6,163	1	2
EUR J CARDIOTHORAC SURG	2,803	2	5,606	2	5
EUR J EPIDEMIOL	7,105	1	7,105	1	1

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
EUR J HAEMATOL	2,544	2	5,088	3	6
EUR J HUM GENET	4,58	1	4,58	1	3
EUR J INTERN MED	2,591	2	5,182	1	2
EUR J NUCL MED MOL IMAGING	5,537	3	16,611	1	1
EUR J SURG ONCOL	2,94	1	2,94	2	5
EUR UROL	14,976	1	14,976	1	1
EUROINTERVENTION	3,863	2	7,726	2	3
EUROPACE	4,021	1	4,021	2	3
EXP HEMATOL	2,303	1	2,303	3	6
EXP. OPIN. ORPHAN DRUGS	0,464	1	0,464	4	10
EXPERT OPIN DRUG METAB TOXICOL	2,598	2	5,196	3	6
EXPERT REV ANTICANCER THER	2,094	1	2,094	3	8
EXPERT REV CLIN IMMUNOL	2,596	1	2,596	3	6
FREE RADIC BIOL MED	5,784	1	5,784	1	2
FRONT AGING NEUROSCI	4,348	1	4,348	1	2
FRONT IMMUNOL	5,695	1	5,695	1	2
FRONT NEUROL	3,184	1	3,184	2	4
FRONT PSYCHOL	2,463	2	4,926	1	0
FUTURE MICROBIOL	3,637	1	3,637	2	3
GAC SANIT	1,509	1	1,509	3	7
GASTROENTEROL HEPATOL	0,8	1	0,8	4	9
GASTROINTEST ENDOSC	6,217	1	6,217	1	2
GENE	2,319	1	2,319	3	6
GENES CHROMOSOMES CANCER	3,96	1	3,96	1	3
GENES GENOM	0,692	1	0,692	4	10
HAEMATOLOGICA	6,671	1	6,671	1	1
HEADACHE	2,961	3	8,883	2	4
HEART	5,693	1	5,693	1	2
HEPATOL INT	1,125	1	1,125	4	9
HIPPOCAMPUS	4,074	1	4,074	1	3
HORM RES PAEDIAT	1,661	1	1,661	2	5
HUM IMMUNOL	2,127	1	2,127	3	8
IMMUNOBIOLOGY	2,781	1	2,781	3	6
IMMUNOLOGY	4,078	1	4,078	2	3
IMMUNOTHERAPY	2,083	1	2,083	3	8
INFLAMM BOWEL DIS	4,358	1	4,358	1	3

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
INJURY	1,91	1	1,91	3	8
INT BRAZ J UROL	0,871	2	1,742	4	9
INT IMMUNOL	3,031	1	3,031	2	5
INT J ANTIMICROB AGENTS	4,097	1	4,097	1	2
INT J CANCER	5,531	3	16,593	1	2
INT J CARDIOL	4,638	5	23,19	1	2
INT J COLORECTAL DIS	2,383	1	2,383	3	6
INT J INFECT DIS	2,229	1	2,229	3	6
INT J MOL SCI	3,257	1	3,257	2	4
INT J NEUROPSYCHOPHARMACOL	4,333	1	4,333	1	2
INTENSIVE CARE MED	10,125	1	10,125	1	1
J ACAD NUTR DIET	3,609	1	3,609	1	3
J ALZHEIMERS DIS	3,92	1	3,92	1	3
J AM ACAD DERMATOL	5,621	1	5,621	1	1
J ANTIMICROB CHEMOTHER	4,919	4	19,676	1	2
J CARDIOVASC SURG (TORINO)	1,632	1	1,632	3	7
J CLIN GASTROENTEROL	3,163	1	3,163	2	4
J CLIN LIPIDOL	4,906	1	4,906	1	1
J CLIN NEUROPHYSIOL	1,337	1	1,337	4	8
J CLIN ONCOL	20,982	2	41,964	1	1
J CLIN PSYCHIATRY	5,408	1	5,408	1	2
J CLIN SLEEP MED	2,71	1	2,71	2	4
J CLIN VIROL	2,647	2	5,294	2	5
J CRANIOFAC SURG	0,7	1	0,7	4	9
J CROHNS COLITIS	6,585	1	6,585	1	2
J CUTAN PATHOL	1,409	2	2,818	3	7
J DERMATOL	1,577	2	3,154	2	5
J EUR ACAD DERMATOL VENEREOL	3,029	2	6,058	1	2
J EXP MED	11,24	1	11,24	1	1
J GERONTOL A BIOL SCI MED SCI	5,476	1	5,476	1	1
J HEART LUNG TRANSPLANT	7,509	1	7,509	1	1
J HUM GENET	2,487	1	2,487	3	6
J IMMUNOL RES	2,812	1	2,812	3	6
J INFECT	4,382	3	13,146	1	2
J INVEST DERMATOL	6,915	1	6,915	1	1
J LARYNGOL OTOL	0,736	1	0,736	4	9

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
J LUMIN	2,693	1	2,693	1	2
J MATER CHEM C MATER OPT ELECTRON DEVICES	5,066	1	5,066	1	2
J NATL COMPR CANC NETW	4,262	1	4,262	1	3
J NEUROL	3,408	3	10,224	2	3
J NEUROL SCI	2,126	2	4,252	3	6
J NEUROONCOL	2,754	1	2,754	2	4
J NON-CRYST SOLIDS	1,825	1	1,825	1	2
J PHYS CHEM C	4,509	1	4,509	1	3
J PINEAL RES	9,314	1	9,314	1	1
J PLAST RECONSTR AESTHET SURG	1,743	1	1,743	2	5
J PROTEOMICS	3,867	1	3,867	1	2
J RHEUMATOL	3,236	2	6,472	2	4
J THERM ANAL CALORIM	1,781	1	1,781	2	4
J THORAC CARDIOVASC SURG	3,494	2	6,988	2	3
J TRANSL MED	3,694	1	3,694	1	3
J VASC SURG VENOUS LYMPHAT DISORD	0,882	1	0,882	3	8
J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATRY	6,431	2	12,862	1	1
JACC CARDIOVASC INTERV	7,63	2	15,26	1	1
JAMA PSYCHIATRY	14,417	1	14,417	1	1
LANCET NEUROL	23,468	1	23,468	1	1
LANGENBECKS ARCH SURG	2,149	1	2,149	2	4
LEUK LYMPHOMA	3,093	2	6,186	2	4
LEUK RES	2,606	1	2,606	3	6
LEUKEMIA	12,104	2	24,208	1	1
LIFE SCI	2,685	1	2,685	2	5
LIVER TRANSPL	3,951	1	3,951	1	3
MATURITAS	3,12	1	3,12	2	4
MED CLIN (BARC)	1,267	12	15,204	2	5
MED INTENSIVA	1,193	5	5,965	4	10
MEDIATORS INFLAMM	3,418	1	3,418	2	4
MEDICINE (BALTIMORE)	2,133	4	8,532	2	3
MICROBES INFECT	2,291	1	2,291	3	7
MOL NEUROBIOL	5,397	1	5,397	1	2
MOL PSYCHIATRY	13,314	1	13,314	1	1
MOV DISORD	6,01	1	6,01	1	1

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
NANO LETT	13,779	1	13,779	1	1
NANOMATERIALS (BASEL)	2,69	1	2,69	1	3
NANOSCALE	7,76	1	7,76	1	2
NAT COMMUN	11,329	1	11,329	1	1
NAT NEUROSCI	16,724	2	33,448	1	1
NAT REV GASTROENTEROL HEPATOL	14,435	1	14,435	1	1
NAT REV RHEUMATOL	10,531	1	10,531	1	1
NEFROLOGIA	1,207	7	8,449	4	8
NEPHROL DIAL TRANSPLANT	4,085	1	4,085	1	2
NEUROBIOL AGING	5,153	2	10,306	1	2
NEUROCHEM RES	2,472	1	2,472	3	6
NEURODEGENER DIS	2,937	1	2,937	2	4
NEUROENDOCRINOLOGY	2,583	6	15,498	3	6
NEUROIMAGING CLIN N AM	1,557	1	1,557	3	7
NEUROL SCI	1,783	1	1,783	3	7
NEUROLOGY	8,166	1	8,166	1	1
NEUROMUSCUL DISORD	3,107	1	3,107	2	4
NEUROPATHOL APPL NEUROBIOL	4,483	1	4,483	1	2
NEUROSCI BIOBEHAV REV	8,58	1	8,58	1	1
NEUROSURGERY	3,78	1	3,78	1	3
NEUROTOX RES	3,14	1	3,14	2	4
NPJ PRIM CARE RESPIR MED	1,447	1	1,447	3	6
NUCL MED COMMUN	1,453	1	1,453	3	8
NUTR HOSP	1,497	1	1,497	3	8
OCCUP ENVIRON MED	3,745	1	3,745	1	2
OCUL IMMUNOL INFLAMM	2,481	2	4,962	2	4
ONCOGENE	7,932	1	7,932	1	1
ONCOL. RES. TREAT.	1,333	2	2,666	4	9
ONCOTARGET	5,008	6	30,048	1	3
OPT LASER TECHNOL	1,879	1	1,879	2	4
OSTEOPOROS INT	3,445	1	3,445	2	4
PATHOL RES PRACT	1,388	4	5,552	3	7
PATIENT EDUC COUNS	2,232	1	2,232	2	4
PHYS CHEM CHEM PHYS	4,449	1	4,449	1	3
PLOS ONE	3,057	11	33,627	1	2
POLYMERS-BASEL	2,944	1	2,944	1	3

Revista	FI (JCR 2015)	Nº	Suma FI	Cuartil	Decil
PROG NEUROBIOL	13,177	1	13,177	1	1
PSYCHOPHARMACOLOGY (BERL)	3,54	1	3,54	2	4
QJM	2,824	2	5,648	1	2
RADIOTHER ONCOL	4,817	1	4,817	1	2
RESPIR MED	3,036	1	3,036	2	4
REV ESP ENFERM DIG	1,455	2	2,91	4	9
REV ESP MED NUCL IMAGEN MOL	0,983	3	2,949	4	9
REV ESP QUIMIOTER	1,014	5	5,07	4	9
REV NEUROL	0,684	11	7,524	4	10
REV PSIQUIATR SALUD MENT	1,65	1	1,65	3	7
RHEUMATOL INT	1,702	1	1,702	3	8
RHEUMATOLOGY (OXFORD)	4,524	3	13,572	1	2
ROM J MORPHOL EMBRYOL	0,811	1	0,811	4	10
SCAND J GASTROENTEROL	2,199	1	2,199	3	7
SCI REP	5,228	8	41,824	1	2
SEIZURE	2,109	2	4,218	3	6
SEMIN ARTHRITIS RHEUM	3,946	3	11,838	2	3
SIMUL HEALTHC	1,685	1	1,685	3	6
SKELETAL RADIOL	1,527	1	1,527	2	5
SLEEP BREATH	2,332	1	2,332	2	5
SOL ENERGY MATER SOL CELLS	4,732	1	4,732	1	2
THER DRUG MONIT	2,094	3	6,282	2	4
THORAX	8,121	1	8,121	1	1
THROMB HAEMOST	5,255	3	15,765	1	2
THROMB RES	2,32	2	4,64	3	7
TRANSPL IMMUNOL	1,317	1	1,317	4	10
TRANSPL INT	2,835	2	5,67	1	2
TRANSPLANT PROC	0,867	10	8,67	4	10
TRANSPLANT REV (ORLANDO)	3,915	1	3,915	2	4
TRANSPLANTATION	3,69	2	7,38	2	4
UROLOGY	2,187	1	2,187	2	4
WOMEN HEALTH	1,294	1	1,294	1	2
WORLD J GASTROENTEROL	2,787	2	5,574	2	5
WORLD J UROL	2,397	1	2,397	2	4
WORLD NEUROSURG	2,685	3	8,055	2	4
<b>Total general</b>		<b>493</b>	<b>1915,369</b>		

## Factor de impacto de los Grupos de Investigación

El número de trabajos de los Grupos de investigación IDIVAL y su factor de impacto se reflejan en la siguiente tabla:

GRUPO	Nº de trabajos	FI Total
Anatomía patológica y patología molecular	18	36,45
Apoptosis	3	12,49
Biología celular del núcleo	7	24,83
Ciclo celular, células madre y cáncer	4	21,83
Citoquinas y f. de crecimiento en los fenómenos de plasticidad tisular pat	11	47,70
Clínica y genética de las cefaleas	11	43,67
Diagnóstico y tratamiento por imagen	8	32,13
Enfermedades neurodegenerativas	33	123,89
Epidemiología genética y arterioesclerosis en enf. inflam. sistémicas	72	264,24
Epidemiología y mecanismos patogénicos de enf. infecciosas	30	98,63
Epidemiología y salud pública	36	145,43
Hemopatología traslacional	37	164,14
Nanovacunas y vacunas celulares basadas en listeria monocytogenes y sus aplicaciones en biomedicina	6	25,07
Grupo de investigación cardiovascular	21	80,367
Imagen molecular	21	61,85
Infección e inmunidad y patología digestiva	26	116,18
Inmunopatología de las enfermedades reumáticas	13	56,39
Melatonina y cáncer mamario	3	9,33
Metabolismo mineral y lipídico	36	103,71
Microbiología clínica y molecular	31	94,14
Microscopía avanzada y plegamiento de proteínas y citoesqueleto	1	4,34
Nanomedicina	13	58,56
Neoplasias hematológicas y trasplante de progenitores hematop	14	51,39
Neurofisiología en epilepsia y neurointensivos	5	18,52
Nuevas técnicas en cirugía abdominal	11	21,29
Psiquiatría	23	130,58
Señalización celular y dianas terapéuticas en cáncer	11	30,86
Trasplante y autoinmunidad	48	118,76
Unidad de ensayos clínicos y oncología médica y medicina paliativa	29	104,21

## Algunos de los artículos más representativos

**1.** Adams HH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Rentería ME, Trompet S, Arias-Vasquez A, Seshadri S, Desrivières S, Beecham AH, Jahanshad N, Wittfeld K, Van der Lee SJ, Abramovic L, Alhusaini S, Amin N, Andersson M, Arfanakis K, Aribisala BS, Armstrong NJ, Athanasiu L, Axelsson T, Beiser A, Bernard M, Bis JC, Blanken LM, Blanton SH, Bohlken MM, ..., Thompson PM.  
**Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association.** Nat Neurosci 2016. 19: 1569-1582. FI: 16,724(Q1)

**2.** Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, Marco de Lucas E, García A, Pelayo-Negro AL, Sedano MJ.  
**Early axonal Guillain-Barré syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016. 87: 563-565. FI: 6,431(Q1)

**3.** Cabezas J, Sampedro B, Hernández C, Crespo J.  
**Computerized Physician Order Entry-Based System Improves Hepatitis B Virus Screening in Patients Undergoing Chemotherapy.** J Clin Oncol 2016. 34: 290-0. FI: 20,982(Q1)

**4.** Campos-Rodríguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J, Reyes-Nuñez N, Troncoso-Acevedo F, Abad-Fernandez A, Teran-Santos J, Caballero-Rodríguez J, Martín-Romero M, Encabo-Motino A, Sacristan-Bou L, Navarro-Esteva J, Somoza-Gonzalez M, Masa JF, Sanchez-Quiroga MA, Jara-

Chinarro B, Orosa-Bertol B, Martínez-García MA.  
**Spanish Sleep Network. Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial.** Am J Respir Crit Care Med 2016. 194: 1286-1294. FI: 13,118(Q1)

**5.** García-Hevia L, Valiente R, Martín-Rodríguez R, Renero-Lecuna C, González J, Rodríguez-Fernández L, Aguado F, Villegas JC, Fanarraga ML.  
**Nano-ZnO leads to tubulin microtubule assembly and actin bundling, triggering cytoskeletal catastrophe and cell necrosis.** NANOSCALE 2016. 8: 10963-10973. FI: 7,760(Q1)

**6.** Márquez A, Vidal-Bralo L, Rodríguez-Rodríguez L, González-Gay MA, Balsa A, González-Álvarez I, Carreira P, Ortego-Centeno N, Ayala-Gutiérrez MM, García-Hernández FJ, González-Escribano MF, Sabio JM, Tolosa C, Suárez A, González A, Padyukov L, Worthington J, Vyse T, Alarcón-Riquelme ME, Martín J.  
**A combined large-scale meta-analysis identifies COG6 as a novel shared risk locus for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.** Ann Rheum Dis 2017. 76: 286-294. FI: 12,384(Q1)

**7.** Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, Gomez-García T, González M, López-Martín S, De Lucas P, Marin JM, Martí S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Miranda E, Mokhlesi B, Spanish Sleep Network, García-Ledesma E, Sánchez-Quiroga MÁ, Ordax E, González-Mangado N, Troncoso MF, Martínez-Martínez MÁ, Cantalejo O, Ojeda E, Carrizo SJ, Gallego B, Pallero M, ..., Bengoa M.  
**Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea.** Thorax 2016. 71: 899-906. FI: 8,121(Q1)

**8.** Orta-Mascaró M, Consuegra-Fernández M, Carreras E, Roncagalli R, Carreras-Sureda A, Alvarez P, Girard L, Simões I, Martínez-Florensa M, Aranda F, Merino R, Martínez VG, Vicente R, Merino J, Sarukhan A, Malissen M, Malissen B, Lozano F.  
**CD6 modulates thymocyte selection and peripheral T cell homeostasis.** J Exp Med 2016. 213: 1387-1397. FI: 11,240(Q1)

**9.** Peeters K, Palaima P, Pelayo-Negro AL, García A, Gallardo E, García-Barredo R, Mateiu L, Baets J, Menten B, De Vriendt E, De Jonghe P, Timmerman V, Infante J, Berciano J, Jordanova A.  
**Charcot-Marie-Tooth disease type 2G redefined by a novel mutation in LRSAM1.** Ann Neurol 2016. 80: 823-833. FI: 9,638(Q1)

**10.** Perelló CS, Fernández-Carrillo C, Londoño MC, Arias-Loste T, Hernández-Conde M, Llerena S, Crespo J, Forns X, Calleja JL.  
**Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents.** Clin Gastroenterol Hepatol 2016. FI: 7,680(Q1)

**11.** Robles EF, Mena-Varas M, Barrio L, Merino-Cortés SV, Balogh P, Du MQ, Akasaka T, Parker A, Roa S, Panizo C, Martín-Guerrero I, Siebert R, Segura V, Agirre X, Macri-Pellizzeri L, Aldaz B, Vilas-Zornoza A, Zhang S, Moody S, Calasanz MJ, Tousseyn T, Broccardo C, Brousset P, Campos-Sanchez E, Cobaleda C, Sanchez-García I, Fernandez-Luna JL, Garcia-Muñoz R, Pena E, ..., Martínez-Climent JA.  
**Homeobox NKX2-3 promotes marginal-zone lymphomagenesis by activating B-cell receptor signalling and shaping lymphocyte dynamics.** Nat Commun 2016. 7: 11889-0. FI: 11,329(Q1)

**12.** Roncero AM, López-Nieva P, Cobos-Fernández MA, Villa-Morales M,

González-Sánchez L, López-Lorenzo JL, Llamas P, Ayuso C, Rodríguez-Pinilla SM, María Del CA, Piris M, Fernández-Navarro P, Fernández AF, Fraga MF, Santos J, Fernández-Piqueras J.

**Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development.**

Leukemia 2016. 30: 94-103.  
FI: 12,104(Q1)

13. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Vriend J, Reiter RJ.

**Constitutive photomorphogenesis protein 1 (COP1) and COP9 signalosome, evolutionarily conserved photomorphogenic proteins as possible targets of melatonin.**

J Pineal Res 2016. 61: 41-51.  
FI: 9,314(Q1)

14. Sanz B, Calatayud MP, Torres TE, Fanarraga ML, Ibarra MR, Goya GF.

**Magnetic hyperthermia enhances cell toxicity with respect to exogenous heating.**

BIOMATERIALS 2017. 114: 62-70.  
FI: 8,387(Q1)

15. Spaliviero M, Poon BY, Karlo CA, Guglielmetti GB, Di Paolo PL, Beluco Corradi R, Martin-Malburet AG, Campos-Juanatey F, Escudero-

Fontano E, Sjoberg DD, Russo P, Coleman JA, Akin O, Touijer KA.

**An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial**

**Nephrectomy.** Eur Urol 2016. 69: 72-79. FI: 14,976(Q1)

16. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, ...

**Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium.**

Mol Psychiatry 2016. 21: 547-553.  
FI: 13,314(Q1)

17. Zufiría M, Gil-Bea FJ, Fernández-Torrón R, Poza JJ, Muñoz-Blanco JL, Rojas-García R, Riancho J, de Munain AL. **ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients.**

Prog Neurobiol 2016. 142: 104-129.  
FI: 13,177(Q1)

18. Setién-Suero E, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R.

**Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies.**

Neurosci Biobehav Rev 2016. 69: 280-298. FI: 8,580(Q1)

19. López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Rodríguez L, Blanco R, Llorca J, Martín J, González-Gay MA. **Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers.**

Autoimmun Rev 2016. 15: 1013-1030. FI: 8,490(Q1)

20. Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Corrales A, Blanco R, Martín J, Llorca J, González-Gay MA. **Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis.**

Sci Rep 2016. 6: 29713-0.  
FI: 5,228(Q1)

## Proyectos de investigación

### Ayudas del plan nacional de i+d+i activos o concedidos en 2016

#### Ayudas activas

A lo largo de 2016 los grupos IDIVAL han mantenido 34 proyectos activos del Plan Nacional de I+D+I, 7 contratos de investigación y dos proyectos europeos.

##### Proyectos

**PI12/02605**

**María Victoria Mier Ruiz.**

Aspectos epidemiológicos, variabilidad y supervivencia en la atención a la Parada Cardíaca extrahospitalaria por servicios de emergencias en España (Subproyecto Cantabria). INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

**PI12/02288**

**Juan Pascual Sánchez.**

Estudio Multimodal de Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer en Deterioro Cognitivo Postoperatorio. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

**PI12/00060**

**Miguel Ángel González-Gay Mantecón.**

Estudio de marcadores genéticos de enfermedad cardiovascular y arteriosclerosis subclínica en pacientes con artritis reumatoide. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

**PI12/01405**

**Jesús González Macías.**

Vía canónica de WNT en el osteoclasto: estudio de su

intervención en la regulación de la masa ósea. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

**PI12/00999**

**Juan Francisco Nistal Herrera.**

Papel de la adiponectina y su relación con TGF- $\beta$  en el remodelado miocárdico inducido por la sobrecarga de presión en la estenosis aórtica y en su regresión postquirúrgica. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

**PI12/00615.**

**José Antonio Riancho Moral.**

Metilación de ADN: Factor patogénico y biomarcador en los trastornos de la formación ósea. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2017.

**SAF2013-46292-R**

**Benedicto Crespo Facorro.**

Nuevos genes candidatos para la respuesta al tratamiento antipsicótico en esquizofrenia: evidencia desde estudios de expresión génica. MINECO. 2014-2017.

**SAF2013-47416-R**

**Miguel Ángel Piris Pinilla.**

Linfomas agresivos: terapia guiada por el diagnóstico molecular. MINECO. 2014-2016.

**SAF2013-42012-P.**

**Samuel Cos Corral.**

Efectos sensibilizadores de la melatonina a la quimioterapia y la radioterapia: estudio de los

cambios moleculares que modulan este proceso. MINECO. 2014-2016.

**SAF2013-47434-R.**

**María amor Hurle González.**

MicroRNAs en dolor neuropático: biomarcadores moleculares y terapias dirigidas. MINECO. 2014-2016.

**PI13/01008**

**Eloy Manuel Rodríguez Rodríguez.**

Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer como factores pronóstico en hidrocefalia a presión normal idiopática. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**PI13/01310.**

**José Ramos Vivas.**

Interacción clave hospedador-patógeno en especies de Acinetobacter de relevancia clínica. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**PI13/01760.**

**José Luis Fernández Luna.**

Relevancia pronóstica y terapéutica en glioblastoma de ODZ1, una nueva diana en cáncer. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**PI13/01884.**

**Eugenio Carrasco Marín.**

Defectos en la inmunidad innata y coinfección con virus respiratorios ¿la tormenta perfecta para desarrollar enfermedad invasiva neumocócica en el niño?. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**PI13/01249.**

**Juan Martino Gonzále.**

Preservación de las áreas implicadas en la memoria de trabajo verbal para evitar secuelas en la cirugía de gliomas en áreas elocuentes. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**PI13/01191.**

**María del Carmen Fariñas Álvarez.**

Colonización intestinal por enterobacterias multirresistentes en pacientes con trasplante renal y hepático: estudio multicéntrico de cohortes y ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2016.

**BFU2014-54754-P.**

**M<sup>a</sup> Teresa Berciano Blanco, Miguel Ángel Lafarga Coscojuela.**

Regulación por acetilación del factor de supervivencia de las neuronas motoras: su importancia en la biogénesis de snrnps y en el ensamblaje de cuerpos nucleares de Cajal. MINECO. 2015-2017.

**BFU2014-54026-P.**

**Juan Hurlé González.**

Mecanismo y nueva significación biológica de la muerte celular interdígital responsable de la separación de los dedos durante el desarrollo de las extremidades. MINECO. 2015-2017.

**PI14/00378.**

**Manuel Antonio Árias Rodríguez.**

Estudio de factores serológicos y de activación celular como posibles marcadores precoces del rechazo crónico mediado por anticuerpos en trasplante renal. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2015-2017.

**PI14/00900.**

**Alberto Gandarillas Solinis.**

Nuevas Rutas y Estrategias Hacia el Cáncer de Células Escamosas. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2015-2017.

**PI14/00918.**

**Rosa Ayesa Arriola.**

PAFIP neurocognición: Estudio longitudinal a largo plazo (10 años) del funcionamiento cognitivo en pacientes con psicosis del espectro de esquizofrenia. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2015-2017.

**PI14/01911.**

**Luis Martínez Martínez.**

Heterorresistencia y Persistencia en *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2015-2017.

**PI15/00009.**

**Alain Antonio Ocampo Sosa.**

Identificación y caracterización funcional de nuevos componentes de sistemas de secreción tipo VI y las bases moleculares de su regulación en cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa*. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/00521.**

**José Manuel Olmos Martínez.**

Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/00525.**

**Miguel Ángel González-Gay Mantecón.**

Marcadores genéticos de enfermedad aterosclerótica en la Artritis Reumatoide. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/01224.**

**Juan Francisco Nistal Herrera.**

Proteína morfogenética del hueso 7 (BMP7): Posible diana terapéutica en el remodelado patológico del sistema cardiovascular. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/02138.**

**Javier Crespo García.**

Disfunción endotelial, ateromatosis subclínica y miocardiopatía en pacientes con infección por VHC. Caracterización y potencial reversibilidad con agentes antivirales directos. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/01285.**

**Agustín Oterino Durán.**

Modificaciones epigenéticas inducidas por experiencias adversas infantiles y daño endotelial en la migraña crónica: estudio de casos y controles. Creación de modelo experimental murino. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PI15/00069.**

**Javier Llorca Díaz.**

Integración de big data genéticos y datos clínicos: supervivencia con cáncer de mama en el estudio MCC-Spain. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PIE15/00079.**

**Javier Crespo García.**

Personalized Medicine in HCV infection: understanding and predicting hepatic and systemic responses in the era of the new antiviral drugs. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**PIE15/00081.**

**Miguel Ángel Piris Pinilla.**

Discovery, Validation and Implementation of Biomarkers for Precision Oncology. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2019.

**RTC-2015-3786-1.**

**Javier Gómez Román.**

Desarrollo de anticuerpos terapéuticos anti-CCR9 para el tratamiento personalizado de tumores- TERPERAN. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2016-2018.

**DTS15/00238**

**Olga María Conde Portilla.**

Fusioderm, Fusión de tecnologías fotónicas para el diagnóstico dermatológico. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016-2017.

### Contratos de investigación y movilidad.

CP12/03149

**Alain Antonio Ocampo Sosa.**

Análisis de OprD en cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa* con diferentes niveles de sensibilidad a los carbapenémicos y estudio de las bases moleculares de los mecanismos de regulación de OprD. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2016.

MS12/03149

**Alain Antonio Ocampo Sosa.**

Contratos Miguel Servet Tipo I INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2013-2017.

CD13/00088

**Cristina Pérez Menéndez.**

Contratos Sara Borrell INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2014-2017.

CPII14/00016

**José Ramos Vivas.**

Contratos Miguel Servet Tipo II.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2015-2017.

BES-2014-070615

**Fulgencio Ruso Julve.**

Ayudas para contratos predoctorales para la formación de doctores. MINECO 2015-2019.

GIS15/00017

**Aroa Sanz Carreira.**

Contratos de Gestión en Investigación en Salud en IIS. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016-2018.

CD15/00095

**Fernanda Genre.**

Contratos Sara Borrell INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016-2019.

CM15/00186

**Rufino Mondejar García.**

Contratos Rio Hortega INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016-2018.

INT15/00096

**Benedicto Crespo Facorro.**

Contratos para la Intensificación de la actividad investigadora en

el SNS INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016.

BA15/00053

**Santiago Montes Moreno.**

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2016.

### Proyectos europeos activos en 2016.

EU12/01- PSYSCAN.

**Benedicto Crespo Facorro.**

Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. 7PM. European Commission.

EU13/01- Precisesads.

**Miguel Ángel González-Gay.**

Molecular Reclassification to Find Clinically Useful Biomarkers for Systemic Autoimmune Diseases. FP7, Innovative Medicines Initiative. European Commission.

## Ayudas Concedidas

En 2016 los investigadores IDIVAL han recibido resolución positiva de 13 proyectos del Plan Nacional:

### Proyectos

PI16/00156

**José Pedro Vaque Díez.** Nuevos mecanismos en cánceres agresivos de la piel: Aplicaciones al diagnóstico, pronóstico y terapia de melanoma resistente a terapia y carcinoma de células de Merkel. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/00915

**José Antonio Riancho Moral.**

Estudio de las células troncales mesenquimales en la osteoporosis: Papel de los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) y potencial regenerativo. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01103

**José Ramos Vivas.**

Biología integrada de la infección y la resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* y *A. pittii*. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01294

**Miguel ángel Piris Pinilla.**

Linfomas agresivos: Interacción entre el genoma tumoral y el microambiente como determinante de la progresión y respuesta a terapia. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01397

**Santiago Montes Moreno.**

Targeted exonic next generation sequencing for the molecular diagnosis and cell free tumor DNA analysis as screening method for patients with DLBCL. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01415

**María del Carmen Fariñas Álvarez.**

Impacto de la colonización intestinal por enterobacterias multirresistentes en las infecciones sistémicas, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y mortalidad de pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH). INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01535

**María Victoria Francia Gil.**

Inducción de la transferencia conjugativa de los plásmidos de respuesta a feromonas. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01585

**Marcos López Hoyos.**

Utilidad del estudio de las Células Mieloides Supresoras (MDSC) en la monitorización del trasplante renal. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01652

**Juan Pascual Sánchez.**

Estudio de variantes raras en genes asociados a Enfermedad de Alzheimer en población española. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01656

**Julio Francisco Jimenez Bonilla.**

Estudio evolutivo a los 5 años en una población con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) evaluada previamente con 11C-PIB y 18F-FDG PET/TAC. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16/01717

**Víctor Manuel Martínez Taboada.**

Estudio del papel BAMBÍ, un regulador de la señalización por TGF beta, como factor patogénico y marcador pronóstico en la artritis reumatoide. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

CP16/00033

**Raquel López Mejías.**

Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: the relevance of genetic markers. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

PI16-00496

**Mónica López Fanarraga.**

Diseño y evaluación antitumoral de nano-dispensadores multi-terapéuticos basados en nanotubos de carbono. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. 2017-2019.

SAF2016-76046-R

**Benedicto Crespo Facorro.**

Tratamiento estratificado en esquizofrenia: integrando resultados de transcriptoma humano y celular en las estrategias de tratamiento antipsicótico. MINECO. 2017-2019.

SAF2016-75195-R

**Jesús Merino Pérez.**

Bambi, un regulador de la señalización por TGF beta en inflamación cutánea y en diferenciación de linfocitos t cd4 humanos.

PTA2015-11501-I

**Saray Pereda Marcos.**

Contrato de Técnico de Apoyo a la Investigación MINECO 2017-2019.

Además en 2016 se han recibido resolución positiva de los siguientes programas:

#### Ciber

CB16/12/00291

**Miguel Ángel Piris Pinilla.**

Área Temática de Cáncer INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017-2021

#### Recursos humanos

MS16/00033

**Raquel López Mejías.**

Contrato Miguel Servet Tipo I. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017-2021.

CM16/00051

**Javier Riancho Zarrabeitia.**

Contrato Río Hortega. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017-2018.

CM16/00034

**Manuel Delgado Alvarado.**

Contrato Río Hortega. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017-2018.

INT16/00133

**Miguel Ángel González-gay Mantecón.**

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017.

#### Movilidad

BA16/00021

**Jose María De la Torre Hernández.**

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2017

## Ensayos clínicos

Durante el año 2016 IDIVAL ha firmado un total de 57 ensayos clínicos y 49 estudios postautorización para su desarrollo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y su área de influencia. El listado de los principales Ensayos

clínicos autorizados en 2016 figura en la tabla adjunta.

Cabe destacar que en 2016 se inició por primera vez un ensayo clínico Fase I con ingreso en la Unidad de Ensayos Clínicos Valdecilla.

### Listado de ensayos cuyos contratos fueron firmados en 2016

Ensayo	Investigador principal
EECC de suspensión de la profilaxis con valganciclovir en trasplantados renales CMV-seropositivos que desarrollan inmunidad celular CD8+ CMV-específica tras recibir timoglobulina.	María del Carmen Fariñas Álvarez.
Ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto de telavancina en comparación con la terapia intravenosa convencional en el tratamiento de pacientes con bacteriemia por staphylococcus aureus, incluyendo la endocarditis.	María del Carmen Fariñas Álvarez.
Estudio intervencional, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con control activo (fluoxetina) y dosis fija de vortioxetina en pacientes pediátricos de 7 a 11 años con trastorno depresivo mayor (TDM).	Beatriz Payá González.
Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del hidrocloreuro de diltiazem al 2 % en el tratamiento de la fisura anal crónica, y un periodo de seguimiento de 24 semanas.	Julio Jose Castillo Diego.
Estudio fase IIIb, aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración, para comparar la terapia triple "cerrada" (ff/umec/vi) con la terapia triple "abierta" (ff/vi + umec), en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	Juan García Rivero.
Estudio Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una pauta de tratamiento intramuscular de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina en el mantenimiento de la supresión virológica, tras una inducción con un tratamiento de comprimido único con un inhibidor de la integrasa en Estudio Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de una pauta de tratamiento intramuscular de acción prolongada con cabotegravir y rilpivirina en el mantenimiento de la supresión virológica, tras una inducción con un tratamiento de comprimido único con un inhibidor de la integrasa en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido un tratamiento antirretroviral previo.	María del Carmen Fariñas Álvarez.
Estudio osmo: estudio multicéntrico, abierto, con una rama de tratamiento de 32 semanas, en sujetos con asma grave eosinofílica no controlados óptimamente con su tratamiento actual con omalizumab, a los que se les cambia el tratamiento de omalizumab a mepolizumab 100 mg subcutáneo.	Juan García Rivero.
Estudio multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 29 días para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de la administración tres veces a la semana de GSK1278863 en sujetos dependientes de hemodiálisis con anemia asociada a nefropatía crónica que recibían una dosis estable de un fármaco estimulante de la eritropoyesis.	Ángel Luis Martín De Francisco Hernández.
Estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (no ciego para el promotor), controlado con placebo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y la seguridad de sirukumab en sujetos con asma grave mal controlada.	Fernando Rodríguez Fernández.

Ensayo	Investigador principal
Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de grupos paralelos para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la combinación a dosis fija de FF/UMEC/VI frente a la combinación dual a dosis fija de FF/VI, administrado una vez al día con inhalador de polvo seco, en sujetos con asma controlada inadecuadamente.	Fernando Rodríguez Fernández.
Estudio de la eficacia y la seguridad de bardoxolona metilo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo.	José Manuel Cifrián Martínez.
Protocolo de uso de tratamiento abierto para daratumumab en sujetos con mieloma múltiple que han recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas (incluido un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador) o tienen resistencia doble a un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador.	Andrés Insunza Gaminde.
Estudio fase I, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de primera administración en humanos de jnj-56136379 administrado vía oral para examinar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética tras dosis únicas ascendentes y un régimen de dosis múltiple en voluntarios sanos (parte I), y tras varios regímenes de dosis múltiple en sujetos con hepatitis b crónica (parte II).	Javier Crespo García.
Estudio de fase 3b, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, multicéntrico que evalúa el efecto del ácido obeticólico en los resultados clínicos en pacientes con cirrosis biliar primaria.	Javier Crespo García.
Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, a largo plazo y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia del ácido obeticólico en sujetos con esteatohepatitis no alcohólica.	Javier Crespo García.
Estudio multicéntrico, prospectivo, sin enmascaramiento de la seguridad, la eficacia clínica y las propiedades farmacocinéticas de la inmunoglobulina humana normal para la administración intravenosa de bts95 como tratamiento de restitución en pacientes con inmunodeficiencia primaria (IP).	Marcos López Hoyos.
Estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de la seguridad y eficacia analgésicas de la administración subcutánea de Tanezumab en sujetos con artrosis de cadera o de rodilla.	Cristina Martínez Dubois.
Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con tres grupos, de Obinutuzumab en combinación con Clorambucilo, ACP 196 en combinación con Obinutuzumab y ACP 196 en monoterapia, en sujetos con leucemia linfocítica crónica sin tratamiento previo.	Lucrecia Yáñez San Segundo.
A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.	Lucrecia Yáñez San Segundo.
Ensayo clínico controlado, aleatorizado, de terapia de mantenimiento con S-1 en cáncer esófago-gástrico metastásico.	Fernando Rivera Herrero.
Ensayo Clínico aleatorizado para comparar la eficacia del stent Angiolite frente a un stent farmacoactivo de segunda generación como Xience en pacientes con indicación de intervención coronaria percutánea.	Jose Javier Zueco Gil.
Estudio de fase II de plitidepsin en pacientes con linfoma angioinmunoblástico de células T en recaída o refractario.	Isabel Fernández González de Villambrosia.
Estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de la eficacia y seguridad de lanreotida autogel/depot 120 mg más el mejor tratamiento de soporte (mts) frente a placebo más el mejor tratamiento de soporte para el control tumoral en sujetos con tumores neuroendocrinos pulmonares bien diferenciados metastásicos y/o no resecables, típicos o atípicos.	Carlos López López.
Estudio controlado y aleatorizado sobre la seguridad y eficacia del uso de heparinas de bajo peso molecular en la prevención de episodios trombóticos en pacientes cirróticos hospitalizados.	Ángela María Puente Sánchez.

Ensayo	Investigador principal
Ensayo clínico abierto, multicéntrico con inmunoterapia subcutánea en presentación depot en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica sensibilizados a ácaros domésticos.	<b>Fernando Rodríguez Fernández.</b>
Estudio en Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con Placebo y de grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de crenezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer de prodrómica a leve.	<b>Eloy Manuel Rodríguez Rodríguez.</b>
Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de secukinumab en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa durante un periodo de 2 años.	<b>Ricardo Blanco Alonso.</b>
Comparación entre el armazón bioreabsorbible absorb y el stent metálico xience en la prevención de la reestenosis tras la intervención coronaria percutánea en pacientes con alto riesgo de reestenosis.	<b>José María De La Torre Hernández.</b>
Ensayo clínico de fase II de demostración de viabilidad para evaluar la eficacia y la seguridad de MEDI3902 en la prevención de la neumonía nosocomial causada por Pseudomonas aeruginosa en pacientes sujetos a ventilación mecánica.	<b>Borja Suberviola Cañas.</b>
Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego y con doble simulación, de grupos paralelos y 24 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación a dosis fijas de bromuro de aclidinio 400 mcg/formoterol fumarato 12 mcg dos veces al día en comparación con cada principio activo en monoterapia (bromuro de aclidinio 400 mcg dos veces al día y formoterol fumarato 12 mcg dos veces al día) y con tiotropio 18 mcg una vez al día en su administración a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable.	<b>Juan García Rivero.</b>
Estudio fase II randomizado, doble ciego y controlado con placebo, de quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel con o sin debio 1143 en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado de reciente diagnóstico.	<b>Ana De Juan Ferré.</b>
Dexmedetomidina versus práctica clínica habitual durante la ventilación mecánica no invasiva: Ensayo clínico aleatorizado.	<b>Mª Isabel Rubio Lopez.</b>
Cierre de defectos mucosos con clips tras resección endoscópica mucosa de lesiones colorrectales de gran tamaño como profilaxis de hemorragia diferida.	<b>Joaquín De La Peña García.</b>
Estudio de fase II/III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de inducción y mantenimiento con GS-5745 en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a intensa.	<b>Montserrat Rivero Tirado.</b>
Estudio de fase II, abierto, multicéntrico, aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación a dosis fija (cdf) de sofosbuvir/velpatasvir y la cdf de sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina en pacientes con infección crónica por el VHC de genotipo 3 y cirrosis.	<b>Javier Crespo García.</b>
Ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la combinación del anticuerpo monoclonal MHAA4549A con el oseltamivir frente a oseltamivir por sí solo para el tratamiento de la infección por gripe a grave.	<b>Borja Suberviola Cañas.</b>
Estudio en fase III, multicéntrico, con un periodo abierto de 36 semanas, seguido de un periodo de retirada aleatorizado y doble ciego desde la semana 36 hasta la semana 104 para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del ixekizumab (LY2439821) 80 mg cada 2 semanas en pacientes con artritis psoriásica activa que nunca han recibido un fármaco antirreumático biológico modificador de la enfermedad.	<b>Ricardo Blanco Alonso.</b>
Ensayo aleatorizado de fase II en el que se evalúan dosis alternativas de ramucirumab en combinación con paclitaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado o metastásico e irresecable.	<b>Rivera Herrero, Fernando.</b>
Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúa LY2951742 en pacientes con migraña episódica - Estudio EVOLVE-2.	<b>Agustín Oterino Durán.</b>

Ensayo	Investigador principal
Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúa LY2951742 en pacientes con migraña crónica - Estudio REGAIN.	Agustín Oterino Durán.
Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar emricasán (idn 6556), un inhibidor de la caspasa de administración oral, en sujetos con fibrosis por esteatohepatitis no alcohólica (ehna).	Javier Crespo García.
Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar emricasán, un inhibidor de la caspasa de administración oral, en sujetos con cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) e hipertensión portal grave.	Javier Crespo García.
“Estudio TWILIGHT- Ticagrelor con Aspirina o sola en pacientes de alto riesgo después de una intervención coronaria”	José María De La Torre Hernández.
Ensayo clínico de fase II, dosis-respuesta, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de grupos paralelos y 12 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de tres formulaciones de gel vaginal con dosis ultra-bajas de estriol (gel vaginal de estriol al 0,005%, gel vaginal de estriol al 0,002%, gel vaginal de estriol al 0,0008%) en el tratamiento de la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal.	José Estévez Tesouro.
Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego para comparar abt-494 con placebo en tratamiento estable con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (farmesc) en sujetos con artritis reumatoide de actividad moderada a grave con respuesta insuficiente o intolerancia a los farma biológicos (farmeb).	Ricardo Blanco Alonso.
Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego comparando ABT-494 15 mg una vez al día en monoterapia y ABT-494 30 mg una vez al día en monoterapia frente a metotrexato (MTX) en monoterapia en sujetos no tratados previamente con MTX con artritis reumatoide activa moderada a grave.	Ricardo Blanco Alonso.
Estudio abierto y de un solo brazo de tratamiento para evaluar la eficacia y la seguridad de ABT 493/ABT 530 en adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 y cirrosis compensada (EXPEDITION-1).	Javier Crespo García.
Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego comparando ABT-494 con placebo y con adalimumab en sujetos con artritis reumatoide activa moderada a grave en tratamiento con metotrexato (MTX) en dosis estables y que no han respondido de forma adecuada a MTX (MTX-IR).	Ricardo Blanco Alonso.
Ensayo clínico multicéntrico randomizado, de tratamiento de mantenimiento basado en Biomarcadores para primera línea de cáncer colorrectal metastásico (Modul).	Fernando Rivera Herrero.
Estudio multicéntrico, aleatorizado, de fase 2b para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de ocr-002 (fenilacetato de ornitina) en pacientes hospitalizados con cirrosis e hiperamoniaquemia asociada con un episodio de encefalopatía hepática. Estudio stop-he.	Javier Crespo García.
Estudio en fase Ib/2 del tratamiento combinado con lbrutinib en tumores gastrointestinales y genitourinarios avanzados seleccionados.	Fernando Rivera Herrero.
Ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de qpi-1002 en la prevención de la función retardada del injerto en receptores de un trasplante renal de donantes mayores con muerte cerebral.	Emilio Rodrigo Calabia.
Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, en fase III, para demostrar la no inferioridad del tratamiento antibiótico dirigido de espectro reducido frente al tratamiento de amplio espectro con un betalactámico antipseudomónico en el tratamiento de pacientes con bacteriemia por enterobacteriaceae.	María Del Carmen Fariñas Álvarez.
Estudio aleatorizado fase 2 de comparación de diferentes dosis-pautas de tratamiento de inducción (primer ciclo) de regorafenib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mcr).)	Fernando Rivera Herrero.
Estudio fase II para evaluar la eficacia de FOLFIRI + aflibercept en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado previamente con oxaliplatino con o sin polimorfismos de ACE.	Fernando Rivera Herrero.

## Guías de práctica clínica

Los investigadores IDIVAL han participado en el año 2016 en las siguientes guías de práctica clínica y documentos de consenso. La relevancia de estas guías es indudable como recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar las decisiones sobre la atención sanitaria más apropiadas, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud.

Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, Comín Colet J, Crespo Leiro MG, González Vilchez F, Manito Lorite N, Segovia Cubero J, Ruiz Mateas F, Elola Somoza FJ, Íñiguez Romo A.  
**Classification and Quality Standards of Heart Failure Units: Scientific Consensus of the Spanish Society of Cardiology.**

Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69:940-950.

Apostolo J, Holland C, O'Connell MD, Feeney J, Tabares-Seisdedos R, Tadros G, Campos E, Santos N, Robertson DA, Marcucci M, Varela-Nieto I, Crespo-Facorro B, Vieta E, Navarro-Pardo E, Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Cano A.  
**Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAHG).**

Maturitas 2016;83:83-93.

Brunet M, Shipkova M, van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde

K, Haufroid V, Christians U, López-Hoyos M, Barten MJ, Bergan S, Picard N, Millán López O, Marquet P, Hesselink DA, Noceti O, Pawinski T, Wallemacq P, Oellerich M.

**Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation.**

Ther Drug Monit 2016;38 Suppl 1:S1-20.

Del Pino-Montes J, Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero Mdel C, Canals L, Lizán L.

**Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System.**

Adv Ther 2016;33:658-69.

Fernández Castro M, Andreu JL, Sánchez-Piedra C, Martínez Taboada V, Olivé A, Rosas J, Sánchez-Alonso F;  
**En representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER) y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER)..**

**Sjögren SER: National registry of the Spanish Society of Rheumatology of patients with primary Sjögren syndrome: Objectives and methodology.**

Reumatol Clin 2016;12(4):184-9.

García-Vicuña R, Martín-Martínez MA, Gonzalez-Crespo MR, Tornero-Molina J, Fernández-Nebro A, Blanco-García FJ, Blanco-Alonso R, Marsal-Barril S;

**En representación del Comité Científico del trabajo de Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo clínico del paciente con artritis reumatoide que no puede utilizar metotrexato..**

**Recommendations by the Spanish Rheumatology Society for the management of patients diagnosed with rheumatoid arthritis who cannot be treated with methotrexate.**

Reumatol Clin. 2016; 5. S1699.

Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Cuadrado-Lavín A, Elizalde JI, Gene E, Gomollón F, Lanás Á, Martín de Argila C, Mearin F, Montoro M, Pérez-Aisa Á, Pérez-Trallero E, McNicholl AG.

**IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment.**

Gastroenterol Hepatol 2016;39:697-721.

Lopez de Munain L, Juan-Garcia FJ, Duarte E, Martin-Mourelle R, Rodriguez S, Moraleda-Perez S.  
**[Early pharmacologic treatment with botulinum toxin A in post-stroke spasticity: consensus evidence-based recommendations].**

Rev Neurol 2016; 16;63:363-369.

Martínez López JA, García Viver ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MV, López Longo FJ, Martínez Taboada V, Pego Reigosa JM, Rubio E, Trujillo E, Vela-Casasempere P.

**Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding.**

Reumatol Clin 2016: S1699.

Martín-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, Alsina M, Galan Guzmán M, Custodio AB, Gómez C, Muñoz FL, Pazo R, Rivera F.

**SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016).**

Clin Transl Oncol 2016;18:1179-1186.

Mingot-Castellano ME, Álvarez-Román MT, López-Fernández MF, Altisent-Roca C, Canaro-Hirnyk MI, Jiménez-Yuste V, Cid-Haro AR, Pérez-Garrido R, Sedano-Balbas C.

**Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors.**

Eur J Haematol. 2016 May;96(5):461-74.

Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cleries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S, Vieta E.

**Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia.**

Rev Psiquiatr Salud Ment 2016; 9:158-73.

Müller-Arteaga C, Arlandis Guzmán S, Lorenzo Gómez MF, Errando-Smet C, González López R, Cambroner Santos J, Gutiérrez Baños JL, Sánchez Marcos M, Ortiz Gamiz A, Merino Salas S, Martínez Rodríguez R, Olano Grasa I.

**[Expert opinion about the use of transdermic oxybutynin in Spain for the treatment of adult overactive bladder].**

Arch Esp Urol 2016;:613-620.

Plaza AM, Ibáñez MD, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, García-Hernández G, de la Hoz B, Korta-Murua J, Sánchez-Salguero C, Torres-Borrego J, Tortajada-Girbés M, Valverde-Molina J, Zapatero L, Nieto A.

**[Consensus-based approach for severe paediatric asthma in routine clinical practice].**

An Pediatr (Barc). 2016 Feb;84(2):122.e1-122.e11.

Sevilla I, Segura Á, Capdevila J, López C, García-Carbonero R, Grande E;

**GETNE (Spanish Group of NeuroEndocrine Tumors)..**

**Management of controversial gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour clinical situations with somatostatin analogues: results of a Delphi questionnaire panel from the NETPraxis program.**

BMC Cancer 2016 7;16:858.

Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, Carratalá J, Cervera C, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Frauca E, Gavaldá J, Hernández D, Herrero I, Len O, Lopez-Medrano F, Manito N, Marcos MA, Martín-Dávila P, Monforte V, Montejo M, Moreno A, Muñoz P, Navarro D, Pérez-Romero P, Rodríguez-Bernot A, Rumbao J, San Juan R, Vaquero JM, Vidal E;

**Spanish Society of Transplantation (SET).; Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious**

**Diseases and Clinica Microbiology (GESITRA-SEIMC).; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI).. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations.**

Transplant Rev (Orlando) 2016;30:119-43.

Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, Martínez E, Maurel J, Salgado M, Manzano JL.

**SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016).**

Clin Transl Oncol 2016;18:1172-1178.

Villar-Del-Moral J, Capela-Costa J, Jiménez-García A, Sitges-Serra A, Casanova-Rituerto D, Rocha J, Martos-Martínez JM, de la Quintana-Basarrate A, Rosa-Santos J, Guirao-Garriga X, Bravo-de-Lifante JM, Vidal-Pérez Ó, Moral-Duarte A, Polónia J;

**Iberpara Study Group.. Compliance with recommendations on surgery for primary hyperparathyroidism- from guidelines to real practice: results from an Iberian survey.**

Langenbecks Arch Surg. 2016; 401:953-963.

## Retics y ciber con participación de IDIVAL

El Instituto de Salud Carlos III ha promovido diversas Redes Temáticas de Investigación

Cooperativa (RETIC), Plataformas y Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) en los que participan los grupos IDIVAL.

Estas estructuras organizativas, formadas por un conjunto variable de centros y grupos de investigación en biomedicina, de carácter multidisciplinar, tienen como objetivo la realización de proyectos de investigación cooperativa de interés general, centradas en un área específica

común para la consecución de unos objetivos científicos que difícilmente podrían plantearse en un contexto de ejecución más restringido.

IDIVAL participa en tres CIBER y en siete RETICs y tres plataformas. Las Plataformas en las que participa IDIVAL, la Plataforma ITEMAS, la Plataforma de Biobancos y la Plataforma Sren, tienen un carácter transversal y de soporte, formando parte de los servicios de apoyo a los investigadores.

CIBER/RETIC/Plataforma	Grupo IDIVAL	IP
CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)	Psiquiatría	<b>Benedicto Crespo Facorro</b>
CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)	Enfermedades Neurodegenerativas	<b>José Ángel Berciano Blanco</b>
CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)	Epidemiología y Salud Pública	<b>Javier Llorca Díaz</b>
Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)	Microbiología Clínica y Molécula	<b>Luis Martínez Martínez</b>
Red de Salud Materno-Infantil y del Desarrollo (RED SAMID)	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	<b>Maria Jesús Cabero</b>
Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF)	Metabolismo Mineral y Lipídico	<b>Jesús González Macías</b>
Red de Investigación Renal (REDinREN)	Trasplante y autoinmunidad	<b>Manuel Arias Rodríguez</b>
Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RTICC)	Señalización Celular y Dianas Terapéuticas en Cáncer	<b>José Luis Fernández Luna</b>
Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RTICC)	Neoplasias Hematológicas y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos	<b>Eulogio Conde García</b>
Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer (RTICC)	Genómica del Cáncer	<b>Miguel Ángel Piris Pinilla</b>
Red de Investigación Cardiovascular (RIC)	Citocinas y factores de crecimiento en los fenómenos de plasticidad tisular patológica	<b>Juan Francisco Nistal</b>
Red de Investigación en Inflamación y Enfermedades Reumáticas (RIER)	Epidemiología genética y arterioesclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas	<b>Miguel Angel Glez Gay</b>
Plataforma de Biobancos	IDIVAL	<b>Pascual Sánchez Juan</b>
Plataforma de Innovación en Tecnologías Sanitarias (ITEMAS)	IDIVAL	<b>Galo Peralta Fernández</b>
Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (Sren)	IDIVAL	<b>Galo Peralta Fernández</b>

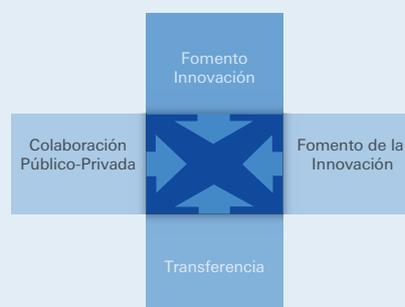
## Innovación

### Introducción

IDIVAL cuenta con un Área de Innovación que incluye una Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) y una Unidad de Innovación que forma parte de la red ITEMAS.

El actual marco de globalización de los mercados guía el curso de la economía de los países de nuestro entorno hacia la

actividad de innovación como una de las principales para su continuo crecimiento. En IDIVAL consideramos que la innovación y la transferencia del conocimiento pueden convertirse en tractores de la economía de la Región de Cantabria, por ello apostamos por las actividades desarrolladas por la Unidad de Innovación.



### Plataforma ITEMAS



IDIVAL es nodo de la Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias (ITEMAS) promovida por el Instituto de Salud Carlos III (ISCI). ITEMAS pretende fomentar la innovación en tecnología sanitaria como herramienta fundamental

para hacer más sostenible el Sistema Nacional de Salud, apoyando el desarrollo de la cultura innovadora necesaria para facilitar la integración del sistema ciencia-industria en el campo de la tecnología médica. El núcleo de ITEMAS está conformado actualmente por unidades de innovación de grandes hospitales del Sistema Nacional de Salud.

IDIVAL forma parte de la Plataforma ITEMAS, a través de la Unidad de Innovación del IDIVAL, desarrollando a lo largo del año 2016 actividades ligadas a la misma y relacionadas con la participación en los diferentes grupos de trabajo y de su Asamblea. En concreto lidera el Grupo de trabajo de alianzas dentro de la Plataforma.

### Cultura innovadora

Con el objetivo de fomentar la cultura de la innovación en el entorno Valdecilla, IDIVAL organiza una serie de cursos y

jornadas en los que se fomenta la creatividad, el trabajo en equipo, se informa y forma sobre aspectos concretos del proceso innovador, etc.

La Unidad de Innovación ha participado en diversas actividades recogidas en el apartado de formación.

## Transferencia

En la actualidad, la innovación es considerada como un factor fundamental de crecimiento y competitividad en el entorno económico-empresarial. Desde un punto de vista social, la innovación en el sector salud supone una mejora continua en la eficiencia y productividad de los sistemas nacionales de salud, mejorando en gran medida la calidad de vida de los pacientes.

Desde nuestro entorno, para que la innovación y la transferencia de resultados de investigación al mercado sea efectiva y tenga un impacto en la sociedad, es necesario crear un entorno económico y legal favorable a la innovación y desarrollo económico. En este sentido,

IDIVAL cuenta con un Reglamento de Propiedad Industrial que engloba el marco general de la gestión y explotación de los derechos de propiedad intelectual e industrial, así como su transferencia al mercado, en el ámbito de la Administración Sanitaria de Cantabria.

### Desde la constitución de la OTRI se han presentado:

Diecinueve solicitudes de patente a la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM).  
 Doce solicitudes internacionales de patentes mediante el Tratado en Cooperación de Patentes (PCT-Patent Cooperation Treaty).

Una solicitud de patente europea a la Oficina Europea de Patentes (EPO).

Una solicitud de modelo de utilidad ante la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM).

Un diseño comunitario ante la Oficina de Armonización del Mercado Interior (OAMI).

Tres solicitudes de marca española ante la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM).

De las mismas, durante el año 2016 se tramitaron:

Nº Solicitud	Título	Solicitantes	Inventor
Patente nacional- P201600160	“Uso de un complejo GNP-LLO91-99 para el tratamiento y la prevención del cáncer”	IDIVAL-SCS	Carmen Álvarez Domínguez Ricardo Calderón González Elisabet Frande Cabanes Eva Ferrández Fernández Sonsoles Yáñez Díaz Soledad Penadés Ullate Marco Marradi Isabel García Martín
Patente nacional- P201600636	“Método para predecir la respuesta clínica a un tratamiento con agentes antiinflamatorios”	IDIVAL-UC-SCS- VHIR-IdiPAZ	José Luis Fernández Luna Víctor Manuel Martínez Taboada Silvia Torices del Val Marcos López Hoyos Pedro Muñoz Cacho Ignacio Varela Egocheaga Alejandro Balsa Criado Sara Marsal Barril Antonio Julià Cano
Patente europea – 14721426.6	“Device and method for the detection of biomarkers”	SCS-IDIVAL- UC-TEKNIKER- CELLBIOCAN	José Luis Fernández Luna Ana Talamillo Cancelo Fernando Moreno García Francisco González Fernández Ruth Díez Ahedo Santos Merino Álvarez Deitze Otaduy del Paso

Nº Solicitud	Título	Solicitantes	Inventor
Modelo de Utilidad nacional -U201600872	“Dispositivo de tracción dinámica de pared para abdomen abierto”	SCS	Federico Castillo Suescun
Patente nacional -P201601099	“Uso del gen PRKACA para predecir la respuesta de un sujeto al tratamiento con un análogo de purina”	IDIVAL-SCS	Carlos Pipaón González Lucrecia Yáñez San Segundo

Para todas ellas se han llevado, o se realizan en la actualidad, labores de transferencia y contacto con posibles licenciatarios.

## Embudo de innovación

En 2016 se han analizado 12 nuevas ideas. Los proyectos son clasificados en CINCO fases que se definen a continuación:

### 1. Captación de ideas.

En esta fase se consideran aquellas ideas que las UAI han captado en 2016, así como las captadas en ejercicios anteriores que no hayan pasado a otra fase posterior.

### 2. Análisis.

En esta fase se consideran las propuestas para las que se están realizando estudios de mercado,

informes de patentabilidad o informes de valor del producto o viabilidad técnica.

### 3. Desarrollo.

Incluye el desarrollo de prototipos, homologaciones y ensayos.

### 4. Transferencia.

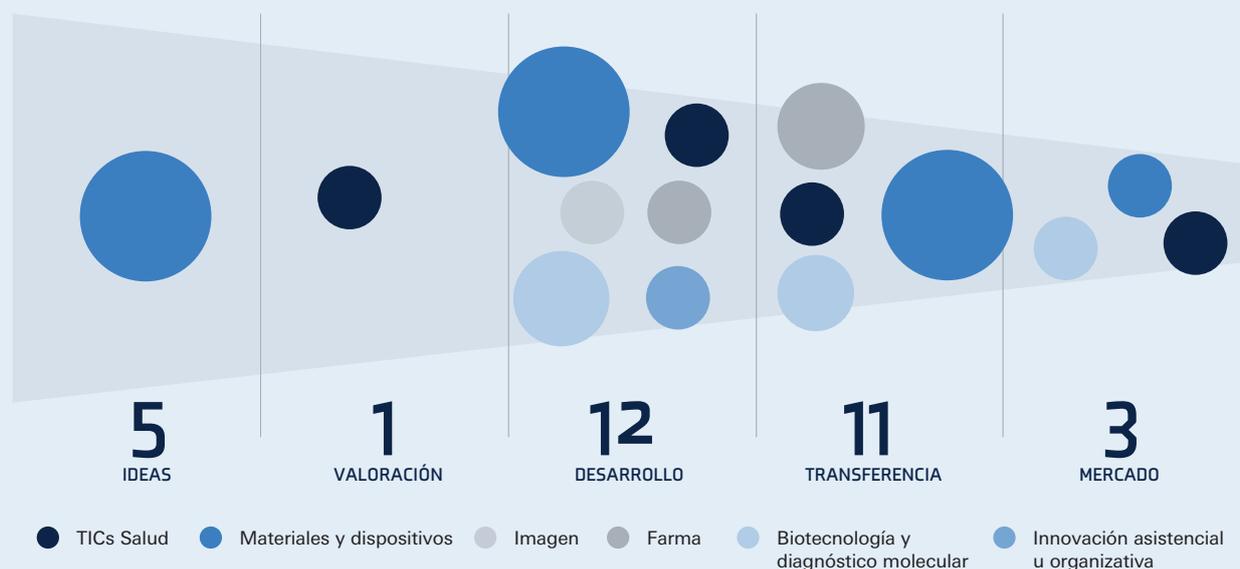
Las ideas para las cuales se haya realizado alguna acción comercial, es decir, algún contacto con empresas o entidades potencialmente licenciatarias.

### 5. Mercado.

Integrada por aquellos casos en

los que la innovación se encuentre en alguna de las situaciones siguientes:

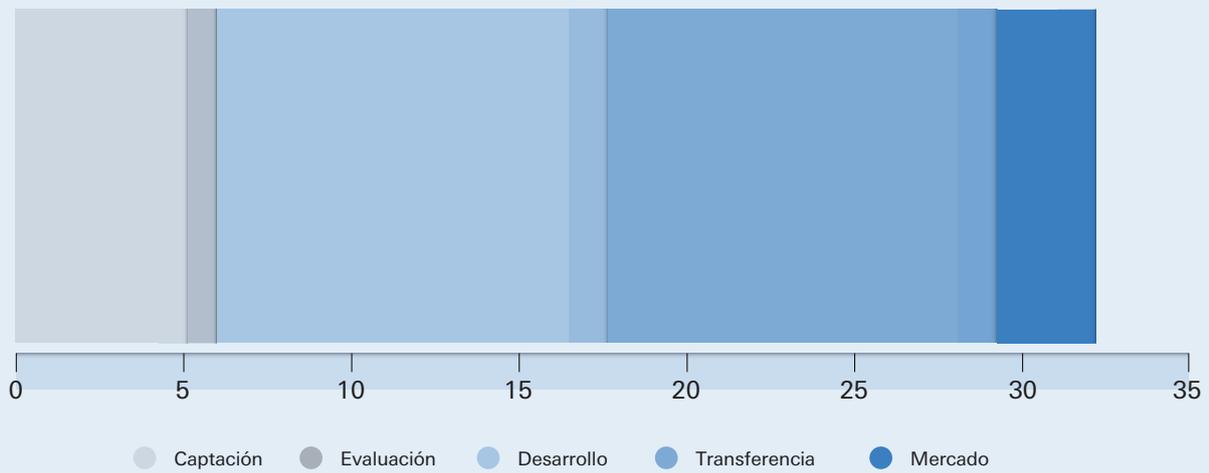
- a) Licenciada a la industria
- b) Haya dado lugar a una nueva empresa (spin-off)
- c) Que forme parte de un acuerdo de exclusividad con alguna empresa
- d) Que se haya implantado en algún centro asistencial (para el caso de las innovaciones asistenciales y organizativas).



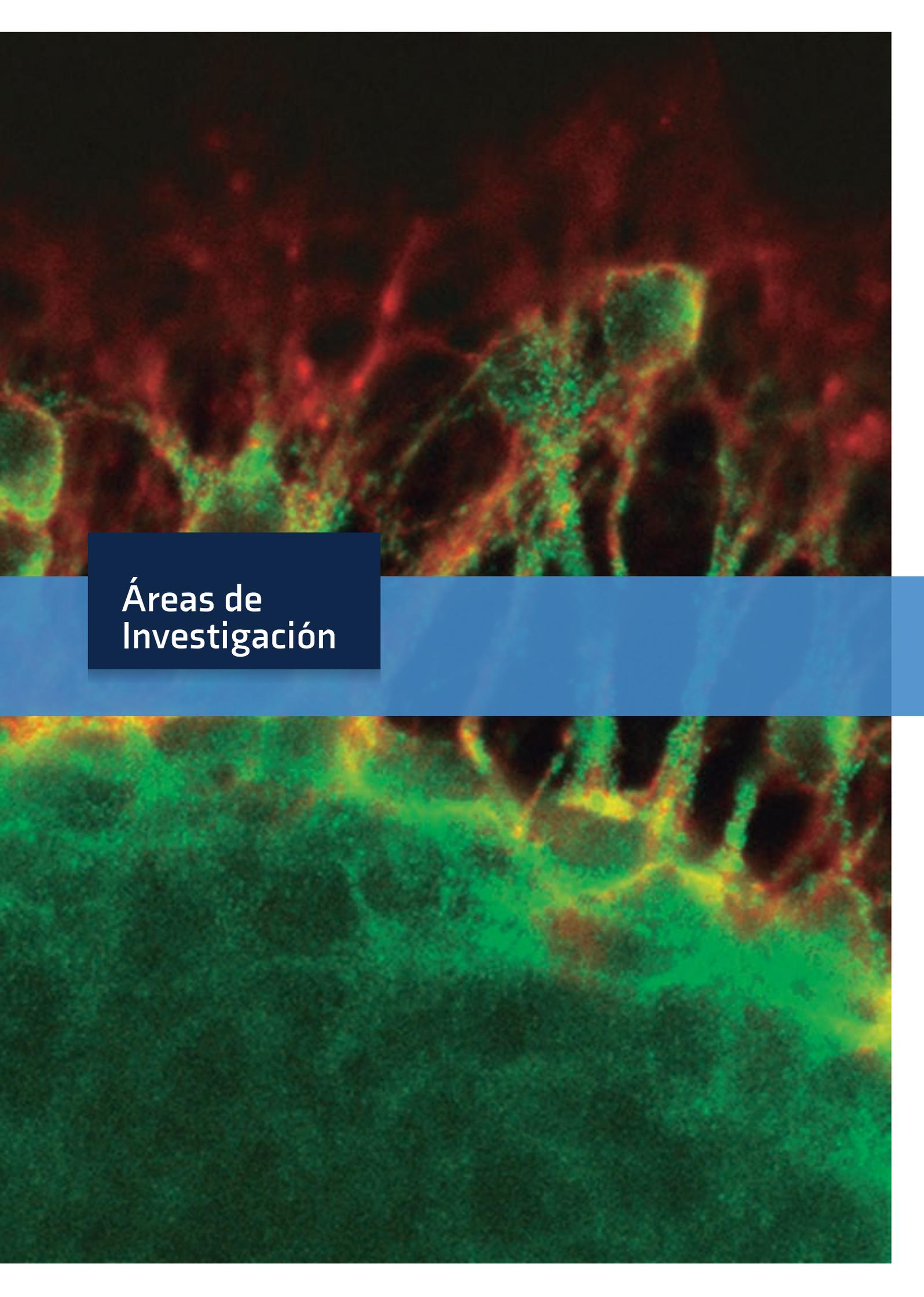
En el año 2016, el Área de Innovación ha gestionado 32

ideas, que se distribuyen en las cinco fases de la siguiente

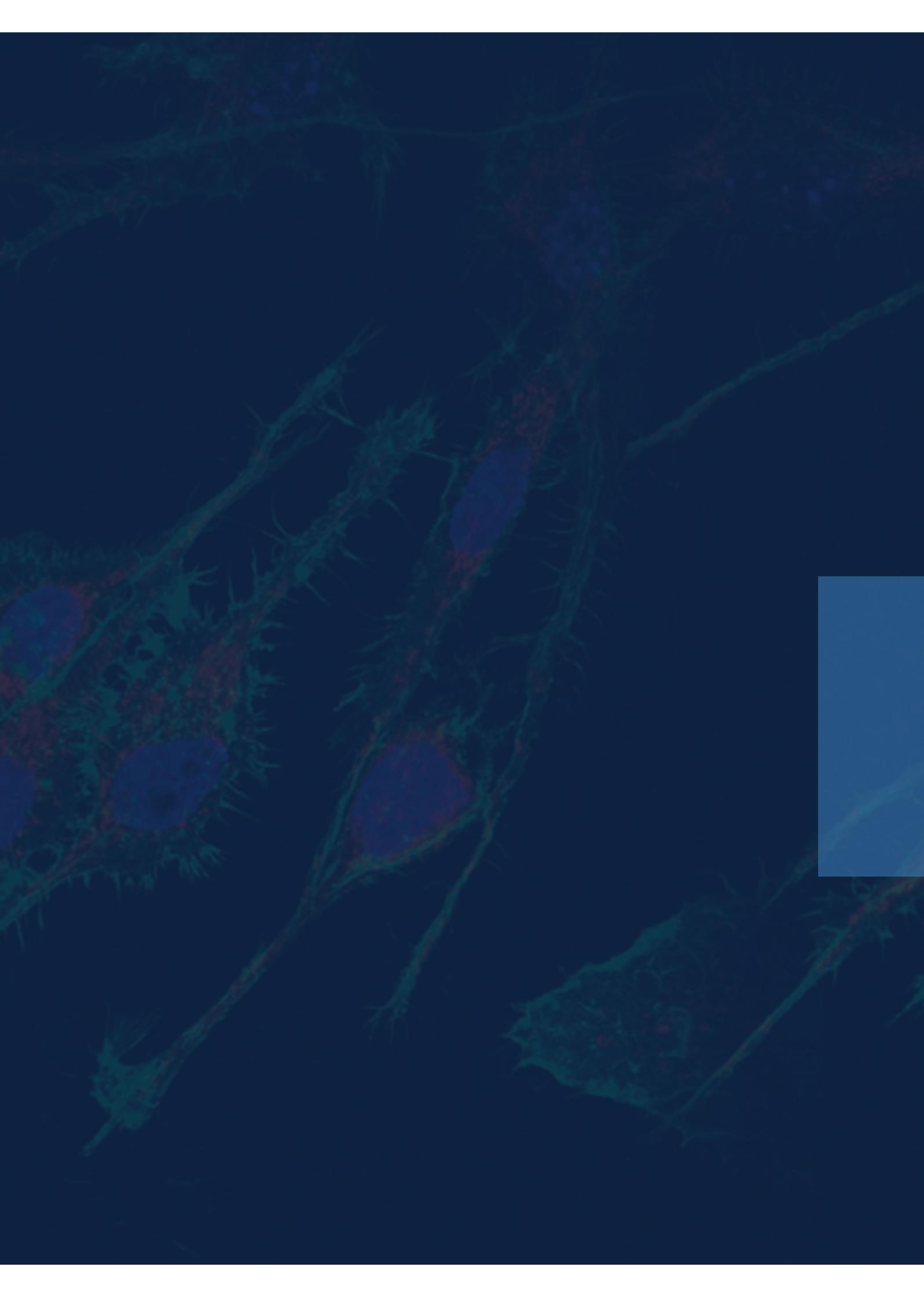
manera:

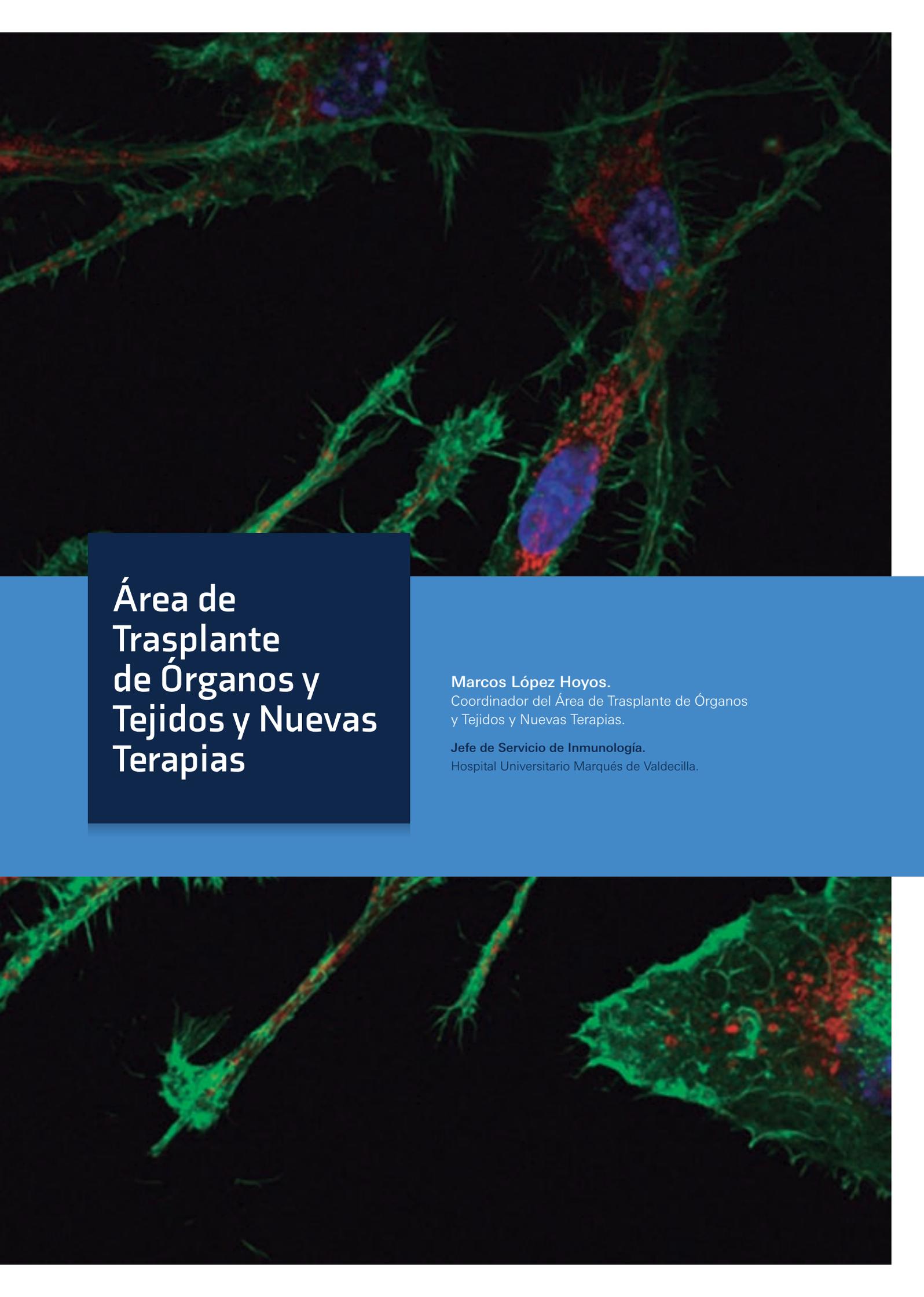




A fluorescence microscopy image showing a network of cells. The cells are stained with two different dyes, resulting in red and green signals. The red signal highlights certain cellular structures, while the green signal highlights others. The overall appearance is a complex, interconnected network of cells with varying intensities of red and green. A dark blue horizontal bar is overlaid on the image, containing the text 'Áreas de Investigación'.

## Áreas de Investigación





# Área de Trasplante de Órganos y Tejidos y Nuevas Terapias

**Marcos López Hoyos.**  
Coordinador del Área de Trasplante de Órganos  
y Tejidos y Nuevas Terapias.

**Jefe de Servicio de Inmunología.**  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

## Citocinas y Factores de Crecimiento en los fenómenos de Plasticidad Tisular Patológica

Responsable

**Juan Francisco  
Nistal Herrera**

Servicio de Cirugía  
Cardiovascular

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[ccanhj@humv.es](mailto:ccanhj@humv.es)

### Colaboradores

ManuelCobo Belaustegui  
Víctor García Expósito García  
Raquel López  
Aritz Gil Ongay  
Carlos Juárez Crespo  
Miguel Fernando Llano Cardenal  
Rafael Martín Durán  
Luis Javier Ruíz Guerrero  
Valentín Tascón Quevedo  
Mónica Tramullas Fernández  
Verónica Vidal Sánchez

### Enfermeras

Elena Martín Delgado  
Roberto Moreta Sánchez

### Predotorales

María Carcelen Labrador  
Raquel Frances Romero  
Sara Lantigua Romero

### Técnicos

Ana María Cayón Gómez  
María de las Nieves García Iglesias  
María Eva García Iglesias  
María Navarro Rego



**Grupo Consolidado**

### Investigadores

María Amor Hurlé González  
Carmen Martínez-Cue Pesini

## Líneas de investigación

### 1. Plasticidad patológica del miocardio.

Se analiza la participación de los factores de crecimiento transformante beta en la fisiopatología molecular del remodelado miocárdico secundario a estrés hemodinámico y en las alteraciones del desarrollo.

#### 1.1. Plasticidad patológica del miocardio sometido a sobrecarga de presión.

La estenosis aórtica constituye la valvulopatía causante con mayor frecuencia de cirugía en nuestro medio y asocia una hipertrofia ventricular izquierda que constituye una respuesta de significación patológica, en estos pacientes. Estudiamos los mecanismos moleculares del remodelado miocárdico en este contexto utilizando muestras de miocardio de pacientes con estenosis aórtica, un modelo experimental murino de dicha patología y cultivos celulares.

#### 1.2. Alteraciones del desarrollo y plasticidad miocárdica patológica en el síndrome de Down.

El ratón Ts65Dn (trisomía de una región del cromosoma 16 homóloga a la del 21 humano) es un modelo experimental de síndrome de Down que reproduce sus características fenotípicas. Estudiamos la participación de la familia TGFbeta en las

alteraciones del desarrollo cardiaco encontradas en este modelo.

### 2. Plasticidad patológica de la pared aórtica.

Se analiza la participación de los factores de crecimiento transformante  $\beta$  en la fisiopatología molecular del remodelado de la pared aórtica en relación con la formación de aneurismas.

La dilatación progresiva de la aorta conlleva niveles elevados de morbi-mortalidad. Estudiamos el papel de los TGF betas en la fisiopatología molecular del remodelado patológico de la pared aórtica en la formación de aneurismas.

Pretendemos:

- 1) Establecer vías de señalización implicadas en el proceso inflamatorio crónico vascular responsables de la dilatación aórtica progresiva.
- 2) Identificar biomarcadores que permitan valorar el riesgo de rotura y ayuden en la indicación de cirugía.
- 3) Establecer nuevas dianas terapéuticas.

### 3. Plasticidad patológica en el sistema nervioso central.

**3.1 Plasticidad neuronal patológica del sistema nociceptivo.** Se analizan los mecanismos que vinculan TGF beta y modulación de la transmisión del dolor, basalmente y en modelos de plasticidad patológica del sistema nociceptivo.

El dolor crónico neuropático es altamente resistente al tratamiento farmacológico convencional. Hemos demostrado la participación de la familia TGFbeta en el procesamiento de la señal nociceptiva fisiológica. Pretendemos estudiar:

- a) Mecanismos moleculares que implican a TGFbeta en dolor neuropático, y dolor inflamatorio experimental.
- b) Interacción entre TGF betas y sistema opioide endógeno.
- c) Participación de TGF betas en procesos adaptativos del tratamiento opiáceo crónico; d) Participación de TGF-betas en la hipoestesia del síndrome de Down experimental.

**3.2. Plasticidad neuronal patológica en los circuitos de aprendizaje y memoria.** Se analizan los mecanismos que vinculan a la familia TGF- con las alteraciones cognitivas y patología neurodegenerativa en el síndrome de Down.

El síndrome de Down causa el mayor número de casos de retraso mental y la totalidad de los pacientes desarrolla neuropatología tipo Alzheimer precozmente. Las deficiencias en la síntesis y transporte de factores tróficos podrían mediar estas alteraciones. Además, la familia TGF-beta está implicada en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer experimental. Pretendemos evaluar el papel de TGFbeta en las alteraciones cognitivas encontradas en el ratón Ts65Dn y evaluar distintas estrategias terapéuticas.

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 47,704

Artículos originales

1. Ballantyne MD, Pinel K, Dakin R, Vesey AT, Diver L, Mackenzie R, Garcia R, Welsh P, Sattar N, Hamilton G, Joshi N, Dweck MR, Miano JM, McBride MW, Newby DE, McDonald RA, Baker AH.

**Smooth Muscle Enriched Long Noncoding RNA (SMILR) Regulates Cell Proliferation.**  
Circulation. 2016;133:2050-2065. F.I.:17,202. [doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021019]

2. Merino D, Villar AV, García R, Tramullas M, Nistal JF, Hurlé MA.  
**BMP-7 attenuates left ventricular remodelling under pressure overload and facilitates reverse remodelling and functional recovery.**  
Cardiovasc Res. 2016;110:331-345. F.I.:5,465. [doi:10.1093/cvr/cvw076]

3. Gradari S, Pérez-Domper P, Butler RG, Martínez-Cué C, de Polavieja GG, Trejo JL.  
**The relationship between behavior acquisition and persistence abilities: Involvement of adult hippocampal neurogenesis.**  
HIPPOCAMPUS. 2016;26:857-874. F.I.:4,074. [doi:10.1002/hipo.22568]

4. Expósito V, Rodríguez-Mañero M, González-Enríquez S, Arias MA, Sánchez-Gómez JM, Andrés La Huerta A, Bertomeu-González V, Arce-León Á, Barrio-López MT, Arguedas-Jiménez H, Seara JG, Rodríguez-Entem F.  
**Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator in elderly patients: results of a Spanish multicentre study.**

EUROPACE. 2016;18:1203-1210. F.I.:4,021. [doi:10.1093/europace/euv337]

5. Tramullas M, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF.  
**Obesity Takes Its Toll on Visceral Pain: High-Fat Diet Induces Toll-Like Receptor 4-Dependent Visceral Hypersensitivity.**  
PLoS One. 2016;11:F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0155367]

6. Parisotto EB, Vidal V, García-Cerro S, Lantigua S, Wilhelm Filho D, Sanchez-Barceló EJ, Martínez-Cué C, Rueda N.  
**Chronic Melatonin Administration Reduced Oxidative Damage and Cellular Senescence in the Hippocampus of a Mouse Model of Down Syndrome.**  
Neurochem Res. 2016;41:2904-2913. F.I.:2,472. [doi:10.1007/s11064-016-2008-8]

7. Expósito V, Rodríguez-Entem F, González-Enríquez S, Veiga G, Olavarri I, Olalla JJ.  
**Stroke and Systemic Embolism After Successful Ablation of Typical Atrial Flutter.**  
Clin Cardiol. 2016;39:347-351. F.I.:2,431. [doi:10.1002/clc.22538]

8. Santurtún A, Villar A, López-Delgado L, Riancho J.  
**Amyotrophic lateral sclerosis and richness: A correlation study across Spain.**  
J Neurol Sci. 2016;367:380-381. F.I.:2,126. [doi:10.1016/j.jns.2016.06.050]

9. Santurtún A, Villar A, Delgado-Alvarado M, Riancho J.  
**Trends in motor neuron disease: association with latitude and air lead levels in Spain.**  
Neurol Sci. 2016;37:1271-1275. F.I.:1,783. [doi:10.1007/s10072-016-2581-2]

10. Angulo López, Itziar, Nistal

Herrera, Juan Francisco.

**Infestation of a diabetic foot by Wohlfahrtia Magnifica.**  
J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016;2:119-122.F.I.:0,882.

Revisiones

1. García R, Merino D, Gómez JM, Nistal JF, Hurlé MA, Cortajarena AL, Villar AV.  
**Extracellular heat shock protein 90 binding to TGFβ receptor I participates in TGFβ-mediated collagen production in myocardial fibroblasts.**  
Cell Signal. 2016;28:1563-1579. F.I.:4,191. [doi:10.1016/j.cellsig.2016.07.003]

Tesis doctorales

1. M<sup>a</sup> Elena Arnáiz García.  
**Cirugía de reemplazamiento de raíz aórtica con preservación valvular: análisis de resultados quirúrgicos precoces y a largo plazo, y estudio de predictores de supervivencia, estabilidad de la función valvular y reoperación.** Director/a: Juan Francisco Nistal Herrera. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

PROYECTOS

Proyectos

1. María Amor Hurlé González.  
**MicroRNAs en dolor neuropático: biomarcadores moleculares y terapias dirigidas.**  
SAF2013-47434-R.

2. Juan Francisco Nistal Herrera.  
**Proteína morfogenética del hueso 7 (BMP7): Posible diana terapéutica en el remodelado patológico del sistema cardiovascular.**  
PI15/01224. INSTITUTO DE SALUD

CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

3. Juan Francisco Nistal Herrera.  
**Red Temática de Investigación en**

**Enfermedades Cardiovasculares.**  
RD12/0042/0018. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Grupo de Investigación Cardiovascular

Responsable

**José Antonio Vázquez de Prada Tiffe**

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



carvtj@humv.es



Grupo Clínico

### Colaboradores

Iván Olavari de Miguel  
José María de la Torre Hernández  
Mónica Fernández-Valls Gómez  
Francisco Jesús González Vílchez  
Dae Hyun Lee Hwang  
Javier Ruano Calvo  
Cristina Ruisánchez Villar  
Fermín Sainz Laso  
Manuel Jesús Zarauza Navarro  
José Javier Zueco Gil

### Técnicos

María Cristina Obregón Rodríguez

## Líneas de investigación

Grupo de Investigación Cardiovascular Clínica con actividad en el campo del Trasplante Cardíaco, Insuficiencia Cardíaca, Intervencionismo Cardíaco e Imagen cardíaca en todas sus modalidades (ecocardiografía, angiografía coronaria y eco/coherencia óptica intracoronaria, TAC coronario y Cardioresonancia Magnética). Las líneas de investigación principales son:

### 1. Terapia Cardiovascular:

a. Inmunosupresión en el Trasplante cardíaco, especialmente

en el desarrollo de pautas de inmunosupresión basadas en Inhibidores de la señal de la proliferación (m-TOR).

b. Uso de stents coronarios liberadores de fármacos citostáticos.

c. Tratamiento percutáneo de defectos interauriculares con dispositivos de cierre.

d. Implantación de válvulas aórticas transcatóter.

e. Estudio del preconditionamiento isquémico con angioplastia coronaria en fase aguda del infarto.

### 2. Imagen Cardíaca:

a. Estudio de la enfermedad vascular del injerto cardíaco con ecografía intravascular (Histología virtual) y tomografía de coherencia óptica.

b. Ecocardiografía tridimensional transesofágica en el estudio dinámico de las comunicaciones interauriculares y del prolapso mitral.

c. Ecocardiografía tridimensional transesofágica en la valoración espacial de las regurgitaciones mitrales.

d. Ecocardiografía tridimensional transesofágica en la valoración del prolapso mitral y del anillo mitral.

e. Estudio de la miocardiopatía diabética con Doppler tisular, "strain" y "strain rate".

f. Estudio genético del prolapso mitral.

g. Evaluación de la respuesta a preconditionamiento isquémico durante infarto de miocardio con resonancia magnética.

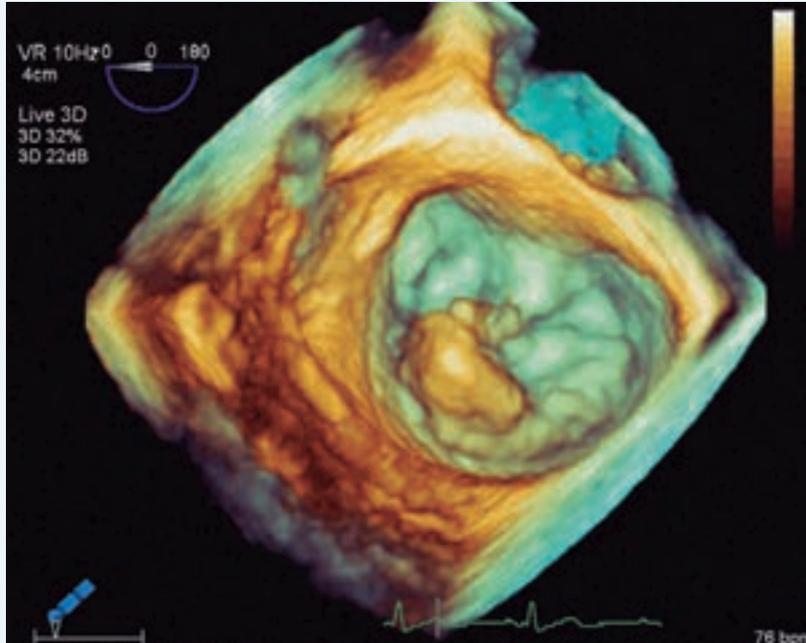


Figura. Ecocardiograma tridimensional demostrativo de un prolapso de la válvula mitral

## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 80,367

## Artículos originales

1. Crespo-Leiro MG, Muñiz J, Gonzalez-Vilchez F. **Spanish Post-Heart Transplant Tumor Registry Investigators. Comment on: Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors.** *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:693-694.F.I.:7,509. [doi:10.1016/j.healun.2016.01.006]

2. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, Masotti M, Zueco J, Melgares R, Mainar V, Moreno R, Domínguez A, Sanchís J, Bethencourt A, Moreu J, Cequier A, Martí V, Otaegui I, Bastante T, Gonzalo

N, Jiménez-Quevedo P, Cárdenas A, Fernández C.

**Under the auspices of the Interventional Cardiology Working Group of the Spanish. Everolimus-Eluting Stents in Patients With Bare-Metal and Drug-Eluting In-Stent Restenosis: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the RIBS IV and V Trials.**

*Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:F.I.:5,706. [doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003479]

3. Delgado JF, Alonso-Pulpón L, Mirabet S, Almenar L, Pérez Villa F, González-Vilchez F, Palomo J, Blasco T, García-Cosío MD, González-Costello J, de la Fuente L, Rábago G, Lage E, Pascual D, Díaz Molina B, Arizón JM, Muñiz J, Crespo-Leiro MG.

**Cancer Incidence in Heart Transplant Recipients With Previous Neoplasia History.** *Am J Transplant.* 2016;16:1569-1578.

F.I.:5,669. [doi:10.1111/ajt.13637]

4. D'Ascenzo F, Iannaccone M, Giordana F, Chieffo A, Connor SO,

Napp LC, Chandran S, de la Torre Hernández JM, Chen SL, Varbella F, Omedè P, Taha S, Meliga E, Kawamoto H, Montefusco A, Mervyn C, Garot P, Sin L, Gasparetto V, Abdirashid M, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Gaita F, Escaned J, Hiddick Smith D, Lefèvre T, Colombo A, Sheiban I, Moretti C. **Provisional vs. two-stent technique for unprotected left main coronary artery disease after ten years follow up: A propensity matched analysis.** *Int J Cardiol.* 2016;211:37-42.F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.136]

5. Parra JA, Cuesta JM, Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Bueno J, Marqués S, Parra-Fariñas C, Botella ML, Bernabéu C, Zaruza J.

**Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia.**

*Int J Cardiol.* 2016;218:240-245. F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.065]

6. Sambola, Antonia, Mutuberria, Maria, del Blanco, Bruno Garcia,

Alonso, Albert, Barrabes, Jose A., Alfonso, Fernando, Bueno, Hector, Cequier, Angel, Zueco, Javier, Rodriguez-Leor, Oriol, Bosch, Eduard, Tornos, Pilar, Garcia-Dorado, David.  
**Effects of Triple Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Regarding Thromboembolic Risk Stratification.** *CIRC J.* 2016;80:354-362. F.I.:4,124. [doi:10.1253/circj.CJ-15-0923]

7. Leone, Antonio Maria, Martin-Reyes, Roberto, Baptista, Sergio B., Amabile, Nicolas, Raposos, Luis, Franco Pelaez, Juan Antonio, Trani, Carlo, Cialdella, Pio, Basile, Eloisa, Zimbardo, Giuseppe, Burzotta, Francesco, Porto, Italo, Aurigemma, Cristina, Rebuzzi, Antonio G., Faustino, Mariana, Niccoli, Giampaolo, Abreu, Pedro F., Slama, Michel S., Spagnoli, Vincent, Telleria Arrieta, Miren, Amat Santos, Ignacio J., de la Torre Hernandez, Jose M., Lopez Palop, Ramon, Crea, Filippo.  
**The Multi-center Evaluation of the Accuracy of the Contrast MEdium INduced Pd/Pa RaTiO in Predicting FFR (MEMENTO-FFR) Study.** *EuroIntervention.* 2016;12:708-715. F.I.:3,863.

8. Lozano I, Sanchez-Insa E, de Leiras SR, Carrillo P, Ruiz-Quevedo V, Pinar E, Gopar-Gopar S, Bayon J, Mañas P, Lasa G, CruzGonzalez I, Hernandez F, Fernandez-Portales J, Fernandez-Fernandez J, Pérez-Serradilla A, de la Torre Hernandez JM, Gomez-Jaume A.  
**Acute Coronary Syndromes, Gastrointestinal Protection, and Recommendations Regarding Concomitant Administration of Proton-Pump Inhibitors (Omeprazol/ Eesomeprazole) and Clopidogrel.** *Am J Cardiol.* 2016;117:366-368. F.I.:3,154. [doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.007]

9. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, García Del Blanco B, García-Touchard A, Masotti M, López-Minguez JR, Iñiguez A, Zueco J, Velazquez M, Cequier A, Lázaro-García R, Martí V,

Moris C, Urbano-Carrillo C, Bastante T, Rivero F, Cárdenas A, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P, Fernández C.  
**Restenosis Intra-Stent: Drug-Eluting Balloon vs Everolimus-Eluting Stent (RIBS-I. Comparison of the Efficacy of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With In-Stent Restenosis (from the RIBS IV and V Randomized Clinical Trials).** *Am J Cardiol.* 2016;117:546-554. F.I.:3,154. [doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.042]

10. Sheiban I, Moretti C, D'Ascenzo F, Chieffo A, Taha S, Connor SO, Chandran S, de la Torre Hernández JM, Chen S, Varbella F, Omedè P, Iannaccone M, Meliga E, Kawamoto H, Montefusco A, Mervyn C, Garot P, Sin L, Gasparetto V, Abdirashid M, Cerrato E, Biondi Zoccai G, Gaita F, Escaned J, Hiddick Smith D, Lefèvre T, Colombo A.  
**Long-Term (=10 Years) Safety of Percutaneous Treatment of Unprotected Left Main Stenosis With Drug-Eluting Stents.** *Am J Cardiol.* 2016;118:32-39. F.I.:3,154. [doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.007]

11. Hernández-Enriquez M, Andrea R, Brugaletta S, Jiménez-Quevedo P, Hernández-García JM, Trillo R, Larman M, Fernández-Avilés F, Vázquez-González N, Iñiguez A, Zueco J, Ruiz-Salmerón R, Del Valle R, Molina E, García Del Blanco B, Berenguer A, Valdés M, Moreno R, Urbano-Carrillo C, Hernández-Antolín R, Gimeno F, Cequier Á, Cruz I, López-Minguez JR, Aramendi JI, Sánchez Á, Goicolea J, Albarrán A, Díaz JF, ..., Sabaté M.  
**Puncture Versus Surgical Cutdown Complications of Transfemoral Aortic Valve Implantation (from the Spanish TAVI Registry).** *Am J Cardiol.* 2016;118:578-584. F.I.:3,154. [doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.054]

12. Sambola A, Mutuberría M, García Del Blanco B, Alonso A, Barrabés JA, Bueno H, Alfonso F, Cequier A, Zueco J, Rodríguez-Leor O, Tornos P, García-Dorado D.  
**Impact of Triple Therapy in Elderly**

**Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention.** *PLoS One.* 2016;11:F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0147245]

13. De la Torre Hernández JM, Tejedor P, Camarero TG, Duran JM, Lee DH, Monedero J, Laso FS, Calderón MA, Veiga G, Zueco J.  
**Early healing assessment with optical coherence tomography of everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer (synergy™) at 3 and 6 months after implantation.** *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:67-73. F.I.:2,181. [doi:10.1002/ccd.26299]

14. Martin-Reyes R, de la Torre Hernandez JM, Franco-Pelaez J, Lopez-Palop R, Telleria Arrieta M, Amat Santos IJ, Carrillo Saez P, Sanchez-Recalde A, Sanmartin Pena JC, Garcia Camarero T, Brugaletta S, Gimeno de Carlos F, Pinero A, Sorto Sanchez DC, Frutos A, Lasa Larraya G, Navarro F, Farre J.  
**The use of the acute Pd/Pa drop after intracoronary nitroglycerin infusion to rule out significant FFR: CANICA (Can intracoronary nitroglycerin predict fractional flow reserve without adenosine?) multicenter study.** *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:262-269. F.I.:2,181. [doi:10.1002/ccd.25983]

15. Dominguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Fariñas MC, de Berrazueta JR, Zarauza J, Pericás Pulido JM, Paré JC, de Alarcón A, Sousa D, Rodriguez Bailón I, Montejó-Baranda M, Nouredine M, García Vázquez E, Garcia-Pavia P.  
**Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study.** *Medicine (Baltimore).* 2016;95:F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004008]

16. De la Torre Hernández JM, Moreno R, Lee DH, Garcia Del Blanco B, San

Martin JC, Serra Garcia V, Gaviria K, Garcia Blas S, Garcia I, Zueco J.

**The routine use of surgical exposure approach for trans-femoral implantation of the balloon expandable aortic prosthesis is associated to a low rate of vascular complications.**

J Cardiovasc Surg (Torino). 2016;57:615-619.F.I.:1,632.

---

**17.** Díaz-Molina B, Lambert JL, Vilchez FG, Cadenas F, Bernardo MJ, Velasco E, Martín M, Morís C. **Quality of Life According to Urgency Status in De Novo Heart Transplant Recipients.** Transplant Proc. 2016;48:3024-3026. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.011]

## Editoriales

**1.** Alfonso F, De la Torre Hernández JM. **Vasa vasorum and coronary artery disease progression: optical coherence tomography findings.** Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:280-282.F.I.:4,293. [doi:10.1093/ehjci/jev318]

## Tesis

**1.** Marta Fernández Hernández. **Pautas de inmunosupresión en el trasplante cardíaco a medio y largo plazo.** Director/es: José Antonio Vázquez de Prada, Francisco Jesús González Vilchez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**2.** De Prada Tiffe, Francisco Jesús González Vilchez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

Jaime Lucas Carbonero.

**Eficacia y seguridad de la retirada de corticoides tras el trasplante cardíaco.**

Director/a: José Antonio Vázquez De Prada Tiffe.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

---

**3.** Felipe Rodríguez Entem. **Seguimiento del trasplante cardíaco con una estrategia de monitorización del rechazo basada en ecocardiografía.**

Director/es: José Antonio Vázquez De Prada Tiffe, José Manuel Revuelta Soba.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## Infección e Inmunidad y Patología Digestiva

Responsable

**Javier  
Crespo García**

Servicio Digestivo

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[digcgj@humv.es](mailto:digcgj@humv.es)



**Grupo Emergente**

### Investigadores

José Pedro Vaqué Díez

### Colaboradores

María Teresa Arias Loste

Joaquín Cabezas González  
Fernando Casafont Morencos  
Beatriz Castro Senosiain  
Marta Cobo Martín  
Antonio Cuadrado Lavín  
Joaquín de La Peña García

Ainhoa Díaz Pérez  
Emilio Fábrega García  
Tatiana Fernández Lanas  
Pedro Luis Fernández Gil  
José Ignacio Fortea Ormaechea  
María José García García  
Paula Iruzubieta Coz  
Susana Llerena Santiago  
Luis Martín Ramos  
Susana Menéndez Secades  
Helena Pisonero Fraga  
Ángela María Puente Sánchez  
Montserrat Rivero Tirado  
Carlos Rodríguez De Lope López  
Álvaro Terán Lantarón

### Enfermeras

Lidia Amigo Cabria  
María Rita Millor Rojo

### Técnicos

Lorena Cayón Estrada  
Ángel Estebanez Gallo  
Laura García Laso  
Agustín García Blanco  
María Elena Pérez García

## Líneas de investigación

### 1. Hepatitis C.

Conocer en nuestro medio la epidemiología real de la infección por el virus de la hepatitis C. Evaluar el papel del sistema inmune innato en el aclaramiento espontáneo de la infección por el virus C, así como en la evolución hacia la cronicidad y su implicación en la respuesta/fracaso al tratamiento con los nuevos agentes antivirales de acción directa (DDA). Respecto al fracaso terapéutico se estudiarán asimismo las variantes virales asociadas a resistencia. Además, estudiaremos si el virus de la hepatitis C es capaz de producir disfunción endotelial, ateromatosis subclínica, trastorno del metabolismo mineral y óseo o manifestaciones neurocognitivas y su potencial reversibilidad tras la curación de la infección con los nuevos agentes DDA. Por último, se pretende estudiar si se produce regresión en la fibrosis hepática tras la respuesta a los DDA y el papel patogénico de la enzima Lisil-oxidasa like 2 (LOXL2) en este proceso.

### 2. Caracterización molecular de casos específicos de cáncer humano.

Potenciales implicaciones en diagnóstico y terapia. Mecanismos de señalización oncogénicos que controlan la iniciación, progresión y respuesta a terapia. Estudiar desde un punto de vista personalizado, casos avanzados de cáncer humano que en la actualidad carecen de terapias efectivas. En la actualidad tenemos proyectos de investigación en cáncer de hígado así como en algunos tipos de cánceres agresivos de la piel como son: el melanoma avanzado, carcinoma de células

de Merkel y el linfoma cutáneo de células T.

### 3. Enfermedad hepática por depósito grasa (EHDG).

La obesidad y la resistencia a la insulina están asociadas a un estado inflamatorio crónico. La evidencia actual indica que la activación de la señal transducida a nivel del sistema inmune innato por receptores tales como TLRs y NLRs juega un papel decisivo en la génesis de dicho estado inflamatorio. Ambas familias de receptores, junto con la de los RLRs, componen lo que conocemos como receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). Sin embargo, el papel que desempeñan los PRRs en la patogenia de la EHDG es en gran medida desconocido. Es posible que las diferencias en la expresión génica y proteica de estos receptores a nivel periférico, hepático y graso entre sujetos obesos y no obesos se traduzcan en una diferente susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad hepática por depósito graso.

Por otro lado, la gravedad de la lesión histológica de la EHDG se ha asociado con la presencia concomitante del síndrome de apnea hipopnea del sueño. El papel que la hipoxia intermitente juega en el desarrollo de lesión hepática ha sido estudiado con anterioridad. Sin embargo, no existen estudios dirigidos a evaluar el efecto de la hipercapnia mantenida a nivel hepático. Por este motivo, pretendemos analizar el efecto de la hipercapnia crónica, con o sin hipoxemia añadida, a nivel hepático con modelos ex vivo de cultivo primario de hepatocitos inmortalizados, mediante análisis de expresión de genes asociados con el metabolismo glucídico y lipídico y genes reguladores de la respuesta inmune, así como valorando la respuesta inflamatoria inducida en estas células mediante la infusión de lipopolisacárido.

La deficiencia parcial de la enzima lipasa ácida lisosomal (LAL) es una patología hereditaria, autosómica recesiva, del metabolismo lipídico caracterizada por acumulación en los lisosomas especialmente en el hígado de ésteres de colesterol y triglicéridos que puede erróneamente ser diagnosticada en el adulto como EHDG. Esta patología se debe a mutaciones del gen LAL (LIPA), del que se ha descrito más de 40 mutaciones. Pretendemos evaluar si el cribado activo por secuenciación masiva del gen LIPA en adultos con diagnóstico de EHDG podría ser relevante desde un punto de vista clínico.

### 4. Enfermedad hepática alcohólica.

Estudiar los mecanismos fisiopatológicos de la hepatitis aguda alcohólica y la búsqueda de dianas moleculares. Análisis del transcriptoma hepático en pacientes con enfermedad hepática alcohólica para el desarrollo de firmas moleculares de expresión génica.

### 5. Cirrosis hepática e hipertensión portal.

Caracterizar la historia natural de la cirrosis hepática y factores que puedan influir en el gradiente de presión portal. Evaluar a largo plazo el papel de los nuevos anticoagulantes orales en la supervivencia y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática.

### 6. Trasplante hepático.

Estudiar biomarcadores no invasivos en sangre de eventos clínicos relacionados con el trasplante hepático (rechazo, infección, patología vascular, biliar y supervivencia a corto y largo plazo del injerto).

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 116,186

Artículos originales

1. Cabezas J, Sampedro B, Hernández C, Crespo J.

**Computerized Physician Order Entry-Based System Improves Hepatitis B Virus Screening in Patients Undergoing Chemotherapy.**

J Clin Oncol. 2016;34:290-290. F.I.:20,982. [doi:10.1200/JCO.2015.63.6779]

2. Cabezas J, Bataller R.

**Alcoholic liver disease: New UK alcohol guidelines and Dry January: enough to give up boozing?**

Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:191-192.F.I.:14,435. [doi:10.1038/nrgastro.2016.39]

3. Albéniz E, Fraile M, Ibáñez B, Alonso-Aguirre P, Martínez-Ares D, Soto S, Gargallo CJ, Ramos Zabala F, Álvarez MA, Rodríguez-Sánchez J, Múgica F, Nogales Ó, de Tejada AH, Redondo E, Guamer-Argente C, Pin N, León-Brito H, Pardeiro R, López-Roses L, Rodríguez-Téllez M, Jiménez A, Martínez-Alcalá F, García O, de la Peña J, Ono A, Alberca de Las Parras F, Pellisé M, Rivero L, Saperas E, ...

**Endoscopic Mucosal Resection Endoscopic Spanish Society Group. A Delayed System to Determine Risk of Delayed Bleeding After Endoscopic Mucosal Resection of Large Colorectal Lesions.**

Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1140-1147.F.I.:7,680. [doi:10.1016/j.cgh.2016.03.021]

4. Perelló CS, Fernández-Carrillo C, Londoño MC, Arias-Loste T, Hernández-Conde M, Llerena S, Crespo J, Forns X, Calleja JL.

**Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents.**

Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:1662.F.I.:7,680. [doi:10.1016/j.cgh.2016.05.016]

5. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, de Castro L, Barreiro-de Acosta M, Mendoza JL, Mañosa M, Ollero V, Castro B, González-Conde B, Hervías D, Sierra Ausin M, Sancho Del Val L, Botella-Mateu B, Martínez-

Cadilla J, Calvo M, Chaparro M, Ginard D, Guerra I, Maroto N, Calvet X, Fernández-Salgado E, Gordillo J, Rojas Fera M, GETECCU.

**Tuberculosis in Anti-Tumour Necrosis Factor-treated Inflammatory Bowel Disease Patients After the Implementation of Preventive Measures: Compliance With Recommendations and Safety of Retreatment.**

J CROHNS COLITIS. 2016;10:1186-1193.F.I.:6,585. [doi:10.1093/ecco-jcc/jjw022]

6. Vila JJ, Martín L, Prieto C, Urman J, de la Peña J.

**Challenging combined EUS-and-ERCP-endoscopic retrieval of proximally migrated pancreatic stent.**

Gastrointest Endosc. 2016;84:187-188. F.I.:6,217. [doi:10.1016/j.gie.2016.01.032]

7. Cubiella J, Carballo F, Portillo I, Cruzado Quevedo J, Salas D, Binefa G, Milà N, Hernández C, Andreu M, Terán Á, Arana-Arri E, Ono A, Valverde MJ, Bujanda L, Hernández V, Morillas JD, Jover R, Castells A.

**Incidence of advanced neoplasia during surveillance in high- and intermediate-risk groups of the European colorectal cancer screening guidelines.**

Endoscopy. 2016;48:995-1002.F.I.:5,634. [doi:10.1055/s-0042-112571]

8. Gallego-Durán R, Cerro-Salido P, Gomez-Gonzalez E, Pareja MJ, Ampuero J, Rico MC, Aznar R, Vilar-Gomez E, Bugianesi E, Crespo J, González-Sánchez FJ, Aparcero R, Moreno I, Soto S, Arias-Loste MT, Abad J, Ranchal I, Andrade RJ, Calleja JL, Pastrana M, Iacono OL, Romero-Gómez M.

**Imaging biomarkers for steatohepatitis and fibrosis detection in non-alcoholic fatty liver disease.**

Sci Rep. 2016;6:31421-31421. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep31421]

9. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, Ortiz de Zarate J, Márquez L, Prieto V, García-Sánchez V, Guardiola J, Rodríguez GE, Martín-Arranz MD, García-Tercero I, Sicilia B, Masedo Á, Lorente R, Rivero M, Fernández-Salazar L, Gutiérrez A, Van Domselaar M, López-SanRomán A, Ber Y, García-Sepulcre M, Ramos L, ..., Gisbert JP.

**Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study.**

Inflamm Bowel Dis. 2016;22:894-901. F.I.:4,358. [doi:10.1097/MIB.0000000000000757]

10. Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P, Montejo M, Len O, Torre-Cisneros J, Carratalá J, Muñoz P, Fariñas C, Moreno A, Fresco G, Goikoetxea J, Gavaldá J, Pozo JC, Bodro M, Vena A, Casafont F, Cervera C, Silva JT, Aguado JM, GESITRA/GEMICOMED (SEIMC), and REIPI (a)..

**Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis.**

Liver Transpl. 2016;22:427-435. F.I.:3,951. [doi:10.1002/lt.24391]

11. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, Romero-Gómez M, Fábrega E, Crespo-Facorro B.

**Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study.**

Psychopharmacology (Berl). 2016;233:3947-3952.F.I.:3,540. [doi:10.1007/s00213-016-4422-7]

12. Arias-Loste MT, Iruzubieta P, Puente Á, Ramos D, Santa Cruz C, Estébanez Á, Llerena S, Alonso-Martín C, San Segundo D, Álvarez L, López Useros A, Fábrega E, López-Hoyos M, Crespo J. **Increased Expression Profile and Functionality of TLR6 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Hepatocytes of Morbidly Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.**

INT J MOL SCI. 2016;17: F.I.:3,257. [doi:10.3390/ijms17111878]

13. Rodríguez-Nóvoa S, García-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, Crespo J, Buti M, Bonet Vidal ML, Arenas Ruiz Tapiador J, Fernández-Rodríguez C, Solá R, Fraga E, González Diéguez L, Núñez O, Praga M, Del Pino-Montes J, Romero-Gómez M, Morillas R, Diago M, Castro Á, MENTE Study Group.

**Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study.**

J Clin Gastroenterol. 2016;50:779-789.F.I.:3,163. [doi:10.1097/MCG.0000000000000569]

**14.** Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, García-Rivero JL.

**Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**

PLoS One. 2016;11:F1.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0158727]

**15.** Boix-Giner F, Millan O, San Segundo D, Muñoz-Cacho P, Mancebo E, Llorente S, Rafael-Valdivia L, Rimola A, Fábrega E, Mrowiec A, Allende L, Minguela A, Bolarín JM, Paz-Artal E, López-Hoyos M, Brunet M, Muro M. **High frequency of central memory regulatory T cells allows detection of liver recipients at risk of early acute rejection within the first month after transplantation.**

Int Immunol. 2016;28:55-64.F1.:3,031. [doi:10.1093/intimm/dxv048]

**16.** Boix F, Millan O, Segundo DS, Mancebo E, Rimola A, Fabrega E, Fortuna V, Mrowiec A, Castro-Panete MJ, Peña J, Llorente S, Minguela A, Bolarín JM, Paz-Artal E, Lopez-Hoyos M, Brunet M, Muro M. **High expression of CD38, CD69, CD95 and CD154 biomarkers in cultured peripheral T lymphocytes correlates with an increased risk of acute rejection in liver allograft recipients.**

IMMUNOBIOLOGY. 2016;221:595-603.F1.:2,781. [doi:10.1016/j.imbio.2016.01.008]

**17.** Calleja JL, Delgado S, Del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á, Cucala M, Mearin F.

**Colon Cancer Study Group. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia.**

INT J COLORECTAL DIS. 2016;31:543-551.F1.:2,383. [doi:10.1007/s00384-015-2461-x]

**18.** Fernández-Salazar L, Muñoz F, Barrio J, Muñoz C, Pajares R, Rivero M, Prieto V, Legido J, Bouhmidí A, Herranz M, Fernández N, Sánchez-Ocaña R, Joao D, Santos F.

**Infliximab in ulcerative colitis: real-life analysis of factors predicting treatment discontinuation due to lack of response or colectomy: ECIA (ACAD Colitis and Infliximab Study).**

Scand J Gastroenterol. 2016;51:186-195.F1.:2,199. [doi:10.3109/00365521.2015.1070900]

**19.** Cabezas, Joaquin, Llerena, Susana, Puente, Angela, Fabrega, Emilio,

Crespo, Javier.

**Causes of treatment failure for hepatitis C in the era of direct-acting antiviral therapy.**

Rev Esp Enferm Dig. 2016;108:421-430.F1.:1,455.

**20.** Díaz-González Á, Forner A, Rodríguez de Lope C, Varela M.

**New challenges in clinical research on hepatocellular carcinoma.**

Rev Esp Enferm Dig. 2016;108:485-493. F1.:1,455. [doi:10.17235/reed.2015.4012/2015]

**21.** San Segundo D, Alonso C, Ruiz P, Roman I, Arias-Loste MT, Cuadrado A, Puente A, Casafont F, López-Hoyos M, Crespo J, Fábrega E.

**De Novo Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Detection in Long-Term Adult Liver Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2980-2982. F1.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.08.037]

**22.** San Segundo D, Ruiz P, Irure J, Arias-Loste MT, Cuadrado A, Puente A, Casafont F, López-Hoyos M, Crespo J, Fábrega E.

**Serum Levels of Interleukin-34 During Acute Rejection in Liver Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2977-2979. F1.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.08.038]

**23.** Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, Cuadrado-Lavín A, Elizalde JI, Gene E, Gomollón F, Lanas Á, Martín de Argila C, Mearin F, Montoro M, Pérez-Aisa Á, Pérez-Trallero E, McNicholl AG.

**IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment.**

Gastroenterol Hepatol. 2016;39:697-721.F1.:0,800. [doi:10.1016/j.gastrohep.2016.05.003]

## Revisiones

**1.** Calleja JL, Llerena S, Perelló C, Crespo J.

**NS5A Resistance: Clinical Implications and Treatment Possibilities.**

AIDS REV. 2016;18:15-22.F1.:2,068.

**2.** Val-Bernal JF, Mayorga M, Cagigal ML, Cabezas-González J.

**Gastric pyogenic granuloma: Report of two cases and review of the literature.**

Pathol Res Pract. 2016;212:68-71.F1.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.11.001] Editoriales

**3.** Cabezas J, Bataller R.

**Alcoholic hepatitis: should we combine old drugs for better results?.**

HEPATOL INT. 2016;10:851-853. F1.:1,125. [doi:10.1007/s12072-016-9768-8]

## Tesis doctorales

**1.** Jose Ignacio Fortea Ormaechea. **Estudio del efecto de la enoxaparina sobre la cirrosis e hipertensión portal experimental.**

Director/es: **Cristina Ripoll Noiseux, Rafael Bañares Cañazares.** UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Javier Crespo García. **Disfunción endotelial, ateromatosis subclínica y miocardiopatía en pacientes con infección por VHC. Caracterización y potencial reversibilidad con agentes antivirales directos.**

PI15/02138. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**2.** Javier Crespo García. **Personalized Medicine in HCV infection: understanding and predicting hepatic and systemic responses in the era of the new antiviral drugs.**

PIE15/00079. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**3.** José Pedro Vaqué Díez. **Nuevos mecanismos en cánceres agresivos de la piel: Aplicaciones al diagnóstico, pronóstico y terapia de melanoma resistente a terapia y carcinoma de células de Merkel.**

PI16/00156. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Neoplasias Hematológicas y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

Responsable

**Eulogio  
Conde García**

Servicio de Hematología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



hemcge@humv.es



**Grupo Consolidado**

**Investigadores**

Carlos Pipaón González

**Colaboradores**

Cristina Amunárriz Águeda

José Luis Arroyo Rodríguez  
María Ana Batlle López  
M<sup>a</sup> Aránzazu Bermúdez Rodríguez  
Sara Bravo Navas  
M<sup>a</sup> De Las Mercedes Colorado  
Araujo

Sonia González de Villambrosía Pellón  
Andrés Insunza Gaminde  
Mónica López Duarte  
Carmen Montes Gaisán  
Javier Núñez Céspedes  
Carlos Richard Espiga  
Iñigo Romón Alonso  
Lucrecia Yáñez San Segundo

**Enfermeras**

María del Carmen García Casquero

**Técnicos**

María Pilar González Echezarreta

## Líneas de investigación

### Línea 1. Biología Celular de las Hemopatías.

Importancia pronóstica de la expresión de BCL6 y MYC en linfomas. La expresión de MYC y BCL6 parece tener una importancia pronóstica y terapéutica en LNH. Esta línea está siendo desarrollada en colaboración con grupo de Anatomía Patológica y grupo de Biología Molecular de Facultad de Medicina de UC de Cantabria.

Leucemia linfática crónica: Análisis de las modificaciones post-trasdudionales, estudio del valor pronóstico y aplicaciones terapéuticas. Estudio de la resistencia a análogos de purinas mediada por kinasas.

Biología y genética molecular de los SMD: rastreo prospectivo de alteraciones en la ruta FA-BRACA.

### Línea 2. Innovación diagnóstica y terapéutica

Investigación sobre la aplicación de nuevos fármacos en leucemia linfática crónica en recaída/refractaria o con alteraciones citogenéticas de alto riesgo (17p13 y/o del 11q23). Ensayos fase II y fase III.

Investigación sobre esquemas de tratamiento en pacientes con mieloma de reciente diagnóstico así como aplicación de nuevos fármacos en mieloma múltiple en recaída refractaria. Ensayos fase III

Aplicación de nuevos esquemas de tratamiento en pacientes con leucemia mieloblástica del anciano. Ensayos fase III

Aplicación de nuevos esquemas de tratamiento que incluyen

inhibidores de proteosomas, anticuerpos monoclonales y formulaciones liposomales en patología linfoide.

### Línea 3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Resultados clínicos del alo-TPH en pacientes con diferentes patologías neoplásicas

Fototerapia extracorpórea como tratamiento de la ElcH aguda o crónica resistente a esteroides.

Investigar la utilidad de la infusión de CMN del paciente tratadas con metopsi-psoralen y sometidas a fototerapia extracorpórea.

Investigación clínica cooperativa sobre TCPH. Nuestra casuística se incorpora a las bases de datos nacionales e internacionales, permitiendo acumular un gran número de casos para estudios retrospectivos.

Investigación sobre la aplicación de vacuna específica anti-CMV en pacientes con alotrasplante hematopoyético para disminuir complicaciones asociadas al mismo. Ensayo fase III.

Estudio de diferentes modalidades de inmunosupresión, incluyendo la ciclofosfamida posttrasplante en trasplante alogénico de alto riesgo.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 51,393

#### Artículos originales

1. Batlle, Javier, Perez-Rodriguez, Almudena, Corrales, Irene, Fernanda Lopez-Fernandez, María, Rodriguez-Trillo, Angela, Loures, Esther, Rosa Cid, Ana, Bonanad, Santiago, Cabrera, Noelia, Moret, Andres, Parra, Rafael, Eva Mingot-Castellano, María, Balda, Ignacia, Altisent, Carmen, Perez-Montes, Rocio, María Fisac, Rosa,

Iruin, Gemma, Herrero, Sonia, Soto, Inmaculada, de Rueda, Beatriz, Jimenez-Yuste, Victor, Alonso, Nieves, Vilarino, Dolores, Arijia, Olga, Campos, Rosa, Jose Paloma, Maria, Bermejo, Nuria, Toll, Teresa, Mateo, Jose, ..., Vidal, Francisco.

**Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm.**

Thromb Haemost. 2016;115:40-50. F.I.:5,255. [doi:10.1160/TH15-04-0282]

2. Ramos F, Robledo C, Izquierdo-García FM, Suárez-Vilela D, Benito R, Fuertes M, Insunza A, Barragán E, Del Rey M, de Morales JM, Tormo M, Salido E, Zamora L, Pedro C, Sánchez-Del-Real J, Díez-Campelo M, Del Cañizo C, Sanz GF, Hernández-Rivas JM. **Spanish Group for Myelodysplastic Syndromes (GESMD). Bone marrow fibrosis in myelodysplastic syndromes: a prospective evaluation including mutational analysis.**

Oncotarget. 2016;7:30492-30503. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.9026]

3. Batlle-López A, González de Villambrosia S, Mazorra F, Malatxeberria S, Sáez A, Montalbán C, Sánchez L, García JF, González-Barca E, López A, Ruiz-Marcellan MC, Mollejo M, Grande C, Richards KL, Hsi ED, Tzankov A, Visco C, Xu-Monette ZY, Cao X, Young KH, Angel Píris M, Conde E, Montes-Moreno S.

**Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker.**

Oncotarget. 2016;7:18036-18049. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.7495]

4. Bermudez G, González de Villambrosia S, Martínez-López A, Batlle A, Revert-Arce JB, Cereceda Company L, Ortega Bezanilla C, Píris MA, Montes-Moreno S.

**Incidental and Isolated Follicular Lymphoma In Situ and Mantle Cell Lymphoma In Situ Lack Clinical Significance.**

Am J Surg Pathol. 2016;40:943-949. F.I.:4,951. [doi:10.1097/PAS.0000000000000628]

**5.** Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, Cabrera Marin JR, Espigado I, Solano C, Ferrà C, García-Noblejas A, Jimenez S, Sampol A, Yañez L, García-Gutiérrez V, Pascual MJ, Jurado M, Moraleda JM, Valcarcel D, Sanz MA, Carreras E, Duarte RF. **Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico.**

Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:584-588.F.I.:3,980. [doi:10.1016/j.bbmt.2015.11.012]

**6.** Nomdedeu M, Calvo X, Pereira A, Carrió A, Solé F, Luño E, Cervera J, Vallespí T, Muñoz C, Gómez C, Arias A, Such E, Sanz G, Grau J, Insunza A, Calasanz MJ, Ardanaz MT, Hernández-Rivas JM, Azaceta G, Álvarez S, Sánchez J, Martín ML, Bargay J, Gómez V, Cervero CJ, Allegue MJ, Collado R, Campo E, Esteve J, ..., **Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes. Prognostic impact of chromosomal translocations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia patients. A study by the spanish group of myelodysplastic syndromes.**

Genes Chromosomes Cancer. 2016;55:322-327.F.I.:3,960. [doi:10.1002/gcc.22333]

**7.** Koenecke, C., Heim, D., van Biezen, A., Heuser, M., Aljurf, M., Kyrcoz-Krzemien, S., Volin, L., de Souza, C. A., Gedde-Dahl, T., Sengeloev, H., Schanz, U., Komarnicki, M., Arroyo, C. H., Tholouli, E., Gluckman, E., Esquirol, A., Yakoub-Agha, I., Gurman, G., Olavarria, E., Kroeger, N., Rovira, M., Kahls, P., Alegre, A., Nemet, D., Stamatovic, D., Vitek, A., Hamladji, R., Hellmann, A., Chybicka, A., ..., Finke, J..

**Outcome of patients with chronic myeloid leukemia and a low-risk score: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of targeted therapy. A report from the EBMT Chronic Malignancies Working Party.**

**Bone Marrow Transplant.** 2016;51:1259-1261.F.I.:3,636. [doi:10.1038/bmt.2016.97]

**8.** De La Serna J, Sanz J, Bermúdez A, Cabrero M, Serrano D, Vallejo C, Gómez V, Moraleda JM, Perez SG, Caballero MD, Conde E. **Lahuerta JJ, Sanz G. Toxicity and efficacy of busulfan and fludarabine myeloablative conditioning for HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML and MDS.**

Bone Marrow Transplant. 2016;51:961-966.F.I.:3,636. [doi:10.1038/bmt.2016.42]

**9.** Kelleher N, Gallardo D, González-Campos J, Hernández-Rivas JM, Montesinos P, Sarrá J, Gil C, Barba P, Guàrdia R, Brunet S, Bernal T, Martínez MP, Abella E, Bermúdez A, Sánchez-Delgado M, Antònia C, Gayoso J, Calbacho M, Ribera JM, **Pethema Group, Spanish Society of Hematology. Incidence, clinical and biological characteristics and outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia after solid organ or hematologic malignancy.** Leuk Lymphoma. 2016;57:86-91. F.I.:3,093. [doi:10.3109/10428194.2015.1040013]

**10.** Gratwohl A, Iacobelli S, Bootsman N, van Biezen A, Baldomero H, Arcese W, Arnold R, Bron D, Cordonnier C, Ernst P, Ferrant A, Frassoni F, Gahrton G, Richard C, Kolb HJ, Link H, Niederwieser D, Ruutu T, Schattenberg A, Schmitz N, Torres-Gomez A, Zwaan F, Apperley J, Olavarria E, Kröger N. **Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow. Splenic irradiation before hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of a prospective randomized study.** Ann Hematol. 2016;95:967-972. F.I.:3,022. [doi:10.1007/s00277-016-2638-6]

**12.** De la Fuente-Gonzalo, Felix, Nieto, Jorge M., Velasco, Diego, Cela, Elena, Perez, German, Fernandez-Teijeiro,

Ana, Escudero, Antonio, Villegas, Ana, Gonzalez-Fernandez, Fernando A., Roperio, Paloma.

**HB Puerta del Sol [HBA1:c.148A>C], HB Valdecilla [HBA2:c.3G>T], HB Gran Vía [HBA2:c.98T>G], HB Macarena [HBA2:c.358C>T] and HB El Retiro [HBA2:c.364\_366dupGTG]: description of five new hemoglobinopathies.**

Clin Chem Lab Med. 2016;54:553-560. F.I.:3,017. [doi:10.1515/ccml-2015-0649]

**13.** Ribera JM, García O, Oriol A, Gil C, Montesinos P, Bernal T, González-Campos J, Lavilla E, Ribera J, Brunet S, Martínez MP, Tormo M, Genescà E, Barba P, Sarrà J, Monteserín MC, Soria B, Colorado M, Cladera A, García-Guiñón A, Calbacho M, Serrano A, Ortín X, Pedreño M, Amigo ML, Escoda L, Feliú E. **PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group.**

Leuk Res. 2016;41:12-20.F.I.:2,606. [doi:10.1016/j.leukres.2015.11.012]

**14.** Romòn I, Montes C, Ligeiro D, Trindade H, Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Buhler S. **Mapping the HLA diversity of the Iberian Peninsula.** Hum Immunol. 2016;77:832-840. F.I.:2,127. [doi:10.1016/j.humimm.2016.06.023]

## Revisiones

Piris MÁ, Battle-Lopez A, Nuñez J, Cagigal ML, Montes-Moreno S, Conde E.

**Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: diagnosis, difficulties and therapeutic options.**

Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16:411-421.F.I.:2,094. [doi:10.1586/14737140.2016.1149065]



## Trasplante y Autoinmunidad

Responsable

**Marcos  
López Hoyos**

Servicio de Inmunología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



mlopezhoyos@humv.es



**Grupo Consolidado**

Carmen Pérez Robles  
Vicente Celestino Piñera Haces  
M<sup>a</sup> Ángeles Ramos Barrón  
Juan Carlos Ruíz San Millán  
David San Segundo Arribas  
Jorge Alberto Suárez Rodríguez  
Silvia Torices Del Val  
Rosalia Valero San Cecilio  
Ana Victoria Villar Ramos

—  
**Enfermeras**

M<sup>a</sup> Consuelo Agüeros Blanco  
Montserrat González García  
María José Novo Fernández  
María Del Camino Villa Llamazares

—  
**Predoctorales**

María Iglesias Escudero

—  
**Técnicos**

Paloma Barreda Monteoliva  
José Óscar García Ruíz  
Sandra Raso Torres

**Investigadores**

Manuel Antonio Arias Rodríguez  
Víctor Manuel Martínez Taboada  
Eduardo Miñambres García  
Emilio Rodrigo Calabia

—  
**Colaboradores**

Lorena Álvarez Rodríguez

M<sup>a</sup> De Los Ángeles Ballesteros Sanz  
Adalberto Benito Hernández  
Gema Fernández Fresnedo  
Carlos Gómez Alamillo  
Luis Martín Penagos  
Ángel Luis Martín De Francisco  
Hernández  
Rosa Palomar Fontanet

## Líneas de investigación

### Línea 1. Trasplante de órganos sólidos

**1. Biomarcadores no invasivos en sangre y orina de eventos clínicos relacionados con el trasplante de órganos sólidos (rechazo, infección, conversión de inmunosupresión, supervivencia acorto y largo plazo del injerto).** Esta línea se centra en marcadores solubles y celulares relacionados con la respuesta inmunitaria en alotrasplante y, más recientemente. Además, incluimos el estudio de perfiles moleculares predictores de fallo de función renal y de aumento de fibrosis en estadios iniciales. Junto a los estudios propios, participamos en REDINREN (Red de Investigación en Enfermedades Renales: RD16/0009/027). Paralelamente, hemos trasladado el estudio de biomarcadores al trasplante pulmonar puesto que es una actividad clínica muy potente en nuestro centro, lo cual ya ha permitido obtener resultados rápidamente, que han demostrado diferencias específicas entre trasplante renal y pulmonar. Marcadores solubles de rechazo humoral. Esta línea de investigación ha permitido transferir a la clínica la monitorización de los anticuerpos anti-HLA en tratamientos de desensibilización en trasplantes renales de pacientes hipersensibilizados con donantes vivos. Gracias a esta línea, nuestro centro atrae pacientes de otras CCAA y nos ha permitido formar parte del programa nacional de donación renal cruzada. Esta línea de trabajo también está incluida en el programa REDINREN y lideramos

dentro de la red. Consideramos esta línea una de las mayor potencial de transferencia clínica.

### 2. Inmunorregulación en trasplante renal y pulmonar.

Evaluar el efecto que los cambios en sangre y tejidos de las poblaciones celulares con capacidad inmunorreguladora puedan tener en la evolución a largo plazo del trasplante en general y del renal en particular. En el caso del trasplante renal hemos encontrado una clara influencia del nivel de inmunosupresión farmacológica en el número y función de las células T reguladoras. Además, en trasplante pulmonar hemos comprobado como un número determinado de células T reguladoras en sangre previo al trasplante juega un papel pronóstico en la incidencia de rechazo. Esta línea junto con la anterior reciben de forma regular financiación competitiva por parte del ISCIII.

### 3. Tratamiento intensivo a donantes para aumentar el número de injertos aptos para trasplante.

El tratamiento intensivo a los donantes multiorgánicos basado en una terapia ventilatoria específica, objetivos hemodinámicos guiados por agua extrapulmonar y hormonoterapia incrementa el número de injertos pulmonares aptos para trasplante. Este aumento en el número de injertos pulmonares disponibles se debe a la mejora en la oxigenación de los pulmones en el periodo comprendido entre la muerte y la extracción de los órganos. Este tratamiento específico se asocia un incremento del resto de órganos por mejorar la perfusión y oxigenación de todos ellos.

El uso de la perfusión regional normotérmica a donantes fallecidos por criterios circulatorios ha permitido reducir el daño isquémico de los injertos debido al efecto deletéreo de

la parada cardiaca, y extraer de forma simultánea y trasplantar de forma satisfactoria todo tipo de injertos (pulmones, hígado, páncreas y riñones). Ambas líneas de investigación han desarrollado estudios multicéntricos con financiación de la Fundación Mutua Madrileña.

### Línea 2: inflamación y enfermedades autoinmunes

**1. Enfermedades inflamatorias asociadas al envejecimiento (arteritis de células gigantes, polimialgia reumática y artritis reumatoide de inicio en el anciano).** Estos síndromes, muy prevalentes en población mayor, se tratan fundamentalmente con corticoides, que se acompañan de una elevada toxicidad. Los estudios investigan el papel de las citocinas, las células reguladoras y las alteraciones de la inmunidad innata, con el objetivo final de desarrollar terapias menos tóxicas y más eficaces. Empleamos marcadores celulares (fenotípicos y funcionales), serológicos y genéticos (expresión y polimorfismos genéticos). Más recientemente hemos iniciado una línea de trabajo en artritis en relación con la señalización a través de TFG-beta, financiada por el FIS.

### 2. Síndrome antifosfolípido.

Se estudia el papel que la respuesta inmunitaria innata (en concreto los TLR) y las diferentes poblaciones inmunorreguladoras pueden tener en la patogenia de esta enfermedad. También se analizan los resultados clínicos de la Unidad de Patología Grávida Autoinmune y hemos realizado un estudio beta para evaluación de nuevos métodos de medición de anticuerpos diagnósticos en esta patología. En concreto, estamos validando la utilidad de nuevos isotipos de inmunoglobulinas (IgA) frente a fosfolípidos así como el valor de otros anticuerpos frente a otros

fosfolípidos no incluidos en los criterios diagnósticos hasta el momento.

**3. Biomarcadores.** El grupo cuenta con una amplia seroteca asociada a datos clínicos recogidos desde 1997. Esta seroteca permite la realización de estudio y validación de nuevos marcadores implicados en el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento de patología autoinmune. Además, disponemos de todo el tipo de ensayos necesarios para la puesta a punto y realización de estudios serológicos de autoinmunidad. Como resultado de la explotación de esta seroteca hemos definido nuevas utilidades diagnósticas de anticuerpos no explorados hasta ahora (anti-PR3) en patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal con el grupo de patología digestiva del IDIVAL.

## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 118,768

## Artículos originales

1. Julià A, Blanco F, Fernández-Gutierrez B, González A, Cañete JD, Maymó J, Alperi-López M, Olivè A, Corominas H, Martínez-Taboada V, González I, Fernandez-Nebro A, Erra A, Sánchez-Fernández S, Alonso A, López-Lasanta M, Tortosa R, Codó L, Lluís Gelpi J, García-Montero AC, Bertranpetit J, Absher D, Myers RM, Tornero J, Marsal S. **Identification of IRX1 as a Risk Locus for Rheumatoid Factor Positivity in Rheumatoid Arthritis in a Genome-Wide Association Study.** *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1384-1391. F.I.:6,009. [doi:10.1002/art.39591]
2. Merino D, Villar AV, García R, Tramullas M, Nistal JF, Hurlé MA. **BMP-7 attenuates left ventricular remodelling under pressure overload and facilitates reverse remodelling**

**and functional recovery.**

*Cardiovasc Res.* 2016;110:331-345. F.I.:5,465. [doi:10.1093/cvr/cvw076]

**3.** Calero L, Martín-Lorenzo M, Ramos-Barrón A, Ruiz-Criado J, Maroto AS, Ortiz A, Gómez-Alamillo C, Arias M, Vivanco F, Álvarez-Llamas G. **Urinary Kininogen-1 and Retinol binding protein-4 respond to Acute Kidney Injury: predictors of patient prognosis?**

*Sci Rep.* 2016;6:19667-19667. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep19667]

**4.** Julià A, González I, Fernández-Nebro A, Blanco F, Rodríguez L, González A, Cañete JD, Maymó J, Alperi-López M, Olivè A, Corominas H, Martínez-Taboada V, Erra A, Sánchez-Fernández S, Alonso A, Lopez-Lasanta M, Tortosa R, Codó L, Gelpi JL, García-Montero AC, Bertranpetit J, Absher D, Bridges SL, Myers RM, Tornero J, Marsal S. **A genome-wide association study identifies SLC8A3 as a susceptibility locus for ACPA-positive rheumatoid arthritis.** *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1106-1111. F.I.:4,524. [doi:10.1093/rheumatology/kew035]

**5.** López-Hoyos M, Álvarez-Rodríguez L, Mahler M, Torices S, Calvo-Alén J, Villa I, Seaman A, Yee A, Martínez-Taboada V. **Anti-carbamylated protein antibodies in patients with ageing associated inflammatory chronic disorders.** *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:764-766. F.I.:4,524. [doi:10.1093/rheumatology/kev391]

**6.** Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benítez-Ruiz R, Lampreae I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-Miranda D, Macià M, García J, Torres A.

**Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus.**

*Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:495-505. F.I.:4,085. [doi:10.1093/ndt/gfv368]

**7.** Merino D, San Segundo D, Medina JM, Rodrigo E, Asensio E, Irure J, Fernández-Fresnedo G, Arias MA, López-Hoyos M.

**Different in vitro proliferation and cytokine-production inhibition of memory T-cell subsets after calcineurin and mammalian target of rapamycin inhibitors treatment.**

*Immunology.* 2016;148:206-215. F.I.:4,078. [doi:10.1111/imm.12603]

**8.** López Hoyos, Marcos.

**Multicenter study for the evaluation of the antibody response against salmonella typhi Vi vaccination (EMPATHY) for the diagnosis of Antipolysaccharide antibody production deficiency in patients with primary immunodeficiency.**

*CLIN IMMUNOL.* 2016;169:80-84. F.I.:4,034. [doi:10.1016/j.clim.2016.05.006]

**9.** Torices S, Julia A, Muñoz P, Varela I, Balsa A, Marsal S, Fernández-Nebro A, Blanco F, López-Hoyos M, Martínez-Taboada V, Fernández-Luna JL. **A functional variant of TLR10 modifies the activity of NFκB and may help predict a worse prognosis in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Res Ther.* 2016;18:221-221. F.I.:3,979. [doi:10.1186/s13075-016-1113-z]

**10.** Pippias M, Stel VS, Aresté-Fosalba N, Couchoud C, Fernandez-Fresnedo G, Finne P, Heaf JG, Hoitsma A, De Meester J, Pálsson R, Ravani P, Segelmark M, Traynor JP, Reisæter AV, Caskey FJ, Jager KJ. **Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry.** *Transplantation.* 2016;100:1955-1962. F.I.:3,690. [doi:10.1097/TP.0000000000000962]

**11.** Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G, López-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, de Cos MA, Arias M. **Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development.** *Transplantation.* 2016;100:2479-2485. F.I.:3,690. [doi:10.1097/TP.0000000000001040]

**12.** Arias-Loste MT, Iruzubieta P, Puente Á, Ramos D, Santa Cruz C, Estébanez Á, Llerena S, Alonso-Martín C, San Segundo D, Álvarez L, López Useros A, Fábrega E, López-Hoyos M, Crespo J.

**Increased Expression Profile and Functionality of TLR6 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Hepatocytes of Morbidly Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.**

*INT J MOL SCI.* 2016;17: F.I.:3,257. [doi:10.3390/ijms17111878]

**13.** Boix-Giner F, Millan O, San Segundo D, Muñoz-Cacho P, Mancebo E, Llorente S, Rafael-Valdivia L, Rimola A, Fábrega E, Mrowiec A, Allende L,

Minguela A, Bolarín JM, Paz-Artal E, López-Hoyos M, Brunet M, Muro M. **High frequency of central memory regulatory T cells allows detection of liver recipients at risk of early acute rejection within the first month after transplantation.**

Int Immunol. 2016;28:55-64. F.I.:3,031. [doi:10.1093/intimm/dxv048]

**14.** Díaz-Angulo S, López-Hoyos M, Muñoz Cacho P, Fernández M, López-Escobar M, Rodríguez F, González-López MA.

**Prevalence of thyroid autoimmunity in spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects.**

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:692-693.

F.I.:3,029. [doi:10.1111/jdv.12979]

**15.** Krämer BK, Montagnino G, Krüger B, Margreiter R, Olbricht CJ, Marcen R, Sester U, Kundendorf U, Dietl KH, Rigotti P, Ronco C, Hörsch S, Banas B, Mühlbacher F, Arias M.

**European Tacrolimus vs. Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Gr. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results.**

Transpl Int. 2016;29:307-314.

F.I.:2,835. [doi:10.1111/tri.12716]

**16.** Carbone, J., Cifrian, J., Lopez-Hoyos, M., Bravo, C., Lopez, S., Ussetti, P., Laporta, R., De Pablos, A., Pleguezuelo, D., Sole, A., Jaramillo, M., Navarro, J., Rodriguez-Molina, J., Sarmiento, E..

**PRE-TRANSPLANT HUMORAL IMMUNITY RISK FACTORS OF INFECTION IN LUNG TRANSPLANTATION: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY.**

Transpl Int. 2016;29:5-5.

F.I.:2,835.

**17.** Sánchez-Fructuoso AI, Pérez-Flores I, Valero R, Moreno MA, Fernandez-Arquero M, Urcelay E, Fernández-Pérez C, Santiago JL. **The Polymorphism -308G/A of Tumor Necrosis Factor-α Gene Modulates the Effect of Immunosuppressive Treatment in First Kidney Transplant Subjects Who Suffer an Acute Rejection.**

J Immunol Res. 2016;2016:2197595-2197595.

F.I.:2,812. [doi:10.1155/2016/2197595]

**18.** Miñambres E, Pérez-Villares JM, Terceros-Almanza L, Dueñas-Jurado JM, Zabalegui A, Misis M, Bouza MT,

Ballesteros MA, Coll E.

**An intensive lung donor treatment protocol does not have negative influence on other grafts: a multicentre study.**

Eur J Cardiothorac Surg.

2016;49:1719-1724.

F.I.:2,803. [doi:10.1093/ejcts/ezv454]

**19.** Boix F, Millan O, Segundo DS, Mancebo E, Rimola A, Fabrega E, Fortuna V, Mrowiec A, Castro-Panete MJ, Peña J, Llorente S, Minguela A, Bolarin JM, Paz-Artal E, Lopez-Hoyos M, Brunet M, Muro M.

**High expression of CD38, CD69, CD95 and CD154 biomarkers in cultured peripheral T lymphocytes correlates with an increased risk of acute rejection in liver allograft recipients.**

IMMUNOBIOLOGY. 2016;221:595-603.

F.I.:2,781. [doi:10.1016/j.imbio.2016.01.008]

**20.** Demetrio-Pablo, R., Munoz, P., Calvo-Rio, V., Riancho-Zarrabeitia, L., Lopez-Hoyos, M., Martinez-Taboada, V. **EVALUATION OF THROMBOTIC RISK IN PATIENTS WITH POSITIVE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES WITHOUT CLINICAL CRITERIA FOR THE DISEASE.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:97-97.

F.I.:2,495.

**21.** Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í, Pérez-Vicente S, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, Ibañez-Ruán J, Horcada L, Sánchez-Atrio A, Montilla C, Rodríguez-Gómez M, Díez-Álvarez E, Martínez-Taboada V, Andreu JL, Fernández-Berrizbeitia O, Hernández-Berriain JA, Gantes M, Hernández-Cruz B, Pecondón-Español Á, Marras C, Bonilla G, Pego-Reigosa JM.

**RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:40-47.

F.I.:2,495.

**22.** Rúa-Figueroa, I., Castro, M. Fernandez, Pego-Reigosa, J. M., Sanchez-Piedra, C., Lopez-Longo, J., Taboada, V. Martinez, Calvo-Alen, J., Olive, A., Galindo, M., Blanco, R., Alonso, F., Erausquin, C., Andreu, J. L. **PREVALENCE OF COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A**

**COMPARATIVE, REGISTER-BASED STUDY WITH EMPHASIS IN CARDIOVASCULAR DISEASE.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:98-99.

F.I.:2,495.

**23.** Demetrio Pablo, R., Munoz, P., Riancho-Zarrabeiti, L., Calvo-Rio, V., Lopez-Hoyos, M., Martinez-Taboada, V.. **RISK FACTORS FOR PREGNANCY MORBIDITY IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES WITHOUT A DEFINED CLINICAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:49-49.

F.I.:2,495.

**24.** Riancho Zarrabeitia, L., Daroca, G., Lopez-Hoyos, M., Munoz, P., Haya, A., Gonzalez, M., Del Barrio, R., Martinez-Taboada, V.. **SEROLOGICAL EVOLUTION IN FERTILE WOMEN WITH POSITIVE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:44-44.

F.I.:2,495.

**25.** Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, Fernández-Nebro A, Martínez-Taboada V, Vela-Casasempere P, Freire M, Narváez FJ, Rosas J, Ibañez-Barceló M, Uriarte E, Tomero E, Zea A, Horcada L, Torrente V, Castellvi I, Calvet J, Menor-Almagro R, Zamorano MA, Raya E, Díez-Álvarez E, Vázquez-Rodríguez T, García de la Peña P, Movasat A, Andreu JL, Richi P, ..., **RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Dis. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER).**

Medicine (Baltimore). 2016;95:

F.I.:2,133. [doi:10.1097/

MD.000000000002891]

**26.** Llompert-Pou JA, Chico-Fernández M, Sánchez-Casado M, Alberdi-Odriozola F, Guerrero-López F, Mayor-García MD, González-Robledo J, Ballesteros-Sanz MÁ, Herrán-Monge R, León-López R, López-Amor L, Bueno-González A.

**Trauma Neurointensive Care Working Group of the Spanish Society of Intensive Car. Age-related injury patterns in Spanish trauma ICU patients. Results from the RETRAUCI.**

Injury. 2016;47 Suppl 3:61-65.

F.I.:1,910. [doi:10.1016/S0020-

1383(16)30608-8]

**27.** Mancebo E, Castro MJ, Allende LM, Talayero P, Brunet M, Millán O, Guirado L, López-Hoyos M, San Segundo D, Rodrigo E, Muñoz P, Boix Giner F, Llorente Viñas S, Muro-Amador M, Paz-Artal E.

**High proportion of CD95(+) and CD38(+) in cultured CD8(+) T cells predicts acute rejection and infection, respectively, in kidney recipients.**

Transpl Immunol. 2016;34:33-41. F.I.:1,317. [doi:10.1016/j.trim.2016.01.001]

**28.** Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, Castellanos Á, Heras M, Rodríguez-Borregán JC, Piñera C, Serrano M, Arias M.

**A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis.**

Nefrología. 2016;36:530-534. F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.03.021]

**29.** Monfá E, Rodrigo E, Belmar L, Sango C, Moussa F, Ruiz San Millán JC, Piñera C, Fernández-Fresnedo G, Arias M.

**A high sodium intake reduces antiproteinuric response to renin-angiotensin-aldosterone system blockade in kidney transplant recipients.**

Nefrología. 2016;36:545-551.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.01.018]

**30.** De Francisco AL, Gillespie IA, Gioni I, Floege J, Kronenberg F, Marcelli D, Wheeler DC, Froissart M, Druke TB.

**ARO Steering Committee Collaborators. Anti-parathyroid treatment effectiveness and persistence in incident haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.**

Nefrología. 2016;36:164-175.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2015.10.006]

**31.** Seras M, Martín de Francisco ÁL. **Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification.**

Nefrología. 2016;36:442-443.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.02.001]

**32.** Belmar Vega L, de Francisco A, Albines Fiestas Z, Serrano Soto M, Kislikova M, Seras Mozas M, Unzueta MG, Arias Rodríguez M.

**Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention.**

Nefrología. 2016;36:249-254.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.03.001]

**33.** Torres A, Torregrosa V, Marcen R,

Campistol JM, Arias M, Hernández D, Fernández C, Esforzado N, Paschoalin R, Pérez N, García AI, Del Amo M, Pomés J, González Rinne A, Marrero D, Pérez E, Henríquez F, Díaz JM, Silva I, López V, Perello M, Ramos D, Beneyto I, Cruzado JM, Martínez Castela A, Bravo J, Rodríguez M, Díaz C, Crespo J, ..., Gómez Alamillo C.

**Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study).**

Nefrología. 2016;36:255-267.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.03.004]

**34.** Monge Rafael P, Arias M, Fernández-Fresnedo G.

**Severe hypocalcemia following denosumab injection in patient with chronic kidney disease.**

Nefrología. 2016;36:446-448.F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.02.007]

**35.** Chico-Fernández M, Llompert-Pou JA, Guerrero-López F, Sánchez-Casado M, García-Sáez I, Mayor-García MD, Egea-Guerrero J, Fernández-Ortega JF, Bueno-González A, González-Robledo J, Servià-Goixart L, Roldán-Ramírez J, Ballesteros-Sanz MÁ, Tejerina-Alvarez E, García-Fuentes C, Alberdi-Odrizola F, **en representación del Grupo de Trabajo de Trauma y Neurointensivismo SEMICYUC. Epidemiology of severe trauma in Spain. Registry of trauma in the ICU (RETRAUCI). Pilot phase.**

Med Intensiva. 2016;40:327-347. F.I.:1,193. [doi:10.1016/j.medin.2015.07.011]

**36.** Chico-Fernández M, Llompert-Pou JA, Sánchez-Casado M, Alberdi-Odrizola F, Guerrero-López F, Mayor-García MD, Egea-Guerrero JJ, Fernández-Ortega JF, Bueno-González A, González-Robledo J, Servià-Goixart L, Roldán-Ramírez J, Ballesteros-Sanz MÁ, Tejerina-Alvarez E, Pino-Sánchez FI, Homar-Ramírez J, **in representation of the Trauma and Neurointensive Care Working Group of the SEM. Mortality prediction using TRISS methodology in the Spanish ICU Trauma Registry (RETRAUCI).**

Med Intensiva. 2016;40:395-402. F.I.:1,193. [doi:10.1016/j.medin.2015.11.003]

**37.** Irure J, López-Hoyos M, Rodrigo E, Gómez-Román J, Ruiz JC, Arias M, San Segundo D.

**Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation Without Evidence of Anti-HLA Antibodies?.**

Transplant Proc. 2016;48:2888-2890. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.025]

**38.** Ramos-Barron MA, Hernandez Bejarano I, Rodrigo E, Cruz Iglesias E, Benito Hernandez A, Agueros Blanco C, Morales Martin AI, Prieto Vicente M, Lopez Hernandez F, Arias M, Gomez-Alamillo C.

**Assessment of Kidney Graft Function Evolution Measured by Creatinine and Cystatin C.**

Transplant Proc. 2016;48:2913-2916. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.027]

**39.** Sango C, Merino D, San Segundo D, Rodrigo E, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ángeles Ramos M, Gómez-Román J, Arias M.

**B-Cell-Activating Factor Levels Are Associated With Antibody-Mediated Histological Damage in Kidney Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2910-2912. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.019]

**40.** San Segundo D, Alonso C, Ruiz P, Roman I, Arias-Loste MT, Cuadrado A, Puente A, Casafont F, López-Hoyos M, Crespo J, Fábrega E.

**De Novo Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Detection in Long-Term Adult Liver Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2980-2982. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.08.037]

**41.** Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martín C, Matesanz R. **working group PATHI.**

**Implementation of a National Priority Allocation System for Hypersensitized Patients in Spain, Based on Virtual Crossmatch: Initial Results.**

Transplant Proc. 2016;48:2871-2875. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.024]

**42.** Belmar Vega L, Rodrigo Calabia E, Gómez Román JJ, Ruiz San Millán JC, Martín Penagos L, Arias Rodríguez M. **Relationship Between Albuminuria During the First Year and Antibody-Mediated Rejection in Protocol Biopsies in Kidney Transplant Recipients.**

Transplant Proc. 2016;48:2950-2952. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.012]

**43.** San Segundo D, Ruiz P, Irure J, Arias-Loste MT, Cuadrado A, Puente A, Casafont F, López-Hoyos M, Crespo J,

Fábrega E.

**Serum Levels of Interleukin-34 During Acute Rejection in Liver Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2977-2979.  
F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.08.038]

## Revisiones

1. García R, Merino D, Gómez JM, Nistal JF, Hurlé MA, Cortajarena AL, Villar AV.

**Extracellular heat shock protein 90 binding to TGFβ receptor I participates in TGFβ-mediated collagen production in myocardial fibroblasts.**

Cell Signal. 2016;28:1563-1579.  
F.I.:4,191. [doi:10.1016/j.cellsig.2016.07.003]

2. Brunet M, Shipkova M, van Gelder T, Wieland E, Sommerer C, Budde K, Haufroid V, Christians U, López-Hoyos M, Barten MJ, Bergan S, Picard N, Millán López O, Marquet P, Hesselink DA, Noceti O, Pawinski T, Wallemacq P, Oellerich M.

**Barcelona Consensus on Biomarker-Based Immunosuppressive Drugs Management in Solid Organ Transplantation.**

Ther Drug Monit. 2016;38 Suppl 1:1-20.  
F.I.:2,094. [doi:10.1097/FTD.0000000000000287]

3. López-Hoyos M, San Segundo D, Brunet M. **Regulatory T Cells as Biomarkers for Rejection and Immunosuppression Tailoring in Solid Organ Transplantation.**  
Ther Drug Monit. 2016;38 Suppl 1:36-42.  
F.I.:2,094. [doi:10.1097/FTD.0000000000000265]

4. Mercè B, Olga M, Marcos LH. **T-Cell Cytokines as Predictive Markers of the Risk of Allograft Rejection.**  
Ther Drug Monit. 2016;38 Suppl 1:21-28.  
F.I.:2,094. [doi:10.1097/FTD.0000000000000253]

## Editoriales

1. Cuervas-Mons V, López-Hoyos M. **Preface.**

Transplant Proc. 2016;48:2855-2855.  
F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.10.004]

## Tesis

1. Jorge Duerto Alvarez. **Efecto a largo plazo en los injertos renales de un protocolo de manejo intensivo del donante multiorganico.**

Director/es: **Eduardo Miñambres García, María De Los Ángeles Ballesteros Sanz.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

2. Rosalía Demetrio Pablo. **Evaluación del riesgo trombótico en pacientes asintomáticos con anticuerpos antifosfolípidos.**

Director/es: **Pedro Muñoz Cacho, Víctor Manuel Martínez Taboada.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

3. Inmaculada Hernandez Bejarano. **Análisis de la evolución del trasplante renal mediante la identificación de biomarcadores de riesgo en el donante y en el receptor.** Director/es: **Ana Isabel Morales Martín, Marta Prieto Vicente, M<sup>a</sup> Ángeles Ramos Barrón, Carlos Gómez Alamillo.** UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

4. José Quintanar Lartuno. **Peritonitis en diálisis peritoneal. Experiencia a lo largo de una década: evolución, perfil microbiológico, sensibilidad antimicrobiana y diferencias según la edad.**

Director/es: **Manuel Antonio Arias Rodríguez, Luis Martínez Martínez.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

1. Manuel Antonio Arias Rodríguez. **Red de Investigación en Enfermedades Renales.**

RD12/0021/0007. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

2. Manuel Antonio Arias Rodríguez. **Estudio de factores serológicos y de activación celular como posibles marcadores precoces del rechazo crónico mediado por anticuerpos en trasplante renal.**

PI14/00378. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

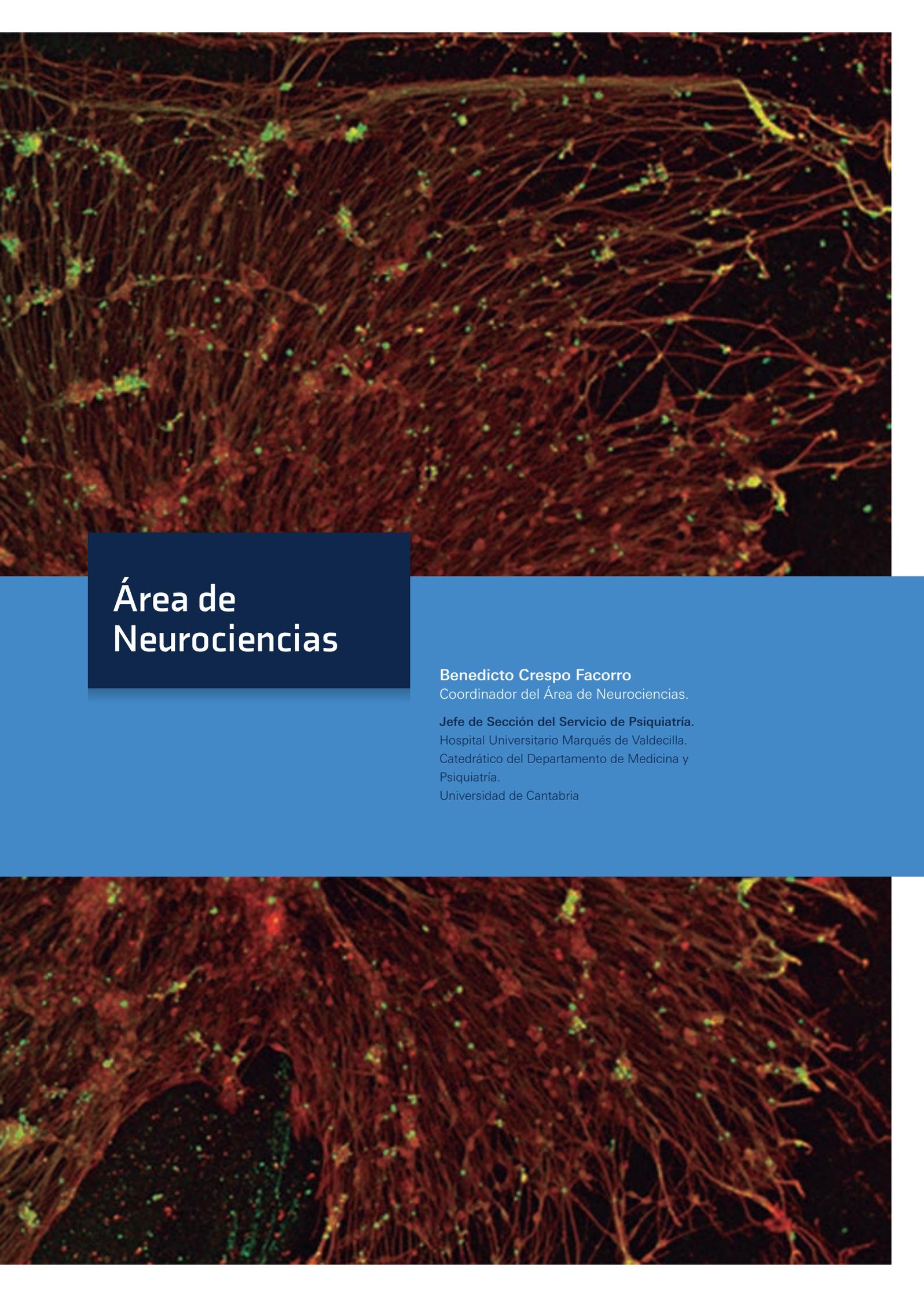
3. Marcos López Hoyos. **Utilidad del estudio de las Células Mieloides Supresoras (MDSC) en la monitorización del trasplante renal.**  
PI16/01585. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

4. Víctor Manuel Martínez Taboada. **Estudio del papel BAMB1, un regulador de la señalización por TGFbeta, como factor patogénico y marcador pronóstico en la artritis reumatoide.**

PI16/01717. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

5. Marcos López Hoyos. **Red de Investigación de Enfermedades Renales.**  
RD16/0009/0027. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.





# Área de Neurociencias

**Benedicto Crespo Facorro**

Coordinador del Área de Neurociencias.

**Jefe de Sección del Servicio de Psiquiatría.**

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Catedrático del Departamento de Medicina y  
Psiquiatría.

Universidad de Cantabria

## Biología Celular del Núcleo

Responsable

**Miguel Ángel  
Lafarga Coscojuela**

Departamento de  
Anatomía y Biología  
Celular

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



lafargam@unican.es



**Grupo Consolidado**

**Corresponsable**

María Teresa Berciano Blanco

**Colaboradores**

Jorge Mata Garrido  
Josep Oriol Narcis Majos

**Técnicos**

Jorge Mata Garrido  
Josep Oriol Narcis Majos

## Líneas de investigación

**Línea 1. Papel de la acetilación del factor de supervivencia de las neuronas motoras (SMN) en el ensamblaje molecular del cuerpo nuclear de Cajal ("Cajal body", CB):**

importancia en la atrofia muscular espinal (SMA). El cuerpo nuclear de Cajal (CB, Fig. 1) es la central nuclear que dirige el ensamblaje final y el control de calidad de las snRNPs y snoRNPs ("small nuclear a nucleolar ribonucleoproteins") implicadas en el "splicing" de pre-mRNAs y en la maduración de los pre-rRNAs. La mutación en el gen que codifica una de sus proteínas

esenciales, la SMN ("survival motor neuron"), es responsable de la atrofia muscular espinal (SMA), que causa degeneración de las motoneuronas y es la principal causa de mortalidad de base genética en la infancia. Además de la SMN y las snRNPs y snoRNPs, otro componente esencial del CB es la proteína nucleadora coilina. El objetivo fundamental de esta línea es analizar los mecanismos que regulan el ensamblaje molecular de los CB y su importancia en la SMA. Recientemente hemos demostrado que la proteína SMN es un sustrato de SUMO1 y que su conjugación con SUMO es otro factor regulador de la formación de los CBs. En la actualidad estamos estudiando el impacto de otra modificación post-traduccional de la SMN, la acetilación, sobre el ensamblaje de las snRNPs y snoRNPs y la formación de CBs. Nuestros experimentos preliminares indican que SMN se

acetila por la acetiltransferasa CBP y el análisis con espectrometría de masas demuestra que la acetilación modifica las interacciones de la SMN con sus proteínas diana, lo que afecta a la localización celular de la proteína y a su capacidad de nuclear CBs.

**Línea 2. Importancia de la disfunción de los compartimentos nucleares de las motoneuronas espinales en la fisiopatología celular y molecular de la atrofia muscular espinal (SMA) en el modelo murino SMNd7.**

Como se ha comentado anteriormente, la mutación o delección del gen SMN1 en la SMA produce un severo déficit de la proteína funcional SMN, que conduce a la degeneración y muerte de las neuronas espinales. En la fisiopatología de la SMA concurren tres mecanismos esenciales a nivel

de las motoneuronas espinales: la disfunción del splicing de los pre-mRNAs, las alteraciones del transporte axonal y la disfunción de la sinapsis neuromuscular. Todas ellas contribuyen a la neurodegeneración y, consecuentemente, a la atrofia y parálisis muscular. Nuestra investigación se centra en profundizar en los mecanismos nucleares afectados por la enfermedad, que dan lugar a una alteración del metabolismo nuclear de los RNAs en las motoneuronas (Fig. 2). En la SMA se ha reportado un déficit en el ensamblaje de snRNPs destinadas al espliceosoma, la maquinaria molecular que gobierna el splicing de los pre-mRNAs. El cuerpo nuclear de Cajal (CB) es una central nuclear que gobierna el ensamblaje y el tráfico nuclear de snRNPs y snoRNPs al espliceosoma y nucléolo, respectivamente.

En este contexto, consideramos que la pérdida de CBs y de sus interacciones con el nucléolo, requeridas para el transporte de snoRNPs implicados en el procesamiento nucleolar de rRNAs, son responsables de la severa perturbación del splicing y de la biogénesis de ribosomas en las motoneuronas de la SMA. Para investigar estos mecanismos nucleares utilizamos el ratón transgénico SMNd7 como modelo de SMA tipo I, la más severa que produce la degeneración de la motoneuronas y muerte de los animales entre los días postnatales 13 y 16.

### Línea 3. Respuesta neuronal al daño en el DNA: importancia en la neurodegeneración.

Hay una evidencia creciente en la literatura de que defectos en la reparación del DNA y la consiguiente acumulación de lesiones en el DNA, juegan un papel importante en la fisiopatología molecular de múltiples procesos neurodegenerativos. Nuestro objetivo es analizar el procesamiento nuclear del daño en el DNA en neuronas normales, ganglionares y de la corteza cerebral, irradiadas con rayos X (4 Gy) para inducir roturas de la doble cadena del DNA. En este modelo hemos observado que la mayor parte de las

roturas del DNA neuronal se reparan en las primeras 24h, pero existen "focos persistentes" de DNA no reparado que permanecen durante meses en un compartimento nuclear específico. Hemos caracterizado la organización estructural, molecular y espacial de este compartimento nuclear, así como su represión transcripcional (Fig. 3). Además estamos caracterizando con técnicas de ChIP-seq las secuencias de DNA enriquecidas en los "focos persistentes" de neuronas corticales. Hemos identificado 17 secuencias asociadas a genes esenciales para la homeostasis neuronal cuya disfunción está relacionada con cuadros de la neuropatología humana. Esta línea abre un nuevo horizonte que debe permitir identificar genes neuronales muy vulnerables al daño en el DNA o difícilmente reparables cuya acumulación de lesiones puede estar implicada en cuadros neurodegenerativos.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 24,839

#### Artículos originales

1. García-Hevia L, Villegas JC, Fernández F, Casafont Í, González J, Valiente R, Fanarraga ML. **Multiwalled Carbon Nanotubes Inhibit Tumor Progression in a Mouse Model.** *Adv Healthc Mater.* 2016;5:1080-1087. F.I.:5,760. [doi:10.1002/adhm.201500753]
2. Casafont I, Palanca A, Lafarga V, Mata-Garrido J, Berciano MT, Lafarga M. **Dynamic Behavior of the RNA Polymerase II and the Ubiquitin Proteasome System During the Neuronal DNA Damage Response to Ionizing Radiation.** *Mol Neurobiol.* 2016;53:6799-6808. F.I.:5,397. [doi:10.1007/s12035-015-9565-8]
3. Lafita-Navarro MC, Blanco R, Mata-Garrido J, Liaño-Pons J, Tapia O, García-Gutiérrez L, García-Alegria E, Berciano MT, Lafarga M, León J.

#### MXD1 localizes in the nucleolus, binds UBF and impairs rRNA synthesis.

*Oncotarget.* 2016;7:69536-69548. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.11766]

4. Riancho J, Berciano MT, Berciano J, Lafarga M.

#### Relaunching an old drug: the potential role of bexarotene in neurodegenerative diseases.

*J Neurol.* 2016;263:177-178. F.I.:3,408. [doi:10.1007/s00415-015-8004-0]

5. Romero AM, Palanca A, Ruiz-Soto M, Llorca J, Marín MP, Renau-Piqueras J, Berciano MT, Lafarga M.

#### Chronic Alcohol Exposure Decreases 53BP1 Protein Levels Leading to a Defective DNA Repair in Cultured Primary Cortical Neurons.

*Neurotox Res.* 2016;29:69-79. F.I.:3,140. [doi:10.1007/s12640-015-9554-8]

#### Revisiones

1. Riancho J, Berciano MT, Ruiz-Soto M, Berciano J, Landreth G, Lafarga M. **Retinoids and motor neuron disease: Potential role in amyotrophic lateral sclerosis.** *J Neurol Sci.* 2016;360:115-120. F.I.:2,126. [doi:10.1016/j.jns.2015.11.058]

#### Tesis

1. María Ruiz Soto. **El estrés oxidativo en la glia satélite de los ganglios raquídeos induce alteraciones sensitivas en el modelo murino HSOD1g93a de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).** Director/es: Miguel Ángel Lafarga Coscojuela, María Teresa Berciano Blanco. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

#### Proyectos

1. María Teresa Berciano Blanco. **Regulación por acetilación del factor de supervivencia de las neuronas motoras: su importancia en la biogénesis de snrnps y en el ensamblaje de cuerpos nucleares de cajal.** BFU2014-54754-P. MINISTERIO DE ECONOMIA Y COMPETITIVIDAD. Preservada.

## Clínica y Genética de las Cefaleas

Responsable

**Agustín Oterino Durán**

Servicio de Neurología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



Agustin.oterino@gmail.com

### Investigadores

Julio Pascual Gómez

### Colaboradores

Jesús Castillo Obeso  
Vicente González Quintanilla  
Rosa María Martínez Nieto  
Silvia Montes Gómez  
Enrique Jesús Palacio Portilla  
Estrella Quintela Obregón

### Enfermeras

Silvia Gutiérrez González

### Técnicos

María Toriello Suárez



Grupo Clínico

## Líneas de investigación

### 1. Genética de la migraña.

El grupo ha mantenido su actividad investigadora clínico-epidemiológica y básica (fundamentalmente en estudios de asociación genética) en el terreno de las cefaleas. Dentro del primer aspecto destacaremos la demostración de la asociación dosis-dependiente entre migraña y tabaco y los estudios encaminados a demostrar la utilidad de los nuevos neuromoduladores (topiramato

y zonisamida) en el tratamiento de la migraña crónica refractaria. En el campo de la genética se ha descrito, en 594 sujetos agrupados en 132 familias, la interacción epistática de genes relacionados con el metabolismo estrogénico en la migraña (receptor estrogénico ESR2), lo que confirma la existencia de un factor genético en la patogenia de la migraña relacionado con las hormonas sexuales, y hemos seguido investigando en la asociación de los genes de la vía metabólica del folato y la migraña, comprobando la asociación migraña con aura y niveles elevados de homocisteína. En el último período hemos demostrado que existe una importante activación endotelial en migrañosos y que esta activación es más acusada en la migraña crónica. Por otro lado, hemos demostrado que

existen variantes de determinadas subunidades de GABA asociadas a migraña en general.

### 2. Investigación Clínica y genética en Esclerosis Múltiple.

En esta línea de investigación estamos desarrollando subprogramas que incluyen:

- > Estudio de los haplotipos HLA en relación al origen dentro de la región. Influencia del HLA en el curso de la esclerosis múltiple.
- > Estudio del daño vascular asociado a la Esclerosis Múltiple mediante el análisis de las células endoteliales circulantes: correlación de la activación endotelial con la gravedad y estadio de la enfermedad.

## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 42,989

## Artículos originales

1. Ramos ML, Pascual J. **AMG 334 CGRP antibody for migraine: time to celebrate?**. Lancet Neurol. 2016;15:347-349. F.I.:23,468. [doi:10.1016/S1474-4422(16)00040-5]
2. González-Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González-Gay MA, Castillo J, Montes S, Martínez-Nieto R, Fernández J, Rojo A, Gutiérrez S, Pons E, Oterino A. **Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator.** Cephalalgia. 2016;36:552-560. F.I.:6,052. [doi:10.1177/0333102415607857]
3. Cernuda-Morollón E, Riesco N, Martínez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, García-Cabo C, Pascual J. **No Change in Interictal PACAP Levels in Peripheral Blood in Women With Chronic Migraine.** Headache. 2016;56:1448-1454. F.I.:2,961. [doi:10.1111/head.12949]
4. Larrosa D, Ramón C, Álvarez R, Martínez-Camblor P, Cernuda E, Pascual J. **No Relationship Between Patent Foramen Ovale and Migraine Frequency.** Headache. 2016;56:1466-1473. F.I.:2,961. [doi:10.1111/head.12945]
5. Martínez-Rodríguez L, Pascual J. **Negligencia de afeitado en la hemicara izquierda por isquemia parietal.** Med Clin (Barc). 2016;147:93-93. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.11.035]

6. Oterino, Agustín, Uria, Dionisio F., Pena, Joaquín, Solar, Dulce, Villafani, Javier, Oliva-Nacarino, Pedro, Suarez-Moro, Roberto, Quintanilla, Vicente G. **Fingolimod: efectividad y seguridad en la práctica clínica habitual. Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en Asturias y Cantabria.** Rev Neurol. 2016;63:19-26. F.I.:0,684.

7. Palacio E, Viadero-Cervera R, Revilla M, Larrosa-Campo D, Acha-Salazar O, Novo-Robledo F, Oterino A. **Utilidad del tratamiento con atorvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg frente a atorvastatina 80 mg en la reducción de los niveles de colesterol LDL en pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.** Rev Neurol. 2016;62:203-210. F.I.:0,684.

8. Palacio, Enrique, Viadero-Cervera, Raquel, Revilla, Marian, Larrosa-Campo, Davinia, Acha-Salazar, Olga, Novo-Robledo, Francisco, Oterino, Agustín. **Utility of treatment with atorvastatin 40 mg plus ezetimibe 10 mg in reducing the levels of LDL cholesterol in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack.** Rev Neurol. 2016;62:203-210. F.I.:0,684.

## Revisiones

1. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. **Migraña.** Med Clin (Barc). 2016;146:35-39. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.07.003]

## Editoriales

1. Purdy AR, Pascual J. **Don't Bring Me Down--Too Fast!**. Headache. 2016;56:223-224. F.I.:2,961. [doi:10.1111/head.12761]

## Tesis doctorales

1. María Toriello Suárez. **Estudio de asociación genética de los genes que codifican el receptor GABA-A en la migraña.** Un estudio de asociación familiar. Director/es: Agustín Oterino Durán, Jesús Castillo Obeso. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

1. Agustín Oterino Durán. **Modificaciones epigenéticas inducidas por experiencias adversas infantiles y daño endotelial en la migraña crónica.** Estudio de casos y controles. Creación de modelo experimental murino. PI15/01285. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.
2. Agustín Oterino Durán. **Red Temática de Esclerosis Múltiple.** RD16/0015/0023. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Enfermedades Neurodegenerativas

Responsable

**Jon  
Infante Ceberio**

Servicio de Neurología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[jinfante@humv.es](mailto:jinfante@humv.es)



**Grupo Consolidado**



Ana Lara Pelayo Negro  
Ana Pozueta Cantudo  
Javier Riancho Zarrabeitia  
María José Sedano Tous  
María Sierra Peña  
José Luis Vázquez Higuera

### Investigadores

José Ángel Berciano Blanco  
Eloy Manuel Rodríguez Rodríguez  
Pascual Jesús Sánchez Juan

### Colaboradores

Manuel Delgado Alvarado

Elena Carmen Gallardo Agromayor  
Antonio García García  
María García Martínez  
Andrea Gonzalez Suarez  
Maria Isabel González Aramburu  
Andrés González Mandly  
Carmen Lage Martínez  
José Ignacio Mateo Fernández

### Enfermeras

Martha Kazimierczak

### Técnicos

M<sup>a</sup> del Coro Sánchez Quintana

## Líneas de investigación

### 1. Neuropatías periféricas.

En un estudio prospectivo de seis pacientes consecutivos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) en fase precoz (días 1 a 9 del inicio sintomático) hemos demostrado la relevancia patogénica de las lesiones en los troncos nerviosos proximales, y particularmente las

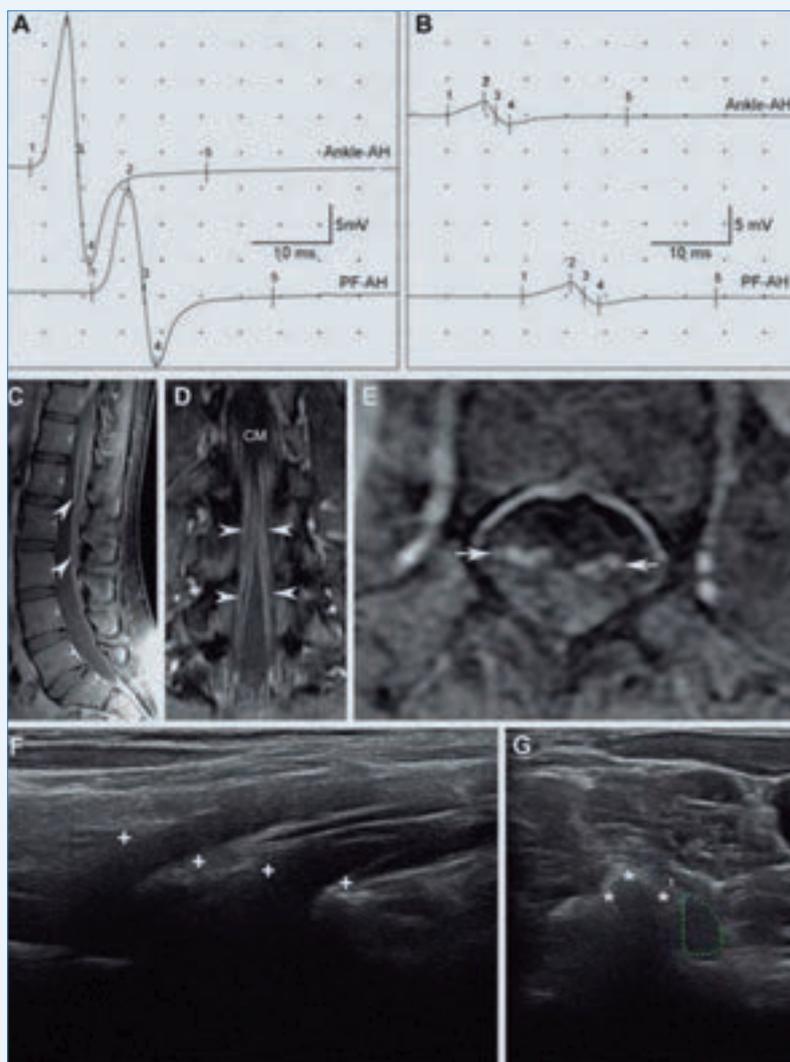
que afectan a los nervios espinales. Esta noción es aplicable tanto a las formas desmielinizantes como axonales (figura 1). Nuestras contribuciones al conocimiento del SGB han sido recogidas en un libro (ver Publicaciones en libros 2015). En dos estirpes de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) con sendas mutaciones heterocigotas en el gen de NEFL, ya E397K o N98S, hemos redefinido su nosología, que ahora debiera integrarse en la forma DI-CMT.

Hemos reportado el primer estudio del registro neurofisiológico del reflejo T en CMT1A, estableciendo

que puede ser un sencillo y cómodo método de diagnóstico, particularmente aplicable a niños con esta neuropatía.

En dos trabajos de revisión, aportamos el papel de las pruebas de imagen en el diagnóstico de las neuropatías inflamatorias y hereditarias.

Nuestro Grupo sigue integrado en el Proyecto europeo IGOS. Mantenemos una estrecha colaboración con la Prof. Albena Jordanova (Neurogenetic Laboratory, University of Antwerp, Belgium), con quienes estamos redefiniendo el genotipo CMT2G.



**Figura 1.** Esta imagen, tomada de Berciano et al (JNNP 2015), ilustra los hallazgos neurofisiológicos y de imagen en una paciente con la forma paraparética y axonal del SGB. La leyenda original del pie de figura es como sigue: (A) Tibial nerve motor conduction velocity (MCV) study on day 4 after onset showing normal compound muscle action potential (CMAP) morphology, both on distal (ankle to abductor hallucis [AH] muscle) and proximal stimulation (popliteal fossa [PF] to AH); proximal CMAP amplitude is 14.4 mV, and distal CMAP amplitude is 18.9 mV (normal, = 3); MCV is 47 m/s (normal, = 41). (B) On day 12, note severe CMAP amplitude reduction to 1.7 mV, both on distal and proximal stimulation. Comparatively with the previous study, at this stage there was a mild slowing of MCV (passing from 47 m/s to 39.4 m/s) and prolongation of F-wave latency (55.5 ms; normal, = 55), which seems to be proportional to the observed CMAP reduction. Post contrast sagittal (C) and coronal (D) T1-weighted, fat-saturation MR images of the lower thoracic and lumbosacral spine, performed on day 4, showing diffusely thickened cauda equine (arrowheads), which in the axial image (L1 level) selectively involves the anterior roots (E, arrows); CM indicates conus medullaris. (F) Sagittal sonogram of the right ventral rami of C6-C7 cervical nerves (callipers) performed on day 3; note their characteristic homogeneous hypoechoic texture with partial loss of the surrounding perineural hyperechoic rims. (G) Short-axis sonogram the right ventral ramus of the C7 spinal nerve showing the cross sectional area (dotted green tracing) measuring  $27.47 \text{ mm}^2$  (control,  $12.29 \pm 5.3 \text{ mm}^2$ ). Note blurred margins and the absence of the physiologic hyperechoic rim. Asterisks indicate the posterior tubercle of the seventh transverse vertebral process.

## 2. Ataxias hereditarias.

Hemos continuado en el estudio europeo Natural History of SCAs, que se enmarca en el EUROSCA Project (para detalles nos remitimos a <http://www.ataxia-study-group.net/html/studies/euroscas>). También como actividad de EUROSCA, hemos continuado con el seguimiento prospectivo de pacientes con ataxia autosómica dominante incluidos en el RISCA Project. Hemos participado en un estudio de seguimiento longitudinal de una amplia cohorte de pacientes con SCA1, 2, 3 y 6 (ver referencias del Grupo publicadas en 2015).

## 3. Enfermedad de Parkinson.

Hemos demostrado que el nivel de ácido úrico sérico no se asocia con el riesgo de desarrollo de demencia en la enfermedad de Parkinson.

En dos estudios de colaboración internacional, hemos investigado el perfil temporal de los síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática y en la asociada a la mutación G2019S del gen LRRK2. Mediante análisis de transcriptoma en muestras de sangre, hemos identificado 13 genes candidatos de parkinsonismo en casos esporádicos, en portadores asintomáticos de la mutación G2019S, y controles.

Dentro de nuestra actividad como miembros del EMSA-SG ([www.emsa-sg.org/](http://www.emsa-sg.org/)), hemos participado en el estudio que descarta el papel patogénico de la mutación en COQ2 en la atrofia de múltiples sistemas neuronales (abreviada en inglés como MSA).

En colaboración con el Neurology Department of Toulouse Purpam Hospital (INSERM), está en marcha un proyecto para identificar biomarcadores clínicos y preclínicos (RM multimodal) en la EP-LRRK2.

## 4. Enfermedad de Alzheimer.

Nuestro grupo es miembro fundador del consorcio Español

de genética de las demencias (DEGESCO). Fruto de esta colaboración, auspiciada por CIBERNED, este año 2015 se ha publicado la asociación entre variantes del gen MAPT y distintas enfermedades neurodegenerativas en una muestra de 11572 sujetos.

En la línea dedicada a biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer estamos realizando PET PIB y FDG a: 1) pacientes de EA, 2) pacientes de Deterioro Cognitivo Leve y 3) controles sanos. Tenemos en preparación un artículo describiendo nuestra experiencia clínica en el uso del PET amiloide y hemos colaborado con nuestros datos en consorcios internacionales que han dado como fruto una doble publicación en JAMA describiendo la prevalencia de los depósitos cerebrales de amiloide en sujetos sanos y en sujetos con deterioro cognitivo.

## 5. Prionopatías.

El año 2015 hemos publicado un análisis de asociación genómica (GWAs) con la mayor muestra de pacientes incluidos hasta la fecha (1543 muestras de pacientes con Creutzfeldt-Jakob esporádico, procedente de 7 países europeos y Australia, y 4203 controles). Este estudio se enmarca en la colaboración dentro del proyecto europeo JPND DEMTEST.

### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 42,989

### Artículos originales

1. Peeters K, Palaima P, Pelayo-Negro AL, García A, Gallardo E, García-Barredo R, Mateiu L, Baets J, Menten B, De Vriendt E, De Jonghe P,

Timmerman V, Infante J, Berciano J, Jordanova A.

**Charcot-Marie-Tooth disease type 2G redefined by a novel mutation in LRSAM1.**

Ann Neurol. 2016;80:823-833. F.I.:9,638. [doi:10.1002/ana.24775]

2. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, Schulte C, Federoff M, Price TR, Lees A, Ross OA, Dickson DW, Mok K, Mencacci NE, Schottlaender L, Chelban V, Ling H, O'Sullivan SS, Wood NW, Traynor BJ, Ferrucci L, Federoff HJ, Mhyre TR, Morris HR, Deuschl G, Quinn N, Widner H, Albanese A, Infante J, Bhatia KP, Poewe W, Oertel W.

**European Multiple System Atrophy Study Group and the UK Multiple System Atrophy. A genome-wide association study in multiple system atrophy.**

Neurology. 2016;87:1591-1598. F.I.:8,166. [doi:10.1212/WNL.0000000000003221]

3. Carr AS, Pelayo-Negro AL, Evans MR, Laurà M, Blake J, Stancanelli C, Iodice V, Wechalekar AD, Whelan CJ, Gilmore JD, Hawkins PN, Reilly MM.

**A study of the neuropathy associated with transthyretin amyloidosis (ATTR) in the UK. J. Neurol. Neurosurg.**

Psychiatry. 2016;87:620-627. F.I.:6,431. [doi:10.1136/jnnp-2015-310907]

4. Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, Marco de Lucas E, García A, Pelayo-Negro AL, Sedano MJ.

**Early axonal Guillain-Barré syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.**

2016;87:563-565. F.I.:6,431. [doi:10.1136/jnnp-2015-310601]

5. Barbagallo G, Sierra-Peña M, Nemmi F, Traon AP, Meissner WG, Rascol O, Péran P.

**Multimodal MRI assessment of**

**nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease.**

Mov Disord. 2016;31:325-334.  
F.I.:6,010. [doi:10.1002/mds.26471]

**6. Riancho J. Retinoids and PPAR agonists: Promising partners in neurodegenerative diseases?.**

Free Radic Biol Med. 2016;97:616-617.  
F.I.:5,784. [doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.024]

**7. Jimenez-Bonilla, J. F., Quirce R., De Arcocha-Torres, M., Martinez-Rodriguez, I., Carril, J. M., Jimenez-Alonso, M., Banzo, I., Pozueta, A., Martin-Laez, R., Rodriguez-Rodriguez, E.**

**Amyloid brain deposition in idiopathic normal pressure hydrocephalus assessed by 11C-PIB PET/CT.**

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:134-134.  
F.I.:5,537.

**8. Dols-Icardo O, Iborra O, Valdivia J, Pastor P, Ruiz A, de Munain AL, Sánchez-Valle R, Álvarez V, Sánchez-Juan P, Lleó A, Fortea J, Blesa R, Cardona F, Baquero M, Alonso MD, Ortega-Cubero S, Pastor MA, Razquin C, Boada M, Hernández I, Gorostidi A, Moreno F, Zulaika M, Lladó A, Coto E, Combarros O, Pérez-Tur J, Clarimón J.**

**Dementia Genetics Spanish Consortium (DEGESCO). Assessing the role of TUBA4A gene in frontotemporal degeneration.**

Neurobiol Aging. 2016;38:  
F.I.:5,153. [doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.030]

**9. Infante J, Prieto C, Sierra M, Sánchez-Juan P, González-Aramburu I, Sánchez-Quintana C, Berciano J, Combarros O, Sainz J. Comparative blood transcriptome analysis in idiopathic and LRRK2 G2019S-associated Parkinson's disease.**

Neurobiol Aging. 2016;38:

F.I.:5,153. [doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.026]

**10. Sierra M, Gelpi E, Martí MJ, Compta Y. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in midbrain and cerebellum across the Lewy body disorders spectrum.**

Neuropathol Appl Neurobiol. 2016;42:451-462.

F.I.:4,483. [doi:10.1111/nan.12308]

**11. Jiménez-Bonilla JF, Banzo I, De Arcocha-Torres M, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Sánchez-Juan P, Carril JM. Amyloid Imaging With 11C-PIB in Patients With Cognitive Impairment in a Clinical Setting: A Visual and Semiquantitative Analysis.**

Clin Nucl Med. 2016;41:18-23.  
F.I.:4,278. [doi:10.1097/RLU.0000000000000934]

**12. Pastor P, Moreno F, Clarimón J, Ruiz A, Combarros O, Calero M, López de Munain A, Bullido MJ, de Pancorbo MM, Carro E, Antonell A, Coto E, Ortega-Cubero S, Hernandez I, Tárraga L, Boada M, Lleó A, Dols-Icardo O, Kulisevsky J, Vázquez-Higuera JL, Infante J, Rábano A, Fernández-Blázquez MÁ, Valentí M, Indakoetxea B, Barandiarán M, Gorostidi A, Frank-García A, Sastre I, ..., Sánchez-Juan P.**

**MAPT H1 Haplotype is Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease Risk in APOE4**

**Noncarriers: Results from the Dementia Genetics Spanish Consortium.**

J Alzheimers Dis. 2016;49:343-352.  
F.I.:3,920. [doi:10.3233/JAD-150555]

**13. Berciano J, García A.**

**Sural-sparing in Guillain-Barré syndrome: Does it mean lack of histopathological changes?.**

Clin Neurophysiol. 2016;127:969-970.  
F.I.:3,426. [doi:10.1016/j.clinph.2015.03.023]

**14. Berciano J, Peeters K, García**

A, López-Alburquerque T, Gallardo E, Hernández-Fabián A, Pelayo-Negro AL, De Vriendt E, Infante J, Jordanova A.

**NEFL N98S mutation: another cause of dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease with heterogeneous early-onset phenotype.**

J Neurol. 2016;263:361-369.  
F.I.:3,408. [doi:10.1007/s00415-015-7985-z]

**15. Riancho J, Berciano MT, Berciano J, Lafarga M.**

**Relaunching an old drug: the potential role of bexarotene in neurodegenerative diseases.**

J Neurol. 2016;263:177-178.  
F.I.:3,408. [doi:10.1007/s00415-015-8004-0]

**16. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Fernández-Torre JL, Sánchez-Juan P, Polo JM.**

**Subacute progressive aphasia: a rare presentation of Creutzfeldt-Jakob disease.**

J Neurol. 2016;263:600-602.  
F.I.:3,408. [doi:10.1007/s00415-016-8054-y]

**17. Salas-Gomez D, Fernandez-Gorgojo M, Pozueta A, Diaz-Ceballos I, Lamarain M, Perez C, Sanchez-Juan P.**

**Binge Drinking in Young University Students Is Associated with Alterations in Executive Functions Related to Their Starting Age.**

PLoS One. 2016;11:  
F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0166834]

**18. Riancho J, Lozano-Cuesta P, Santurtún A, Sánchez-Juan P, López-Vega JM, Berciano J, Polo JM.**

**Amyotrophic Lateral Sclerosis in Northern Spain 40 Years Later: What Has Changed?.**

Neurodegener Dis. 2016;16:337-341.  
F.I.:2,937. [doi:10.1159/000445750]

**19. Linnemann C, Tezenas du Montcel S, Rakowicz M, Schmitz-Hübsch T, Szymanski S, Berciano J,**

van de Warrenburg BP, Pedersen K, Depondt C, Rola R, Klockgether T, García A, Mutlu G, Schöls L.

**Peripheral Neuropathy in Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, 3, and 6.**

Cerebellum. 2016;15:165-173. F.I.:2,429. [doi:10.1007/s12311-015-0684-6]

20. Santurtún A, Villar A, López-Delgado L, Riancho J.

**Amyotrophic lateral sclerosis and richness: A correlation study across Spain.**

J Neurol Sci. 2016;367:380-381. F.I.:2,126. [doi:10.1016/j.jns.2016.06.050]

21. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, Arbelo JM, Infante J, Kulisevsky J, Martínez-Martín P.

**COPPADIS Study Group. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's Disease in Spain, 2015), a global--clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging--prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression.**

BMC Neurol. 2016;16:26-26. F.I.:1,961. [doi:10.1186/s12883-016-0548-9]

22. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, Arbelo JM, Infante J, Kulisevsky J, Martínez-Martín P, COPPADIS Study Group. Erratum to: COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's Disease in Spain, 2015), a global--clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging--prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression.

BMC Neurol. 2016;16:44-44. F.I.:1,961. [doi:10.1186/s12883-016-0567-6]

23. Santurtún A, Villar A, Delgado-Alvarado M, Riancho J.

**Trends in motor neuron disease: association with latitude and air lead levels in Spain.**

Neurol Sci. 2016;37:1271-1275. F.I.:1,783. [doi:10.1007/s10072-016-2581-2]

24. Jiménez-Bonilla JF, Banzo I, De Arcocha-Torres M, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Lavado-Pérez C, Bravo-Ferrer Z, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Juan P, Carril JM.

**Diagnostic role of 11C-Pittsburgh compound B retention patterns and glucose metabolism by fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment patients.**

Nucl Med Commun. 2016;37:1189-1196. F.I.:1,453. [doi:10.1097/MNM.0000000000000569]

25. Riancho J, Navasa JM, Sedano-Tous MJ, Polo JM.

**Fístula carótido-cavernosa tratada con compresiones carotídeas.**

Med Clin (Barc). 2016;146:48-48. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.04.022]

26. Santurtún A, Delgado-Alvarado M, Villar A, Riancho J.

**Patrón geográfico de la mortalidad por enfermedad de Parkinson en España y su asociación con los niveles de plomo en el aire.**

Med Clin (Barc). 2016;147:481-487. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.07.022]

27. Banzo I, Jiménez-Bonilla JF, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, de Arcocha-Torres M, Bravo-Ferrer Z, Lavado-Pérez C, Sánchez-Juan P, Rodríguez E, Jiménez-Alonso M, López-Defilló J, Carril JM.

**Patterns of 11C-PIB cerebral retention in mild cognitive impairment patients.**

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:171-174. F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remn.2015.09.008]

28. Velasquez, Carlos, Caballero, Hugo, Bucheli, Carlos, Berciano, Jose, Vazquez-Barquero, Alfonso, Martino, Juan.

**A very slow-growing exophytic hemisphere glioma: a case report.**

Rev Neurol. 2016;62:23-27. F.I.:0,684.

29. Fernandez-Fernandez J, Real-Noval H, Rodriguez-Rodriguez E.

**Embolia aerea cerebral masiva tras colangiopancreatografia retrograda endoscopica. Presentacion de un caso y revision de la bibliografia.**

Rev Neurol. 2016;63:497-500. F.I.:0,684.

30. Velasquez C, Caballero H, Bucheli C, Berciano J, Vazquez-Barquero A, Martino J.

**Glioma exofítico hemisférico de muy lento crecimiento: a propósito de un caso.**

Rev Neurol. 2016;62:23-27. F.I.:0,684.

31. Fernandez-Fernandez, Jennifer, Real-Noval, Hector, Rodriguez-Rodriguez, Eloy.

**Massive cerebral air embolism following endoscopic retrograde cholangiopancreatography, A case report and review of the literature.**

Rev Neurol. 2016;63:497-500. F.I.:0,684.

## Revisiones

1. Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernández-Torrón R, Poza JJ, Muñoz-Blanco JL, Rojas-García R, Riancho J, de Munain AL.

**ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients.**

PROG NEUROBIOL. 2016;142:104-129.F.I.:13,177. [doi:10.1016/j.pneurobio.2016.05.004]

2. Riancho J, Berciano MT, Ruiz-Soto M, Berciano J, Landreth G, Lafarga M.

**Retinoids and motor neuron disease: Potential role in amyotrophic lateral sclerosis.**

J Neurol Sci. 2016;360:115-120. F.I.:2,126. [doi:10.1016/j.jns.2015.11.058]

**PROYECTOS**

**Proyectos**

**1.** Eloy Manuel Rodríguez Rodríguez.  
**Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer como factores pronóstico en hidrocefalia a presión normal idiopática.**  
PI13/01008. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**2.** Pascual Jesús Sánchez Juan.  
**Plataforma de Biobancos.**  
PT13/0010/0024. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**3.** Pascual Jesús Sánchez Juan.  
**Estudio de variantes raras en genes asociados a Enfermedad de Alzheimer en población española.**  
PI16/01652. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Neurofisiología en Epilepsia y Neurointensivos

Responsable

**José Luis Fernández Torre**

Servicio de Neurofisiología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



[jlfernandez@humv.es](mailto:jlfernandez@humv.es)



**Grupo Clínico**

### Investigadores

M<sup>a</sup> Blanca Sánchez Santiago

### Colaboradores

Francisco Javier Adin Ibarra  
Miguel Ángel Hernández Hernández  
Ana María Ruiz Ruiz

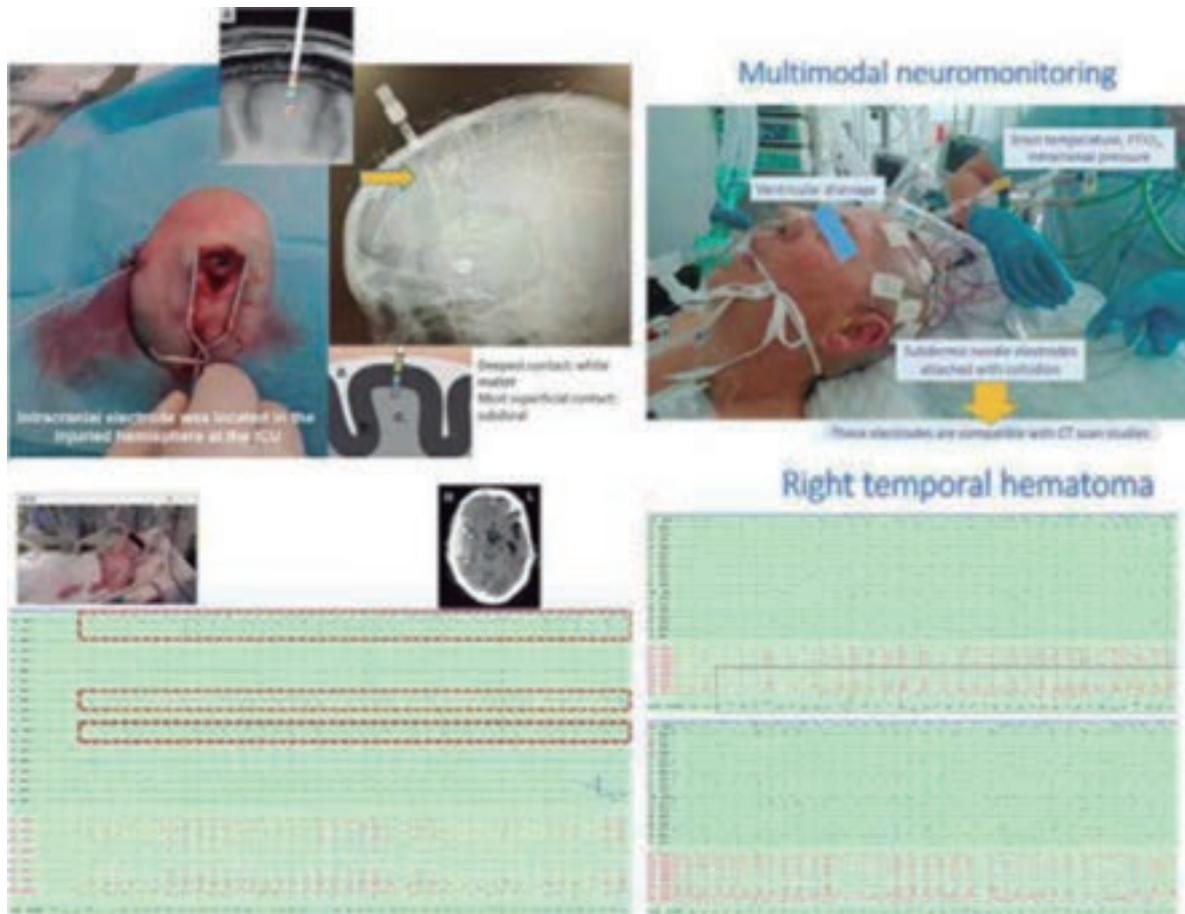
### Técnicos

María Paz Polo Sobrón

## Líneas de investigación

Las áreas en las que estamos llevando a cabo nuestras investigaciones incluyen:

- > Status epilepticus no convulsivo refractario.
- > Status epilepticus maligno o super-refractario.
- > Neuromonitorización multimodal incluyendo electrodos intracerebrales en pacientes en coma con daño cerebral agudo; iv/ Patrones EEG pronóstico en anoxia cerebral.
- > Situaciones de diagnóstico de muerte encefálica clínica con actividad eléctrica en el EEG; vi/ Status epilepticus mioclónico post-anóxico.
- > Neurotoxicidad farmacológica en pacientes críticos.
- > Índice bispectral (bispectral index, BIS) y su correlación con los registros EEG.
- > Modelos experimentales de status epilepticus. Fases electroencefalográficas del status epilepticus.



## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 18,524

## Artículos originales

1. Hernández-Hernández MA, Fernández-Torre JL, Holanda-Peña MS, Cabello M.

**Central venous catheter malposition into pulmonary vein: an unusual cause of epileptic seizures.**

*Intensive Care Med.* 2016;42:113-114. F.I.:10,125. [doi:10.1007/s00134-015-3940-9].

2. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Fernández-Torre JL, Sánchez-Juan P, Polo JM.

**Subacute progressive aphasia: a rare presentation of Creutzfeldt-Jakob disease.**

*J Neurol.* 2016;263:600-602.

F.I.:3,408. [doi:10.1007/s00415-016-8054-y].

3. Hernández-Hernández MA, Fernández-Torre JL.

**Color density spectral array of bilateral bispectral index system: Electroencephalographic correlate in comatose patients with nonconvulsive status epilepticus.**

*Seizure.* 2016;34:18-25.

F.I.:2,109. [doi:10.1016/j.seizure.2015.11.001].

4. Hernández-Hernández MA, Iglesias-Posadilla D, Ruiz-Ruiz A, Gómez-Marcos V, Fernández-Torre JL.

**Matriz de densidad espectral de**

**color del BIS bilateral en estado epiléptico.**

*An Pediatr (Barc).* 2016;85:44-47.

F.I.:0,773. [doi:10.1016/j.

anpedi.2015.09.021].

## Revisiones

1. Drake-Pérez M, Marco de Lucas E, Lyo J, Fernández-Torre JL.

**Neuroimaging features in subacute encephalopathy with seizures in alcoholics (SESA syndrome).**

*Seizure.* 2016;40:102-107.

F.I.:2,109. [doi:10.1016/j.

seizure.2016.06.009].

## Psiquiatría

Responsable

**Benedicto Crespo Facorro**

Servicio de Psiquiatría

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



bcfacorro@humv.es



### Grupo Consolidado

#### Investigadores

María Rosa Ayesa Arriola

—

#### Colaboradores

Manuel Delgado Alvarado  
Jesús Ángel Artal Simón  
Laura Carral Fernández  
Luis Gaité Pindado

Andrés Gómez Del Barrio  
Elsa Gómez Ruíz  
Jana González Gómez  
César González-Blanch Bosch  
José Andrés Herrán Gómez  
Sara Herrera Castanedo  
Jacqueline Maria Mayoral Van Son  
María Soraya Otero Cuesta  
Gema Pardo García

Beatriz Payá González  
M<sup>a</sup> Luz Ramírez Bonilla  
Roberto Miguel Roiz Santiáñez  
Paula Suárez Pinilla  
Javier Vázquez Bourgon

#### Enfermeras

Obdulia Martínez García

—

#### Predoctorales

Fulgencio Ruso Julve

—

#### Técnicos

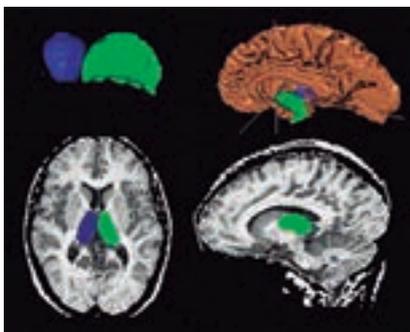
Noemí de la Fuente González  
José Antonio Jorrín Moreno  
Víctor Ortíz García De La Foz  
Diana Tordesillas Gutiérrez

## Líneas de investigación

### 1. Neuroimagen cerebral en las Psicosis No Afectivas (PNA).

Responsables: **R. Roiz Santiañez** y **D. Tordesillas Gutiérrez**. Las técnicas de neuroimagen cerebral, como la resonancia magnética (RM), permiten explorar la presencia de alteraciones estructurales desde las primeras fases clínicas de la enfermedad (anomalías de neurodesarrollo) y también estudiar la aparición de cambios morfológicos durante el curso de la enfermedad (proceso neurodegenerativo). Nuestro trabajo en ese campo pretende:

- Comparar el volumen de la corteza gris y blanca entre pacientes y controles,
- Determinar la existencia de diferencias de volumen de los ganglios de la base entre los pacientes y controles,
- Realizar un estudio longitudinal para detectar cambios estructurales a lo largo del tiempo en personas con esquizofrenia, y
- Estudiar la relación entre variables relacionadas con la estructura cerebral y otras variables clínicas y/o genéticas.



En la actualidad, estamos desarrollando investigación mediante DTI para explorar alteraciones en la integridad de los tractos de sustancia

blanca. Otra línea de investigación reciente es el desarrollo de técnicas de espectroscopia para evaluar procesos de génesis neuronal.

### 2- Genética en las Psicosis No Afectivas (PNA).

Responsable: **Dr. B. Crespo Facorro**. En este campo, nuestro grupo ha centrado su labor en dos líneas principales de actividad. En primer lugar, en el ámbito de la Farmacogenética, trabajamos en el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de genes candidatos, específicamente de los genes implicados en la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y genes candidatos en regiones de ligamiento. El objetivo es determinar si los polimorfismos de un solo nucleótido se asocian con la sintomatología psicótica, la evolución y la respuesta al tratamiento. Asimismo, trabajamos en el campo de "imaging genetics" variaciones genéticas asociadas a alteraciones cerebrales; en concreto, se están realizando estudios de expresión génica para identificar genes cuya expresión sea diferente en las personas con un primer episodio psicótico respecto a las personas no afectadas por la enfermedad y, también, en posibles diferencias en la expresión génica en personas con un primer episodio psicótico antes de iniciar el tratamiento y tras un año de tratamiento farmacológico.

### 3- Epidemiología y Clínica en las Psicosis No Afectivas (PNA).

Responsable: **Dr. B. Crespo Facorro**. Entre los objetivos de esta línea desarrollada por nuestro grupo, se encuentran:

- Conocer la incidencia de psicosis en Cantabria, así como los factores psicosociales con ella relacionados,
- Clarificar la naturaleza psicopatológica de las fases iniciales de la psicosis,
- Identificar "predictores de curso evolutivo",
- Profundizar en el conocimiento

de los fundamentos biológicos de la esquizofrenia, incluyendo el estudio de condicionantes genéticos y bioquímicos.

e. Estudiar la efectividad de distintas alternativas terapéuticas, farmacológicas y psicológicas en las PNA a corto y largo plazo. En este contexto hay que destacar el estudio en curso de los efectos secundarios metabólicos asociados a los fármacos antipsicóticos.

### 4. Cognición en las Psicosis No Afectivas (PNA).

Responsable: **Dra. R. Ayesa Arriola**. Los objetivos principales de esta línea de investigación son:

- Evaluar el curso temprano de la función cognitiva en una muestra de personas con primeros Episodios de psicosis,
- Examinar la relación entre las funciones cognitivas y las variables clínicas, y
- Evaluar la influencia de la función cognitiva en el pronóstico de la enfermedad.

### 5. Programa de Investigación e Intervención sobre las Fases Tempranas de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA).

Responsable: **Dr. J.A. Gómez del Barrio**. Se trata de una línea de investigación bio-psico-social y de intervención terapéutica y preventiva centrada en las Fases Tempranas de los Trastornos de la Conducta Alimentaria. Objetivos:

- Implementar un protocolo de evaluación e intervención temprana multidisciplinar y multicomponente para todos los pacientes que desarrollan un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) en el área poblacional de referencia del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Investigar desde las fases tempranas de la enfermedad los componentes psicológicos, biológicos y sociales de los

Trastornos de la Conducta Alimentaria.

c. Identificar y definir los factores de riesgo del desarrollo de la enfermedad así como la naturaleza y características de los síntomas prodrómicos y primeras manifestaciones clínicas.

d. Evaluar la respuesta a las intervenciones, así como el curso evolutivo de la enfermedad investigando también los factores bio-psico-sociales que los condicionan

e. Evaluar los costes derivados del tratamiento, así como el grado de satisfacción de los pacientes y familias con el Programa.

La Línea de Investigación incorpora los siguientes estudios:

Estudio de intervención sobre los procesos cognitivos en los Trastornos de la Conducta Alimentaria (Cognición en TCA). Responsables: Laura Carral Fernández y Dr. J.A. Gómez del Barrio. Dicho estudio esta enmarcado dentro de un contrato de investigación Río Hortega (CM10/0017)

Programa de fases tempranas en los trastornos de la conducta alimentaria e intervención con estrategias terapéuticas basadas en las nuevas tecnologías. Responsables: Dra. Jana González Gómez y Dr. J.A. Gómez del Barrio. Dicho Programa se integra en el estudio DETECTA (DEtección TEMprana en Cantabria de Trastornos Alimentarios) y esta enmarcado dentro de un beca de investigación financiada por el IFIMAV (López Albo WLA 02/11).

#### 6. Programa de Investigación e Intervención farmacológica sobre las Fases Tempranas de la Psicosis en la población Infanta-Juvenil.

Responsables: **Dra. S. Otero Cuesta** y **Dra. B. Payá González**. Se trata de una línea de investigación centrada en los problemas de salud mental que afectan a la población infanto-juvenil de Cantabria. Sus áreas de investigación más relevantes son:

a. Estudio, mediante la participación en ensayos clínicos, de la efectividad y seguridad de la

aplicación de nuevos tratamientos farmacológicos en la población infanto-juvenil.

b. Programa de investigación bio-psico-social e intervención tanto terapéutica como preventiva, sobre las fases tempranas de las psicosis en la población infanto-juvenil.

#### 7. Estrategias de evaluación en Salud Mental.

Responsables: **Dr. L. Gaite Pindado** y **Dra. S. Herrera Castanedo**.

Desde los orígenes de la UIPC, uno de sus ámbitos de mayor interés ha sido el desarrollo y difusión de la metodología de evaluación en salud mental, junto con la adaptación a nuestro medio de instrumentos y estrategias para la evaluación de servicios de salud mental. En este sentido, la Unidad ha colaborado con la European Network for Mental Health Service Evaluation (ENMESH), que integra expertos europeos en el campo de la evaluación de servicios de salud mental y tiene como objetivos fundamentales:

a. Desarrollar y mantener una red de personas interesadas en la investigación de servicios de salud mental.

b. Promover el desarrollo y difusión de estudios en este ámbito de instrumentos de evaluación y de indicadores de "outcome" en salud mental (incluyendo la evaluación económica).

#### 8. Bases moleculares periféricas de las Psicosis No Afectivas (PNA).

Responsables: **Dra. P. Suárez Pinilla** y **Dr. B Crespo Facorro**. La amplia variedad en las manifestaciones clínicas y la diferente evolución de las psicosis demuestra que esta enfermedad no sólo afecta a circuitos cerebrales sino que también se encuentran alterados determinados pathways periféricos. En la actualidad, estamos desarrollando esta investigación a través del estudio de sueros y PBMCs (células mononucleares de sangre periférica). El trabajo en este campo pretende:

a. Detectar biomarcadores sanguíneos y rutas de señalización celular alteradas que orienten a la detección de un episodio psicótico en sus fases tempranas, en combinación con la práctica clínica.

b. Determinar diferencias periféricas entre pacientes con un episodio de psicosis no afectiva y controles sanos, desde el inicio de la enfermedad y a lo largo del tiempo.

c. Realizar un estudio longitudinal de cambio en los biomarcadores a lo largo del tiempo en personas con esquizofrenia, y

d. Estudiar la relación entre cambios en las moléculas periféricas y variables de respuesta clínica al cabo del tiempo.

e. Detectar biomarcadores que puedan predecir una mejor respuesta según el tipo de tratamiento antipsicótico.

#### 9. Clasificación y evaluación de la discapacidad.

Responsables: **Dra. S. Herrera Castanedo** y **Dr. L. Gaite Pindado**.

En 1993, la Organización Mundial de la Salud designó a la Unidad de Investigación en Psiquiatría de Cantabria (UIPC) del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla" como centro de referencia para España y resto de países de habla hispana, para el proceso de revisión de la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (CIDDM). Nuestro grupo ha coordinado el desarrollo, publicación y difusión de la versión española de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF) y de instrumentos de evaluación relacionados como el World Health Organization Disability Assessment Schedule 11 (WHO-DAS 11). Además, en 2011, el Proyecto de desarrollo de la versión española de la International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth Version de la OMS, se ha visto culminado con su publicación definitiva y el inicio de los trabajos de difusión de la misma.

**PUBLICACIONES:**
**FACTOR IMPACTO | 130,588**
**Artículos originales**

**1.** Franke B, Stein JL, Ripke S, Anttila V, Hibar DP, van Hulzen KJ, Arias-Vasquez A, Smoller JW, Nichols TE, Neale MC, McIntosh AM, Lee P, McMahon FJ, Meyer-Lindenberg A, Mattheisen M, Andreassen OA, Gruber O, Sachdev PS, Roiz-Santiañez R, Saykin AJ, Ehrlich S, Mather KA, Turner JA, Schwarz E, Thalamuthu A, Yao Y, Ho YY, Martin NG, Wright MJ, ..., Sullivan PF.

**Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept.**

NAT NEUROSCI. 2016;19:420-431. F.I.:16,724. [doi:10.1038/nn.4228]

**2.** Adams HH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Rentería ME, Trompet S, Arias-Vasquez A, Seshadri S, Desrivières S, Beecham AH, Jahanshad N, Wittfeld K, Van der Lee SJ, Abramovic L, Alhusaini S, Amin N, Andersson M, Arfanakis K, Aribisala BS, Armstrong NJ, Athanasiu L, Axelsson T, Beiser A, Bernard M, Bis JC, Blanken LM, Blanton SH, Bohlken MM, ..., Thompson PM.

**Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association.**

NAT NEUROSCI. 2016;19:1569-1582. F.I.:16,724. [doi:10.1038/nn.4398]

**3.** Mehta D, Tropf FC, Gratten J, Bakshi A, Zhu Z, Bacanu SA, Hemani G, Magnusson PK, Barban N, Esko T, Metspalu A, Snieder H, Mowry BJ, Kendler KS, Yang J, Visscher PM, McGrath JJ, Mills MC, Wray NR, Lee SH, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, LifeLines Co, Andreassen OA, Bramon E, Bruggeman R, Buxbaum JD, Cairns MJ, Cantor RM, Cloninger CR, Cohen D, ..., Wu JQ.

**Evidence for Genetic Overlap Between Schizophrenia and Age at First Birth in Women.**

JAMA Psychiatry. 2016;73:497-505.

F.I.:14,417. [doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0129]

**4.** van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, ..., Turner JA.

**Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium.**

Mol Psychiatry. 2016;21:547-553. F.I.:13,314. [doi:10.1038/mp.2015.63]

**5.** Haenisch F, Cooper JD, Reif A, Kittel-Schneider S, Steiner J, Markus Leweke F, Rothermundt M, van Bevern NJ, Crespo-Facorro B, Niebuhr DW, Cowan DN, Weber NS, Yolken RH, Penninx BW, Bahn S.

**Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder.**

BRAIN BEHAV IMMUN. 2016;52:49-57. F.I.:5,874. [doi:10.1016/j.bbi.2015.10.001]

**6.** Mayoral-van Son J, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Moreno T, Parrilla-Escobar M, Valdizan EM, Crespo-Facorro B.

**Clinical outcome after antipsychotic treatment discontinuation in functionally recovered first-episode nonaffective psychosis individuals: a 3-year naturalistic follow-up study.**

J Clin Psychiatry. 2016;77:492-500. F.I.:5,408. [doi:10.4088/JCP.14m09540]

**7.** Córdova-Palamera A, Tornador C, Falcón C, Bargalló N, Brambilla P, Crespo-Facorro B, Deco G, Fañanás L.

**Environmental factors linked to depression vulnerability are associated with altered cerebellar resting-state synchronization.**

Sci Rep. 2016;6:37384-37384. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep37384]

**8.** Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari

AK, Bishop JR, Ikeda M, Molero P, Ortuno F, Porcelli S, Samochowiec J, Mierzejewski P, Gao S, Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Kaur H, Kukreti R, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Müller DJ, Kennedy JL.

**Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis.**

Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19: F.I.:4,333. [doi:10.1093/ijnp/pyv132]

**9.** Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Suero ES, Reeves LE, Tabarés-Seisdedos R, Crespo-Facorro B.

**Diagnosis and neurocognitive profiles in first-episode non-affective psychosis patients.**

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2016;266:619-628.

F.I.:4,113. [doi:10.1007/s00406-015-0667-0]

**10.** Vázquez-Bourgon J, Roiz-Santiañez R, Papiol S, Ferro A, Varela-Gómez N, Fañanás L, Crespo-Facorro B.

**Variations in Disrupted-in-Schizophrenia 1 gene modulate long-term longitudinal differences in cortical thickness in patients with a first-episode of psychosis.**

BRAIN IMAGING BEHAV. 2016;10:629-635.

F.I.:3,667. [doi:10.1007/s11682-015-9433-1]

**11.** Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, Romero-Gómez M, Fábrega E, Crespo-Facorro B.

**Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study.**

Psychopharmacology (Berl). 2016;233:3947-3952.

F.I.:3,540. [doi:10.1007/s00213-016-4422-7]

**12.** Las Hayas C, Padilla P, Del Barrio AG, Beato-Fernandez L, Muñoz P, Gámez-Guadix M.

**Individualised Versus Standardised Assessment of Quality of Life in**

### Eating Disorders.

EUR EAT DISORD REV. 2016;24:147-156.  
F.I.:2,912. [doi:10.1002/erv.2411]

### 13. Crespo-Facorro, Benedicto. What We Talk About When We Talk About Specialized Early Intervention Programs: 15 Years of PAFIP (Cantabria, Spain).

Early Interv Psychiatry. 2016;10:45-45.  
F.I.:2,889.

### 14. Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Rice S, Gonzalez-Blanch C, Bendall S. Online peer-to-peer support in youth mental health: seizing the opportunity.

Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;25:123-126.  
F.I.:2,847. [doi:10.1017/S2045796015001092]

### 15. Lopez-Morinigo JD, Ayesa-Arriola R, Torres-Romano B, Fernandes AC, Shetty H, Broadbent M, Dominguez-Ballesteros ME, Stewart R, David AS, Dutta R.

Risk assessment and suicide by patients with schizophrenia in secondary mental healthcare: a case-control study.  
BMJ Open. 2016;6:  
F.I.:2,562. [doi:10.1136/bmjopen-2016-011929]

### 16. Albacete, Auria, Contreras, Fernando, Bosque, Clara, Gilabert, Ester, Albiach, Angela, Menchon, Jose M., Crespo-Facorro, Benedicto, Ayesa-Arriola, Rosa.

Counterfactual Reasoning in Non-psychotic First-Degree Relatives of People with Schizophrenia.  
Front Psychol. 2016;7:665-665.  
F.I.:2,463. [doi:10.3389/fpsyg.2016.00665]

### 17. Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD, Ferro A, Fatjó-Vilas M, Ríos-Lago M, Otero S, Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B. Evidence for Trait Related Theory of Mind Impairment in First Episode Psychosis Patients and Its Relationship with Processing Speed: A 3 Year Follow-up Study.

Front Psychol. 2016;7:592-592.  
F.I.:2,463. [doi:10.3389/fpsyg.2016.00592]

### 18. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, Del Pino J, García Escudero MA, García Rizo C, González-Pinto A, Hernández AI, Martín Carrasco M, Mayoral Cleries F, Mayoral van Son J, Mories MT, Pachiarotti I, Ros S, Vieta E. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia.

Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016;9:158-173.  
F.I.:1,650. [doi:10.1016/j.rpsm.2015.11.003]

### 19. Carral-Fernández L, González-Blanch C, Goddard E, González-Gómez J, Benito-González P, Bustamante-Cruz E, Gómez Del Barrio A.

Planning Abilities in Patients with Anorexia Nervosa Compared with Healthy Controls.  
CLIN NEUROPSYCHOL. 2016;30:228-242.  
F.I.:1,556. [doi:10.1080/13854046.2016.1147603]

### 20. Las Hayas C, Padierna JA, Muñoz P, Agirre M, Gómez Del Barrio A, Beato-Fernandez L, Calvete E.

Resilience in eating disorders: A qualitative study.  
WOMEN HEALTH. 2016;56:576-594.  
F.I.:1,294. [doi:10.1080/03630242.2015.1101744]

## Revisiones

### 1. Setién-Suero E, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R.

Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies.  
Neurosci Biobehav Rev. 2016;69:280-298.  
F.I.:8,580. [doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.014]

### 2. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A, Gleeson JF, Bendall S, Gonzalez-Blanch C, Killackey E, Wunderink L, McGorry PD. Beyond Clinical Remission in First Episode Psychosis: Thoughts on Antipsychotic Maintenance vs. Guided Discontinuation in the Functional Recovery Era.

CNS Drugs. 2016;30:357-368.  
F.I.:4,910. [doi:10.1007/s40263-016-0331-x]

### 3. Apostolo J, Holland C, O'Connell MD, Feeney J, Tabares-Seisdedos R, Tadros G, Campos E, Santos N, Robertson DA, Marcucci M, Varela-Nieto I, Crespo-Facorro B, Vieta E, Navarro-Pardo E, Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Cano A.

Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAA).

Maturitas. 2016;83:83-93.  
F.I.:3,120. [doi:10.1016/j.maturitas.2015.10.008]

## Tesis doctorales

### 1. Amador Priede Díaz. Factores cognitivos asociados con el desarrollo de síntomas ansioso-depresivos en pacientes oncológicos recién diagnosticados.

Director/a: César González-Blanch Bosch.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

### 2. Beatriz Payá González. Funcionamiento prémorbido en los trastornos psicóticos de inicio temprano: diferencias entre personas diagnosticadas de esquizofrenia, trastorno bipolar y población sana.

Director/es: Jesús Ángel Artal Simón, Celso Arango Lopez.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

### 3. Diana Tordesillas Gutiérrez. Diferencias en volumen de materia gris en pacientes con un primer episodio psicótico y efectos de edad de inicio utilizando morfometría basada en vóxeles.

Director/a: Benedicto Crespo Facorro.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

### 4. Jacqueline María Mayoral Van Son. Estudio longitudinal a tres años de la evolución clínica en pacientes que, tras un único episodio de psicosis no afectiva, han alcanzado una recuperación completa mantenida y deciden retirar la medicación

#### antipsicótica.

Director/a: **Benedicto Crespo Facorro**.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

**5.** Jana González Gómez.  
**Estudio controlado de factores de riesgo y variables clínicas asociadas al desarrollo de un trastorno de la conducta alimentaria en la comunidad de Cantabria.**

Director/a: **Andrés Gómez Del Barrio**.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

**6.** Javier Vázquez Bourgon.  
**DISC1 y psicosis no afectiva: variaciones en endofenotipos y características clínicas en primeros episodios de psicosis.**

Director/a: **Benedicto Crespo Facorro**.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

**7.** José Gabriel Calcedo Giraldo.  
**Prevención en trastornos de la conducta alimentaria en estudiantes de educación secundaria en cantabria.**

Director/a: **Andrés Gómez Del Barrio**.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

**8.** Jose Helmut Ramirez Cuentas.  
**Estudio de satisfacción de los padres en una unidad de neonatología.**  
Director/es: **Isabel De Las Cuevas**

**Terán, Luis Gaité Pindado.**  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

**9.** Laura Carral Fernández.  
**Sesgos cognitivos en los trastornos de la conducta alimentaria: un estudio de casos y controles.**

Director/a: **Andrés Gómez Del Barrio**.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Benedicto Crespo Facorro.  
**Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental.**  
CIBERSAM. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

—

**2.** Benedicto Crespo Facorro.  
**Translating neuroimaging findings from research into clinical practice.**  
EU12/01- PSYSCAN.  
COMISIÓN EUROPEA.

**3.** Diana Tordesillas Gutiérrez.  
**10PAFIP neurocognición: Estudio longitudinal a largo plazo (10 años) del funcionamiento cognitivo en pacientes con psicosis del espectro de esquizofrenia.**

PI14/00918. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

—

**4.** Benedicto Crespo Facorro.  
**Ayudas para contratos predoctorales para la formación de doctores.**

BES-2014-070615.  
MINISTERIO DE ECONOMIA Y COMPETITIVIDAD.

—

**5.** Benedicto Crespo Facorro.  
**Contratos para la Intensificación de la actividad investigadora en el SNS.**  
INT15/00096.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

—

**6.** Benedicto Crespo Facorro.  
**Tratamiento estratificado en esquizofrenia: integrando resultados de transcriptoma humano y celular en las estrategias de tratamiento antipsicótico.**

SAF2016-76046-R.  
MINISTERIO DE ECONOMIA Y COMPETITIVIDAD.





# Área de Cáncer

**Fernando Rivera Herrero**

Coordinador del Área de Cáncer.

**Jefe del Servicio de Oncología.**

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

## Anatomía Patológica y Patología Molecular

Responsable

**José Javier  
Gómez Román**

Servicio de Anatomía  
Patológica

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



apagrj@uhumv.es

### Colaboradores

Ainara Azueta Etxebarria  
Clara Isabel Caballero Escudero  
Clara Isabel Esparza Del Valle  
Francisco Javier Freire Salinas  
María Pilar García-Berbel Molina  
Javier Martín López  
Marta Mayorga Fernández  
Steliana Florina Racean

### Enfermeras

Montserrat Fernández Álvarez  
María Montserrat Nicolas Martínez

### Técnicos

María Dolores Herrera Cisneros  
Servando Lazuen Fernández  
María Sierra Rumoroso



**Grupo Consolidado**

## Líneas de investigación

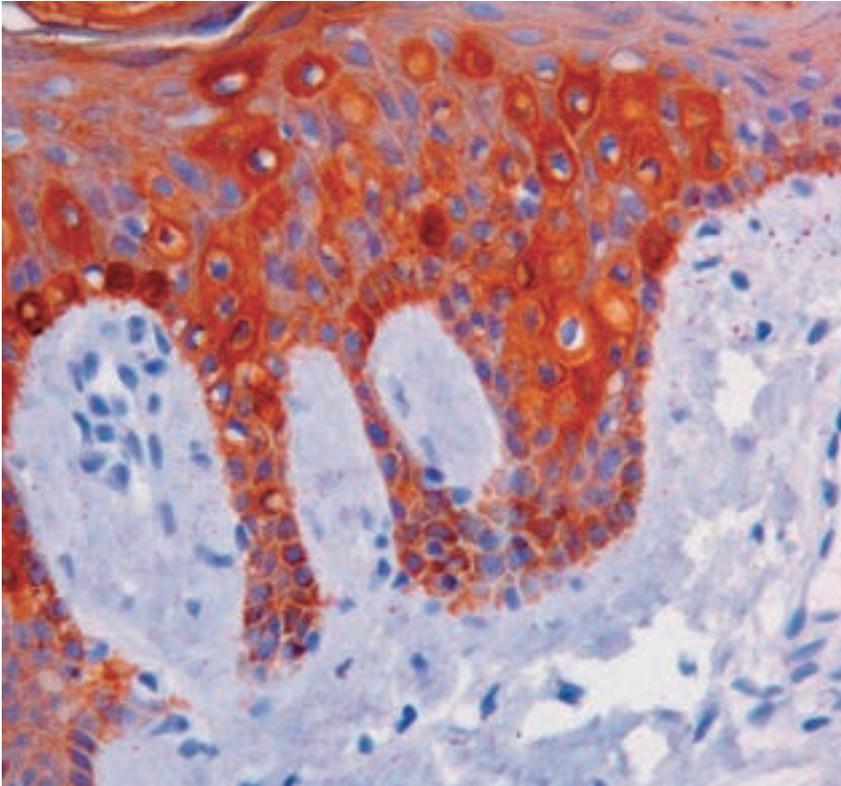
La investigación en cáncer es una de las primordiales y podemos distinguir las siguientes líneas:

### 1. Marcadores predictivos y diagnósticos en tumores sólidos.

Nuestra preocupación sigue siendo la de establecer el puente entre la investigación básica y la clínica. Nuestro trabajo se centra en obtener nuevos marcadores que puedan ser susceptibles de su uso en el diagnóstico y como marcadores predictivos de

diferentes tumores (PROYECTO MAMACAN, Aplicación al cáncer de vejiga. Investigación en cáncer de pulmón en estadios precoces. Biomarcadores en cáncer de riñón y Tumores del estroma gastrointestinal).

### 2. Incorporamos el diagnóstico de cáncer hereditario con



nuevas tecnologías basadas en secuenciación masiva y hemos iniciado una nueva línea que explora la transición epitelio-mesénquima en los tumores sólidos.

### 3. Aplicación de los resultados obtenidos e implantación en la rutina asistencial clínica.

Los resultados de la investigación básica tardan mucho tiempo hasta que se pueden utilizar en la práctica. Nuestra misión es agilizar el uso de biomarcadores que ya han demostrado su utilidad en la asistencia. Así, hemos incorporado ya varios en los tumores más prevalentes como cáncer de pulmón (mutaciones en EGFR y ALK), cáncer de mama (sobrexpresión de Her2neu), cáncer de colon (mutaciones en KRAS y NRAS) y tumores cerebrales (pérdidas alélicas de las regiones 1p y 19q y metilación del promotor de MGMT).

Pretendemos extender la cultura de la "Medicina de precisión" a otros tipos de neoplasias como el Melanoma maligno con las mutaciones en el oncogén BRAF y otros tipos tumorales donde existen tratamientos que mejoran la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

### 4. Desarrollo de la Inmunoterapia en cáncer.

La inmunoterapia es uno de los campos más prometedores en las nuevas terapias en cáncer. El uso de los así llamados "companion tests" son mandatorios según las agencias reguladoras para la prescripción. Nuestro interés es el desarrollar la totalidad de los marcadores asociados a terapias específicas anti PD1 y anti PD-L1. Para ello estamos implicados en la instauración clínica y en nuevos modelos de los anticuerpos anti PD-L1 SP142, SP263, 22C3 y 28-8. Al disponer de

la totalidad de los anticuerpos se permite la participación en ensayos clínicos de nuevo desarrollo en nuevos modelos tumorales. La línea de investigación en patología no tumoral queda reflejada por la existencia de varias tesis doctorales en realización que exploran la detección de agentes infecciosos virales en pacientes inmunodeprimidos en el tejido y su relación con los fallos de injerto en el caso de trasplante de órganos. Colaboramos activamente con grupos de Nefrología (proyecto de expresión génica en biopsias de pacientes trasplantados) en este sentido. Nuestra colaboración se extiende a la Universidad de Cantabria con proyectos activos en relación con Medicina Legal (utilidad de métodos de extracción de ADN en muestras antiguas) y el IBBTEC en Genómica (Dr Ignacio Varela con varios proyectos en ejecución utilizando procedimientos de secuenciación masiva). La colaboración con grupos de investigación nacionales es fundamentalmente con el CIMA de la Universidad de Navarra en su línea de oncología dirigida por el profesor Luis Montuenga en el campo de cáncer de pulmón y con la Universidad de Oviedo y diversos hospitales de la red nacional en el papel de la transición epitelio-mesénquima en cáncer de mama. Recibimos profesionales rotantes de diferentes hospitales de la red nacional para profundizar en la docencia. La colaboración se extiende a países europeos como con el grupo del Dr Julian Downward del London Research Institute investigando factores de resistencia a fármacos inhibidores de la actividad tirosin quinasa en cáncer de pulmón. Colaboramos asimismo con el Hospital MD Anderson en un proyecto de evaluación de neuroendocrinos y su nueva clasificación (Dr César Morán).

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 33,960

Artículos originales

1. Villalba M, Diaz-Lagares A, Redrado M, de Aberasturi AL, Segura V, Bodegas ME, Pajares MJ, Pio R, Freire J, Gomez-Roman J, Montuenga LM, Esteller M, Sandoval J, Calvo A. **Epigenetic alterations leading to Tmprss4 promoter hypomethylation and protein overexpression predict poor prognosis in squamous lung cancer patients.**

Oncotarget. 2016;7:22752-22769. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.8045]

2. Calderon-Gonzalez R, Bronchalo-Vicente L, Freire J, Frande-Cabanes E, Alaez-Alvarez L, Gomez-Roman J, Yañez-Diaz S, Alvarez-Dominguez C. **Exceptional antineoplastic activity of a dendritic-cell-targeted vaccine loaded with a Listeria peptide proposed against metastatic melanoma.**

Oncotarget. 2016;7:16855-16865. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.7806]

3. Real, Eusebio, Fernando Val-Bernal, Jose, Revuelta, Jose M., Ponton, Alejandro, Calvo Diez, Marta, Mayorga, Marta, Lopez-Higuera, Jose M., Conde, Olga M.

**Hessian analysis for the delineation of amorphous anomalies in optical coherence tomography images of the aortic wall.**

BIOMED OPT EXPRESS. 2016;7:1415-1429.F.I.:3,344. [doi:10.1364/BOE.7.001415]

4. Córdoba A, Lisa M, Gómez-Román JJ, Hernández JL.

**Pulmonary pseudo-tumour, aortitis and IgG4 disease.**

QJM. 2016;109:345-346. F.I.:2,824. [doi:10.1093/qjmed/hcw008]

5. Calderon-Gonzalez, Ricardo, Teran-Navarro, Hector, Frande-Cabanes,

Elisabet, Ferrandez-Fernandez, Eva, Freire, Javier, Penades, Soledad, Marradi, Marco, Garcia, Isabel, Gomez-Roman, Javier, Yanez-Diaz, Sonsoles, Alvarez-Dominguez, Carmen.

**Pregnancy Vaccination with Gold Glyco-Nanoparticles Carrying Listeria monocytogenes Peptides Protects against Listeriosis and Brain- and Cutaneous-Associated Morbidities.**

Nanomaterials (Basel). 2016;6: F.I.:2,690. [doi:10.3390/nano6080151]

6. Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Val-Bernal JF, Hermana S, Onaindia-Pérez A, González-Gay MA.

**Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:93-97. F.I.:2,495.

7. Val-Bernal JF, Mayorga M, Val D. **Incidental Melanocytic Nevi in Hemorrhoidectomy Specimens.**

Am J Dermatopathol. 2016;38:278-282.F.I.:1,396. [doi:10.1097/DAD.0000000000000419]

8. Val-Bernal JF, Hermana S. **Arteriovenous malformation of the uterine cervix.**

Pathol Res Pract. 2016;212:226-228. F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.08.010]

9. Val-Bernal JF, Mayorga M, Terán-Villagrà N.

**Extracutaneous intravascular histiocytosis of the aortic valve: Report of two cases.**

Pathol Res Pract. 2016;212:258-263. F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.12.016]

10. Val-Bernal JF, Mayorga M. **Incidental vaginal müllerianosis.**

Pathol Res Pract. 2016;212:568-572. F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2016.02.023]

11. Val-Bernal JF. **Respuesta.** Med Clin (Barc). 2016;146:186-187. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.09.001]

12. Velilla G, Carrión CJ, Portillo JA, Truán D, Azueta A, Fuentes J, Herrero E, Gala L.

**Microcytic carcinoma of the urinary bladder: Experience over 22 years.**

Actas Urol Esp. 2016;40:195-200. F.I.:0,964. [doi:10.1016/j.acuro.2015.11.008]

13. Irure J, López-Hoyos M, Rodrigo E, Gómez-Román J, Ruiz JC, Arias M, San Segundo D.

**Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation Without Evidence of Anti-HLA Antibodies?.**

Transplant Proc. 2016;48:2888-2890. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.025]

14. Sango C, Merino D, San Segundo D, Rodrigo E, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ángeles Ramos M, Gómez-Román J, Arias M.

**B-Cell-Activating Factor Levels Are Associated With Antibody-Mediated Histological Damage in Kidney Transplantation.**

Transplant Proc. 2016;48:2910-2912. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.019]

15. Belmar Vega L, Rodrigo Calabia E, Gómez Román JJ, Ruiz San Millán JC, Martín Penagos L, Arias Rodríguez M.

**Relationship Between Albuminuria During the First Year and Antibody-Mediated Rejection in Protocol Biopsies in Kidney Transplant Recipients.**

Transplant Proc. 2016;48:2950-2952. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.09.012]

16. Val-Bernal JF, Hermana S. **Dermal plexiform spindle cell lipoma.**

Rom J Morphol Embryol. 2016;57:875-878.F.I.:0,811.

Revisiones

1. Val-Bernal JF, Mayorga M, Cagigal ML, Cabezas-González J. **Gastric pyogenic granuloma: Report of two cases and review of the literature.**

Pathol Res Pract. 2016;212:68-71. F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.11.001]

## Tesis doctorales

1. Ruth Gonzalez Sanchez.

**Desarrollo de un método diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).**

Director/es: José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

2. Araceli Prieto Santacruz.

**Utilidad de un sistema de gestión por procesos en la calidad asistencial y percibida en cáncer de pulmón.**

Director/a: José Javier Gómez Román.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

3. **Evaluación de biomarcadores predictores de carcinomatosis peritoneal en carcinoma de colon.**

Director/es: José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

4. **Estudio de marcadores de transición epitelio mesénquima en neoplasias renales.**

Director/es: José Javier Gómez Román, Francisco Javier Freire Salinas.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

—

5. Ana De Juan Ferré.

**Estudio intramural de fase II de quimioterapia neoadyuvante con sales de platino, doxorubicina y taxanos en cáncer de mama operable. Experiencia del servicio**

**de oncología médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.**

Director/es: José Manuel López Vega, Marta Mayorga Fernández.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

1. José Javier Gómez Román.

**Desarrollo de anticuerpos terapéuticos anti-CCR9 para el tratamiento personalizado de tumores- TERPERAN.**

RTC-2015-3786-1.

MINISTERIO DE ECONOMIA Y COMPETITIVIDAD.

## Apoptosis

Responsable

**Juan M. Hurlé  
Gonzalez**

Departamento de Biología  
Molecular

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



[hurlej@unican.es](mailto:hurlej@unican.es)

### Investigadores

Juan Antonio Montero Simón

### Colaboradores

Juan Antonio García-Porrero Pérez  
Carlos Ignacio Lordá Díez

### Predotorales

Beatriz García-Riart Monzón  
Cristina Sánchez Fernández



**Grupo Consolidado**

## Líneas de investigación

La investigación del grupo se centra en la formación de las extremidades de vertebrados, en concreto, en el estudio de los mecanismos moleculares reguladores de diferenciación celular y morfogénesis en embriones de ave o ratón, mediante experimentos de ganancia de función utilizando sobreexpresión de genes dirigida por retrovirus o nucleofecciones y experimentos de pérdida de función empleando RNA de interferencia o construcciones virales

conteniendo dominantes negativas respectivamente.

El modelo empleado para los estudios es el desarrollo de los dedos que incluye al menos dos procesos de gran interés: 1) la diferenciación de los agregados condrogénicos que van a formar el dedo y 2) el establecimiento de los espacios interdigitales, donde las células mueren masivamente para esculpir la forma de los dedos. Asociados a la formación de los dedos tienen lugar dos procesos adicionales: la formación de los tendones y la formación de las articulaciones interfalángicas.

Los experimentos los realizamos en embriones de ave o de ratón y nuestra herramienta básica es la identificación de señales seguida

de experimentos de ganancia o de pérdida de función empleando para la ganancia de función sobre-expresiones dirigidas por retrovirus o nucleofecciones y para pérdida de función RNA de interferencia o construcciones dominantes negativas. El interés biomédico de nuestra investigación es principalmente el incremento del conocimiento sobre las señales reguladoras de la diferenciación y de la muerte celular. Ambos son aspectos claves para el desarrollo de terapias celulares y para el tratamiento del cáncer y enfermedades degenerativas.

Los resultados publicados en 2009 (JBC) aportan datos importantes sobre el papel de los **miembros de la familia TGFbeta en la diferenciación de cartílago y**

**tendones.** Básicamente nuestros hallazgos indican que la señalización por TGFbeta está modulada por antagonistas que dirigen la diferenciación del mesodermo de extremidad hacia cartílago o hacia tendón. En el estudio se identifica a TGIF1 como un factor clave en la diferenciación hacia tendón y de SnoN como potencialmente implicado en la formación de cartílago articular.

En estudios anteriores del grupo hemos identificado moléculas que dirigen los dos destinos claves de las células indiferenciadas: muerte (en interdigitos) y condrogénesis (en el radio digital). Mediante las aproximaciones metodológicas mencionadas arriba hemos podido modificar el destino de las células y producir dedos truncados por un exceso de muerte, o dedos ectópicos interdigitales (ver Figura). En la actualidad profundizamos en estos mecanismos moleculares que implican a la vía de señalización de los factores transformantes beta.

## PUBLICACIONES:

**FACTOR IMPACTO | 12,492**

## Artículos originales

**1.** Montero, Juan A., Sanchez-Fernandez, Cristina, Lorda-Diez, Carlos I., Garcia-Porrero, Juan A., Hurlé, Juan M.

**DNA damage precedes apoptosis during the regression of the interdigital tissue in vertebrate embryos.**

Sci Rep. 2016;6:35478-35478. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep35478]

**2.** Arroba AI, Rosa LR, Murillo-Cuesta S, Vaquero-Villanueva L, Hurlé JM, Varela-Nieto I, Valverde ÁM.

**Autophagy resolves early retinal inflammation in Igf1-deficient mice.**

Dis Model Mech. 2016;9:965-974. F.I.:4,316. [doi:10.1242/dmm.026344]

**3.** Lorda-Diez CI, Montero JA, Garcia-Porrero JA, Hurlé JM. **The tumor suppressor BTG1 is expressed in the developing digits and regulates skeletogenic differentiation of limb mesodermal progenitors in high density cultures.**

Cell Tissue Res. 2016;364:299-308. F.I.:2,948. [doi:10.1007/s00441-015-2331-4]

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Juan M. Hurlé Gonzalez.  
**Mecanismo y nueva significación biológica de la muerte celular interdigital responsable de la separación de los dedos durante el desarrollo de las extremidades.**  
BFU2014-54026-P.  
MINISTERIO DE ECONOMIA Y COMPETITIVIDAD.

## Ciclo Celular, Células Madre y Cáncer

Responsable

**Alberto Gandarillas Solinis**

Fundación Instituto de Investigación

Marqués de Valdecilla  
IDIVAL



agandarillas@idival.org



### Grupo Consolidado

#### Colaboradores

Higinio Ayala Gutiérrez  
José Manuel Bernal Marco  
Natalia Castañeda Curto

Ernesto de Diego García  
Isabel de Pedro González  
Inmaculada Fernández Jiménez

Ana Freije Leon  
María Teresa Gil Aguilar  
Carmelo Morales Angulo  
Sergio Obeso Aguera  
Juan Ramón Sanz Giménez-Rico  
Ana Tardaguila Calvo  
Sandra Patricia Vergara Pastrana

#### Predoctorales

Rut Molinuevo Llaría  
Natalia Sanz Gómez

#### Técnicos

Laura Ceballos Castillo

## Líneas de investigación

Dentro de las muchas afecciones que a través de la piel afectan a la salud y la esperanza de vida de la población y que suponen un problema creciente en salud pública (psoriasis, xerodermas,

keratosis), el cáncer de piel es el cáncer más frecuente. Este tiene su origen en las alteraciones en el ADN causadas principalmente por la radiación ultravioleta (UV) del Sol y por el Virus del Papiloma Humano (HPV). También es el cáncer cuya frecuencia más está aumentando en nuestras sociedades, debido a las tendencias estéticas que inducen al bronceado, por lo que se está convirtiendo en la principal causa de muerte por cáncer en mujeres entre 20-30 años (\*National Cancer Institute. Bethesda, MD, [\[seer.cancer.gov/csr/1975\\\_2008/index.html\]\(http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2008/index.html\). Cancer Epidemiology in Older Adolescents & Young Adults. 2007. SEER AYA Monograph, pages 53-57\).](http://</a></p></div><div data-bbox=)

Por estos motivos la piel necesita mecanismos celulares y moleculares poderosos para protegerse del riesgo mutagénico continuado. Estos mecanismos pasan por un correcto control de las Células Madre y la homeostasis. El objetivo principal de nuestro grupo es la investigación de estos

mecanismos y su alteración en problemas hiperproliferativos de la piel, fundamentalmente los que llevan al cáncer. El objetivo es la transferencia recíproca entre el laboratorio (mecanismos moleculares de ciclo celular), la industria (explotación de los resultados) y el hospital (obtención de biopsias, caracterización, seguimiento, nuevos diagnósticos o terapias).

Las líneas principales actualmente activas son:

- 1) Mecanismos funcionales del control de la mitosis y la diferenciación en la piel.
- 2) Mecanismos de protección y reparación epidérmica frente al daño genético.
- 3) Alteraciones del control mitosis y diferenciación en el cáncer epidermoide.
- 4) Aplicaciones de Células Madre en la reparación y regeneración de tejido.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 21,835

### Artículos originales

1. Stoll SW, Stuart PE, Swindell WR, Tsoi LC, Li B, Gandarillas A, Lambert S, Johnston A, Nair RP, Elder JT.

**The EGF receptor ligand amphiregulin controls cell division via FoxM1.**

Oncogene. 2016;35:2075-2086. F.I.:7,932. [doi:10.1038/onc.2015.269]

2. Stoll SW, Stuart PE, Lambert S, Gandarillas A, Rittié L, Johnston A, Elder JT.

**Membrane-Tethered Intracellular Domain of Amphiregulin Promotes Keratinocyte Proliferation.**

J Invest Dermatol. 2016;136:444-452. F.I.:6,915. [doi:10.1016/j.jid.2015.10.061]

### Editoriales

1. Bernal JM, Mestres CA.  
**Epicardial adipose hypertrophy: The Phantom of the Opera.**

J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:31-32.F.I.:3,494. [doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.050]

2. Bernal JM, Mestres CA.  
**Mitral valve gradient after repair**

**of degenerative regurgitation with restrictive annuloplasty: A conundrum of knowledge.**

J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151:110-111.F.I.:3,494. [doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.055]

### PROYECTOS

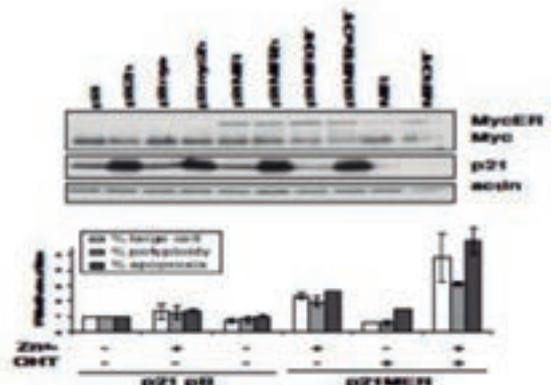
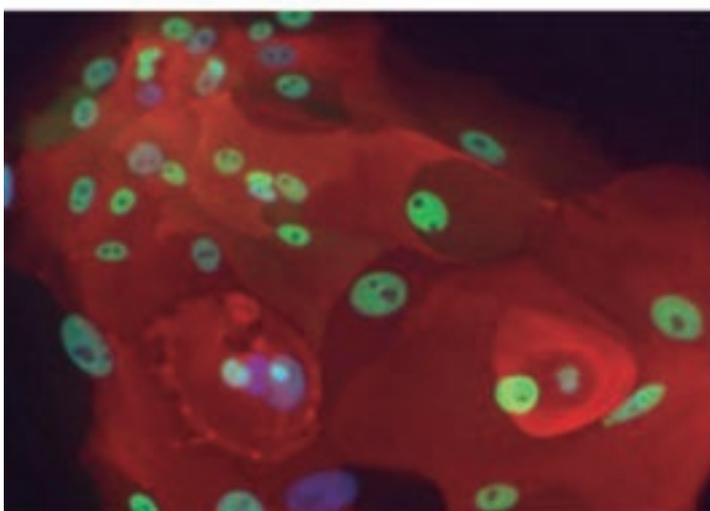
#### Proyectos

1. Alberto Gandarillas Solinis.  
**Nuevas Rutas y Estrategias Hacia el Cáncer de Células Escamosas.**  
PI14/00900.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

### OTRAS PUBLICACIONES

#### Tesis doctorales

1. Ana Mª Arnaiz García.  
**Morbilidad y mortalidad en el cierre esternal diferido.**  
Director/es: José Manuel Bernal Marco, Mª Concepcion Fariñas Álvarez, María Del Carmen Fariñas Álvarez.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.



## Hematopatología Traslacional

Responsable

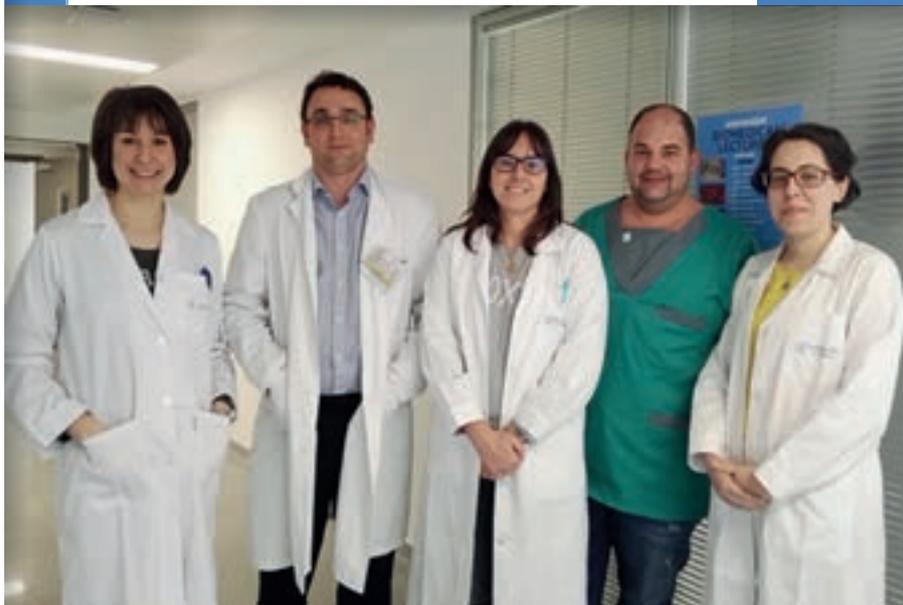
**Santiago Montes  
Moreno**

Servicio de Anatomía  
Patológica

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



smontes@humv.es



**Grupo Consolidado**

### Colaboradores

Ruth Alonso Alonso  
Catuxa Celeiro Muñoz  
Sandra Hermana Ramirez  
Alicia León Del Castillo  
Arantza Onaindía Pérez

### Predoctorales

Nuria García Díaz

### Técnicos

Laura Cereceda Company  
Soraya Curiel Del Olmo  
Ainara González Pereña

## Líneas de investigación

1. Nuevas tecnologías de utilidad para el diagnóstico molecular de pacientes con neoplasias hematolinfoides.

El campo de la hematopatología se encuentra en continuo desarrollo en lo relativo a la identificación de nuevos marcadores moleculares de utilidad clínica. El uso de las técnicas de fenotipado, nuevas tecnologías como la secuenciación masiva, técnicas de análisis de expresión de alta sensibilidad (i.e PCR cuantitativa digital), detección de ADN tumoral circulante en plasma (biopsia líquida) requiere de una rigurosa validación preclínica para su uso

como herramientas de diagnóstico clínico. Nuestro grupo genera y valida herramientas de diagnóstico molecular clínico de utilidad en el área de la patología hematolinfoides. Ha participado en la validación de anticuerpos monoclonales de utilidad en el diagnóstico (i.e GCET1, SPI-B), validación y estandarización de los protocolos de análisis e interpretación de clonalidad linfocito B y T del consorcio europeo Biomed2 y, recientemente, ha generado un

protocolo de diagnóstico clínico de detección de la mutación somática MYD88L265P, de utilidad en linfomas B de célula pequeña con diferenciación plasmacítica (linfoma B linfoplasmacítico/enfermedad de Waldstrom) y linfoma B difuso de célula grande de fenotipo ABC que se aplica en el ámbito diagnóstico clínico. Actualmente una línea de avance es la optimización de un protocolo de identificación de mutaciones somáticas en DNA tumoral circulante libre en plasma de pacientes con LBDCG que sirva de screening al diagnóstico de la enfermedad y seguimiento clínico de los pacientes.

## **2. Validación clínica de biomarcadores en proyectos de investigación traslacional vinculados a ensayos clínicos multicéntricos para pacientes con neoplasias hematolinfoides.**

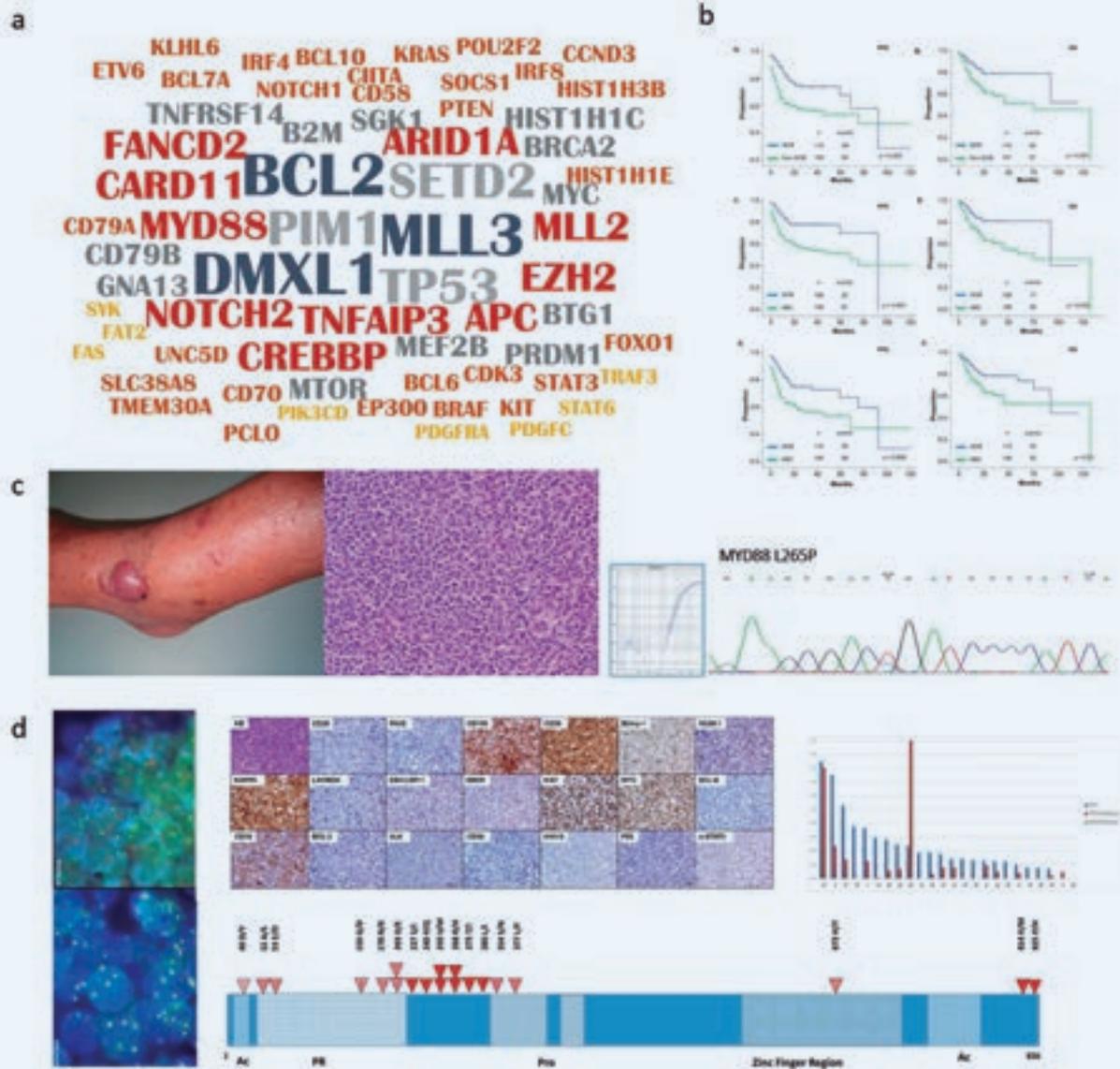
La validación clínica de marcadores moleculares se concreta mediante el análisis del impacto de estos biomarcadores en ensayos clínicos diseñados para testar su valor predictivo de respuesta y pronóstico. El diseño de protocolos de estudio biológico de las muestras, vinculado a ensayos clínicos con nuevos fármacos es el método que permite acelerar la traslación de resultados y demostrar su potencial utilidad clínica. En este sentido nuestro grupo, integrado con el servicio de Anatomía Patológica del HUMV lidera una plataforma de diagnóstico anatomopatológico y molecular centralizado de las muestras de los pacientes incluidos en ensayos clínicos del grupo nacional cooperativo GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula ósea), como responsable del diagnóstico centralizado y generación de protocolos de estudios moleculares de los diferentes ensayos clínicos abiertos en linfoma B de célula grande (GEL-BRCAP21 (Nº EudraCT:

2012-005138-12), GEL-RCOMP 2013 (Nº EudraCT: 2013-001065-17), LR-ESHAP (Nº EudraCT: 2010-018463-41). Esta colaboración involucra a diversos grupos clínicos a nivel nacional y otros grupos especializados en diagnóstico de laboratorio, principalmente en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca y en el Hospital Clinic de Barcelona. Fruto de esta colaboración se han publicado, recientemente cinco originales en revistas internacionales de alto impacto. La plataforma integra grupos clínicos responsables del desarrollo de los ensayos clínicos con sujetos y grupos de investigación traslacional, responsables del estudio de las muestras y del desarrollo de laboratorio, más experimental. Asimismo se incorpora un grupo reducido de patólogos expertos en el área que validan los diagnósticos de los pacientes incluidos en los EECC y procesan adecuadamente las muestras para los estudios de laboratorio. La incorporación del Biobanco Valdecilla en la red, facilita y normaliza el uso de las muestras biológicas procedentes de pacientes.

## **3. Identificación de biomarcadores de utilidad diagnóstica, pronóstica y predictiva de respuesta a terapia en pacientes con linfoma B de célula grande.**

El linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) es la forma más frecuente de linfoma no Hodgkin en nuestro medio y supone el 80% de los linfomas agresivos, con una incidencia en tendencia ascendente que supone cerca de 93 000 nuevos casos al año en Europa (GLOBOCAN (IARC). La subclasificación precisa de las distintas entidades de LBDCG tiene relevancia clínica desde el punto de vista pronóstico y de selección de terapia ya que existen una serie de fenotipos de comportamiento

clínico agresivo (Linfoma B de alto grado con "doble/ triple hit", LBDCG de subtipo ABC, linfoma plasmablástico) para los que la terapia estándar resulta ineficaz o inadecuada. Estudios recientes utilizando secuenciación masiva del genoma y del exoma están identificando alteraciones genéticas recurrentes en las vías de NFkB, BCR, JAK/STAT, genes modificadores de histonas y genes relacionados con la respuesta inmune, entre otros en LBDCG. En variantes agresivas como el linfoma plasmablástico se ha identificado un papel relevante del oncogén MYC, encontrándose traslocación del gen en cerca del 60% de los casos. Datos recientes de nuestro grupo demuestran que en este tipo de linfomas se da sobreexpresión de la proteína MYC en la mayoría de los casos de linfoma plasmablástico, asociada con sobreexpresión marcada de la isoforma alfa de PRDM1/Blimp1, un gen supresor tumoral clave en la inducción del fenotipo plasmocelular e inhibidor de MYC en condiciones fisiológicas. Adicionalmente, hemos demostrado, una alta frecuencia de mutaciones puntuales recurrentes en dominios reguladores de PRDM1/Blimp1, mediante secuenciación dirigida del exoma de PRDM1/Blimp1. Estos resultados refuerzan la relevancia del oncogén MYC en este tipo de neoplasia y describen, por primera vez, mutaciones somáticas en PRDM1/blimp1 en linfoma plasmablástico, que explicarían la aparente paradoja, desde el punto de vista biológico, que supone la coexpresión de MYC y PRDM1/ Blimp1. Estos datos preliminares confirman la heterogeneidad intrínseca del LBDCG y conducen a la necesidad de identificar específicamente aquellos eventos funcionalmente relevantes desde el punto de vista biológico y, por otro lado, aquellos predictores de respuesta a terapias específicas o pronósticos en un contexto terapéutico específico.



**Figura a.** Imagen que representa los genes recurrentemente mutados en LBDCG. Los nuevos métodos de secuenciación dirigida del exoma permiten generar mapeos de los casos con el fin de identificar perfiles que orienten la terapia óptima en cada sujeto.

**Figura b.** La correlación de los datos de expresión con supervivencia global y supervivencia libre de progresión en LBDCG permite identificar pacientes que se podrían beneficiar de su inclusión en ensayos clínicos con nuevos fármacos

mas selectivos (Stratifying diffuse large B-cell Lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. Oncotarget 2016).

**Figura c.** La validación clínica de nuevas técnicas de diagnóstico molecular (se muestra como ejemplo la identificación de la mutación de MYD88L265P mediante AS-PCR y secuenciación directa en un linfoma B de celula grande leg type) es de utilidad para la adecuada subclasificación

de cada caso.

**Figura d.** La caracterización molecular completa (genotipo y fenotipo) de subtipos de linfoma B agresivo como el linfoma plasmablastico permite explicar la interacción entre genes driver de la neoplasia (MYC) y otros genes reguladores (PRDM1/Blimp1) desvelando nuevos mecanismos moleculares de la enfermedad (Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. Modern Pathology 2017).

**PUBLICACIONES:**
**FACTOR IMPACTO | 159,151**
**Artículos originales**

**1.** Roncero AM, López-Nieva P, Cobos-Fernández MA, Villa-Morales M, González-Sánchez L, López-Lorenzo JL, Llamas P, Ayuso C, Rodríguez-Pinilla SM, María Del CA, Piris M, Fernández-Navarro P, Fernández AF, Fraga MF, Santos J, Fernández-Piqueras J.

**Contribution of JAK2 mutations to T-cell lymphoblastic lymphoma development.**

*Leukemia.* 2016;30:94-103.

F.I.:12,104. [doi:10.1038/leu.2015.202]

**2.** Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S, Manyam GC, Xia Y, Visco C, Huh J, Zhang L, Zhai Q, Wang Y, Qiu L, Dybkær K, Chiu A, Perry AM, Zhang S, Tzankov A, Rao H, Abramson J, Sohani AR, Xu M, Hsi ED, Zhu J, Ponzoni M, Wang S, Li L, Zhang M, Ferreri AJ, Parsons BM, Li Y, ..., Young KH.

**Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium.**

*Leukemia.* 2016;30:361-372.

F.I.:12,104. [doi:10.1038/leu.2015.237]

**3.** Xu-Monette ZY, Li L, Byrd JC, Jabbar KJ, Manyam GC, Maria de Winde C, van den Brand M, Tzankov A, Visco C, Wang J, Dybkær K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Møller MB, Parsons BM, Winter JN, Wang M, Hagemeister FB, Piris MA, van Krieken JH, Medeiros LJ, ..., Young KH.

**Assessment of CD37 B-cell antigen and cell of origin significantly improves risk prediction in diffuse large B-cell lymphoma.**

*Blood.* 2016;128:3083-3100.

F.I.:11,847. [doi:10.1182/blood-2016-05-715094]

**4.** Piris MA.

**Nodal marginal zone mutational signature.**

*Blood.* 2016;128:1315-1316

F.I.:11,847. [doi:10.1182/blood-2016-07-724963]

**5.** Bikos V, Karypidou M, Stalika E, Baliakas P, Xochelli A, Sutton LA, Papadopoulos G, Agathangelidis A,

Papadopoulou E, Davis Z, Algara P, Kanellis G, Traverse-Glehen A, Mollejo M, Anagnostopoulos A, Ponzoni M, Gonzalez D, Pospisilova S, Matutes E, Piris MA, Papadaki T, Ghia P, Rosenquist R, Oscier D, Darzentas N, Tzavaras D, Belessi C, Hadzidimitriou A, Stamatopoulos K.

**An Immunogenetic Signature of Ongoing Antigenic Interaction in Splenic Marginal Zone Lymphoma Expressing IGHV1-2\*04 Receptors.**

*Clin Cancer Res.* 2016;22:2032-2040.

F.I.:8,738. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1170]

**6.** Xu-Monette Z, Deng Q, Manyam G, Tzankov A, Li L, Xia Y, Wang XX, Zou D, Visco C, Dybkær K, Li J, Zhang L, Liang H, Montes-Moreno S, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, van Krieken HJ, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Parsons B, Moller MB, Wang S, Miranda R, ..., Young KH.

**Clinical and Biologic Significance of MYC Genetic Mutations in De Novo Diffuse Large B-cell Lymphoma.**

*Clin Cancer Res.* 2016;22:3593-3605.

F.I.:8,738. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2296]

**7.** Manso R, Bellas C, Martin-Acosta P, Mollejo M, Menárguez J, Rojo F, Llamas P, Piris MA, Rodríguez-Pinilla SM.

**C-MYC is related to GATA3 expression and associated with poor prognosis in nodal peripheral T-cell lymphomas.**

*Haematologica.* 2016;101:336-338.

F.I.:6,671. [doi:10.3324/haematol.2016.143768]

**8.** De las Vecillas, L., Montecchiani, V, Morchon, E., Linares, E., Montes, S., Rodriguez, F.

**Granulomatous sarcoidal reaction due to palladium monosensitization for dental prosthesis.**

*Allergy.* 2016;71:550-551.

F.I.:6,335.

**9.** Martín A, Redondo AM, Dlouhy I, Salar A, González-Barca E, Canales M, Montes-Moreno S, Ocio EM, López-Guillermo A, Caballero D.

**Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 1b study from GELTAMO group.**

*Br J Haematol.* 2016;173:245-252.

F.I.:5,812. [doi:10.1111/bjh.13945]

**10.** González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, Portilla V, Fuentevilla P, Corrales A, González-Vela MC, González-Gay MA, Blanco R.

**Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS).**

*J Am Acad Dermatol.* 2016;75:329-335.F.I.:5,621. [doi:10.1016/j.jaad.2016.03.025]

**11.** Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Deng L, Wang X, Manyam GC, Visco C, Montes-Moreno S, Zhang L, Dybkær K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, van Krieken JH, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Parsons BM, Møller MB, Piris MA, Winter JN, Medeiros LJ, Hu S, Young KH.

**Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma.**

*Oncotarget.* 2016;7:2401-2416.

F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.6262]

**12.** Batlle-López A, González de Villambrosia S, Mazonra F, Malatxeberria S, Sáez A, Montalban C, Sánchez L, Garcia JF, González-Barca E, López A, Ruiz-Marcellan MC, Mollejo M, Grande C, Richards KL, Hsi ED, Tzankov A, Visco C, Xu-Monette ZY, Cao X, Young KH, Angel Piris M, Conde E, Montes-Moreno S.

**Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker.**

*Oncotarget.* 2016;7:18036-18049.

F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.7495]

**13.** Onaindia A, Martínez N, Montes-Moreno S, Almaraz C, Rodríguez-Pinilla SM, Cereceda L, Revert JB, Ortega C, Tardío A, González L, García S, Camacho FI, González-Vela C, Piris MA.

**CD30 Expression by B and T Cells: A Frequent Finding in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma-Not Otherwise Specified.**

*Am J Surg Pathol.* 2016 Mar;40(3):378-85.

**14.** Bermudez G, González de Villambrosia S, Martínez-López A, Batlle A, Revert-Arce JB, Cereceda Company L, Ortega Bezanilla C, Piris MA, Montes-Moreno S.

**Incidental and Isolated Follicular Lymphoma In Situ and Mantle Cell Lymphoma In Situ Lack Clinical Significance.**

*Am J Surg Pathol.* 2016;40:943-949.

F.I.:4,951. [doi:10.1097/PAS.0000000000000628]

**15.** Xu-Monette ZY, Zhang S, Li X, Manyam GC, Wang XX, Xia Y, Visco C, Tzankov A, Zhang3 L, Montes-Moreno S, Dybkær K, Chiu A, Orazi

A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, van Krieken JH, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhao X, Møller MB, Parsons BM, Winter JN, Piris MA, Medeiros LJ, Young KH.

**p63 expression confers significantly better survival outcomes in high-risk diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates p53-like and p53-independent tumor suppressor function.**

Aging (Albany NY). 2016;8:345-365. F.I.:3,979. [doi:10.18632/aging.100898]

**16.** Zhang M, Xu-Monette ZY, Li L, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, Wang J, Montes-Moreno S, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, Han van Krieken J, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Møller MB, Parsons BM, Winter JN, Piris MA, Medeiros LJ, Pham LV, Young KH.

**RelA NF- $\kappa$ B subunit activation as a therapeutic target in diffuse large B-cell lymphoma.**

Aging (Albany NY). 2016;8:3321-3340. F.I.:3,979. [doi:10.18632/aging.101121]

**17.** Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernández FF, Atanes A, Loricera J, González-Vela MC, Palmou N, Hernández JL, González-Gay MA.

**Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients.** Semin Arthritis Rheum. 2016;46:95-101. F.I.:3,946. [doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.002]

**18.** Real, Eusebio, Fernando Val-Bernal, Jose, Revuelta, Jose M., Ponton, Alejandro, Calvo Diez, Marta, Mayorga, Marta, Lopez-Higuera, Jose M., Conde, Olga M.

**Hessian analysis for the delineation of amorphous anomalies in optical coherence tomography images of the aortic wall.**

BIOMED OPT EXPRESS. 2016;7:1415-1429. F.I.:3,344. [doi:10.1364/BOE.7.001415]

**19.** Cordoba R, Sanchez-Beato M, Herrerros B, Domenech E, Garcia-Marco J, Garcia JF, Martinez-Lopez J, Rodriguez A, Garcia-Raso A, Llamas P, Piris MA.

**Two distinct molecular subtypes of chronic lymphocytic leukemia give new insights on the pathogenesis of the disease and identify novel therapeutic targets.**

Leuk Lymphoma. 2016;57:134-142. F.I.:3,093. [doi:10.3109/10428194.2015.1034706]

**20.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias

R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-TNF- $\alpha$  therapy reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study.**

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:92-95. F.I.:3,029. [doi:10.1111/jdv.13005]

**21.** Sebastián E, Alcoceba M, Martín-García D, Blanco Ó, Sanchez-Barba M, Balanzategui A, Marín L, Montes-Moreno S, González-Barca E, Pardal E, Jiménez C, García-Álvarez M, Clot G, Carracedo Á, Gutiérrez NC, Sarasquete ME, Chillón C, Corral R, Prieto-Conde MI, Caballero MD, Salaverría I, García-Sanz R, González M.

**High-resolution copy number analysis of paired normal-tumor samples from diffuse large B cell lymphoma.**

Ann Hematol. 2016;95:253-262. F.I.:3,022. [doi:10.1007/s00277-015-2552-3]

**22.** Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Val-Bernal JF, Hermana S, Onaindia-Pérez A, González-Gay MA.

**Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:93-97. F.I.:2,495.

**23.** Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, Cordero-Coma M, García-Aparicio AM, Valls Pascual E, Martínez-Costa L, Hernández MV, Hernandez Garfella M, González-Vela MC, Pina T, Palmou-Fontana N, Loricera J, Hernández JL, González-Gay MA.

**The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:34-40. F.I.:2,495.

**24.** Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, González-Lamuño D, González-López MA, Armesto S, Blanco R, González-Gay MA.

**Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center.**

Medicine (Baltimore). 2016;95: F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004217]

**25.** Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study.**

J Dermatol. 2016;43:1267-1272. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13398]

**26.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Asymmetric dimethylarginine but not osteoprotegerin correlates with disease severity in patients with moderate-to-severe psoriasis undergoing anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy.**

J Dermatol. 2016;43:389-394. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13094]

**27.** González-López MA, Blanco R, Mata C, López-Escobar M, Lacalle M, Consuegra G, González-Vela MC, González-Gay MA.

**Coexistence of Hidradenitis Suppurativa with Autoimmune Thyroiditis: Report of Three Cases.** Dermatology. 2016;232:162-164. F.I.:1,449. [doi:10.1159/000439562]

**28.** Suárez AE, Artiga MJ, Santonja C, Montes-Moreno S, De Pablo P, Requena L, Piris MA, Rodríguez-Pinilla SM.

**Angioimmunoblastic T-cell lymphoma with a clonal plasma cell proliferation that underwent immunoglobulin isotype switch in the skin, coinciding with cutaneous disease progression.**

J Cutan Pathol. 2016;43:1203-1210. F.I.:1,409. [doi:10.1111/cup.12814]

**29.** Santonja C, Soto C, Manso R, Requena L, Piris MA, Rodríguez-Pinilla SM.

**Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma.**

J Cutan Pathol. 2016;43:164-170. F.I.:1,409. [doi:10.1111/cup.12614]

**30.** Herráez Albendea MD, Jarilla Fernández MD, Jiménez Burgos F, Montes Moreno S.

**Procesos linfoproliferativos múltiples en un paciente.** Med Clin (Barc). 2016;146:563-564. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.12.004]

**31.** Mondejar, Rufino, Delgado, Mercedes, Solano, Francisca, Izquierdo, Guillermo, Martínez-Mir, Amalia, Lucas, Miguel.  
**Analysis of CCM1 expression uncovers novel minor-form exons and variable splicing patterns.**  
 GENES GENOM. 2016;38:879-889.  
 F.I.:0,692. [doi:10.1007/s13258-016-0435-1]

## Revisiones

**1.** Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humbría A, Ortego N, Bravo B, Freire M, Melchor S, Mínguez M, Salvatierra J, González-Vela C, Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Pina T, González-Gay MA.  
**Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review.**  
 Clin Exp Rheumatol. 2016;34:44-53.  
 F.I.:2,495.

**2.** Piris MÁ, Battle-Lopez A, Nuñez J, Cagigal ML, Montes-Moreno S, Conde E.

**Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: diagnosis, difficulties and therapeutic options.**  
 Expert Rev Anticancer Ther. 2016;16:411-421.  
 F.I.:2,094. [doi:10.1586/14737140.2016.1149065]

**3.** Val-Bernal JF, Mayorga M, Cagigal ML, Cabezas-González J.  
**Gastric pyogenic granuloma: Report of two cases and review of the literature.**  
 Pathol Res Pract. 2016;212:68-71.  
 F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.11.001]

## Editoriales

**1.** Montes-Moreno S.  
**Targeting CD30 expression in diverse Large B-cell lymphoma entities: Editorial comment to CD30 Expression and Its Correlation with MYC Rearrangement in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma.**

Eur J Haematol. 2016;97:7-8.  
 F.I.:2,544. [doi:10.1111/ejh.12704]

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Santiago Montes Moreno.  
**Red Temática de Investigación Cooperativa de Cáncer.**  
 RD12/0036/0060.  
 INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**2.** Santiago Montes Moreno.  
**Targeted exonic next generation sequencing for the molecular diagnosis and cell free tumor DNA analysis as screening method for patients with DLBCL.**  
 PI16/01397.  
 INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

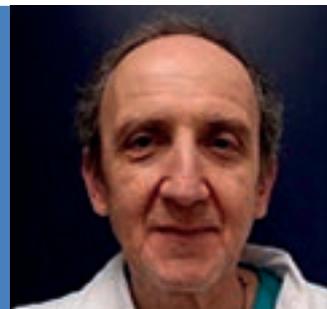
## Imagen molecular

Responsable

**José Ignacio  
Banzo Marraco**

Servicio de Medicina  
Molecular

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



[mnumbj@humv.es](mailto:mnumbj@humv.es)

### Investigadores

José Antonio Amado Señaris  
J. Ramón de Berrazueta Fernández  
María Isabel Martínez Rodríguez

### Colaboradores

María De Arcocha Torres  
Iván García Martín  
María Teresa García Unzueta  
Julio Francisco Jimenez Bonilla  
Néstor Anibal Martínez Amador  
Pedro José Prada Gómez  
Remedios Quirce Pisano  
María Ángeles Revilla García



Grupo Clínico

## Líneas de investigación

### 1. Imagen molecular del metabolismo de la glucosa en Oncología.

- a. Establecer criterios de respuesta metabólica en el tratamiento de diferentes tumores.
- b. Evaluar el papel de la 18FDG PET/TAC en las nuevas terapias biológicas aplicadas a los tumores sólidos.
- c. Estudiar mediante 18FDG PET/TAC la caracterización tisular de lesiones pulmonares.
- d. Valorar el papel de la 18FDG PET/TAC en la estadificación ganglionar del cáncer de pulmón.

### 2. Imagen molecular en el estudio de la mineralización e inflamación del ateroma carotídeo. Identificación de la placa vulnerable.

- a. Determinar el protocolo de adquisición de la imagen molecular PET en el estudio de la placa de ateroma.
- b. Estudiar el proceso de inflamación de la placa de ateroma mediante 18FDG PET/TAC.
- c. Estudiar el proceso de calcificación de la placa de ateroma mediante 18FNa PET/TAC.
- d. Monitorizar la respuesta a terapias anti-inflamatorias.
- e. Estudiar la estabilidad de la placa de ateroma e identificar la placa vulnerable.

### 3. Imagen molecular en la evaluación e impacto clínico de la mineralización e inflamación en la aterosclerosis de pacientes diabéticos.

- a. Establecer un protocolo de adquisición de la imagen molecular con 18F-fluoruro sódico y 18F-FDG PET/TAC en el estudio de la aterosclerosis en pacientes diabéticos.
- b. Identificar los patrones de captación en los estudios PET/TAC con 18F-fluoruro sódico y 18F-FDG en diferentes territorios vasculares.
- c. Determinar la posible relación entre la captación arterial de 18F-fluoruro y los factores de riesgo cardiovascular en la diabetes.

### 4. Imagen molecular de la proteína beta-amiloide en el estudio del deterioro cognitivo y evaluación del impacto clínico.

- a. Identificación de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- b. Establecer un protocolo de adquisición de la imagen molecular de la beta-amiloide.
- c. Determinar los patrones de retención cerebral de 11C-PIB en el estudio de la beta-amiloide.
- d. Aplicar la imagen molecular con 11C-PIB en la valoración del deterioro cognitivo.
- e. Identificar los pacientes con depósito cerebral de beta-amiloide.
- f. Valorar el papel de la imagen molecular con 11C-PIB en el diagnóstico diferencial de las demencias.
- g. Aplicar métodos de cuantificación para estudiar la existencia de beta-amiloide cerebral mediante la imagen molecular proporcionada por la

PET con 11C-PIB.

### 5. Imagen molecular en el diagnóstico precoz y de extensión de la vasculitis.

- a. Establecer un protocolo de adquisición de la imagen molecular con 18F-FDG en pacientes con sospecha clínica de vasculitis de grandes vasos.
- b. Identificar los patrones de captación de 18F-FDG en diferentes territorios vasculares.
- c. Determinar los posibles cambios de actividad vascular en los grandes grupos arteriales y venosos que permitan establecer el momento apropiado para la adquisición de la imagen molecular con 18F-FDG PET/TAC.
- d. Cuantificar la actividad de la pared arterial en relación con la actividad vascular global.
- e. Determinar valores de cuantificación (SUV) de normalidad y anormalidad cuando se estudia la inflamación de la pared vascular.

### 6. Investigación y desarrollo de nuevos radiotrazadores de imagen molecular.

- a. Estudiar nuevos radiotrazadores PET en el estudio de la recidiva bioquímica del cáncer de próstata.
- b. Valorar el papel de la metionina-C11 en el estudio del hiperparatiroidismo primario.
- c. Valorar el papel de la metionina-C11 en la sospecha de recidiva de tumores cerebrales.
- d. Síntesis y aplicación clínica de la FLT-F18.
- e. Síntesis y desarrollo de nuevas moléculas radiotrazadoras de la proteína tau.

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 60,981

Artículos originales

1. Dominguez Rodriguez, F., Ramos, A., Bouza, E., Munoz, P., Valerio, M. C., Farinas, C., De Berrazueta, J. R., Zarauza, J., Pericas Pulido, J. M., Pare, J. C., De Alarcon, A., Sousa, D., Rodriguez Bailon, I., Montejo-Baranda, M., Garcia-Pavia, P.  
**Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: should antibiotic prophylaxis be reconsidered?**  
*Eur Heart J.* 2016;37:1015-1015. F.I.:15,064.

2. Jimenez-Bonilla, J. F., Quirce, R., De Arcocha-Torres, M., Martinez-Rodriguez, I., Carril, J. M., Jimenez-Alonso, M., Banzo, I., Pozueta, A., Martin-Laez, R., Rodriguez-Rodriguez, E.  
**Amyloid brain deposition in idiopathic normal pressure hydrocephalus assessed by 11C-PIB PET/CT.**  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:134-134.F.I.:5,537.

3. Lopez-Defillo, J. L., Martinez-Rodriguez, I., De Arcocha-Torres, M., Jimenez-Bonilla, J., Quirce, R., Jimenez-Alonso, M., Gomez-De La Fuente, F., Lavado-Perez, C., Martinez-Amador, N., Banzo, I.  
**Contribution of 11C-Methionine PET/CT in the management of patients with brain tumors.**  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:261-261.F.I.:5,537.

4. Jimenez-Alonso, M., Martinez-Rodriguez, I., Lavado-Perez, C., Lopez-Defillo, J., Quirce, R., Jimenez-Bonilla, J., De Arcocha-Torres, M., Meza-Escobar, D., Loricera, J., Gonzalez-Gay, M., Banzo, I.  
**Semiquantitative analysis of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of large vessel vasculitis.**  
*Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:62-62.F.I.:5,537.

5. Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG, Anchuelo J, Ferri M, Fernández G, Arrojo E, Vázquez A, Pacheco M, Fernández J.

**High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results.**  
*RADIOTHER ONCOL.* 2016;119:411-416.F.I.:4,817. [doi:10.1016/j.radonc.2016.04.006]

6. Jiménez-Bonilla JF, Banzo I, De Arcocha-Torres M, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Sánchez-Juan P, Carril JM.  
**Amyloid Imaging With 11C-PIB in Patients With Cognitive Impairment in a Clinical Setting: A Visual and Semiquantitative Analysis.**  
*Clin Nucl Med.* 2016;41:18-23. F.I.:4,278. [doi:10.1097/RLU.0000000000000934]

7. Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, Lapunzina P, Riancho JA.  
**Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults.**  
*Eur J Intern Med.* 2016;29:40-45. F.I.:2,591. [doi:10.1016/j.ejim.2015.12.019]

8. Amado CA, García-Unzueta MT, Fariñas MC, Santos F, Ortiz M, Muñoz-Cacho P, Amado JA.  
**Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions.**  
*BMC Pulm Med.* 2016;16:99-99. F.I.:2,329. [doi:10.1186/s12890-016-0259-4]

9. Dominguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Fariñas MC, de Berrazueta JR, Zarauza J, Pericás Pulido JM, Paré JC, de Alarcón A, Sousa D, Rodriguez Bailón I, Montejo-Baranda M, Noureddine M, García Vázquez E, Garcia-Pavia P.  
**Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study.**  
*Medicine (Baltimore).* 2016;95: F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004008]

10. Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Banzo I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, Ibáñez-Bravo S, López-Defilló J, Jiménez-Alonso M, Revilla MA, Carril JM.  
**New insight of functional molecular imaging into the atheroma biology: 18F-NaF and 18F-FDG in**

**symptomatic and asymptomatic carotid plaques after recent CVA.** Preliminary results. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016;36:499-503. F.I.:1,869. [doi:10.1111/cpf.12254]

11. Moran Lopez, Jesus Manuel, Luengo Perez, Luis Miguel, Beneitez Moralejo, Belen, Piedra Leon, Maria, Gonzalez Aguado, Rocio, Enclso Izquierdo, Fldel Jesus, Amado Senaris, Jose Antonio.  
**Impact of adequate coding of undernutrition and nutritional procedures on case-mix index in medical and surgical pathologies.**  
*Nutr Hosp.* 2016;33:64-69. F.I.:1,497.

12. Jiménez-Bonilla JF, Banzo I, De Arcocha-Torres M, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Lavado-Pérez C, Bravo-Ferrer Z, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Juan P, Carril JM.  
**Diagnostic role of 11C-Pittsburgh compound B retention patterns and glucose metabolism by fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment patients.**  
*Nucl Med Commun.* 2016;37:1189-1196. F.I.:1,453. [doi:10.1097/MNM.0000000000000569]

13. Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas MD, Amado JA.  
**Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D.**  
*Endocrinol Nutr.* 2016;63:87-94. F.I.:1,314. [doi:10.1016/j.endonu.2015.09.005]

14. Morán López JM, Piedra León M, Enciso Izquierdo FJ, Luengo Pérez LM, Amado Señaris JA.  
**Differences in quality standards when prescribing nutritional support: Differences between specialist and non-specialist physicians.**  
*Endocrinol Nutr.* 2016;63:27-31. F.I.:1,314. [doi:10.1016/j.endonu.2015.08.002]

15. Belmar Vega L, de Francisco A, Albines Fiestas Z, Serrano Soto M, Kislikova M, Seras Mozas M, Unzueta MG, Arias Rodríguez M.  
**Investigation of iron deficiency in patients with congestive heart failure: A medical practice that requires greater attention.** *Nefrologia.* 2016;36:249-254. F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.03.001]

**16.** Banzo I, Jiménez-Bonilla JF, Martínez-Rodríguez I, Quirce R, de Arcocha-Torres M, Bravo-Ferrer Z, Lavado-Pérez C, Sánchez-Juan P, Rodríguez E, Jiménez-Alonso M, López-Defilló J, Carril JM.

**Patterns of 11C-PIB cerebral retention in mild cognitive impairment patients.**

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:171-174.

F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remnm.2015.09.008]

—

**17.** Ibáñez-Bravo S, Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, Parra JA, González-Macias J, Carril JM.

**Ventilation/Perfusion SPECT lung scintigraphy and computed tomography pulmonary angiography in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism.**

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:215-220.

F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remnm.2015.12.008]

—

**18.** Prada PJ, Anchuelo J, Blanco AG, Paya G, Cardenal J, Acuna E, Ferri M, Vazquez A, Pacheco M, Sanchez J.

**Low-dose-rate brachytherapy for patients with transurethral resection before implantation in prostate cancer. Longterm results.**

INT BRAZ J UROL. 2016;42:47-52.

F.I.:0,871.

—

**19.** Palacio E, Viadero-Cervera R, Revilla M, Larrosa-Campo D, Acha-Salazar O, Novo-Robledo F, Oterino A.

**Utilidad del tratamiento con atorvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg frente a atorvastatina 80 mg en la reducción de los niveles de colesterol LDL en pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio.**

Rev Neurol. 2016;62:203-210.

F.I.:0,684.

## Editoriales

**1.** Banzo I.

**Un trabajo apasionante.**

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:1-2.

F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remnm.2015.10.008]

## Tesis doctorales

**1.** Marcos Pajaron Guerrero. **Auto-administración de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (a-tade) en la endocarditis infecciosa: un modelo asistencial seguro y eficiente.**

Director/es: **María Del Carmen Fariñas Álvarez, José Ramón De Berrazueta Fernández.**

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Julio Francisco Jiménez Bonilla. **Estudio evolutivo a los 5 años en una población con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) evaluada previamente con 11C-PIB y 18F-FDG PET/TAC.**

PI16/01656.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Melatonina y Cáncer Mamario

Responsable

**Samuel  
Cos Corral**

Departamento de Fisiología  
y Farmacología

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



coss@unican.es

### Colaboradores

Carolina Alonso González  
Andrea Corrales Pardo  
Alicia Verónica González Cabeza  
Carlos Manuel Martínez Campa  
Javier Menéndez Menéndez  
Noemí Rueda Revilla

### Predoctorales

Alicia González González

### Técnicos

José Antonio Cos Cossio  
Gema Viar Ruiz



**Grupo Consolidado**

## Líneas de investigación

El grupo centra su labor de investigación en las acciones de la melatonina, principal hormona sintetizada en la glándula pineal, sobre la génesis y el desarrollo de tumores mamarios hormono-dependientes. In vivo, manipulaciones experimentales que activan la glándula pineal o la administración de melatonina, reducen la incidencia y el desarrollo de tumores mamarios espontáneos o inducidos tras la

administración de cancerígenos químicos en roedores, mientras que la pinealectomía o situaciones que suponen una reducción en la producción de melatonina estimulan la carcinogénesis mamaria. In vitro, la melatonina inhibe la proliferación y la invasividad de las células tumorales mamarias humanas. Las propiedades antitumorales de la melatonina están basadas en su capacidad de interactuar con la vía de señalización de los estrógenos. Dos tipos de mecanismos han sido propuestos para explicar estas acciones oncostáticas de la melatonina: a) acciones indirectas de la melatonina a nivel del eje neuroendocrino reproductor que provocan un descenso de la producción de estrógenos gonadales, los

cuales favorecen el desarrollo de los tumores mamarios; b) acciones antiestrogénicas de la melatonina directamente a nivel de la células tumorales mamarias, comportándose la melatonina como un SERM (modulador selectivo del receptor estrogénico). Durante los últimos años la actividad investigadora de nuestro grupo se centra en la descripción de un tercer mecanismo a través del cual la melatonina puede reducir el desarrollo de tumores estrógeno-dependientes basado en la capacidad de la melatonina de modular la síntesis de estrógenos en el tejido tumoral, comportándose la melatonina como un SEEM (modulador selectivo de los enzimas que intervienen en la síntesis de estrógenos).

Las líneas de investigación del Grupo son:

- a. Estudio, por un lado, de la capacidad de la melatonina para modular la actividad de algunos de los enzimas (aromatasa, sulfatasa, 17 $\beta$ -deshidrogenasa, sulfotransferasa) que intervienen en la síntesis de estrógenos a nivel tumoral y, por otro lado, analizar los posibles mediadores intracelulares a través de los cuales la melatonina regula la actividad y la expresión de estos enzimas.
- b. Estudio de la capacidad de la melatonina de modular la angiogénesis y antagonizar los efectos de los estrógenos sobre la vascularización tumoral en los tumores mamarios hormonodependientes.
- c. Estudio de la capacidad de la melatonina para modificar la sensibilidad de las células tumorales mamarias a la acción de la radioterapia sobre la base de acciones de carácter antiestrogénico y antiaromatasa.
- d. Estudio de los efectos protectores de la melatonina sobre los cambios moleculares inducidos por la quimioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer mamario.
- e. Estudiar los efectos protectores del tratamiento

**crónico con melatonina sobre los déficits cognitivos y neuromorfológicos del ratón Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down.**

#### PUBLICACIONES:

**FACTOR IMPACTO | 9,331**

#### Artículos originales

1. Alonso-González C, González A, Martínez-Campa C, Menéndez-Menéndez J, Gómez-Arozamena J, García-Vidal A, Cos S. **Melatonin enhancement of the radiosensitivity of human breast cancer cells is associated with the modulation of proteins involved in estrogen biosynthesis.** Cancer Lett. 2016;370:145-152. F.I.:5,992. [doi:10.1016/j.canlet.2015.10.015]
2. Parisotto EB, Vidal V, García-Cerro S, Lantigua S, Wilhelm Filho D, Sanchez-Barceló EJ, Martínez-Cué C, Rueda N. **Chronic Melatonin Administration Reduced Oxidative Damage and Cellular Senescence in the Hippocampus of a Mouse Model of Down Syndrome.** Neurochem Res. 2016;41:2904-2913. F.I.:2,472. [doi:10.1007/s11064-016-2008-8]
3. San Segundo D, Alonso C, Ruiz P, Roman I, Arias-Loste MT, Cuadrado A, Puente A, Casafont F, López-Hoyos M, Crespo J, Fábrega E. **De Novo Donor-Specific Anti-**

**Human Leukocyte Antigen Antibody Detection in Long-Term Adult Liver Transplantation.** Transplant Proc. 2016;48:2980-2982. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.08.037]

#### Tesis doctorales

1. Andrea Corrales Pardo. **Estudio de los efectos protectores del tratamiento crónico con melatonina sobre los déficits cognitivos del ratón TS65DN, un modelo de síndrome de Down.** Director/a: **Noemí Rueda Revilla.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.
2. Susana García Cerro. **Estudio del efecto de la reducción del número de copias del gen dyrk1a sobre distintos fenotipos funcionales y neuromorfológicos encontrados en un modelo murino de síndrome de down y en ratones euploides.** Director/es: **Carmen Martínez-Cue Pesini, Noemí Rueda Revilla.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

#### PROYECTOS

##### Proyectos

1. Samuel Cos Corral. **Efectos sensibilizadores de la melatonina a la quimioterapia y la radioterapia: estudio de los cambios moleculares que modulan este proceso.** SAF2013-42012-P.

## Nanomedicina

Responsable

**Mónica López Fanárraga**

Departamento de  
Biología Molecular

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



monica.lopez@unican.es



**Grupo de nueva creación**

### Investigadores

Rafael Valiente Barroso

### Colaboradores

Fidel Angel Fernández Fernández

Jesús González Gómez  
Fernando González Martínez  
Rosa Martín Rodríguez  
Débora Muñoz Guerra  
Ana Carmen Perdigón Aller  
Carmen Pesquera González  
Ciro Luis Salcines Suárez  
Nuria Terán Villagra  
Juan Carlos Villegas Sordo

### Predoctorales

Eloísa González Lavado  
Nerea Iturrioz Rodríguez  
Elena María Navarro Palomares  
Esperanza Padín González  
Lourdes María Valdivia Fernández

## Líneas de investigación

El grupo de Nanomedicina-IDIVAL estudia la respuesta biológica a diferentes nanomateriales. La actividad principal de nuestro grupo se centra en el estudio de nanomateriales como tratamientos para el cáncer, la nanotoxicidad y el desarrollo de sondas fluorescentes para imagen in vivo mediante partículas de up-conversion, sin por ello dejar de explorar otras

posibilidades que ofrecen los nanomateriales aplicados en salud, como por ejemplo el desarrollo de nanofármacos (nanovacunas, nanovectores inyectables, nano-sistema poliméricos funcionales), medicina regenerativa, como agentes de contraste para técnicas de imagen y detección de bordes tumorales para cirugía, nanobiocidas, etc.

Nuestros estudios demuestran cómo los nanotubos de carbono (NTC) pueden penetrar en las células, interfiriendo con la dinámica microtubular y comportándose como los fármacos estabilizadores de los microtúbulos, actuando como disruptores

del huso mitótico. Los NTC interaccionan de forma biomimética con los microtúbulos provocando mitosis aberrantes o catastróficas, y desencadenando la muerte celular. La ventaja de los NTC frente a la quimioterapia citotóxica tradicionales (taxol y sus derivados, la epotilonas, la colchicina o los derivados de la vinca) es su gran superficie de interacción con el microtúbulo, lo que hace bastante improbable la aparición de resistencias.

Nuestros objetivos más inmediatos consisten en generar un tratamiento de aplicación tópica contra el cáncer basado en NTC, por ejemplo para su uso como tratamiento

adyuvante o neoadyuvante en cánceres que afecten a la piel, cánceres de cabeza cuello o accesibles tópicamente o mediante inyección (o depósito) en la zona. Este desarrollo lo tenemos ya una patente. Actualmente trabajamos es la funcionalización de la superficie de los NTC para dirigirlos preferentemente a las células diana y desarrollar en un futuro a medio/largo plazo un tratamiento parenteral y en la biocompatibilización de los NTC para que sean más biodegradables mediante diferentes tratamientos.

Junto con esta línea de investigación estamos investigando una serie de aplicaciones biológicas de nanopartículas luminiscentes de upconversion, sintetizadas por los físicos y químicos del grupo, que intentaremos adaptar (modificando diámetros y composición) para su uso como nano-termómetros intracelulares y como sistemas de contraste basados en la aplicación de luz infrarroja (no dañina para el tejido vivo) para el diagnóstico y detección tumoral.

## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 58,565

## Artículos originales

- Almonacid G, Martín-Rodríguez R, Renero-Lecuna C, Pellicer-Porres J, Agouram S, Valiente R, González J, Rodríguez F, Nataf L, Gamelin DR, Segura A.  
**Structural Metastability and Quantum Confinement in Zn<sub>1-x</sub>CoxO Nanoparticles.**  
NANO LETT. 2016;16:5204-5212. F.I.:13,779. [doi:10.1021/acs.nanolett.6b02230]
- García-Hevia L, Valiente R, Martín-Rodríguez R, Renero-Lecuna C, González J, Rodríguez-Fernández L, Aguado F, Villegas JC, Fanarraga ML.  
**Nano-ZnO leads to tubulin macrotube assembly and actin bundling, triggering cytoskeletal catastrophe and cell necrosis.**  
NANOSCALE. 2016;8:10963-10973. F.I.:7,760. [doi:10.1039/c6nr00391e]

- García-Hevia L, Villegas JC, Fernández F, Casafont I, González J, Valiente R, Fanarraga ML.  
**Multiwalled Carbon Nanotubes Inhibit Tumor Progression in a Mouse Model.**  
Adv Healthc Mater. 2016;5:1080-1087. F.I.:5,760. [doi:10.1002/adhm.201500753]
- Gomez-Salces, Susana, Antonio Barreda-Argueso, Jose, Valiente, Rafael, Rodríguez, Fernando.  
**A study of Ce<sup>3+</sup> to Mn<sup>2+</sup> energy transfer in high transmission glasses using time-resolved spectroscopy.**  
J Mater Chem C Mater Opt Electron Devices. 2016;4:9021-9026. F.I.:5,066. [doi:10.1039/c6tc01408a]
- Gomez-Salces, Susana, Barreda-Argueso, Jose A., Valiente, Rafael, Rodríguez, Fernando.  
**Solarization-induced redox reactions in doubly Ce<sup>3+</sup>/Mn<sup>2+</sup>-doped highly transmission glasses studied by optical absorption and photoluminescence.**  
Sol Energy Mater Sol Cells. 2016;157:42-47. F.I.:4,732. [doi:10.1016/j.solmat.2016.05.010]
- Antonio Barreda-Argueso, J., Aguado, Fernando, Gonzalez, Jesus, Valiente, Rafael, Nataf, Lucie, Sanz-Ortiz, Marta N., Rodríguez, Fernando.  
**Crystal-Field Theory Validity Through Local (and Bulk) Compressibilities in CoF<sub>2</sub> and KCoF<sub>3</sub>.**  
J PHYS CHEM C. 2016;120:18788-18793. F.I.:4,509. [doi:10.1021/acs.jpcc.6b06132]
- Villanueva-Delgado P, Krämer KW, Valiente R, de Jong M, Meijerink A.  
**Modeling blue to UV upconversion in β-NaYF<sub>4</sub>:Tm(3).**  
PHYS CHEM CHEM PHYS. 2016;18:27396-27404. F.I.:4,449. [doi:10.1039/c6cp04347j]
- Dikhtiarenko, Alla, Villanueva-Delgado, Pedro, Valiente, Rafael, García, Jose R., Gimeno, Jose.  
**Tris(bipyridine)Metal(II)-Templated Assemblies of 3D Alkali-Ruthenium Oxalate Coordination Frameworks: Crystal Structures, Characterization and Photocatalytic Activity in Water Reduction.**  
POLYMERS-BASEL. 2016;8: F.I.:2,944. [doi:10.3390/polym8020048]
- Valiente, Rafael, Renero-Lecuna, Carlos, Rodríguez, Fernando, Gonzalez, Jesus.  
**Role of high pressure for understanding luminescent phenomena.**  
J LUMIN. 2016;169:410-414. F.I.:2,693. [doi:10.1016/j.jlumin.2014.11.043]  
Vazquez, G. V., Valiente, R., Gomez-Salces, S., Flores-Romero, E., Rickards,

J., Trejo-Luna, R.  
**Carbon implanted waveguides in soda lime glass doped with Yb<sup>3+</sup> and Er<sup>3+</sup> for visible light emission.**  
OPT LASER TECHNOL. 2016;79:132-136. F.I.:1,879. [doi:10.1016/j.optlastec.2015.12.002]

- Kaur, Amandeep, Khanna, Atul, Gonzalez, Fernando, Pesquera, Carmen, Chen, Banghao.  
**Structural, optical, dielectric and thermal properties of molybdenum tellurite and borotellurite glasses.**  
J NON-CRYST SOLIDS. 2016;444:1-10. F.I.:1,825. [doi:10.1016/j.jnoncrysol.2016.04.033]
- Fernandez, Josefa, Gonzalez, Fernando, Pesquera, Carmen, Neves, Alex, Jr., Viana, Marcelo Mendes, Dweck, Jo.  
**Qualitative and quantitative characterization of a coal power plant waste by TG/DSC/MS, XRF and XRD.**  
J THERM ANAL CALORIM. 2016;125:703-710. F.I.:1,781. [doi:10.1007/s10973-016-5270-8]
- Val-Bernal JF, Mayorga M, Terán-Villagrà N.  
**Extracutaneous intravascular histiocytosis of the aortic valve: Report of two cases.**  
Pathol Res Pract. 2016;212:258-263. F.I.:1,388. [doi:10.1016/j.prp.2015.12.016]

## Tesis doctorales

- Lorena García Hevia.  
**Terapia contra el Cáncer basada en la Biomimética de los nanotubos de carbono con los filamentos celulares.**  
Director/a: Mónica López Fanarraga.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

- Mónica López Fanarraga.  
**Desarrollo de antineoplásicos basados en nanomateriales.**  
PI13/01074.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Nuevas Técnicas en Cirugía Abdominal

Responsable

**Manuel Gómez Fleitas**

Servicio de Cirugía General

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



dr.gomezfleitas@yahoo.es



**Grupo Clínico**

Julio José del Castillo Diego  
Ramón Agustín Domínguez Díez  
María Jose Fernandez Diaz  
Roberto Fernandez Santiago  
Elena García Somacarrera  
Marcos Gómez Ruiz  
Monica Gonzalez Noriega  
Gonzalo Gutiérrez Fernández  
Fernando Luis Hernanz de La Fuente  
Antonio López Useros  
Cesar Baldomero Madrazo Leal  
José Carlos Manuel Palazuelos  
José Ignacio Martín Parra  
Dieter José Morales García  
Carlos Ortega Morales  
Rodrigo Perea Muñoz  
María Riaño Mollada  
Juan Carlos Rodríguez Sanjuan  
Isabel Seco Olmedo  
M<sup>a</sup> Soledad Trugeda Carrera

### Investigadores

Luis Antonio Herrera Noreña

### Colaboradores

Joaquín Alonso Martín  
Federico Castillo Suescun

## Líneas de investigación

### a. Patología tumoral hepática.

Estadaje, nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

### b. Patología tumoral pancreática.

Estadaje, nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

### c. Patología tumoral biliar y patología no neoplásica.

Implantación clínica de nuevos procedimientos quirúrgicos (Coledocolitotomía laparoscópica).

**d. Resultados en patología tumoral.** Termoablación de hepatocarcinoma como puente al trasplante y Xenotrasplante.

**e. Cirugía de la obesidad.** Efectos de la cirugía bariátrica en los factores de morbilidad de la obesidad en la esteatohepatitis y en los niveles de ghrelina. Evaluación de resultados.

**f. El cáncer de mama.** Escisión tumoral con técnicas guiadas por

la imagen. Técnicas quirúrgicas de cirugía oncológica del cáncer de mama.

**g. Investigación en nuevas técnicas de formación de cirujanos.** Desarrollo de simuladores para entrenamiento en técnicas quirúrgicas y endoscópicas. Impacto de la formación con métodos de simulación en la cualificación de los profesionales. Desarrollo de modelos de simulación en la formación en trabajo en equipo, capacidad de comunicación y situaciones críticas.

**PUBLICACIONES:**
**FACTOR IMPACTO | 21,292**
**Artículos originales**

1. Arias-Loste MT, Iruzubieta P, Puente Á, Ramos D, Santa Cruz C, Estébanez Á, Llerena S, Alonso-Martín C, San Segundo D, Álvarez L, López Useros A, Fábrega E, López-Hoyos M, Crespo J. **Increased Expression Profile and Functionality of TLR6 in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Hepatocytes of Morbidly Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** INT J MOL SCI. 2016;17:F.I.:3,257. [doi:10.3390/ijms17111878]

2. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Lope V, Tusquets I, Alonso MH, Moreno V, Amiano P, Molina de la Torre AJ, Barricarte A, Tardon A, Camacho A, Peiro-Perez R, Marcos-Gragera R, Muñoz M, Michelena-Echeveste MJ, Ortega Valin L, Guevara M, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Kogevinas M, Pollán M, Llorca J. **The Use of Antihypertensive Medication and the Risk of Breast Cancer in a Case-Control Study in a Spanish Population: The MCC-Spain Study.** PLoS One. 2016;11:F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0159672]

3. Gómez Ruiz M, Alonso Martín J, Cagigas Fernández C, Martín Parra JI, Real Noval H, Martín Rivas B, Toledo Martínez E, Castillo Diego J, Gómez Fleitas M. **Short- and mid-term outcomes of robotic-assisted total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. Our experience after 198 consecutive cases.** Eur J Surg Oncol. 2016;42:848-854. F.I.:2,940. [doi:10.1016/j.ejso.2016.03.006]

4. Castillo J, Cristóbal L, Alonso J, Martín R, Suárez D, Martínez MA, Cagigas C, Gómez-Ruiz M, Gomez-Fleitas M, Vazquez-Barquero A. **Sacral nerve stimulation lead implantation in partial sacral agenesis using intra-operative computerized tomography.** COLORECTAL DIS. 2016;18:923-923. F.I.:2,452. [doi:10.1111/codi.13437]

5. Hernanz F, Fidalgo M, Muñoz P, Noriega MG, Gómez-Fleitas M. **Impact of reduction mammoplasty on the quality of life of obese patients suffering from symptomatic macromastia: A descriptive cohort study.** J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016;69:168-173.F.I.:1,743. [doi:10.1016/j.bjps.2016.05.012]

6. Arminanzas, Carlos, Antonio Herrera, Luis, Carmen Farinas, María. **Bacteriobilia: a non-resolved problem.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:113-118. F.I.:1,014.

7. Armiñanzas C, Tigera T, Ferrer D, Calvo J, Herrera LA, Pajarón M, Gómez-Fleitas M, Fariñas MC. **Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:123-129.F.I.:1,014.

8. Arminanzas, Carlos, Tigera, Teresa, Ferrer, Diego, Calvo, Jorge, Antonio Herrera, Luis, Pajaron, Marcos, Gomez-Fleitas, Manuel, Carmen Farinas, María. **Role of bacteriobilia in postoperative complications.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:123-129. F.I.:1,014.

9. Colsa Gutiérrez P, Viadero Cervera R, Morales-García D, Ingelmo Setién A. **Intraoperative peripheral nerve injury in colorectal surgery.** An update. Cir Esp. 2016;94:125-136. F.I.:1,000. [doi:10.1016/j.ciresp.2015.03.008].

**Revisiones**

1. Rodríguez-Sanjuan, Juan C., Gomez-Ruiz, Marcos, Trugeda-Carrera, Soledad, Manuel-Palazuelos, Carlos, Lopez-Useros, Antonio, Gomez-Fleitas, Manuel. **Laparoscopic and robot-assisted laparoscopic digestive surgery: Present and future directions.** World J Gastroenterol. 2016;22:1975-2004.F.I.:2,787. [doi:10.3748/wjg.v22.i6.1975]

2. Armiñanzas C, Herrera LA, Fariñas MC. **Bacteriobilia: un problema sin resolver.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:113-118. F.I.:1,014.

**Tesis doctorales**

1. Javier Aragon Valverde. **Papel de la metaloproteinasa-11 y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (timp-2) como factores del proceso inflamatorio e invasion tumoral en el carcinoma pulmonar no células pequeñas.** Director/es: Manuel Gómez Fleitas, Francisco Jose Vizoso Piñeiro. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

2. José Ignacio Martín Parra. **Diseño de un programa de formación de los residentes de cirugía general y aparato digestivo basado en competencias: integración de la simulación clínica y la práctica asistencial.** Director/es: Manuel Gómez Fleitas, Robert Simon, José M<sup>a</sup> Maestre Alonso. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

3. Juan Carlos Albarracin Castillo. **Valor de la ultrasonografía endoscópica y de la colangiografía magnética en el diagnóstico de la coledocolitiasis.** Director/es: Juan Carlos Rodríguez Sanjuan, Manuel Gómez Fleitas. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

4. Marcos Gómez Ruiz. **Estudio comparativo de cirugía laparoscópica versus la cirugía robótica en el tratamiento del cáncer de recto.** Director/es: Manuel Gómez Fleitas, José Fernández-Escalante Moreno. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

5. Rosana García Díaz. **Impacto de la implantación del checklist en un servicio de cirugía general.** Director/es: Cesar Baldomero Madrazo Leal, Manuel Gómez Fleitas. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

6. Ruben Gonzalo Gonzalez. **Análisis de los factores que predicen la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos mórbidos tras bypass gástrico en y-de-Roux.** Director/a: Manuel Gómez Fleitas. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## Señalización Celular y Dianas Terapéuticas en Cáncer

Responsable

**José Luis Fernández Luna**

Unidad de Genética Molecular

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla



fluna@humv.es



### Predoctorales

Juan Martino González

### Colaboradores

Ana María Fontalba Romero  
Ana Antonia Talamillo Cancelo  
Alfonso Vázquez Barquero

### Predoctorales

María del Pilar Mollinedo Sedano

### Técnicos

Eva Ferrández Fernández  
María Olga Gutierrez Saiz  
Rebeca Madureira Rivero



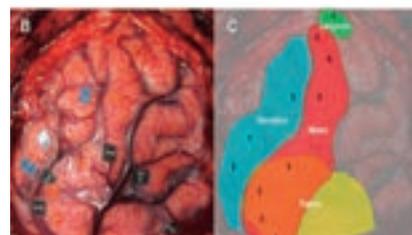
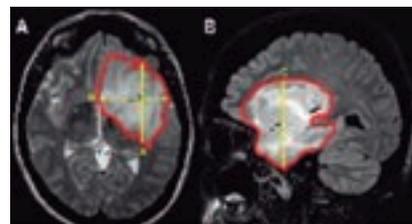
**Grupo Consolidado**

## Líneas de investigación

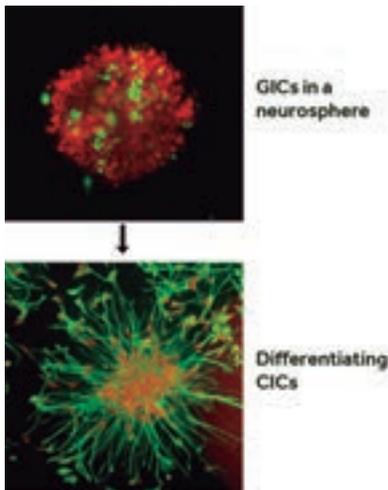
### 1. Estudio de la capacidad invasiva de células madre de glioblastoma (CMG).

La capacidad que tienen las células de glioblastoma (GBM) para invadir el parénquima cerebral es uno de los principales problemas para

un abordaje terapéutico eficaz, ya que hace imposible la extirpación completa del tumor. Entre las células de GBM se encuentra una población pequeña (inferior al 5%) con capacidad de regenerar el tumor y características propias de las células madre adultas. Son las llamadas células madre tumorales. Si la hipótesis que se mantiene en la actualidad es correcta, esta población celular es la diana idónea en las nuevas estrategias terapéuticas. Esta línea persigue identificar los mediadores moleculares de la migración celular en la CMGs.



**2. Desarrollo de modelos in vitro para estudiar la respuesta de células de GBM a la quimioterapia en entornos más fisiológicos.**



La gran mayoría de los estudios in vitro para medir respuesta celular

a la quimioterapia utiliza cultivos de células en superficies planas (2D). Son cada vez más numerosas las evidencias sobre el papel de la características biofísicas del entorno en los procesos celulares que se estudian in vitro (diferenciación, migración, supervivencia celular, etc). Con el fin de optimizar los modelos in vitro de respuesta a la quimioterapia y acercarlos a situaciones más fisiológicas y extrapolables a modelos in vivo, estamos estudiando el comportamiento de las células de GBM (CMGs y células del parénquima tumoral) tras exposición a agentes quimioterápicos en diferentes entornos extracelulares.

**3. Cribado de nuevos compuestos dirigidos a las células madre tumorales mediante plataformas computacionales y biológicas.**

Hoy día hay diversos ensayos clínicos en marcha dirigidos a eliminar las células madre tumorales. Sin embargo, todavía no existe una prueba de concepto terapéutica, es decir, no hay un fármaco aprobado con esta especificación. Esta nueva área terapéutica queda abierta a diferentes aproximaciones experimentales que incluyen la química combinatoria, el reprofiling o el cribado virtual, entre otras. En colaboración con una empresa creada desde la Unidad de Bioinformática del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC, hemos establecido una plataforma que une el cribado computacional de 5 millones de compuestos con la validación de los candidatos seleccionados en modelos biológicos in vitro e in vivo. Las células diana son las células madre tumorales de GBM y cáncer de colon.

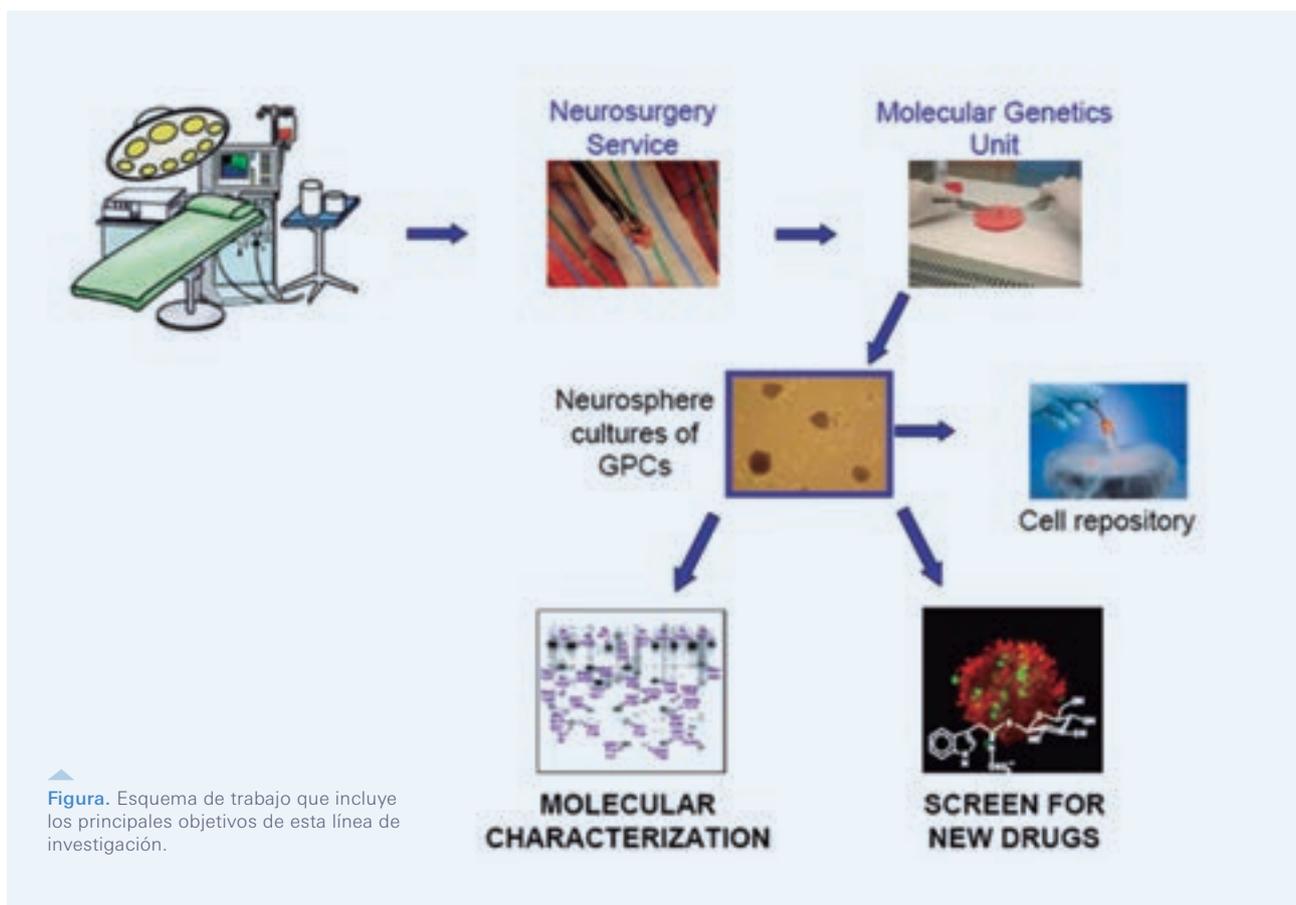


Figura. Esquema de trabajo que incluye los principales objetivos de esta línea de investigación.

#### 4. Desarrollo de un dispositivo biosensor para detectar, cuantificar y aislar células tumorales circulantes de pacientes con cáncer: Proyecto SENTIR.

Este dispositivo, basado en principios ópticos y en un sistema microfluídico, está siendo desarrollado conjuntamente por IDIVAL (grupo de señalización celular y dianas terapéuticas y grupo de Oncología Médica), Universidad de Cantabria (grupo de óptica de la Facultad de Ciencias), el centro tecnológico IK4-TEKNIKER (grupo de microfabricación) y la empresa biotecnológica cántabra CELLBIOCAN. Actualmente se está finalizando el montaje de un prototipo experimental, que será optimizado hasta llegar a un producto final con el que se realizará una validación clínica con muestras de pacientes oncológicos. El objetivo es cuantificar CTCs en sangre como predictor pronóstico, y aislarlas para su posterior análisis genético, lo que permitirá hacer una selección personalizada del tratamiento.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 30,862

#### Artículos originales

1. Robles EF, Mena-Varas M, Barrio L, Merino-Cortes SV, Balogh P, Du MQ, Akasaka T, Parker A, Roa S, Panizo C, Martín-Guerrero I, Siebert R, Segura V, Agirre X, Macri-Pellizeri L, Aldaz B, Vilas-Zornoza A, Zhang S, Moody S, Calasanz MJ, Tousseyn T, Broccardo

C, Brousset P, Campos-Sanchez E, Cobaleda C, Sanchez-Garcia I, Fernandez-Luna JL, Garcia-Muñoz R, Pena E, ..., Martínez-Climent JA.

**Homeobox NKX2-3 promotes marginal-zone lymphomagenesis by activating B-cell receptor signalling and shaping lymphocyte dynamics.**

Nat Commun. 2016;7:11889-11889. F.I.:11,329. [doi:10.1038/ncomms11889]

2. Torices S, Julia A, Muñoz P, Varela I, Balsa A, Marsal S, Fernández-Nebro A, Blanco F, López-Hoyos M, Martínez-Taboada V, Fernández-Luna JL.

**A functional variant of TLR10 modifies the activity of NFκB and may help predict a worse prognosis in patients with rheumatoid arthritis.**

Arthritis Res Ther. 2016;18:221-221. F.I.:3,979. [doi:10.1186/s13075-016-1113-z]

3. Vergani F, Martino J, Morris C, Attems J, Ashkan K, Dell'Acqua F. **Anatomic Connections of the Subgenual Cingulate Region. Neurosurgery.**

2016;79:465-472. F.I.:3,780. [doi:10.1227/NEU.0000000000001315]

4. Martín-Láez R, Caballero-Arzapalo H, Valle-San Román N, López-Menéndez LÁ, Carlos Arango-Lasprilla J, Vázquez-Barquero A.

**Incidence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus in Northern Spain.**

WORLD NEUROSURG. 2016;87:298-310. F.I.:2,685. [doi:10.1016/j.wneu.2015.10.069]

5. Velasquez C, Caballero H, Vazquez-Barquero A, Vega M, Rial JC, Carcedo-Barrio MC, Martino J. **Insular Gliomas with Exophytic Extension to the Sylvian Cistern: A Glioma Growth Pattern That Has Gone Previously Unnoticed.**

WORLD NEUROSURG. 2016;87:200-206. F.I.:2,685. [doi:10.1016/j.wneu.2015.12.035]

6. Castillo J, Cristóbal L, Alonso J, Martín R, Suárez D, Martínez MA, Cagigas C, Gómez-Ruiz M, Gomez-Fleitas M, Vazquez-Barquero A.

**Sacral nerve stimulation lead implantation in partial sacral agenesis using intra-operative computerized tomography.**

COLORECTAL DIS. 2016;18:923-923. F.I.:2,452. [doi:10.1111/codi.13437]

7. Molina D, Pérez-Beteta J, Martínez-González A, Martino J, Velásquez C, Arana E, Pérez-García VM. **Influence of gray level and space discretization on brain tumor heterogeneity measures obtained from magnetic resonance images.**

COMPUT BIOL MED. 2016;78:49-57. F.I.:1,521. [doi:10.1016/j.complbiomed.2016.09.011]

8. Álvarez de Eulate-Beramendi S, Álvarez-Vega MA, Balbin M, Sanchez-Pitiot A, Vallina-Alvarez A, Martino-González J.

**Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly.**

Br J Neurosurg. 2016;30:330-336. F.I.:1,063. [doi:10.3109/02688697.2016.1139049]

9. Velasquez, Carlos, Caballero, Hugo, Bucheli, Carlos, Berciano, Jose, Vazquez-Barquero, Alfonso, Martino, Juan.

**A very slow-growing exophytic hemisphere glioma: a case report.**

Rev Neurol. 2016;62:23-27. F.I.:0,684.

10. Velasquez C, Caballero H, Bucheli C, Berciano J, Vazquez-Barquero A, Martino J.

**Glioma exofítico hemisférico de muy lento crecimiento: a propósito de un caso.**

Rev Neurol. 2016;62:23-27. F.I.:0,684.

## Proyectos

1. José Luis Fernández Luna.  
**Red Temática de Investigación  
Cooperativa de Cáncer.**  
RD12/0036/0022.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.  
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y

COMPETITIVIDAD.

2. José Luis Fernández Luna.  
**Relevancia pronóstica y terapéutica  
en glioblastoma de ODZ1, una  
nueva diana en cáncer.**  
PI13/01760.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS  
III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y  
COMPETITIVIDAD.

3. Juan Martino González.  
**Preservación de las áreas  
implicadas en la memoria de  
trabajo verbal para evitar secuelas  
en la cirugía de gliomas en áreas  
elocuentes.**  
PI13/01249.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS  
III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y  
COMPETITIVIDAD.

## Unidad de Ensayos Clínicos de Oncología Médica

Responsable

**Fernando  
Rivera Herrero**

Servicio de Oncología  
Médica

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



[Oncrhf@humv.es](mailto:Oncrhf@humv.es)

### Colaboradores

Ana de Juan Ferré  
Almudena García Castaño  
Carmen Hinojo González  
Carlos López López  
José Manuel López Vega  
Marta Francisca López-Brea Piqueras  
Eva Martínez De Castro



**Grupo Clínico**

## Líneas de investigación

Ensayos clínicos de tumores  
sólidos: en la actualidad la

Unidad pone en marcha al año  
más de una treintena de ensayos  
clínicos nuevos, la mayor parte  
de ellos en fases II y III, dentro de  
grupos cooperativos nacionales  
e internacionales, siendo centro  
líder en España en el desarrollo  
de algunas líneas de nuevos  
fármacos, en concreto de las

terapias anti-EGFR y anti VEGF.  
Las líneas de investigación están  
bien establecidas, dos de ellas de  
carácter observacional-descriptivo  
y la tercera basada en la realización  
de ensayos clínicos.

Esta es la base de las publicaciones  
del grupo y tiene una intensa  
actividad.

**PUBLICACIONES:**
**FACTOR IMPACTO | 104,217**
**Artículos originales**

**1.** iMartin-Broto J, Pousa AL, de Las Peñas R, García Del Muro X, Gutierrez A, Martínez-Trufero J, Cruz J, Alvarez R, Cubedo R, Redondo A, Maurel J, Carrasco JA, López-Martin JA, Sala Á, Meana JA, Ramos R, Martínez-Serra J, Lopez-Guerrero JA, Sevilla I, Balaña C, Vaz Á, De Juan A, Alemany R, Poveda A.

**Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study.**  
*J Clin Oncol.* 2016;34:2294-2302. F.I.:20,982. [doi:10.1200/JCO.2015.65.3329]

**2.** Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Rodríguez Sánchez A, Pinto Marín A, Borrega García P, Castellano Gaunas DE, Rubio Romero G, Maximiano Alonso C, Villa Guzmán JC, Puertas Álvarez JL, Chirivella González I, Méndez Vidal MJ, Juan Fita MJ, León-Mateos L, Lázaro Quintela M, García Domínguez R, Jurado García JM, Vélez de Mendizábal E, Lambea Sorrosal JJ, García Carbonero I, González Del Alba A, Suárez Rodríguez C, Jiménez Gallego P, Meana García JA, García Marrero RD, Gajate Borau P, Santander Lobera C, Molins Palau C, López Brea M, ..., González Larriba JL.  
**Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study.**  
*Ann Oncol.* 2016;27:706-711. F.I.:9,269. [doi:10.1093/annonc/mdv601]

**3.** Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, Stintzing S, Koukakis R, Terwey JH, Douillard JY.  
**A study-level meta-analysis of**

**efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer.**

*Eur J Cancer.* 2016;67:11-20. F.I.:6,163. [doi:10.1016/j.ejca.2016.07.019]

**4.** Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, Marcos R, Castañón E, Antonio M, Font C, Biosca M, Blasco A, Lozano R, Ramchandani A, Beato C, de Castro EM, Espinosa J, Martínez-García J, Ghanem I, Cubero JH, Manrique IA, Navalón FG, Sevillano E, Manzano A, Virizuela J, Garrido M, Mondéjar R, Arcusa MÁ, Bonilla Y, Pérez Q, Gallardo E, Del Carmen Soriano M, ..., Ayala F.

**A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia.**  
*Br J Cancer.* 2016;114:1191-1198. F.I.:5,569. [doi:10.1038/bjc.2016.118]

**5.** Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, Restuccia E, Andersson M.  
**Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results.**  
*Breast Cancer Res.* 2016;18:126-126. F.I.:5,211. [doi:10.1186/s13058-016-0773-6]

**6.** Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lorenzo ML, Ramchandani A, Martínez EA, Custodio A, Garrido M, Echavarría I, Cano JM, Barreto JE, García TG, Manceñido FÁ, Lacalle A, Cardona MF, Mangas M, Visa L, Buxó E, Azkarate A, Díaz-Serrano A, Montes AF, Rivera F.  
**On the Effect of Triplet or Doublet Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Results From a National Cancer Registry.**  
*J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1379-1388. F.I.:4,262.

**7.** Castello, Adela, Buijsse, Brian, Martin, Miguel, Ruiz, Amparo, Casas, Ana M., Baena-Canada, Jose M., Pastor-Barriuso, Roberto, Antolin,

Silvia, Ramos, Manuel, Munoz, Monserrat, Lluch, Ana, de Juan-Ferre, Ana, Jara, Carlos, Lope, Virginia, Jimeno, Maria A., Arriola-Arellano, Esperanza, Diaz, Elena, Guillem, Vicente, Carrasco, Eva, Perez-Gomez, Beatriz, Vioque, Jesus, Pollan, Marina.  
**Evaluating the Applicability of Data-Driven Dietary Patterns to Independent Samples with a Focus on Measurement Tools for Pattern Similarity.**  
*J Acad Nutr Diet.* 2016;116:1914. F.I.:3,609. [doi:10.1016/j.jand.2016.05.008]

**8.** Lainez N, García-Donas J, Esteban E, Puente J, Sáez MI, Gallardo E, Pinto-Marín Á, Vázquez-Estévez S, León L, García-Carbonero I, Suárez-Rodríguez C, Molins C, Climent-Duran MA, Lázaro-Quintela M, González Del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Chirivella I, Afonso FJ, López-Brea M, Sala-González N, Domenech M, Basterretxea L, Santander-Lobera C, Gil-Arnáiz I, Fernández O, Caballero-Díaz C, Mellado B, Marrupe D, García-Sánchez J, ..., Castellano D.  
**Impact on clinical practice of the implementation of guidelines for the toxicity management of targeted therapies in kidney cancer.**  
*The protect-2 study.* *BMC Cancer.* 2016;16:135-135. F.I.:3,265. [doi:10.1186/s12885-016-2084-9]

**9.** Sevilla I, Segura Á, Capdevila J, López C, García-Carbonero R, Grande E, GETNE (Spanish Group of NeuroEndocrine Tumors).  
**Management of controversial gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour clinical situations with somatostatin analogues: results of a Delphi questionnaire panel from the NETPraxis program.**  
*BMC Cancer.* 2016;16:858-858. F.I.:3,265. [doi:10.1186/s12885-016-2901-1]

**10.** Riancho J, Lozano-Cuesta P, Santurtún A, Sánchez-Juan P, López-Vega JM, Berciano J, Polo JM.  
**Amyotrophic Lateral Sclerosis in Northern Spain 40 Years Later: What Has Changed?.**  
*Neurodegener Dis.* 2016;16:337-341. F.I.:2,937. [doi:10.1159/000445750]  
 Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O,

Carrato C, Sanz C, Reynes G, Herrero A, Ramirez JL, Pérez-Segura P, Berrocal A, Vieitez JM, García A, Vazquez-Estevez S, Peralta S, Fernandez I, Henriquez I, Martinez-Garcia M, De la Cruz JJ, Capellades J, Giner P, Villà S. **Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial.** *J Neurooncol.* 2016;127:569-579. F.I.:2,754. [doi:10.1007/s11060-016-2065-5]

11. Crespo, G. H., Jimenez-Fonseca, P., Custodio, A., Lopez, C., Carmona-Bayonas, A., Alonso, V, Navarro, M., Aller, J., Sevilla, I, Gajate, P., Alonso, T., Matos, I, Capdevila, J., Nieto, B., Barriuso, J. **Capecitabine and Temozolomide in NETs G1-2: The Experience of Various Hospitals in Spain.** *Neuroendocrinology.* 2016;103:66-66. F.I.:2,583.

12. Crespo, G. H., Lopez, C., Jimenez-Fonseca, P., Matos, I, Capdevila, J., Custodio, A., Carmona-Bayonas, A., Alonso, T., Gajate, P., Aller, J., Navarro, M., Sevilla, I, Alonso, V, Nieto, B., Barriuso, J. **Capecitabine-Temozolomide in G3 Neuroendocrine Neoplasms.** *Neuroendocrinology.* 2016;103:66-66. F.I.:2,583.

13. Carmona-Bayonas, A., Jimenez-Munarriz, B., Jimenez-Fonseca, P., Custodio, A., Alonso, V, Alonso, T., Lopez, C., Matos, I, Crespo, G., Garcia-Paredes, B., Aller, J., Grande, E., Capdevila, J., Sastre, J., Barriuso, J. **Everolimus (EVE) Safety Profile in Patients (pts) with Advanced G1-G2 Neuroendocrine Tumours (NETs) from Daily Clinical Practice.** *Neuroendocrinology.* 2016;103:79-80. F.I.:2,583.

14. Custodio, A., Alonso, V, Jimenez-Fonseca, P., Lopez, C., Alonso, T., Crespo, G., Matos, I, Garcia-Paredes, B., Carmona-Bayonas, A., Alvarez-Escola, C., Capdevila, J., Grande, E., Barriuso, J., Feliu, J., Aller, J. **Everolimus (EVE) Treatment for Advanced G1-G2 Neuroendocrine Tumours (NETs) in the Community Setting: Clinical Benefit**

**Irrespective of Previous Therapies.** *Neuroendocrinology.* 2016;103:80-80. F.I.:2,583.

15. Sevilla, I., Segura, A., Capdevila, J., Lopez, C., Carbonero R., Garcia, Grande, E. **Management of Controversial Gastroenteropancreatic (GEP) Neuroendocrine Tumour (NET) Clinical Situations (CS) with Somatostatin Analogues (SSAs): Results of a Delphi Questionnaire (Q) Panel from the NETPraxis Program.** *Neuroendocrinology.* 2016;103:75-75. F.I.:2,583.

16. Nunez, B., Castano, A., Teule Vega, A., Marazuela Azpiroz, M., Medina, K., Segura, A., Villabona, C., Benavent, M., Lopez, C., Alonso Gordo, T., Capdevila, J., Alonso Orduna, V, Carmona-Bayonas, A., Garcia Carbonero, R., Jimenez-Fonseca, P. **Therapeutic Strategies in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NEN): Results from the National Neuroendocrine Cancer Registry of Spain (R-GETNE).** *Neuroendocrinology.* 2016;103:89-89. F.I.:2,583.

17. Munoz Martin, A. J., Ziyatdinov, A., Castellon Rubio, V., Pachon Olmos, V., Morejon Huerta, B., Calzas Rodriguez, J., Salgado Fernandez, M., Martinez de Castro, E., Luque Caro, R., Soria Fernandez, J. M. **A new genetic risk score for predicting venous thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy.** *Thromb Res.* 2016;140:177-178. F.I.:2,320.

18. Adrian, S. G., Martinez de Castro, E., Pachon Olmos, V., Navarro Martin, M., Martinez del Prado, P., Lobo Mena, M., Rua Ramirez, O. Raziol, Cacho Lavin, D., Arango Arteaga, J. F., Munoz Martin, A. J. **Incidence of venous thromboembolism (VTE) in bile duct tumors (BDT) treated with chemotherapy in ambulatory setting.** *Thromb Res.* 2016;140:178-178. F.I.:2,320.

19. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, Manzano JL, Pericay C, Rivera F, Carrato A. **Erratum to: SEOM guidelines for the treatment of gastric cancer 2015.** *Clin Transl Oncol.* 2016;18:426-426. F.I.:2,075. [doi:10.1007/s12094-016-1491-3]

20. Pérez-Segura P, Manneh R, Ceballos I, García A, Benavides M, Fuster J, Vaz MA, Cano JM, Berros JP, Covela M, Moreno V, Quintanar T, García Bueno JM, Fernández I, Sepúlveda J. **GEINOFOTE: efficacy and safety of fotemustine in patients with high-grade recurrent gliomas and poor performance status.** *Clin Transl Oncol.* 2016;18:805-812. F.I.:2,075. [doi:10.1007/s12094-016-1444-2]

21. Martin-Richard M, Díaz Beveridge R, Arrazubi V, Alsina M, Galan Guzmán M, Custodio AB, Gómez C, Muñoz FL, Pazo R, Rivera F. **SEOM Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2016).** *Clin Transl Oncol.* 2016;18:1179-1186. F.I.:2,075. [doi:10.1007/s12094-016-1577-y]

22. Vera R, Dotor E, Feliu J, González E, Laquente B, Macarulla T, Martínez E, Maurel J, Salgado M, Manzano JL. **SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016).** *Clin Transl Oncol.* 2016;18:1172-1178. F.I.:2,075. [doi:10.1007/s12094-016-1586-x]

23. Martínez-Jañez N, Chacón I, de Juan A, Cruz-Merino L, Del Barco S, Fernández I, García-Tejido P, Gómez-Bernal A, Plazaola A, Ponce J, Servitja S, Zamora P. **Anti-HER2 Therapy Beyond Second-Line for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Short Review and Recommendations for Several Clinical Scenarios from a Spanish Expert Panel.** *Breast Care (Basel).* 2016;11:133-138. F.I.:1,645. [doi:10.1159/000443601]

**24.** Karthaus, M., Sobrero, A., Douillard, J. -Y, Rivera, F., Forget, F., Valladares-Ayerbes, M., Demonty, G., Guan, X., Peeters, M.

**An exploratory analysis evaluating the effect of sequence of biologic therapies on overall survival (OS) in patients (pts) with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal carcinoma (mCRC).**

Oncol. Res. Treat.2016;39:94-94. F.I.:1,333.

**25.** Karthaus, M., Rivera, F., Valladares-Ayerbes, M., Gallego, J., Koukakis, R., Demonty, G., Douillard, J. -Y. **Impact of early tumour shrinkage (ETS) on overall survival (OS) in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment in three randomised panitumumab trials: An exploratory study-level meta-analysis.**

Oncol. Res. Treat.2016;39:93-94. F.I.:1,333.

## Revisiones

**1.** Pericay C, Rivera F, Gomez-Martin C, Nuñez I, Cassinello A, Imedio ER.

**Positioning of second-line treatment for advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma.**

Cancer Med. 2016;5:3464-3474. F.I.:2,915. [doi:10.1002/cam4.941]

## Tesis doctorales

**1.** Ana De Juan Ferré.

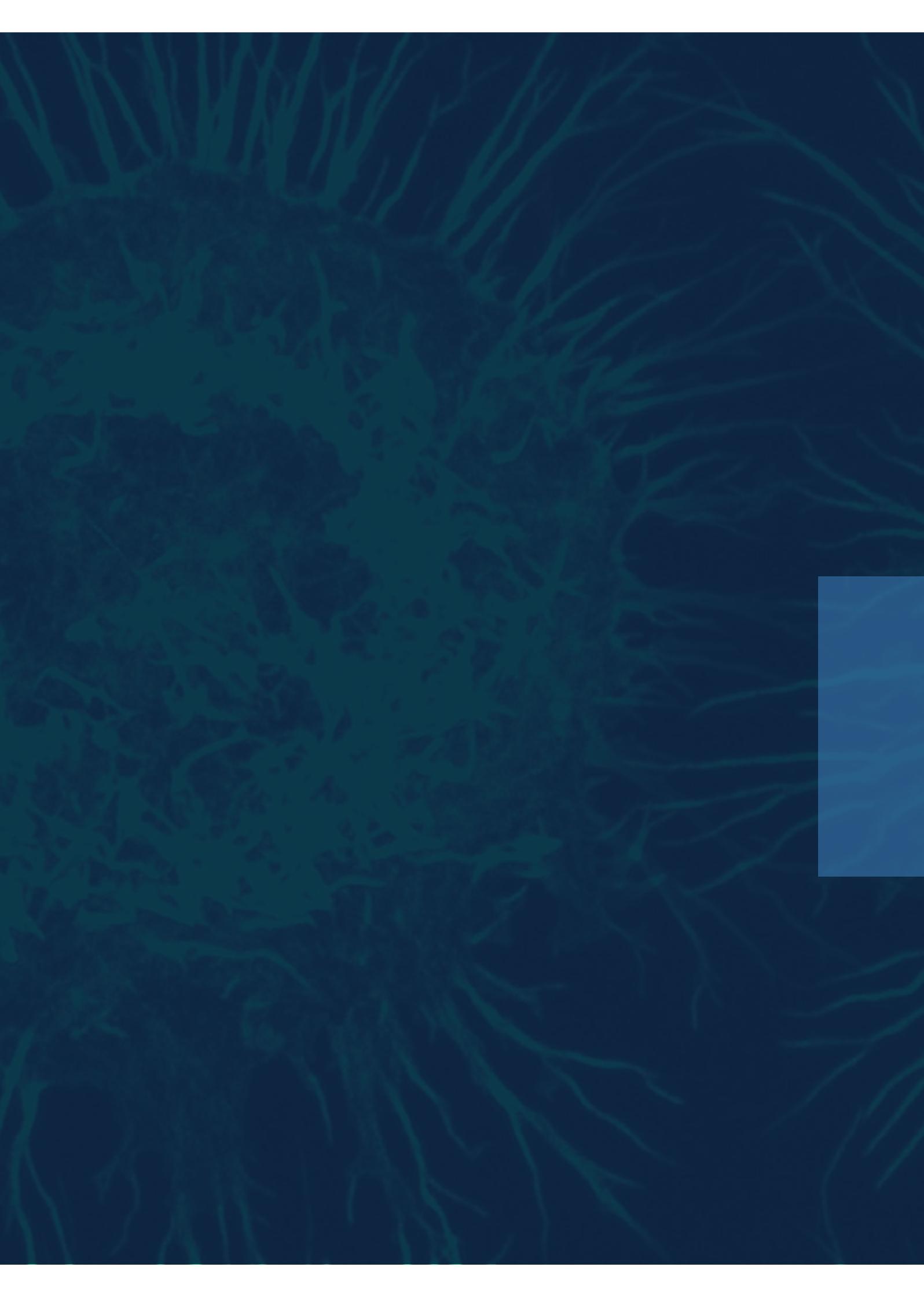
**Estudio intramural de fase II de quimioterapia neoadyuvante con sales de platino, doxorrubicina y taxanos en cáncer de mama operable. Experiencia del servicio de oncología médica del hospital**

**universitario marqués de valdecilla.**

Director/es: José Manuel López Vega, Marta Mayorga Fernández. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**2.** Carlos López López. **Factores pronósticos clínico-moleculares y modelos predictivos en glioblastoma multiforme a partir de una experiencia intramural: servicio de oncología médica del hospital universitario marqués de valdecilla (2000-2010).**

Director/es: José Manuel López Vega, Jaime Sanz Ortíz. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.





# Área Transversal

**Javier Llorca Díez**

Coordinador del Área Transversal.

**Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.**

Universidad de Cantabria.

## Epidemiología y Salud Pública

Responsable

**Javier Llorca Díaz**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



Oncrhf@humv.es

**ciberesp**

Centro de Investigación Biomédica en red  
Epidemiología y Salud Pública

### Investigadores

Trinidad Dierssen Sotos  
Paz Rodríguez Cundín

### Colaboradores

Jessica Alonso Molero  
Inés Gómez Acebo

### Predoctorales

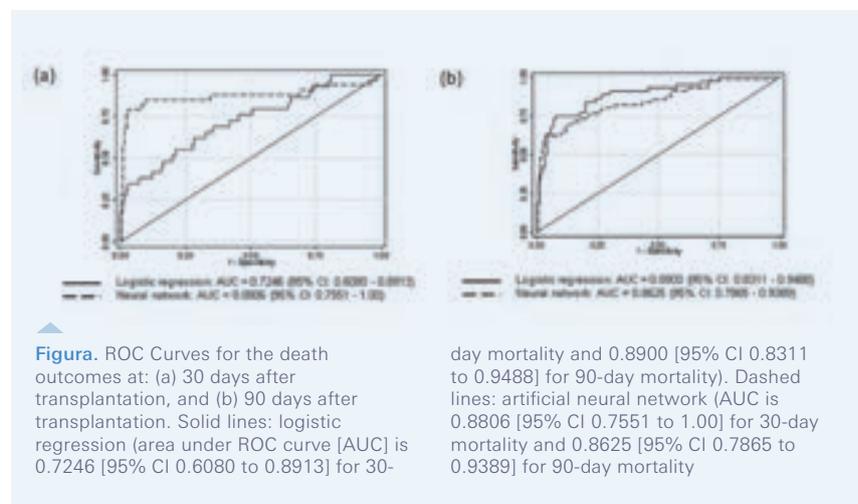
Camilo Palazuelos Calderón



## Líneas de investigación

### 1. Epidemiología del cáncer:

Línea iniciada en 2009 al entrar en el proyecto MCC-Spain. Se han reclutado unos 10000 participantes entre casos (cáncer de mama, próstata, colorrectal, estómago y leucemia linfocítica crónica) y controles en los diferentes nodos del proyecto (Asturias, Cantabria, León, Guipúzcoa, Navarra, Gerona, Barcelona, Valencia, Murcia, Granada, Huelva y Madrid). El nodo de Cantabria es el 4º en número de



participantes (después de Madrid, Barcelona y León).

Nuestro grupo ha obtenido tres proyectos FIS como IP para este

proyecto en 2009 (5 proyectos coordinados por el nodo de Cantabria), 2012 (4 proyectos coordinados por el nodo de Madrid) y 2015 (3 proyectos coordinados por el nodo de Cantabria), además de participar con investigadores colaboradores en proyectos de 2011 y 2014 encabezados por el CREAL, el Centro Nacional de Epidemiología y el ICO-Belvitge.

MCC-Spain empezó a publicar sus resultados a mediados de 2015 y en este momento lleva publicados 27 artículos, de los que el nodo de Cantabria ha liderado 3 sobre consumo de medicamentos y cáncer de mama (BMC Cancer, PlosOne y Breast Cancer Research and Treatment).

Con el proyecto de 2015 se inicia un giro en el proyecto para transformar los casos en cohortes de inicio para el estudio de factores pronósticos. Para ello, se ha ampliado el comité de coordinación de MCC-Spain, incluyendo desde noviembre de 2016 a Javier Llorca como coordinador del seguimiento.

## 2. Epidemiología de enfermedades reumáticas:

Línea iniciada en 2000 en colaboración con el grupo del Dr. González-Gay (entonces, en el Hospital Xeral Calde de Lugo). Hemos trabajado en artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, enfermedad de Schönlein-Henoch, espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica entre otras, dando lugar a un gran número de artículos en primer decil/cuartil y a la presentación de 7 tesis doctorales. En este momento, se continúa fundamentalmente en dos sublíneas: riesgo cardiovascular en enfermedades reumáticas y factores genéticos que influyen en este riesgo.

## 3. Epidemiología clínica:

En estos años, la línea de epidemiología clínica se ha centrado fundamentalmente en el trasplante, especialmente el de pulmón, dando lugar a 18 artículos y a 5 tesis.

## 4. Método epidemiológico:

Nuestra antigua línea de método epidemiológico se ha reenfocado hacia la investigación de nuevos métodos para estudiar la interacción gen-gen y gen-ambiente; esto incluye regresión con penalización lasso y ridge, redes neuronales artificiales y redes bayesianas. Este reenfoque debería empezar a producir resultados publicables a finales de 2017.

### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 140,445

### Artículos originales

- González-Gay MA, Llorca J. **Clinical guidelines: Best practices and uncertainties in the management of PMR.** *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:3-4. F.I.:10,531. [doi:10.1038/nrrheum.2015.142]
- Espejo-Herrera N, Gracia-Lavedan E, Pollan M, Aragonés N, Boldo E, Perez-Gomez B, Altzibar JM, Amiano P, Zabala AJ, Ardanaz E, Guevara M, Molina AJ, Barrio JP, Gómez-Acebo I, Tardón A, Peiró R, Chirlaque MD, Palau M, Muñoz M, Font-Ribera L, Castaño-Vinyals G, Kogevinas M, Villanueva CM. **Ingested Nitrate and Breast Cancer in the Spanish Multicase-Control Study on Cancer (MCC-Spain).** *Environ. Health Perspect.* 2016;124:1042-1049. F.I.:8,443. [doi:10.1289/ehp.1510334]
- Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Perez-Gomez B, Llorca J, Villanueva CM, Guevara M, Molina JM, Artacho-Cordon F, Barriuso-Lapresa L, Tusquets I, Dierssen-Sotos T, Aragonés N, Olea N, Kogevinas M, Pollan M. **Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain.** *Environ. Health Perspect.* 2016;124:1575-1582. F.I.:8,443. [doi:10.1289/EHP157]
- Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Ardanaz E, Altzibar JM, Sanchez VM, Gómez-Acebo I, Llorca J, Muñoz D, Tardón A, Peiró R, Marcos-Gragera R, Pollan M, Kogevinas M. **Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population.** *Eur J Epidemiol.* 2016;31:867-878. F.I.:7,105. [doi:10.1007/s10654-015-0073-y]
- Butt J, Romero-Hernández B, Pérez-Gómez B, Willhauck-Fleckenstein M, Holzinger D, Martin V, Moreno V, Linares C, Dierssen-Sotos T, Barricarte A, Tardón A, Altzibar JM, Moreno-Osset E, Franco F, Olmedo Requena R, María Huerta J, Michel A, Waterboer T, Castaño-Vinyals G, Kogevinas M, Pollán M, Boleij A, de Sanjosé S, Del Campo R, Tjalsma H, Aragonés N, Pawlita M. **Association of Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus with colorectal cancer: Serological evidence.** *Int J Cancer.* 2016;138:1670-1679. F.I.:5,531. [doi:10.1002/ijc.29914]
- Espejo-Herrera N, Gràcia-Lavedan E, Boldo E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Molina AJ, Fernández T, Martín V, La Vecchia C, Bosetti C, Tavani A, Polesel J, Serraino D, Gómez Acebo I, Altzibar JM, Ardanaz E, Burgui R, Pisa F, Fernández-Tardón G, Tardón A, Peiró R, Navarro C, Castaño-Vinyals G, Moreno V, Righi E, Aggazzotti G, Basagaña X, Nieuwenhuijsen M, ..., Villanueva CM. **Colorectal cancer risk and nitrate exposure through drinking water and diet.** *Int J Cancer.* 2016;139:334-346. F.I.:5,531. [doi:10.1002/ijc.30083]
- Costas L, Benavente Y, Olmedo-Requena R, Casabonne D, Robles C, Gonzalez-Barca EM, de la Banda E, Alonso E, Aymerich M, Tardón A, Marcos-Gragera R, Gimeno-Vázquez E, Gómez-Acebo I, Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pollán M, Kogevinas M, de Sanjosé S. **Night shift work and chronic lymphocytic leukemia in the MCC-Spain case-control study.** *Int J Cancer.* 2016;139:1994-2000. F.I.:5,531. [doi:10.1002/ijc.30272]
- Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Corrales A, Blanco R, Martín J, Llorca J, González-Gay MA. **Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis.** *Sci Rep.* 2016;6:29713-29713. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep29713]
- López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, González-Juanatey C, Robustillo-Villarino M, Llorca J, Corrales A, Vicente E, Miranda-Fillooy JA, Magro C, Tejera-Segura B, Ramírez Huaranga MA, Pina T, Blanco R, Alegre-Sancho JJ, Raya E, Mijares V, Ubilla B, Mínguez Sánchez MD, Gómez-Vaquero C, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira

P, González-Álvaro I, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Ferraz-Amaro I, Castañeda S, ..., González-Gay MA.

**Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.**

Sci Rep. 2016;6:31979-31979. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep31979]

**10.** López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Robledo G, Llorca J, Corrales A, González-Juanatey C, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Blanco R, Castañeda S, Martín J, González-Gay MA.

**Vitamin D receptor GATG haplotype association with atherosclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis.**

Atherosclerosis. 2016;245:139-142. F.I.:3,942. [doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.011]

**11.** Gyarmati G, Turner MC, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Papantoniou K, Alguacil J, Costas L, Pérez-Gómez B, Martín Sanchez V, Ardanaz E, Moreno V, Gómez-Acebo I, Fernández-Tardón G, Villanueva Ballester V, Capelo R, Chirlaque MD, Santibáñez M, Pollán M, Aragonés N, Kogevinas M.

**Night shift work and stomach cancer risk in the MCC-Spain study.**

Occup Environ Med. 2016;73:520-527. F.I.:3,745. [doi:10.1136/oemed-2016-103597]

**12.** Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J.

**Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults.**

Osteoporos Int. 2016;27:105-113. F.I.:3,445. [doi:10.1007/s00198-015-3219-6]

**13.** Dierssen-Sotos T, Gómez-Acebo I, de Pedro M, Pérez-Gómez B, Servitja S, Moreno V, Amiano P, Fernández-Villa T, Barricarte A, Tardon A, Díaz-Santos M, Peiro-Perez R, Marcos-Gragera R, Lope V, Gracia-Lavedan E, Alonso MH, Michelena-Echeveste MJ, García-Palomo A, Guevara M, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Kogevinas M, Pollán M, Llorca J.

**Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: The Spanish Multi-Case-control (MCC) study.**

BMC Cancer. 2016;16:660-660. F.I.:3,265. [doi:10.1186/s12885-016-2692-4]

**14.** Dessein PH, Corrales A, Lopez-Mejías R, Solomon A, Woodiwiss AJ, Llorca J, Norton GR, Genre F, Blanco R, Pina T, Gonzalez-Juanatey C, Tsang L, Gonzalez-Gay MA.

**The Framingham Score and the**

**Systematic Coronary Risk Evaluation at Low Cutoff Values Are Useful Surrogate Markers of High-risk Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis.**

J Rheumatol. 2016;43:486-494. F.I.:3,236. [doi:10.3899/jrheum.150510]

**15.** González-Gay MA, Llorca J, González-Juanatey C, Martín-Martínez MA, Castañeda S.

**Why is Rheumatoid Arthritis Mortality Still High Despite the Advent of New Therapies? Comment on the Article by Widdifield et al.**

Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68:726-727. F.I.:3,229. [doi:10.1002/acr.22731]

**16.** Romero AM, Palanca A, Ruiz-Soto M, Llorca J, Marín MP, Renau-Piqueras J, Berciano MT, Lafarga M.

**Chronic Alcohol Exposure Decreases 53BP1 Protein Levels Leading to a Defective DNA Repair in Cultured Primary Cortical Neurons.**

Neurotox Res. 2016;29:69-79. F.I.:3,140. [doi:10.1007/s12640-015-9554-8]

**17.** García-Esquinas E, Guinó E, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, Llorca J, Altzibar JM, Peiró-Pérez R, Martín V, Moreno-Iribas C, Tardón A, Caballero FJ, Puig-Vives M, Guevara M, Villa TF, Salas D, Amiano P, Dierssen-Sotos T, Pastor-Barriuso R, Sala M, Kogevinas M, Aragonés N, Moreno V, Pollán M.

**Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer.**

ACTA DIABETOL. 2016;53:99-107. F.I.:3,074. [doi:10.1007/s00592-015-0756-6]

**18.** Lázaro-Díez M, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Mirónes C, Acosta F, Icardo JM, Martínez-Martínez L, Ramos-Vivas J.

**Effects of Subinhibitory Concentrations of Ceftazolin on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Biofilms.**

PLoS One. 2016;11: F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0147569]

**19.** Lope V, Fernández de Larrea N, Pérez-Gómez B, Martín V, Moreno V, Costas L, Longo F, Jiménez-Moleón JJ, Llorca J, Ascunce N, Peiró-Pérez R, Altzibar JM, Tardón A, Alguacil J, Navarro C, Sierra A, Vega AB, Villafañe A, Castaño-Vinyals G, Kogevinas M, Pollán M, Aragonés N.

**Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Gastric and Colorectal Cancer in Spain.**

PLoS One. 2016;11: F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0164620]

**20.** Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Lope V, Tusquets I, Alonso MH, Moreno V, Amiano P, Molina de la Torre AJ,

Barricarte A, Tardon A, Camacho A, Peiro-Perez R, Marcos-Gragera R, Muñoz M, Michelena-Echeveste MJ, Ortega Valin L, Guevara M, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Kogevinas M, Pollán M, Llorca J.

**The Use of Antihypertensive Medication and the Risk of Breast Cancer in a Case-Control Study in a Spanish Population: The MCC-Spain Study.**

PLoS One. 2016;11: F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0159672]

**21.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-TNF- $\alpha$  therapy reduces retinoid-binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study.**

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:92-95. F.I.:3,029. [doi:10.1111/jdv.13005]

**22.** Ríos A, López-Navas AI, López-López AI, Gómez FJ, Iriarte J, Herruzo R, Blanco G, Llorca FJ, Asunsolo A, Sánchez-Gallegos P, Gutiérrez PR, Fernández A, de Jesús MT, Martínez-Alarcón L, Lana A, Fuentes L, Hernández JR, Virseda J, Yelamos J, Bondía JA, Hernández AM, Ayala MA, Ramírez P, Parrilla P.

**Acceptance of living liver donation among medical students: A multicenter stratified study from Spain.**

World J Gastroenterol. 2016;22:5800-5813. F.I.:2,787. [doi:10.3748/wjg.v22.i25.5800]

**23.** Lope V, García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Altzibar JM, Gracia-Lavedan E, Ederra M, Molina de la Torre AJ, Llorca FJ, Tardón A, Moreno V, Bayo J, Salas-Trejo D, Marcos-Gragera R, Pumarega J, Dierssen-Sotos T, Lera JP, de Miguel Medina MA, Tusquets I, Amiano P, Boldo E, Kogevinas M, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Pollán M.

**Perinatal and childhood factors and risk of breast cancer subtypes in adulthood.**

Cancer Epidemiol. 2016;40:22-30. F.I.:2,644. [doi:10.1016/j.canep.2015.11.004]

**24.** Lope V, García-Esquinas E, Ruiz-Dominguez JM, Llorca J, Jiménez-Moleón JJ, Ruiz-Cerdá JL, Alguacil J, Tardón A, Dierssen-Sotos T, Tabernero Á, Mengual L, Kogevinas M, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Pollán M, Pérez-Gómez B.

**Perinatal and childhood factors and risk of prostate cancer in adulthood: MCC-Spain case-control study.**

Cancer Epidemiol. 2016;43:49-55. F.I.:2,644. [doi:10.1016/j.canep.2016.06.012]

**25.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentesvilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, González-Gay M.

**Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:885-892. F.I.:2,495.

**26.** Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Corrales A, Blanco R, Martín J, Llorca J, González-Gay MA.

**Decreased expression of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with rheumatoid arthritis.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:106-110. F.I.:2,495.

**27.** López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Sevilla Pérez B, Castañeda S, Llorca J, Ortego-Centeno N, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Miranda-Fillooy JA, Navas Parejo A, Argila D, Sánchez-Pérez J, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madrigal JM, Galíndez-Aguirreigoika E, Martín J, Blanco R, González-Gay MA.

**Interleukin 1 beta (IL1 $\beta$ ) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:84-88. F.I.:2,495.

**28.** Ferraz-Amaro I, López-Mejías R, Ubilla B, Genre F, Tejera-Segura B, de Vera-González AM, González-Rivero AF, Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, González-Gay MA.

**Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in rheumatoid arthritis.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:1013-1019. F.I.:2,495.

**29.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentesvilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, González-Gay MA.

**Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:159-160. F.I.:2,495.

**30.** Ríos A, López-Navas A, López-López A, Gómez FJ, Iriarte J, Herruzo R, Blanco G, Llorca FJ, Asunsolo A, Sánchez P, Gutiérrez PR, Fernández A, de Jesús MT, Martínez-Alarcón L, Del Olivo M, Fuentes L, Hernández JR, Virseda J, Yelamos J, Bondía JA, Hernández A, Ayala MA, Ramírez P, Parrilla P.

**Medical students faced with related and unrelated living kidney donation: a stratified and multicentre study in Spain.** WORLD J UROL. 2016;34:1673-1684. F.I.:2,397. [doi:10.1007/s00345-016-1797-3]

**31.** Garrastazu R, García-Rivero JL, Ruiz M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, León C, Llorca J, Santibañez M. **Prevalence of Influenza Vaccination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Impact on the Risk of Severe Exacerbations.**

Arch Bronconeumol. 2016;52:88-95. F.I.:1,771. [doi:10.1016/j.arbres.2015.09.001]

**32.** Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study.**

J Dermatol. 2016;43:1267-1272. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13398]

**33.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Asymmetric dimethylarginine but not osteoprotegerin correlates with disease severity in patients with moderate-to-severe psoriasis undergoing anti-tumor necrosis factor-a therapy.**

J Dermatol. 2016;43:389-394. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13094]

## Revisiones

**1.** López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Rodríguez L, Blanco R, Llorca J, Martín J, González-Gay MA.

**Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers.**

Autoimmun Rev. 2016;15:1013-1030. F.I.:8,490. [doi:10.1016/j.autrev.2016.07.026]

## Editoriales

**1.** Gonzalez-Gay MA, Castañeda S, Llorca J.

**Giant Cell Arteritis: Visual Loss Is Our Major Concern.**

J Rheumatol. 2016;43:1458-1461. F.I.:3,236. [doi:10.3899/jrheum.160466]

## Tesis doctorales

**1.** Javier Rueda Gotor. **Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con espondiloartritis predominantemente axial.**

Director/es: Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Javier Llorca Díaz. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**2.** Montserrat Robustillo Villarino. **Valoración del riesgo cardiovascular mediante técnicas no invasivas en pacientes con artritis reumatoide.**

Director/es: Javier Llorca Díaz, Miguel Ángel González-Gay Mantecón. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**3.** Yhivian Peñasco Martín. **Factores pronósticos del traumatismo torácico grave en población mayor de 65 años, 1991 - 2012.**

Director/es: Alejandro González Castro, Javier Llorca Díaz. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**4.** Sara Rodríguez Prado. **Afectación ocular en la enfermedad de rendu-osler-weber: características y asociaciones.**

Director/a: Inés Gómez Acebo. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**5.** Ana Esteban Herrera. **Efectividad en el manejo del cese tabáquico. Estudio de cohortes en un contexto de atención primaria.**

Director/es: Javier Ayesta Ayesta, Javier Llorca Díaz. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**6.** Jose Alberto Sanchez Ortega. **Prevalencia de consumo de tabaco, alcohol y drogas entre los estudiantes universitarios de Cantabria.**

Director/es: Javier Llorca Díaz, M<sup>a</sup> Concepcion Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** Javier Llorca Díaz. **Integración de big data genéticos y datos clínicos: supervivencia con cáncer de mama en el estudio MCC-Spain.**

PI15/00069. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Microscopía Avanzada y Plegamiento de Proteínas y Citoesqueleto

Responsable

**Juan Carlos  
Zabala Otaño**

Departamento de  
Biología Molecular

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



[zabalajc@unican.es](mailto:zabalajc@unican.es)

**Investigadores**

Jorge Alfonso Díaz Gómez



## Líneas de investigación

### 1. Estudio de los cofactores de plegamiento de las tubulinas (TBCs).

Proteostasis de la tubulina. Desarrollo de técnicas bioquímicas y biofísicas para estudio de interacciones de estas proteínas con otras, identificar sus "partners" en la célula y diseccionar todas y cada una de sus funciones utilizando, entre otras, técnicas de microscopía electrónica y confocal.

### 2. Estudio del plegamiento de proteínas en organismos que

viven entre -1 y -2 °C (peces antárticos).

### 3. Estudio del plegamiento de proteínas en organismos que viven entre -1 y -2 °C (peces antárticos).

La investigación de nuestro grupo, desde su creación, se ha articulado en torno al estudio del Citoesqueleto de Microtúbulos y concretamente en la caracterización de cualquier actividad de una familia de proteínas íntimamente ligadas a las tubulinas como son los cofactores del plegamiento (TBCs) además de otras chaperonas implicadas en su plegamiento como la chaperonina citosólica CCT. Nuestros estudios se han centrado también en el papel de estas proteínas en diferentes enfermedades pero principalmente

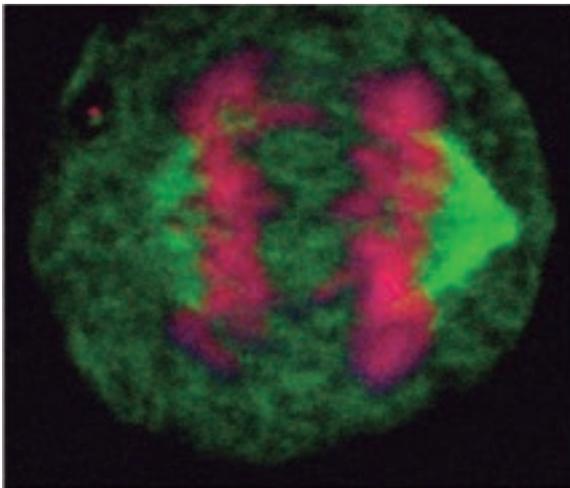
estamos intentando caracterizar el mecanismo molecular conducente al síndrome de Kenny-Caffey en el que el cofactor TBCB tiene una delección de cuatro aminoácidos. El abordaje utilizado es multidisciplinar.

#### PUBLICACIONES:

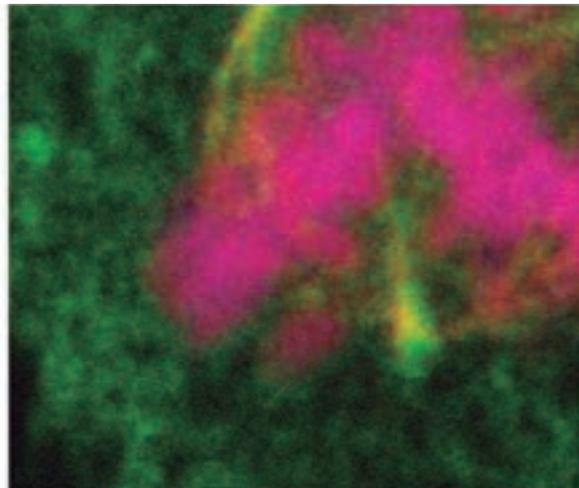
**FACTOR IMPACTO | 4,348.**

#### Artículos originales

1. Avila J, Jiménez JS, Sayas CL, Bolós M, Zabala JC, Rivas G, Hernández F. [Tau Structures](#). FRONT AGING NEUROSCI 2016. 8: 262-0.FI: 4,348.

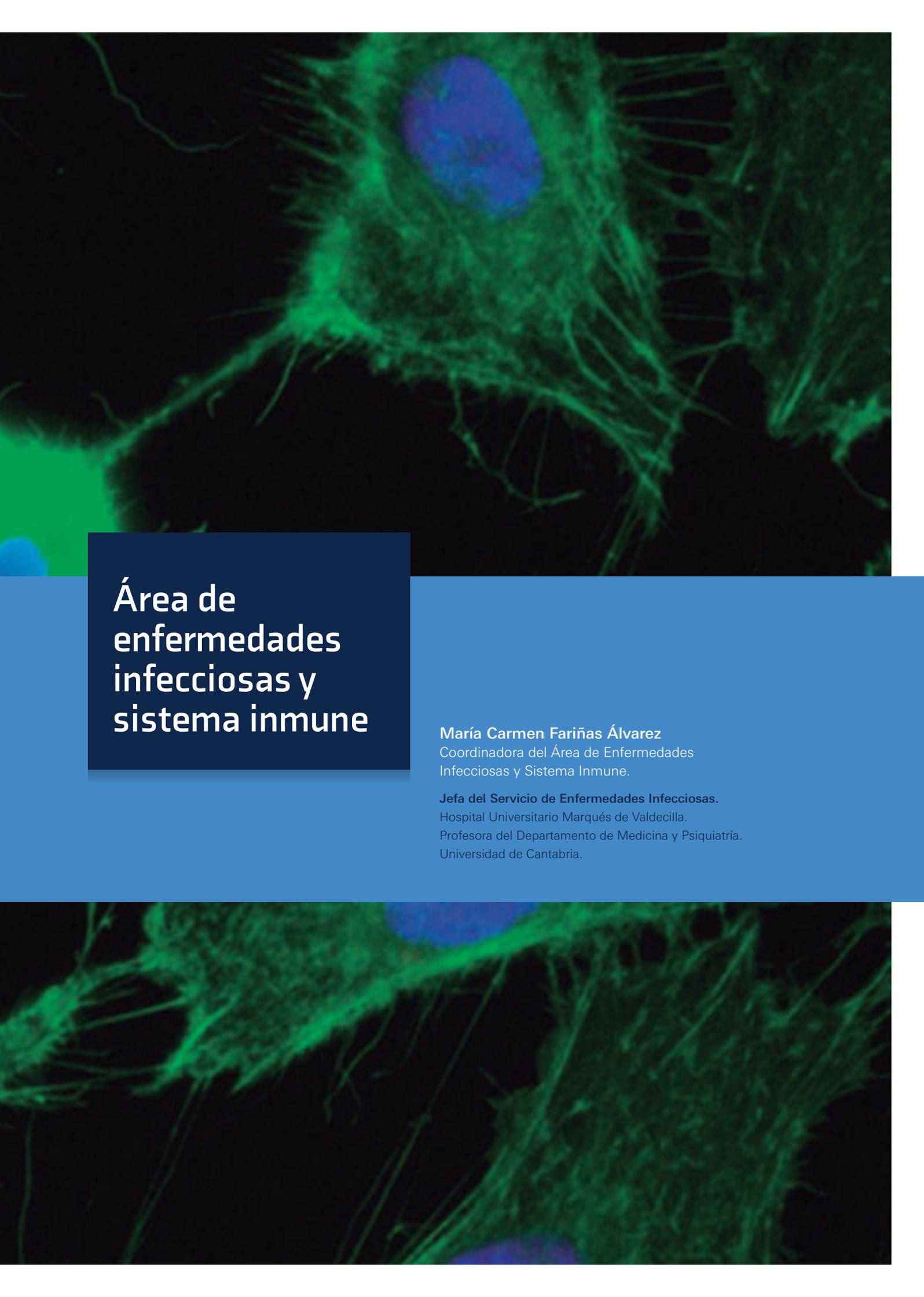


Anafase en célula humana. DNA en violeta, microtúbulos en amarillo y TBCB en verde.



Metafase aberrante en célula humana de 3 polos. DNA en violeta, microtúbulos en amarillo y TBCB en verde.





## Área de enfermedades infecciosas y sistema inmune

**María Carmen Fariñas Álvarez**  
Coordinadora del Área de Enfermedades  
Infecciosas y Sistema Inmune.

**Jefa del Servicio de Enfermedades Infecciosas.**  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Profesora del Departamento de Medicina y Psiquiatría.  
Universidad de Cantabria.

## Epidemiología Genética y Arterioesclerosis en Enfermedades Inflamatorias Sistémicas

Responsable

**Miguel Ángel  
González-Gay  
Mantecón**

Servicio de Reumatología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla



[migugonzalez@humv.es](mailto:migugonzalez@humv.es)



**Grupo Consolidado**



Victor Manuel Mora Cuesta  
Natalia Palmou Fontana  
M<sup>a</sup> Enriqueta Peiró Callizo  
José Luis Peña Sagredo  
Genma Pérez Paredes  
Trinitario Pina Murcia  
Federico Rehbergeer Bescos  
Sara Remuzgo Martínez  
Leyre Riancho Zarrabeitia  
Javier Rueda Gotor  
Begoña Ubilla García  
Nuria Vegas Revenga  
Iosune Vilanova Vadaniz

### Investigadores

Ricardo Blanco Alonso  
Raquel López Mejías

### Colaboradores

Pilar Alonso Lecue  
Susana Armesto Alonso  
Luis Miguel Blasco Mata  
Vanesa Calvo Del Río  
Benigno Casanueva Fernandez  
Beatriz Castro Gutiérrez  
José Manuel Cifrián Martínez  
Germana Consuegra Romero  
Alfonso Fernando Corrales Martínez

Lucia Cristina Dominguez Casas  
Marta Drake Monfort  
Carlos Fernández Díaz  
Sonia María Fernández Rozas  
José Héctor Fernández Llaca  
Virginia Franco Gutierrez  
Lorien Garcia Cuello  
Fernanda Genre  
Marcos Antonio González López  
David Iturbe Fernandez  
Marina Lacalle Calderon  
Javier Loricera García  
Maria Marcellán Fernández  
Cristina Martínez Dubois  
María Cristina Mata Arnaiz

### Enfermeras

Patricia Fuentevilla Rodríguez  
Virginia Portilla González

### Técnicos

Javier García Fernández  
Jesús González Vela  
Verónica Mijares Díaz  
Enar Pons Sierra

## Líneas de investigación

### 1. Epidemiología de las enfermedades autoinmunes

(fundamentalmente artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes, esclerodermia, espondiloartropatías (EspA), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, síndrome antisintetasa, enfermedad pulmonar intersticial, púrpura de Shöenlein-Henoch (PSH), aortitis, fibromialgia e hidradenitis supurativa). Se analiza incidencia, espectro clínico y curso evolutivo de estas enfermedades. En muchos casos, estos datos se desconocen en población española, lo cual pone a nuestro centro como referencia para el conocimiento de estas enfermedades en población del sur de Europa.

### 2. Riesgo Cardiovascular (CV) y enfermedad vascular en las enfermedades autoinmunes

(fundamentalmente AR, EspA, LES, psoriasis e hidradenitis supurativa). Papel de la inflamación y la genética en su desarrollo y presentación clínica. Analizamos los marcadores (analíticos, clínicos y de imagen) asociados a inflamación que pueden estar implicados en el desarrollo de eventos CVs y mortalidad precoz en pacientes con enfermedades inflamatorias reumatológicas crónicas.

### 3. Estudio genético, sérico y perfiles de expresión génica de las enfermedades autoinmunes y sus comorbilidades asociadas

(fundamentalmente AR, arteritis de células gigantes, esclerodermia, EspA, LES, psoriasis, síndrome antisintetasa, enfermedad pulmonar intersticial, aortitis y PSH). Estudio del patrón de predisposición genética de susceptibilidad así como análisis de biomarcadores séricos y perfiles de expresión génica en enfermedades autoinmunes

inflamatorias reumatológicas y sus comorbilidades asociadas.

### 4. Estrategia terapéutica con agentes biológicos en pacientes con enfermedades autoinmunes

(fundamentalmente AR, EspA y psoriasis). Efecto sobre parámetros clínicos de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad CV. Basados estrictamente en indicación clínica por falta de respuesta a terapia convencional estándar, en aquellos pacientes que por la severidad de la enfermedad requieren tratamientos biológicos analizamos el impacto de estas terapias en la progresión de la enfermedad aterosclerótica, analizando de forma específica marcadores séricos y parámetros clínicos asociados a un mayor riesgo de mortalidad CV y la implicación de estos fármacos en su patogénesis como terapias potencialmente "protectoras" contra el desarrollo de progresión de la enfermedad CV.

## PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 251,768

## Artículos originales

1. Navas Tejedor, P., Tenorio Castano, J., Quezada Loaiza, C. A., Moran Fernandez, L. L., Palomino Doza, J., Rodriguez Reguero, J. J., Cifrian Martinez, J., Ruiz Iturriaga, L. A., Martinez Menana, A., Arias, P., Gordo, G., Lapunzina Abadia, P., Escribano Subias, P.  
**The finding of a founder mutation c.3344C > T(p.Pro1115Leu) in EIF2KA4 gene in iberian romani patients with pulmonary veno-occlusive disease: a family matter.** Eur Heart J. 2016;37:1187-1187. F.I.:15,064.

2. Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA.  
**Additional proposals to reduce comorbidity in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: comment on 'Points to consider for reporting, screening for and**

**preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative' by Baillet et al.**

Ann Rheum Dis. 2016;75:55-55. F.I.:12,384. [doi:10.1136/annrheumdis-2016-209836]

3. González-Gay MA, Llorca J.  
**Clinical guidelines: Best practices and uncertainties in the management of PMR.**

Nat Rev Rheumatol. 2016;12:3-4. F.I.:10,531. [doi:10.1038/nrrheum.2015.142]

4. Alonso A, Julià A, Vínaxa M, Domènech E, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, Gisbert JP, Nos P, Casbas AG, Puig L, González-Álvaro I, Pinto-Tasende JA, Blanco R, Rodríguez MA, Beltran A, Correig X, Marsal S, IMID Consortium.  
**Urine metabolome profiling of immune-mediated inflammatory diseases.**

BMC MED. 2016;14:133-133. F.I.:8,005. [doi:10.1186/s12916-016-0681-8]

5. González-Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González-Gay MA, Castillo J, Montes S, Martínez-Nieto R, Fernandez J, Rojo A, Gutiérrez S, Pons E, Oterino A.

**Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator.**

Cephalalgia. 2016;36:552-560. F.I.:6,052. [doi:10.1177/0333102415607857]

6. López-Isac E, Martín JE, Assassi S, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Freire M, Beltrán E, Narváez J, Alegre-Sancho JJ, Spanish Scleroderma Group, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Ortiz AM, González-Gay MA, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Witte T, Hunzelmann N, Distler JH, Riekemasten G, van der Helm-van Mil AH, de Vries-Bouwstra J, Magro-Checa C, Voskuyl AE, ...., Martín J.  
**Brief Report: IRF4 Newly Identified as a Common Susceptibility Locus for Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis in a Cross-Disease Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies.** Arthritis Rheumatol. 2016;68:2338-2344. F.I.:6,009. [doi:10.1002/art.39730]

7. Rodríguez-Carrio J, López-Mejías R, Alperi-López M, López P, Ballina-García FJ, González-Gay MÁ, Suárez A.  
**Paraoxonase 1 Activity Is Modulated by the rs662 Polymorphism and IgG Anti-High-Density Lipoprotein Antibodies in Patients With Rheumatoid Arthritis: Potential**

**Implications for Cardiovascular Disease.**

Arthritis Rheumatol. 2016;68:1367-1376.F.I.:6,009. [doi:10.1002/art.39609]

8. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, Portilla V, Fuentevilla P, Corrales A, González-Vela MC, González-Gay MA, Blanco R. **Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS).** J Am Acad Dermatol. 2016;75:329-335. F.I.:5,621. [doi:10.1016/j.jaad.2016.03.025]

9. Jimenez-Alonso, M., Martinez-Rodriguez, I., Lavado-Perez, C., Lopez-Defillo, J., Quirce, R., Jimenez-Bonilla, J., De Arcocha-Torres, M., Meza-Escobar, D., Loricera, J., Gonzalez-Gay, M., Banzo, I. **Semiquantitative analysis of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of large vessel vasculitis.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:62-62.F.I.:5,537.

10. Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Corrales A, Blanco R, Martín J, Llorca J, González-Gay MA. **Expression of osteoprotegerin and its ligands, RANKL and TRAIL, in rheumatoid arthritis.** Sci Rep. 2016;6:29713-29713. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep29713]

11. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, González-Juanatey C, Robustillo-Villarino M, Llorca J, Corrales A, Vicente E, Miranda-Filloy JA, Magro C, Tejera-Segura B, Ramírez Huaranga MA, Pina T, Blanco R, Alegre-Sancho JJ, Raya E, Mijares V, Ubilla B, Mínguez Sánchez MD, Gómez-Vaquero C, Balsa A, Pascual-Salcedo D, López-Longo FJ, Carreira P, González-Álvaro I, Rodríguez-Rodríguez L, Fernández-Gutiérrez B, Ferraz-Amaro I, Castañeda S, ..., González-Gay MA. **Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.** Sci Rep. 2016;6:31979-31979. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep31979]

12. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Pirozzi C, Pino J, Gómez R, Lago F, González-Gay MÁ, Gualillo O. **The novel adipokine progranulin counteracts IL-1 and TLR4-driven inflammatory response in human and murine chondrocytes via TNFR1.** Sci Rep. 2016;6:20356-20356. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep20356]

13. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López-Mejías R, López P, Ballina-García FJ, Abal F, González-Gay MÁ, Suarez A. **Antibodies to paraoxonase 1 are associated with oxidant status and endothelial activation in rheumatoid arthritis.** Clin Sci (Lond). 2016;130:1889-1899. F.I.:5,016. [doi:10.1042/CS20160374]

14. Lafita-Navarro MC, Blanco R, Mata-Garrido J, Liaño-Pons J, Tapia O, García-Gutiérrez L, García-Alegría E, Berciano MT, Lafarga M, León J. **MXD1 localizes in the nucleolus, binds UBF and impairs rRNA synthesis.** Oncotarget. 2016;7:69536-69548. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.11766]

15. Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa I, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, Ibáñez Ruan J, Olivé A, Rodríguez-Gómez M, Fernández Nebro A, Andrés M, Erausquin C, Tomero E, Horcada Rubio L, Uriarte Isacelaya E, Freire M, Montilla C, Sánchez-Atrio AI, Santos-Soler G, Zea A, Díez E, Narváez J, Blanco-Alonso R, Silva-Fernández L, Ruiz-Lucea ME, Fernández-Castro M, Hernández-Berrián JÁ, Gantes-Mora M, ..., López-Longo FJ. **Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry.** Rheumatology (Oxford). 2016;55:1243-1250. F.I.:4,524. [doi:10.1093/rheumatology/kew049]

16. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, Geier J, Kwok K, Riese R. **Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor.** Semin Arthritis Rheum. 2016;46:261-271. F.I.:3,946. [doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.014]

17. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernández FF, Atanes A, Loricera J, González-Vela MC, Palmou N, Hernández JL, González-Gay MA. **Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients.** Semin Arthritis Rheum. 2016;46:95-101. F.I.:3,946. [doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.002]

18. López-Mejías R, Genre F,

Remuzgo-Martínez S, Robledo G, Llorca J, Corrales A, González-Juanatey C, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Blanco R, Castañeda S, Martín J, González-Gay MA.

**Vitamin D receptor GATG haplotype association with atherosclerotic disease in patients with rheumatoid arthritis.** Atherosclerosis. 2016;245:139-142. F.I.:3,942. [doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.011]

19. Dessein PH, Corrales A, Lopez-Mejias R, Solomon A, Woodiwiss AJ, Llorca J, Norton GR, Genre F, Blanco R, Pina T, Gonzalez-Juanatey C, Tsang L, Gonzalez-Gay MA.

**The Framingham Score and the Systematic Coronary Risk Evaluation at Low Cutoff Values Are Useful Surrogate Markers of High-risk Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis.** J Rheumatol. 2016;43:486-494. F.I.:3,236. [doi:10.3899/jrheum.150510]

20. González-Gay MA, Llorca J, González-Juanatey C, Martín-Martínez MA, Castañeda S. **Why is Rheumatoid Arthritis Mortality Still High Despite the Advent of New Therapies? Comment on the Article by Widdifield et al.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68:726-727. F.I.:3,229. [doi:10.1002/acr.22731]

21. Alvarez P, Genre F, Iglesias M, Augustin JJ, Tamayo E, Escolà-Gil JC, Lavín B, Blanco-Vaca F, Merino R, Merino J. **Modulation of autoimmune arthritis severity in mice by apolipoprotein E (ApoE) and cholesterol.** CLIN EXP IMMUNOL. 2016;186:292-303. F.I.:3,148. [doi:10.1111/cei.12857]

22. Ortiz-Fernández L, Carmona FD, Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Conde-Jaldón M, Ortego-Centeno N, Castillo MJ, Espinosa G, Graña-Gil G, Sánchez-Bursón J, Juliá MR, Solans R, Blanco R, Barnosi-Marín AC, Gómez de la Torre R, Fanlo P, Rodríguez-Carballeira M, Rodríguez-Rodríguez L, Camps T, Castañeda S, Alegre-Sancho JJ, Martín J, González-Escribano MF. **Genetic Analysis with the ImmunoChip Platform in Behçet Disease. Identification of Residues Associated in the HLA Class I Region and New Susceptibility Loci.** PLoS One. 2016;11: F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0161305]

23. Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. **Anti-TNF-a therapy reduces retinol-**

**binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study.**

J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30:92-95. F.I.:3,029. [doi:10.1111/jdv.13005]

**24.** Díaz-Angulo S, López-Hoyos M, Muñoz Cacho P, Fernández M, López-Escobar M, Rodríguez F, González-López MA.

**Prevalence of thyroid autoimmunity in spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects.**

J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30:692-693. F.I.:3,029. [doi:10.1111/jdv.12979]

**25.** Carbone, J., Cifrian, J., Lopez-Hoyos, M., Bravo, C., Lopez, S., Ussetti, P., Laporta, R., De Pablos, A., Pleguezuelo, D., Sole, A., Jaramillo, M., Navarro, J., Rodriguez-Molina, J., Sarmiento, E.

**Pre-transplant humoral immunity risk factors of infection in lung transplantation: results of a multicenter study.**

Transpl Int. 2016;29:5-5. F.I.:2,835.

**26.** Abella V, Pérez T, Scotecce M, Conde J, Pirozzi C, Pino J, Lago F, González-Gay MÁ, Mera A, Gómez R, Gualillo O.

**Pollutants make rheumatic diseases worse: Facts on polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure and rheumatic diseases.**

Life Sci. 2016;157:140-144. F.I.:2,685. [doi:10.1016/j.lfs.2016.06.010]

**27.** Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, Lapunzina P, Riancho JA.

**Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults.**

Eur J Intern Med. 2016;29:40-45. F.I.:2,591. [doi:10.1016/j.ejim.2015.12.019]

**28.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, González-Gay M.

**Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:885-892. F.I.:2,495.

**29.** Kremer JM, Blanco R, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela CM, Rowell L, Fleischmann RM.

**Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:625-633. F.I.:2,495.

**30.** Remuzgo-Martínez S, Genre F, López-Mejías R, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Corrales A, Blanco R, Martín J, Llorca J, González-Gay MÁ.

**Decreased expression of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:106-110. F.I.:2,495.

**31.** Demetrio-Pablo, R., Munoz, P., Calvo-Río, V., Riancho-Zarrabeitia, L., Lopez-Hoyos, M., Martinez-Taboada, V.

**Evaluation of thrombotic risk in patients with positive antiphospholipid antibodies without clinical criteria for the disease.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:97-97. F.I.:2,495.

**32.** Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Val-Bernal JF, Hermana S, Onaindia-Pérez A, González-Gay MA.

**Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:93-97. F.I.:2,495.

**33.** López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Sevilla Pérez B, Castañeda S, Llorca J, Ortego-Centeno N, Ubilla B, Mijares V, Pina T, Calvo-Río V, Miranda-Fillooy JA, Navas Parejo A, Argila D, Sánchez-Pérez J, Rubio E, Luque ML, Blanco-Madriral JM, Galíndez-Aguirregoikoa E, Martín J, Blanco R, González-Gay MA.

**Interleukin 1 beta (IL1β) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:84-88. F.I.:2,495.

**34.** Márquez A, Fernández-Aranguren T, Witte T, González-Gay MA, Martín J, Spanish GCA Group, Spanish Scleroderma Group.

**LILRA3 deficiency is not involved in the giant cell arteritis and systemic sclerosis predisposition.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34 Suppl 100:208-209. F.I.:2,495.

**35.** Rua-Figueroa, I., Castro, M., Fernandez, Pego-Reigosa, J. M., Sanchez-Piedra, C., Lopez-Longo, J., Taboada, V. Martinez, Calvo-Alen, J., Olive, A., Galindo, M., Blanco, R., Alonso, F., Erasquin, C., Andreu, J. L.

**Prevalence of comorbidities in patients with primary sjogren's syndrome and systemic lupus**

**erythematosus: a comparative, register-based study with emphasis in cardiovascular disease.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:98-99. F.I.:2,495.

**36.** Ferraz-Amaro I, López-Mejías R, Ubilla B, Genre F, Tejera-Segura B, de Vera-González AM, González-Rivero AF, Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, González-Gay MA.

**Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:1013-1019. F.I.:2,495.

**37.** Ortiz-Fernandez, L., Montes-Cano, M. -A., Garcia-Lozano, J. -R., Conde-Jaldon, M., Ortego-Centeno, N., Gonzalez-Leon, R., Espinosa, G., Grana-Gil, G., Sanchez-Burson, J., Julia, M. R., Solans, R., Blanco, R., Bamosi-Marin, A. -C., Fanlo, P., Carballeira, M. Rodriguez, Camps, T., Castaneda, S., Martin, J., Gonzalez-Escribano, M. F.

**PTPN22 is not associated with Behçet's disease. Study spanning the complete gene region in the Spanish population and meta-analysis of the functional variant R620W.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:41-45. F.I.:2,495.

**38.** Zarrabeitia, L. Riancho, Corrales, A., Vegas-Revenaga, N., Dominguez-Casas, L., Portilla, V., Blanco, R., Gonzalez-Gay, M. A.

**Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus exhibit similar degree of severity of subclinical atherosclerosis. Results from a cross-sectional study in a population of northwestern Spain.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:97-98. F.I.:2,495.

**39.** Demetrio Pablo, R., Munoz, P., Riancho-Zarrabeitia, L., Calvo-Río, V., Lopez-Hoyos, M., Martinez-Taboada, V.

**Risk factors for pregnancy morbidity in patients with antiphospholipid antibodies without a defined clinical antiphospholipid syndrome.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:49-49. F.I.:2,495.

**40.** Riancho Zarrabeitia, L., Daroca, G., Lopez-Hoyos, M., Munoz, P., Haya, A., Gonzalez, M., Del Barrio, R., Martinez-Taboada, V.

**Serological evolution in fertile women with positive antiphospholipid antibodies.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:44-44. F.I.:2,495.

**41.** Tejera-Segura B, de Vera-González AM, López-Mejías R, González-Gay MA, Ferraz-Amaro I.

**Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid**

**atherosclerosis in rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:230-235. F.I.:2,495.

**42.** Rueda-Gotor J, Llorca J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Expósito R, Mata C, Pina T, González-Juanatey C, González-Gay MA.

**Subclinical atherosclerosis is not increased in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:159-160. F.I.:2,495.

**43.** Raymond AR, Brooksbank RL, Millen AM, Norton GR, Solomon A, Woodiwiss AJ, Tsang L, Dessein PH, Gonzalez-Gay MA.

**Telomere length, endothelial activation and carotid atherosclerosis in black and white African patients with rheumatoid arthritis.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:864-871. F.I.:2,495.

**44.** Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, Cordero-Coma M, García-Aparicio AM, Valls Pascual E, Martínez-Costa L, Hernández MV, Hernandez Garfella M, González-Vela MC, Pina T, Palmou-Fontana N, Loricera J, Hernández JL, González-Gay MA.

**The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:34-40. F.I.:2,495.

**45.** Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, Alegre C, Moreno-Muelas J, Hernández JL, Pina T, González-Gay MA.

**The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:55-58. F.I.:2,495.

**46.** Casanueva B, Belenguer R, Moreno-Muelas JV, Urriaga J, Urriaga B, Hernández JL, Pina T, González-Gay MA.

**Validation of the Spanish version of the fibromyalgia rapid screening tool to detect fibromyalgia in primary care health centres.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:125-128. F.I.:2,495.

**46.** Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, Blanco A, de Dios-Jiménez de Aberásturi JR, Adán A.

**Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- $\alpha$  in the Armamentarium**

**against Ocular Inflammation.**

OCUL IMMUNOL INFLAMM. 2016;24:167-172. F.I.:2,481. [doi:10.3109/09273948.2014.967779]

**47.** Fonollosa A, Martínez-Indart L, Artaraz J, Martínez-Berriotxo A, Agirrebengoa K, García M, Lopez-Soria L, Sorribas M, Diaz-Valle D, Blanco R, Rueda-Gotor J, Adan A, Llorenç V, Cordero-Coma M, Distefano L, Segura A, Blanco A.

**Clinical Manifestations and Outcomes of Syphilis-associated Uveitis in Northern Spain.** OCUL IMMUNOL INFLAMM. 2016;24:147-152. F.I.:2,481. [doi:10.3109/09273948.2014.943349]

**48.** Lázaro-Díez M, Navascués-Lejarza T, Remuzgo-Martínez S, Navas J, Icardo JM, Acosta F, Martínez-Martínez L, Ramos-Vivas J.

**Acinetobacter baumannii and A. pittii clinical isolates lack adherence and cytotoxicity to lung epithelial cells in vitro.** Microbes Infect. 2016;18:559-564. F.I.:2,291. [doi:10.1016/j.micinf.2016.05.002]

**49.** Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, González-Lamuño D, González-López MA, Armesto S, Blanco R, González-Gay MA.

**Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center.** Medicine (Baltimore). 2016;95: F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004217]

**50.** Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study.** J Dermatol. 2016;43:1267-1272. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13398]

**51.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Asymmetric dimethylarginine but not osteoprotegerin correlates with disease severity in patients with moderate-to-severe psoriasis undergoing anti-tumor necrosis**

**factor- $\alpha$  therapy.**

J Dermatol. 2016;43:389-394. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13094]

**52.** González-López MA, Blanco R, Mata C, López-Escobar M, Lacalle M, Consuegra G, González-Vela MC, González-Gay MA.

**Coexistence of Hidradenitis Suppurativa with Autoimmune Thyroiditis: Report of Three Cases.** Dermatology. 2016;232:162-164. F.I.:1,449. [doi:10.1159/000439562]

**53.** Castañeda S, Vicente EF, González-Gay MA.

**Enfermedad de Still del adulto.** Med Clin (Barc). 2016;147:217-222. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.03.034]

**54.** Gonzalez-Gay, Miguel A., Castaneda, Santos.

**Managing of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica.** Exp. Opin. Orphan Drugs. 2016;4:1133-1144. F.I.:0,464. [doi:10.1080/21678707.2016.1244480]

Revisiones

**1.** López-Mejías R, Castañeda S, González-Juanatey C, Corrales A, Ferraz-Amaro I, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Rodríguez L, Blanco R, Llorca J, Martín J, González-Gay MA.

**Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers.** Autoimmun Rev. 2016;15:1013-1030. F.I.:8,490. [doi:10.1016/j.autrev.2016.07.026]

**2.** Mavrogeni, Sophie I., Kitas, George D., Dimitroulas, Theodoros, Sfrikakis, Petros P., Seo, Philip, Gabriel, Sherine, Patel, Amit R., Gargani, Luna, Bombardieri, Stefano, Matucci-Cerinic, Marco, Lombardi, Massimo, Pepe, Alessia, Aletras, Anthony H., Kolovou, Genovefa, Miszalski, Tomasz, van Riel, Piet, Semb, AnneGrete, Angel Gonzalez-Gay, Miguel, Dessein, Patrick, Karpouzias, George, Puntmann, Valentina, Nagel, Eike, Bratis, Konstantinos, Karabela, Georgia, Stavropoulos, Efthymios, Katsifis, Gikas, Koutsogeorgopoulou, Loukia, van Rossum, Albert, Rademakers, Frank, ..., Lima, Joao A. C.

**Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: Current status and recommendations for use.** Int J Cardiol. 2016;217:135-148. F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.

ijcard.2016.04.158]

3. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, Zuckerman A, Riese R.

**Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist.**

Semin Arthritis Rheum. 2016;46:71-80. F.I.:3,946. [doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.004]

4. Castañeda S, Blanco R, González-Gay MA. Adult-onset Still's disease: **Advances in the treatment.**

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30:222-238. F.I.:3,267. [doi:10.1016/j.berh.2016.08.003]

5. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA.

**Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases.**

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30:851-869. F.I.:3,267. [doi:10.1016/j.berh.2016.10.006]

6. López-Delgado L, Riancho-Zarrabeitia L, Riancho JA.

**Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis.**

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12:389-398. F.I.:2,598. [doi:10.1517/17425255.2016.1154533]

7. Carmona FD, Martín J, González-Gay MA.

**New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis and hopes for the clinic.**

Expert Rev Clin Immunol. 2016;12:57-66. F.I.:2,596. [doi:10.1586/1744666X.2016.1089173]

8. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humberia A, Ortego N, Bravo B, Freire M, Melchor S, Mínguez M, Salvatierra J, González-Vela C, Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Pina T, González-Gay MA.

**Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:44-53. F.I.:2,495.

9. Martín-Mola E, Balsa A, García-Vicuna R, Gómez-Reino J, González-Gay MA, Sanmartín R, Loza E.

**Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review.**

Rheumatol Int. 2016;36:1043-1063. F.I.:1,702. [doi:10.1007/s00296-016-3506-3]

## Editoriales

1. González-Gay MA, González-Juanatey C.  
**Cardiovascular risk factor assessment: still an unmet need in chronic inflammatory diseases.**  
Heart. 2016;102:1937-1939. F.I.:5,693. [doi:10.1136/heartjnl-2016-310292]

2. Gonzalez-Gay MA, Castañeda S, Llorca J.  
**Giant Cell Arteritis: Visual Loss Is Our Major Concern.**  
J Rheumatol. 2016;43:1458-1461. F.I.:3,236. [doi:10.3899/jrheum.160466]

3. Castañeda S, López-Mejías R, González-Gay MA.  
**Gene polymorphisms and therapy in rheumatoid arthritis.**  
Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12:225-229. F.I.:2,598. [doi:10.1517/17425255.2016.1141405]

## Tesis doctorales

1. Ana Machin Mave.  
**Análisis epidemiológico y evolutivo de los traumatismos oculares abiertos en cantabria.2007-2014.**  
Director/es: Joaquín Cañal Villanueva, Pedro Muñoz Cacho.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

2. Francisco Ortiz Sanjuan.  
**Clasificación de las vasculitis cutáneas. Vasculitis cutáneas por fármacos.**  
Director/es: Ricardo Blanco Alonso, Miguel Ángel González-Gay Mantecón, María Del Carmen González Vela.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

3. Javier Rueda Gotor.  
**Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con espondiloartritis predominantemente axial.**  
Director/es: Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Javier Llorca Díaz.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

4. Jose Maria Castillo Oti.  
**Prevalencia y factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética en cantabria.**  
Director/es: Joaquín Cañal Villanueva, Pedro Muñoz Cacho.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

5. Leyre Riancho Zarrabeitia.  
**Detección de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica subclínica y eventos cardiovasculares en pacientes con lupus eritematoso sistémico.**  
Director/es: Miguel Ángel González-

Gay Mantecón, Ricardo Blanco Alonso.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

6. Montserrat Robustillo Villarino.  
**Valoración del riesgo cardiovascular mediante técnicas no invasivas en pacientes con artritis reumatoide.**  
Director/es: Javier Llorca Díaz, Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

1. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
**Red de Investigación en Inflamación y Enfermedades Reumáticas.**  
RD12/0009/0013.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

2. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
**Contratos Sara Borrell.**  
CD15/00095.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

3. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
**Molecular Reclassification to Find Clinically Useful Biomarkers for Systemic Autoimmune Diseases.**  
EU13/01- PRECISESADS.  
COMISIÓN EUROPEA, INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE.

4. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
**Marcadores genéticos de enfermedad aterosclerótica en la Artritis Reumatoide.**  
PI15/00525.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

5. Miguel Ángel González-Gay Mantecón.  
**Red temática en Inflamación y Enfermedades Reumáticas.**  
RD16/0012/0009.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

6. Raquel López Mejías.  
**Proyecto asociado al Contrato Posdoctoral Miguel Servet Tipo. CV risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: the relevance of genetic marker.**  
CP16/00033.  
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Epidemiología y Mecanismos Patogénicos de Enfermedades Infecciosas

Responsable

**María Del Carmen  
Fariñas Álvarez**

Unidad de Enfermedades  
Infecciosas

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[mirfac@humv.es](mailto:mirfac@humv.es)

### Colaboradores

Carlos Armiñanzas Castillo  
Ana M<sup>a</sup> Arnaiz García  
Francisco Arnaiz de Las Revillas  
Almajano  
M<sup>a</sup> Concepcion Fariñas Álvarez  
Marta Fernández Sampedro  
Claudia González Rico  
Manuel Gutiérrez Cuadra  
Javier Gonzalo Ocejo Viñals  
Borja Suberviola Cañas



**Grupo Clínico**

## Líneas de investigación

### 1. Infecciones en trasplantados de Órganos Sólidos.

Esta línea de investigación iniciada en el año 2012 se está consolidando en nuestro grupo principalmente mediante la obtención de proyectos de Investigación financiación competitiva (FIS - PI13/01191 - PI16/01415 y Mutua Madrileña FMM 14/01. participación en proyectos de Red de Patología de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y Proyectos Europeos (Increment-SOT).

### 2. El estudio de las Infecciones de Prótesis Articulares.

Esta línea se inició en el año 2009 con la ejecución del Proyecto de Investigación: PI 08/0609 donde se introdujo el estudio del papel del sonicado en el diagnóstico de las infecciones de prótesis articulares. Los resultados han tenido como consecuencia positiva la incorporación a la rutina del laboratorio de Microbiología de dicha técnica. A continuación, y gracias al API 11/09 ¿Existen Marcadores Sistémicos más precisos en el diagnóstico de Infección de Prótesis de Rodilla o Cadera (IPRC) previa a la retirada del Implante? , se está llevando a cabo el estudio de Marcadores Sistémicos en el diagnóstico de Infección de Prótesis de Rodilla o Cadera (IPRC) previa a la retirada del Implante como la ILA6,

la Procalcitonina, el VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) o los NETs (Neutrophils extracellular traps).

### 3. Optimización de tratamiento antimicrobiano y su impacto del consumo de antibióticos en el ahorro de costes y en las resistencia bacterianas.

Iniciado en el año 2006 con la concesión de dos proyectos de Investigación (FIS: PI06/90094 y API: 06/01). Este proyecto ha recibido el premio a la excelencia docente ValdecillaACaja Cantabria en el año 2013. Desde entonces la experiencia acumulada en el Hospital Marqués de Valdecilla se está trasladando entonces a otros hospitales mediante la docencia a profesionales especialistas de plantilla de hospitales Nacionales que acuden a Enfermedades Infecciosas.

El uso excesivo e inadecuado de los antimicrobianos constituye en la actualidad un importante problema tanto económico como de salud pública, por la emergencia de microorganismos cada vez más resistentes a los antibióticos disponibles. Este estudio se enmarca en un intento de conseguir estos objetivos mediante las recomendaciones sobre el uso de antimicrobianos de una forma estandarizada por una persona con experiencia en esta área, fruto de una colaboración multidisciplinar.

#### 4. Epidemiología de la Endocarditis Infecciosa.

Con la creación del Grupo de Ayuda al Manejo de la Endocarditis en España (GAMES) en 2007 del que forman parte 35 hospitales, se está logrando un mejor conocimiento de esta enfermedad que está repercutiendo en un mejor abordaje tanto diagnóstico y terapéutico. Nuestro grupo dirige uno de los 7 nodos en que se han dividido los Hospitales participantes y ha contribuido a la formación del Grupo de endocarditis multidisciplinar del HUMV, H. Sierrallana y H. de Laredo en el que participan los Servicios de Cardiología, Cirugía Cardiovascular, Hospitalización Domiciliaria, Medicina Interna y Microbiología.

#### 5. Investigación en el campo de la sepsis.

Estudio de la sepsis de forma global, tanto desde el punto de vista de los factores predisponentes como a la optimización de su tratamiento y la identificación de factores pronósticos. Esta línea de investigación se inició con los proyectos de Investigación con financiación competitiva: PI07/ 0723, PI10/01497 y el API11/35.

#### 6. Tuberculosis (Infección/ Enfermedad) y Alteraciones genéticas.

El estudio de los alelos y haplotipos

del complejo principal de histocompatibilidad entre controles sanos, individuos con tuberculosis latente e individuos con tuberculosis pulmonar activa en la población de Cantabria, es una de las líneas iniciadas en el año 2008 y que posteriormente se consolidó con la obtención de una Beca API API10/10. Actualmente continúa activa. Igualmente, la búsqueda de otros genes de susceptibilidad o resistencia hacia la progresión, desde un estado de latencia de la infección tuberculosa hacia la enfermedad, es otro de los objetivos del grupo.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 98,636

#### Artículos originales

1. Dominguez Rodriguez, F., Ramos, A., Bouza, E., Munoz, P., Valerio, M. C., Farinas, C., De Berrazueta, J. R., Zarauza, J., Pericas Pulido, J. M., Pare, J. C., De Alarcon, A., Sousa, D., Rodriguez Bailon, I., Montejo-Baranda, M., Garcia-Pavia, P. **Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: should antibiotic prophylaxis be reconsidered?** Eur Heart J. 2016;37:1015-1015. F.I.:15,064.
2. Calderon-Gonzalez R, Teran-Navarro H, Marimon JM, González-Rico C, Calvo-Montes J, Frande-Cabanes E, Alkorta-Gurrutxaga M, Fariñas MC, Martínez-Martínez L, Perez-Trallero E, Alvarez-Dominguez C. **Biomarker Tools to Design Clinical Vaccines Determined from a Study of Annual Listeriosis Incidence in Northern Spain.** Front Immunol. 2016;7:541-541. F.I.:5,695. [doi:10.3389/fimmu.2016.00541]
3. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, Pérez-Saez MJ, Montero M, Coussement J, de Abreu Mazzolin M, Cervera C, Santos L, Sabé N, Scemla A, Cordero E, Cruzado-Vega L, Martín-Moreno PL, Len Ó, Rudas E, Ponce de León A, Arriola M, Lauzurica R, David M, González-Rico C, Henríquez-Palop F, Fortún J, Nucci M, Manuel O, Paño-

Pardo JR, ..., Aguado JM. **Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study.** Am J Transplant. 2016;16:3220-3234. F.I.:5,669. [doi:10.1111/ajt.13837]

4. López-Medrano F, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Carver PL, van Delden C, Merino E, Pérez-Saez MJ, Montero M, Coussement J, de Abreu Mazzolin M, Cervera C, Santos L, Sabé N, Scemla A, Cordero E, Cruzado-Vega L, Martín PL, Len Ó, Rudas E, Ponce de León A, Arriola M, Lauzurica R, David M, González-Rico C, Henríquez-Palop F, Fortún J, Nucci M, Manuel O, Paño-Pardo JR, ..., **Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Risk Factors Associated With Early Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: Results From a Multinational Matched Case-Control Study.** Am J Transplant. 2016;16:2148-2157. F.I.:5,669. [doi:10.1111/ajt.13735]

4. Merino I, Shaw E, Horcajada JP, Cercenado E, Mirelis B, Pallarés MA, Gómez J, Xercavins M, Martínez-Martínez L, De Cueto M, Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, ITUBRAS-GEIH-SEIMC Group. **CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing Escherichia coli bacteraemia of urinary origin in Spain.** J Antimicrob Chemother. 2016;71:2125-2130. F.I.:4,919. [doi:10.1093/jac/dkw133]

5. Díez-Villanueva P, Muñoz P, Marín M, Bermejo J, de Alarcón González A, Fariñas MC, Gutiérrez-Cuadra M, Pericás-Pulido JM, Lepe JA, Castelo L, Goenaga MÁ, Ruiz-Morales J, Tarabini P, Martínez-Sellés M, GAMES (Spanish Collaboration on Endocarditis — Grupos de Apoyo al Manejo de la E. **Infective endocarditis: Absence of microbiological diagnosis is an independent predictor of in-hospital mortality.** Int J Cardiol. 2016;220:162-165. F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.129]

6. Parra JA, Cuesta JM, Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Bueno J, Marqués S, Parra-Fariñas C, Botella ML, Bernabéu C, Zarauza J. **Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia.**

Int J Cardiol. 2016;218:240-245. F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.065]

**7.** Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, Fresco G, Fernández-Sampedro M, Dolores Del Toro M, Guío L, Sánchez-Rivas E, Bahamonde A, Riera M, Esteban J, Baraia-Etxaburu JM, Martínez-Alvarez J, Jover-Sáenz A, Dueñas C, Ramos A, Sobrino B, Euba G, Morata L, Pigrau C, Coll P, Mur I, Ariza J,

**REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study o. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study.**

Clin Microbiol Infect. 2016;22:F.I.:4,575. [doi:10.1016/j.cmi.2016.05.004]

**8.** Cuervo G, Gasch O, Shaw E, Camoerz M, Domínguez MÁ, Padilla B, Pintado V, Almirante B, Lepe JA, López-Medrano F, Ruiz de Gopegui E, Martínez JA, Montejo JM, Perez-Nadales E, Arnáiz A, Goenaga MÁ, Benito N, Horcajada JP, Rodríguez-Baño J, Pujol M.

**REIPI/GEIH study group. Clinical characteristics, treatment and outcomes of MRSA bacteraemia in the elderly.**

J Infect. 2016;72:309-316. F.I.:4,382. [doi:10.1016/j.jinf.2015.12.009]

**9.** Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, Cordero L, Vidaur L, Estella Á, Pozo Laderas JC, Socias L, Vergara JC, Zaragoza R, Bonastre J, Guerrero JE, Suberviola B, Cilloniz C, Restrepo MI, Martín-Loeches I,

**SEMICYUC/GETGAG Working Group. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis.**

J Infect. 2016;72:143-151. F.I.:4,382. [doi:10.1016/j.jinf.2015.11.007]

**10.** Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, Pigrau C, Benito N, Falgueras L, Palomino J, Del Toro MD, Jover-Sáenz A, Iribarren JA, Sánchez-Somolinos M, Ramos A, Fernández-Sampedro M, Riera M, Baraia-Etxaburu JM, Ariza J, **Prosthetic Joint Infection Group of the Spanish Network for Research in Infectio. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2016;48:310-

316. F.I.:4,097. [doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.05.021]

**11.** Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P, Montejo M, Len O, Torre-Cisneros J, Carratalá J, Muñoz P, Fariñas C, Moreno A, Fresco G, Goikoetxea J, Gavalda J, Pozo JC, Bodro M, Vena A, Casafont F, Cervera C, Silva JT, Aguado JM, **GESITRA/GEMICOMED (SEIMC), and REIPI (a).. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis.**

Liver Transpl. 2016;22:427-435. F.I.:3,951. [doi:10.1002/lt.24391]

**12.** Martínez-Sellés M, Bouza E, Díez-Villanueva P, Valerio M, Fariñas MC, Muñoz-García AJ, Ruiz-Morales J, Gálvez-Acebal J, Antorrena I, de la Hera Galarza JM, Navas E, Muñoz P. **Incidence and clinical impact of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation.**

EuroIntervention. 2016;11:1180-1187. F.I.:3,863. [doi:10.4244/EIJY15M02\_05]

**13.** Ramos A, García-Montero C, Moreno A, Muñoz P, Ruiz-Morales J, Sánchez-Espín G, Porras C, Sousa D, Castelo L, Del Carmen Fariñas M, Gutiérrez F, Reguera JM, Plata A, Bouza E, Antorrena I, de Alarcón A, Pericás JM, Gurguí M, Rodríguez-Abella H, Ángel Goenaga M, Antonio Oteo J, García-Pavía P.

**Endocarditis in patients with ascending aortic prosthetic graft: a case series from an national multicentre registry.**

Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50:1149-1157. F.I.:2,803. [doi:10.1093/ejcts/ezw190]

**14.** Amado CA, García-Unzueta MT, Fariñas MC, Santos F, Ortiz M, Muñoz-Cacho P, Amado JA.

**Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions.**

BMC Pulm Med. 2016;16:99-99. F.I.:2,329. [doi:10.1186/s12890-016-0259-4]

**15.** Domínguez F, Ramos A, Bouza E, Muñoz P, Valerio MC, Fariñas MC, de Berrazueta JR, Zarauza J, Pericás Pulido JM, Paré JC, de Alarcón A, Sousa D, Rodríguez Bailón I, Montejo-Baranda M, Noureddine M, García Vázquez E, García-Pavía P. **Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A**

**multicenter, prospective, cohort study.**

Medicine (Baltimore). 2016;95:F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004008]

**16.** García-Álvarez L, Sanz MM, Marín M, Fariñas M, Montejo M, Goikoetxea J, Rodríguez García R, de Alarcón A, Almela M, Fernández-Hidalgo N, Alonso Socas MD, Goenaga MÁ, Navas E, Vicioso L, Oteo JA, **Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis. Tropheryma whipplei endocarditis in Spain: Case reports of 17 prospective cases.**

Medicine (Baltimore). 2016;95:F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004058]

**17.** Suberviola B, Márquez-López A, Castellanos-Ortega A, Fernández-Mazarrasa C, Santibáñez M, Martínez LM.

**Microbiological Diagnosis of Sepsis: Polymerase Chain Reaction System Versus Blood Cultures.**

AM J CRIT CARE. 2016;25:68-75. F.I.:2,053. [doi:10.4037/ajcc2016728]

**18.** Amado Diago CA, García-Unzueta MT, Fariñas MD, Amado JA. **Calcitriol-modulated human antibiotics: New pathophysiological aspects of vitamin D.**

Endocrinol Nutr. 2016;63:87-94. F.I.:1,314. [doi:10.1016/j.endonu.2015.09.005]

**19.** Arnáiz-García AM, Arnáiz-García ME, González-Santos JM, Arnáiz J. **Cistitis enfisematosa.** Med Clin (Barc). 2016;147:184-184. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2015.11.033]

**20.** Urbina Soto L, García Ávila S, Córdoba Alonso AI, Roiz Mesones MP, Arnaiz García AM, Valero Díaz de Lamadrid MC.

**Clostridium difficile associated diarrhoea: An increased problem.** Med Clin (Barc). 2016;147:543-546. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.09.026]

**21.** Rodrigo E, Suberviola B, Albines Z, Castellanos Á, Heras M, Rodríguez-Borregán JC, Piñera C, Serrano M, Arias M.

**A comparison of acute kidney injury classification systems in sepsis.** Nefrología. 2016;36:530-534. F.I.:1,207. [doi:10.1016/j.nefro.2016.03.021]

**22.** Capdevila, Josep A., Guembe, María, Barberan, Jose, de Alarcon, Aristides, Bouza, Emilio, Carmen

Farinas, M., Galvez, Juan, Angel Goenaga, Miguel, Gutierrez, Francisco, Kestler, Martha, Llinares, Pedro, Miro, Jose M., Montejo, Miguel, Munoz, Patricia, Rodriguez-Creixems, Marta, Sousa, Dolores, Cuenca, Jose, Mestres, Carlos-A., **SEICAV Soc, SEMI Soc, SEQ Soc, SECTCV Soc. 2016 Expert consensus document on prevention, diagnosis and treatment of short-term peripheral venous catheter-related infections in adult.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:230-238. F.I.:1,014.

**23.** Arminanzas, Carlos, Antonio Herrera, Luis, Carmen Farinas, Maria. **Bacteriobilia: a non-resolved problem.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:113-118. F.I.:1,014.

**24.** Armiñanzas C, Tigera T, Ferrer D, Calvo J, Herrera LA, Pajarón M, Gómez-Fleitas M, Fariñas MC. **Papel de la bacteriobilia en las complicaciones postoperatorias.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:123-129. F.I.:1,014.

**25.** Arminanzas, Carlos, Tigera, Teresa, Ferrer, Diego, Calvo, Jorge, Antonio Herrera, Luis, Pajaron, Marcos, Gomez-Fleitas, Manuel, Carmen Farinas, Maria. **Role of bacteriobilia in postoperative complications.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:123-129. F.I.:1,014.

**26.** Planelles D, Vilches C, González-Escribano F, Muro M, González-Fernández R, Sánchez F, Gonzalo Ocejó J, Eiras A, Caro JL, Palou E, Campillo JA, de Juan MD, Montes O, Balas A, Marín L, Torío A, Fernández-Arquero M, González-Roiz C, López-Vázquez A, Cisneros E, Abad-Molina C, López R, Abad-Alastruey ML, Serra C, García-Alonso AM, Vicario JL. **Report From the First and Second Spanish Killer Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping Workshops: External Quality Control for Natural Killer Alloreactive Donor Selection in Haploidentical Stem Cell Transplantation.** Transplant Proc. 2016;48:3043-3045. F.I.:0,867. [doi:10.1016/j.transproceed.2016.07.037]

**27.** Eza-Nuñez P, Fariñas-Alvarez C, Fernandez NP. **Comparison of three diagnostic tests in detecting vestibular deficit in patients with peripheral vestibulopathy.** J Laryngol Otol. 2016;130:145-150. F.I.:0,736. [doi:10.1017/S0022215115003114]

## Artículos originales

**1.** Torre-Cisneros J, Aguado JM, Caston JJ, Almenar L, Alonso A, Cantisán S, Carratalá J, Cervera C, Cordero E, Fariñas MC, Fernández-Ruiz M, Fortún J, Frauca E, Gavaldá J, Hernández D, Herrero I, Len O, Lopez-Medrano F, Manito N, Marcos MA, Martín-Dávila P, Monforte V, Montejo M, Moreno A, Muñoz P, Navarro D, Pérez-Romero P, Rodríguez-Bernot A, Rumbao J, ..., **Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations.** Transplant Rev (Orlando). 2016;30:119-143.F.I.:3,915. [doi:10.1016/j.trre.2016.04.001]

**2.** Armiñanzas C, Herrera LA, Fariñas MC. **Bacteriobilia: un problema sin resolver.** Rev Esp Quimioter. 2016;29:113-118. F.I.:1,014.

## Tesis doctorales

**1.** Ana Mª Arnaiz García. **Morbilidad y mortalidad en el cierre esternal diferido.** Director/es: José Manuel Bernal Marco, Mª Concepcion Fariñas Álvarez, María Del Carmen Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**2.** Gabriela Saravia Campelli. **Un programa de intervención aleatorizada para optimizar la calidad del uso de los antibióticos en el hospital.** Director/es: María Del Carmen Fariñas Álvarez, Mª Concepcion Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**3.** Javier Gonzalo Ocejó Viñals. **Inmunogenética de la tuberculosis pulmonar: influencia de los polimorfismos del complejo principal de histocompatibilidad, del repertorio de genes kir y de otros genes del sistema inmunitario.** Director/a: María Del Carmen Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**4.** Jose Alberto Sanchez Ortega. **Prevalencia de consumo de tabaco, alcohol y drogas entre los estudiantes universitarios de Cantabria.** Director/es: Javier Llorca Díaz,

Mª Concepcion Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**5.** Liebana Maria Piedra Anton. **Sistemas de información de los servicios de urgencias. Aplicación al Hospital Sierrallana.** Director/es: Luis Ansorena Pool, María Del Carmen Fariñas Álvarez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

**6.** Marcos Pajaron Guerrero. **Auto-administración de tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (a-tade) en la endocarditis infecciosa: un modelo asistencial seguro y eficiente.** Director/es: María Del Carmen Fariñas Álvarez, José Ramón De Berrazueta Fernández. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

**1.** María del Carmen Fariñas Álvarez. **Red Española de Investigación en Patología Infecciosa.** RD12/0015/0019. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**2.** María del Carmen Fariñas Álvarez. **Colonización intestinal por enterobacterias multirresistentes en pacientes con trasplante renal y hepático: estudio multicéntrico de cohortes y ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto.** PI13/01191. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**3.** María del Carmen Fariñas Álvarez. **Impacto de la colonización intestinal por enterobacterias multirresistentes en las infecciones sistémicas, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y mortalidad de pacientes receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (Alo-TPH).** PI16/01415. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

**4.** María del Carmen Fariñas Álvarez. **Red Temática de Enfermedades Infecciosas.** RD16/0016/0007. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

## Nanovacunas y Vacunas Celulares Basadas en Listeria Monocytogenes y sus Aplicaciones en Biomedicina

Responsable

**Carmen Álvarez Domínguez**

Instituto de Investigación

Marqués de Valdecilla  
IDIVAL



calvarez@humv.es

### Colaboradores

Ricardo Calderón González  
Susana Gómez Salces  
Héctor Terán Navarro  
Sonsoles Yáñez Díaz

### Técnicos

Milagros González Toca



Grupo Emergente

## Líneas de investigación

### 1. Listeriosis cerebral y modelo de listeriosis neonatal.

(IP: Dr. C. Álvarez Domínguez/  
Proyectos: SAF2006-08968,

SAF2009-08695, SAF2012-34203). Poner a punto un modelo de listeriosis cerebral y neonatal para poder analizar tanto factores de virulencia específicos de la microglía, como poner a punto una vacuna para listeriosis cerebral. Este estudio implica caracterizar fagosomas de microglía por proteómica diferencial (col. C. Gil. UCM) y analizar nuevos adyuvantes para vacunas neonatales (col. M. Fresno, CBMSO).

### 2. Nanovacunas y vacunas DC peptídicas basadas en Listeria frente a agentes infecciosos.

(IP: Dr. C. Álvarez Domínguez y Dra. S. Yáñez Díaz/Proyectos: SAF2012-34203 y CIB16-NM009-Coordinador: Dr. L. Liz-Marzan (CIC-biomaGUNE), Estudio Clínico aprobado: CEIC-Acta 19/2014-2014.228). Se utiliza una vacuna DC basada en Listeria y cargada con péptidos de factores de virulencia específicos de Listeria

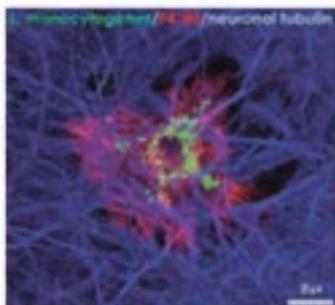


Figura 1.  
Listeriosis cerebral neonatal y papel de microglía



**Figura 2.** Vacuna dendrítica con un nuevo antígeno de *Listeria monocytogenes*: GAPDH.

(LLO) y comunes a *Mycobacterium smegmatis* (GAPDH) para análisis de profilaxis experimental frente a ambos patógenos. Además, se está realizando un estudio clínico de pacientes con listeriosis de un brote del 2014 con la Dra. C. Fariñas (U. Infecciosas) y Dr. Martínez (S. Microbiología) y Grupo Biodonostia (col. Dr. E. Trallero y Dr. CG. Cilla) para elaborar una vacuna humana para individuos de alto riesgo a listeriosis.

### 3. Nanovacunas Vacunas DC peptídicas basadas en *Listeria* frente a melanomas.

(IP: Dr. C. Alvarez Dominguez y Dra. S. Yañez Diaz/Proyectos: SAF2012-34203 e INNVAL15/01 y Estudio Clínicos aprobado: CEIC-Acta 30/2012). Se utiliza una vacuna DC basada en *Listeria* cargada con el péptido LLO91-99 como terapia anti-adhesiva para el melanoma en modelos murinos (col. Dr. J. Gomez-Roman, S. Anatomía Patológica) y preparar en pacientes con melanomas una vacuna DC anti-melanoma en colaboración con los Servicios de Oncología y Dermatología del HUMV (melanoma metastático) (cols. Dr. H. Fernandez-Llaca y Dra. A. Garcia) y el Grupo de Melanoma Humano de UPV (col. Dra. D. Boyano Lopez).

### 4. Validación de una nueva inmunoterapia frente a tumores con nanovacunas basadas en *Listeria*

(IP: Dr. C. Alvarez Dominguez, Co-IP: J. Freire (S. Anatomía Patológica-HUMV), Dra. S. Gomez Salces y Dra. S. Yañez Diaz/ Proyecto: INNVAL15/01). En este estudio se utilizan como vectores vacuna gliconanoparticulas de

oro (AuGNP) de 2 nm de tamaño conjugadas a péptidos de *Listeria*, LLO91-99 y GAPDH1-22 y se cuenta con la colaboración del CIC-biomaGUNE para la preparación de las AuGNP (cols. Dr. M. Marradi, Dra. I. Garcia y Dra. S. Penades). Se han realizado estudios como nanovacuna preventiva experimental para listeriosis y un modelo de tuberculosis no patogénica. La eficiencia de la Nanovacuna se debe a su direccionalidad a las DC, su falta de toxicidad, biocompatibilidad e inducción de una respuesta celular citotóxica. Otras aplicaciones que realizamos con estas Nanovacunas y modificaciones de éstas son como terapias tumorales.

#### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 25,070

#### Artículos originales

- Calderon-Gonzalez R, Teran-Navarro H, Marimon JM, González-Rico C, Calvo-Montes J, Frande-Cabanes E, Alkorta-Gurrutxaga M, Fariñas MC, Martínez-Martínez L, Perez-Trallero E, Alvarez-Dominguez C. **Biomarker Tools to Design Clinical Vaccines Determined from a Study of Annual Listeriosis Incidence in Northern Spain.** *Front Immunol.* 2016;7:541-541. F.I.:5,695. [doi:10.3389/fimmu.2016.00541].
- Gomez-Salces, Susana, Antonio Barreda-Argueso, Jose, Valiente, Rafael, Rodriguez, Fernando. **A study of Ce3+ to Mn2+ energy transfer in high transmission glasses using time-resolved spectroscopy.** *J Mater Chem C Mater Opt Electron*

*Devices.* 2016;4:9021-9026. F.I.:5,066. [doi:10.1039/c6tc01408a]

3. Calderon-Gonzalez R, Bronchalo-Vicente L, Freire J, Frande-Cabanes E, Alaez-Alvarez L, Gomez-Roman J, Yañez-Diaz S, Alvarez-Dominguez C. **Exceptional antineoplastic activity of a dendritic-cell-targeted vaccine loaded with a *Listeria* peptide proposed against metastatic melanoma.** *Oncotarget.* 2016;7:16855-16865. F.I.:5,008. [doi:10.18632/oncotarget.7806].

4. Gomez-Salces, Susana, Barreda-Argueso, Jose A., Valiente, Rafael, Rodriguez, Fernando. **Solarization-induced redox reactions in doubly Ce3+/Mn2+-doped highly transmission glasses studied by optical absorption and photoluminescence.** *Sol Energy Mater Sol Cells.* 2016;157:42-47. F.I.:4,732. [doi:10.1016/j.solmat.2016.05.010].

5. Calderon-Gonzalez, Ricardo, Teran-Navarro, Hector, Frande-Cabanes, Elisabet, Ferrandez-Fernandez, Eva, Freire, Javier, Penades, Soledad, Marradi, Marco, Garcia, Isabel, Gomez-Roman, Javier, Yañez-Diaz, Sonsoles, Alvarez-Dominguez, Carmen. **Pregnancy Vaccination with Gold Glyco-Nanoparticles Carrying *Listeria monocytogenes* Peptides Protects against Listeriosis and Brain- and Cutaneous-Associated Morbidities.** *Nanomaterials (Basel).* 2016;6: F.I.:2,690. [doi:10.3390/nano6080151].

6. Vazquez, G. V., Valiente, R., Gomez-Salces, S., Flores-Romero, E., Rickards, J., Trejo-Luna, R. **Carbon implanted waveguides in soda lime glass doped with Yb3+ and Er3+ for visible light emission.** *OPT LASER TECHNOL.* 2016;79:132-136. F.I.:1,879. [doi:10.1016/j.optlastec.2015.12.002].

## Inmunopatología de las Enfermedades Reumáticas

Responsable

**Jesús  
Merino Pérez**

Departamento de Biología  
Molecular

Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria



merinoj@unican.es

### Colaboradores

Elena Aurrecoechea Aguinaga  
Luis Buelta Carrillo  
Manuel Ignacio González Carrero  
Marcos Iglesias Lozano  
Marta Muñoz Ruiz  
Jorge Postigo Fernández  
Teresa Ruiz Jimeno  
Juan Ignacio Villa Blanco

### Predotorales

Pilar Álvarez Sáinz de la Maza

### Técnicos

María Aramburu Landeras  
Natalia Cobo Rosado  
Yordana Vega Miranda

### Corresponsables

Jaime Calvo Alén



**Grupo Consolidado**

## Líneas de investigación

La trayectoria investigadora del grupo se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en las enfermedades inflamatorias crónicas de ámbito reumatológico y en la identificación de posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades. Esta actividad tiene un enfoque básico, en el subgrupo que coordina Jesús Merino en la UC, y un enfoque clínico en el subgrupo de Jaime Calvo en el HS de Torrelavega.

> Jesús Merino, en estrecha colaboración con el grupo del Dr Ramón Merino del IBBTEC, estudia varias moléculas que intervienen en la respuesta inmune. Por un lado, se analiza el papel de A1 (regulador de la apoptosis) y de BAMBI (BMP and activin membrane bound inhibitor) en el control de la inflamación. Además, se colabora con J. Saus (Valencia) en el estudio de GPBP (Goodpasture binding protein), una proteína-cinasa que interviene en la formación de estructuras cuaternarias, en autoinmunidad. Así mismo, en colaboración con otros grupos, se estudia el papel inmunomodulador de CD38 (grupo J.Sancho, Granada), CD5 y

CD6 (grupo F.Lozano, Barcelona) y de los factores de transcripción E2F1 y E2F2 (Profª Ana Zubiaga de la UPV).

Toda esta actividad tiene como objeto validar a alguna de estas moléculas como diana terapéutica en enfermedades autoinmunes. Todos estos estudios se realizan en modelos murinos de inflamación, como la artritis por colágeno de tipo II, la fibrosis pulmonar por adriamicina o por bleomicina, la colitis inducida por dextrano o la psoriasis. En los últimos dos años hemos extendido nuestros objetivos el estudio de la relación de la microbiota intestinal con el efecto regulador de la inflamación de algunas de las moléculas comentadas, particularmente BAMBI.

> Jaime Calvo Allen mantiene actualmente en su grupo las siguientes líneas de investigación: Diferencias de género en el pronóstico de la artritis reumatoide, con especial énfasis en la calidad de vida. Elena Aurrecoechea ya tiene en prensa dos originales y está preparando un tercero y está redactando la tesis.

> Influencia del tratamiento con inhibidores de TNF en el fenotipo oxidativo del HDL colesterol y su influencia en su capacidad anti-aterogénica en pacientes con A. reumatoide. Se han realizado 9 comunicaciones (4 nac. y 5

internac.). Se están escribiendo los manuscritos.

> Perfil lipoproteico y fenotipos de HDL en pacientes lúpicos y de las diferencias interétnicas, en colaboración con la Univ. Puebla (Méjico).

> Cohorte prospectiva de pacientes sin clínica de enf. autoinmune y test de ANA(+) a título alto (>1280). Proyecto a cargo del Dr. Villa. El estudio continua con seguimiento de los pacientes de forma longitudinal. Se están escribiendo los manuscritos de los resultados hasta este momento.

> Miembro del comité científico del registro de enfermos con LES de la Soc. Esp. Reumatología (RELESER). Codirección, con el Dr. Luis Ines de la Univ. Coimbra, del proyecto de validación de los nuevos criterios SLICC de clasificación del LES en Portugal. Estudio publicado en Arthritis Care and Research. Co-Investigador del proyecto RELESER-PROS que es la formación de una cohorte de inceptión derivada del registro RELESER para su seguimiento prospectivo.

> Ensayos clínicos: Actualmente hay tres ensayos clínicos activos (2 en AR y otro en artropatía psoriásica) y otros 5 en preparación (1 en artrosis2 en AR y 2 en artropatía psoriásica).

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 56,390

Artículos originales

1. Orta-Mascaró M, Consuegra-Fernández M, Carreras E, Roncagalli R, Carreras-Sureda A, Alvarez P, Girard L, Simões I, Martínez-Florensa M, Aranda F, Merino R, Martínez VG, Vicente R, Merino J, Sarukhan A, Malissen M, Malissen B, Lozano F. **CD6 modulates thymocyte selection and peripheral T cell homeostasis.** *J Exp Med.* 2016;213:1387-1397. F.I.:11,240. [doi:10.1084/jem.20151785]

2. Postigo J, Iglesias M, Álvarez P, Augustin JJ, Buelta L, Merino J, Merino R. **Bone Morphogenetic Protein and Activin Membrane-Bound Inhibitor, a Transforming Growth Factor  $\beta$  Rheostat That Controls Murine Treg Cell/Th17 Cell Differentiation and the Development of Autoimmune Arthritis by Reducing Interleukin-2 Signaling.** *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1551-1562. F.I.:6,009. [doi:10.1002/art.39557]

3. López-Hoyos M, Álvarez-Rodríguez L, Mahler M, Torices S, Calvo-Alén J, Villa I, Seaman A, Yee A, Martínez-Taboada V. **Anti-carbamylated protein antibodies in patients with ageing associated inflammatory chronic disorders.** *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:764-766. F.I.:4,524. [doi:10.1093/rheumatology/kev391]

4. Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa Í, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, Ibáñez Ruan J, Olivé A, Rodríguez-Gómez M, Fernández Nebro A, Andrés M, Erausquin C, Tomero E, Horcada Rubio L, Uriarte Isacelaya E, Freire M, Montilla C,

Sánchez-Atrio AI, Santos-Soler G, Zea A, Díez E, Narváez J, Blanco-Alonso R, Silva-Fernández L, Ruiz-Lucea ME, Fernández-Castro M, Hernández-Berriain JÁ, Gantes-Mora M, ..., López-Longo FJ.

**Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry.** *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:1243-1250. F.I.:4,524. [doi:10.1093/rheumatology/kew049]

5. Rosal-Vela A, Barroso A, Giménez E, García-Rodríguez S, Longobardo V, Postigo J, Iglesias M, Lario A, Merino J, Merino R, Zubiaur M, Sanz-Nebot V, Sancho J. **Identification of multiple transferrin species in the spleen and serum from mice with collagen-induced arthritis which may reflect changes in transferrin glycosylation associated with disease activity: The role of CD38.** *J PROTEOMICS.* 2016;134:127-137. F.I.:3,867. [doi:10.1016/j.jprot.2015.11.023]

6. Alvarez P, Jensen LE. **Imiquimod Treatment Causes Systemic Disease in Mice Resembling Generalized Pustular Psoriasis in an IL-1 and IL-36 Dependent Manner.** *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6756138-6756138. F.I.:3,418. [doi:10.1155/2016/6756138]

7. Alvarez P, Genre F, Iglesias M, Augustin JJ, Tamayo E, Escolà-Gil JC, Lavín B, Blanco-Vaca F, Merino R, Merino J. **Modulation of autoimmune arthritis severity in mice by apolipoprotein E (ApoE) and cholesterol.** *CLIN EXP IMMUNOL.* 2016;186:292-303. F.I.:3,148. [doi:10.1111/cei.12857]

8. Iglesias M, Augustin JJ, Alvarez P, Santiuste I, Postigo J, Merino J,

Merino R. **Selective Impairment of TH17-Differentiation and Protection against Autoimmune Arthritis after Overexpression of BCL2A1 in T Lymphocytes.** *PLoS One.* 2016;11: F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0159714]

9. Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa Í, Pérez-Vicente S, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, Ibáñez-Ruán J, Horcada L, Sánchez-Atrio A, Montilla C, Rodríguez-Gómez M, Díez-Álvarez E, Martínez-Taboada V, Andreu JL, Fernández-Berrizbeitia O, Hernández-Berriain JA, Gantes M, Hernández-Cruz B, Pecondón-Español Á, Marras C, Bonilla G, Pego-Reigosa JM.

**RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study. Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus.** *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:40-47. F.I.:2,495.

10. Rúa-Figueroa I., Castro, M. Fernandez, Pego-Reigosa, J. M., Sanchez-Piedra, C., Lopez-Longo, J., Taboada, V. Martinez, Calvo-Alen, J., Olive, A., Galindo, M., Blanco, R., Alonso, F., Erausquin, C., Andreu, J. L. **Prevalence of comorbidities in patients with primary sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: a comparative, register-based study with emphasis in cardiovascular disease.** *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:98-99. F.I.:2,495.

11. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, Fernández-Nebro A, Martínez-Taboada V, Vela-Casasempere P, Freire M, Narváez FJ, Rosas J, Ibáñez-Barceló M, Uriarte E, Tomero E, Zea A, Horcada L, Torrente V, Castellvi I, Calvet J, Menor-Almagro R, Zamorano MA, Raya E, Díez-Álvarez E, Vázquez-Rodríguez T, García de la Peña P, Movasat A, Andreu JL, Richi P, ..., **RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology**

**Systemic Autoimmune Dis.  
Characterization of Patients With  
Lupus Nephritis Included in a  
Large Cohort From the Spanish  
Society of Rheumatology Registry  
of Patients With Systemic Lupus  
Erythematosus (RELESSER).**

Medicine (Baltimore). 2016;95:  
F.I.:2,133. [doi:10.1097/  
MD.0000000000002891]

**12.** Canut-Blasco A, Calvo J,  
Rodríguez Díaz JC, Martínez-  
Martínez L.

**Informes acumulados de  
sensibilidad a los antimicrobianos.**

Enferm Infecc Microbiol Clin.  
2016;34:524-530.  
F.I.:1,530. [doi:10.1016/j.  
eimc.2015.03.019]

## Revisiones

**1.** Rodríguez-Martínez JM, Machuca  
J, Cano ME, Calvo J, Martínez-  
Martínez L, Pascual A.

**Plasmid-mediated quinolone  
resistance: Two decades on.**  
Drug Resist Updat. 2016;29:13-29.  
F.I.:7,950. [doi:10.1016/j.  
drup.2016.09.001]

## Microbiología Clínica y Molecular

Responsable

**Jorge  
Calvo Montes**

Servicio de Microbiología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla

jcalvo@humv.es



Marina Fernández Torres  
Carlos Fernández Mazarrasa  
María Lázaro Díez  
Inmaculada Concepción Pérez del  
Molino Bernal  
Santiago Redondo Salvo  
María Asunción Rodríguez Feijoo  
Jesús Rodríguez Lozano  
María Pía Róiz Mesones  
Carlos Ruiz De Alegría Puig  
Ana Sáez López  
Carlos Salas Venero



### Grupo Consolidado

#### Investigadores

Jesús Agüero Balbín  
María Victoria Francia Gil  
Jesús Navas Méndez  
Alain Antonio Ocampo Sosa  
José Ramos Vivas

#### Colaboradores

Amaia Aguirre Quiñonero  
Itziar Angulo López  
María Eliecer Cano García  
Itziar Chapartegui González  
Marta Fernández Martínez

#### Técnicos

Laura Álvarez Montes  
María Jesús Lecea Cuello

## Líneas de investigación

### 1. Resistencia a los antimicrobianos en bacterias Gram-negativas de interés médico.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema importante desde el punto de vista de la salud pública. Gran parte de la actividad

investigadora de nuestro grupo se centra en el estudio de aspectos genéticos y bioquímicos de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos de mayor interés clínico (fundamentalmente, beta-lactámicos, quinolonas y aminoglucósidos) en una gama de bacterias resistentes, particularmente los organismos Gramnegativos como enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) y los no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinobacter baumannii* y el complejo de *Burkholderia cepacia*,

entre otros. En relación con ello, los dos aspectos a los que se ha prestado particular atención son la multirresistencia y el bajo nivel de resistencia. El impacto clínico de los organismos multirresistentes es profundo ya que existen pocos fármacos nuevos en desarrollo que sean eficaces contra estas cepas. El grupo forma parte del Programa de Resistencia a los Antimicrobianos de la Red de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI, <http://reipi.org/>) financiada por el ISCIII. Esta Red ha desarrollado y está desarrollando diversos estudios

multicéntricos sobre aspectos clínicos y microbiológicos de infecciones causadas por microorganismos resistentes de interés clínico, un grave problema sanitario en muchos hospitales españoles. Nuestra colaboración en el estudio de las bases moleculares de la resistencia ha permitido obtener nueva información sobre aspectos clínicos de las infecciones causadas, entre otros, por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. El grupo colabora también activamente en el otro programa, de infecciones en trasplantados, de la REIPI. Nuestros objetivos incluyen la caracterización de genes y elementos móviles (plásmidos, transposones, integrones, casetes genéticos) implicados en la resistencia a los antimicrobianos. Nuestros estudios han contribuido también a descubrir y caracterizar nuevas beta-lactamasas, como es el caso de la nueva oxacilinasas OXA-207 en cepas de *Acinetobacter pittii*, un microorganismo relacionado con *A. baumannii*, que también está implicado en infecciones nosocomiales. Los beta-lactámicos siguen siendo la clase más prescrita de antibióticos. Dentro de estos, los carbapenémicos, los más nuevos y potentes beta-lactámicos, se han convertido en los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones por bacterias patógenas oportunistas Gram-negativas. Sin embargo, la resistencia a estos antimicrobianos ha surgido en varias especies de Gram-negativos, fundamentalmente mediada por enzimas que contrarrestan la acción de los carbapenémicos llamadas carbapenemasas. Entre nuestros objetivos está el uso métodos fenotípicos y genotípicos para estudiar y caracterizar y los mecanismos de resistencia a carbapenémicos conferida por una gama de metalo-beta-lactamasas (MBL) (incluyendo el IMP, VIM, SPM y tipos NDM) y por serina-betalactamasas de las clases A y D de Ambler. Nuestros intereses se extienden también a la caracterización de dichas enzimas aisladas de microorganismos ambientales,

como es el caso de *Pseudomonas putida* y otras especies relacionadas taxonómicamente como *P. monteilii*, que constituyen reservorios de genes de multiresistencia, en particular MBL, de las cuales se han reportado infecciones nosocomiales causadas por estas cepas portando VIM-2 en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos con frecuencia hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Las fluoroquinolonas como ciprofloxacino son antibióticos de amplio espectro de una gran utilidad para tratar infecciones por varias especies de Gram-negativos y Gram-positivos. Debido a que estos son agentes totalmente sintéticos se pensó que la resistencia transferible era poco probable, ya que no hay ningún organismo ambiental productor que proporcionara una fuente de genes de resistencia. Sin embargo, numerosos genes *qnr* (resistencia a quinolonas) se han diseminado horizontalmente en todo el mundo en una extensa gama de patógenos bacterianos (principalmente Gram-negativos). Por tanto, nuestro grupo continúa con la línea de trabajo sobre el estudio de los mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas.

La resistencia a los aminoglucósidos en Gram-negativos, principalmente en enterobacterias, es otra de las líneas de trabajo del grupo, específicamente 1) la resistencia debida a la presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos del tipo N-acetiltransferasas (AAC), Ofosfottransferasas (APH) y O-nucleotidiltransferasas (ANT) que provocan que su fijación al ARN 16S se vea afectada y de esta forma pierdan su actividad, y 2) a la presencia de metilasas de ARN 16S, que como su nombre lo indica metilan esta molécula en determinadas posiciones confiriendo resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos. Los genes que codifican dichas enzimas suelen encontrarse en elementos genéticos móviles llevados por plásmidos, lo cual favorece en gran medida su dispersión intra- e inter-especies.

Otros de nuestros objetivos es

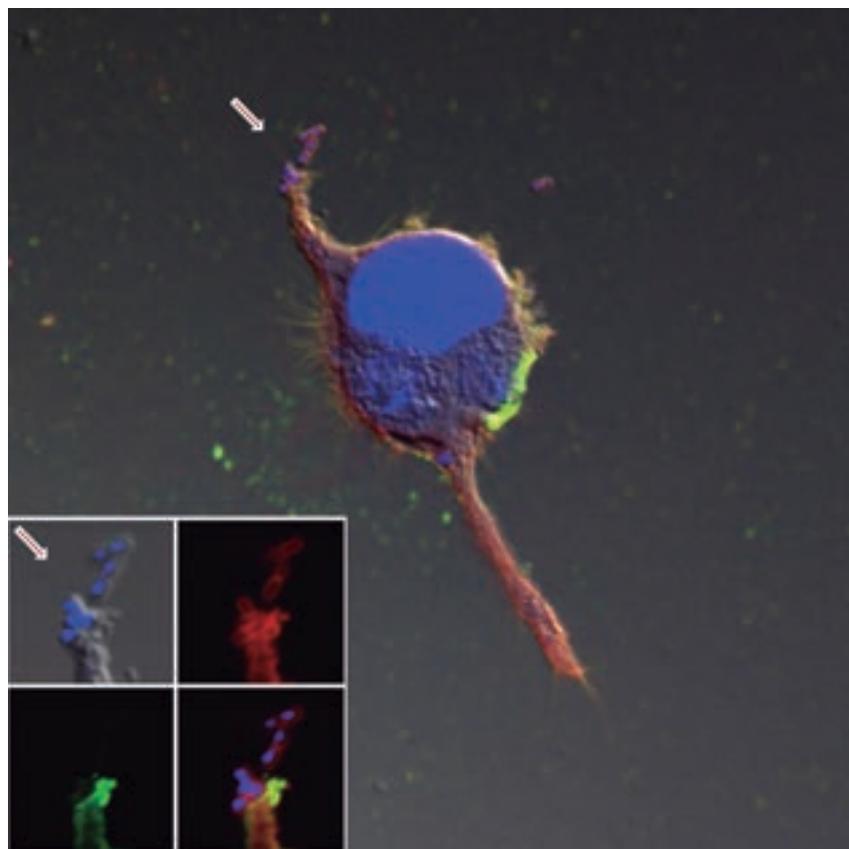
evaluar la importancia de las bombas de expulsión activa en la resistencia intrínseca de bacterias Gram-negativas a antibióticos utilizados en la clínica, como los mencionados beta-lactámicos, quinolonas y aminoglucósidos, así como estudiar el papel de las porinas de enterobacterias (fundamentalmente *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*) en la resistencia de bajo nivel a los antibióticos y el estudio de los mecanismos de regulación de la porina OprD de *P. aeruginosa* en la resistencia a carbapenémicos.

## 2. Mecanismos de patogenicidad e interacciones patógeno/hospedador en bacterias gram-negativas de interés clínico.

*Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* son capaces de liberar una gran variedad de enzimas hidrolíticas e inyectarlas dentro de las células del hospedador mediante complejos sistemas de secreción (SST) que involucran diversos complejos de proteínas que están parcialmente embebidas dentro de la envoltura celular bacteriana. Uno de estos sistemas es el SST6, recientemente descubierto, el cual secreta proteínas que están implicadas tanto en la interacción con células eucariotas como procarriotas. La secreción de proteínas es fundamental en muchos aspectos de la patogénesis bacteriana. Muchas de las proteínas efectoras del SST6 se relacionan con las capacidades de adhesión e invasión a la célula hospedadora, así como la inducción de crecimiento y la supervivencia intracelular en macrófagos. Nuestro grupo se centra en la caracterización de nuevos efectores de SST6 en *Pseudomonas aeruginosa* y diferentes especies dentro del complejo de *Burkholderia cepacia*. Por otro lado, se ha visto que los SST6 de *P. aeruginosa* también están relacionados con la producción de biofilms y la resistencia específica de estos a ciertos antibióticos como los aminoglucósidos. Los biofilms o biopelículas son comunidades microbianas formadas por una o varias especies de microorganismos asociadas a superficies vivas o inertes. La mayoría de los

microorganismos existen en la naturaleza formando biopelículas, lo cual constituye un medio eficaz mediante el cual estos se mantienen en un nicho protegido. En el hombre, el establecimiento de las biopelículas puede conducir a una infección bacteriana crónica. Se ha demostrado que las biopelículas presentan una mayor resistencia al tratamiento con antibióticos y son resistentes a la erradicación por el sistema inmune. Nuestro grupo también está implicado en la identificación de los principales reguladores que intervienen en la percepción de las señales ambientales mediante "quórum sensing", que inducen la formación de biopelículas y su dispersión. Y también en la caracterización de los determinantes moleculares que contribuyen a la virulencia y a la resistencia a los antibióticos en estos microorganismos. Para nuestros estudios, disponemos de un amplio abanico de herramientas de genómica y transcriptómica. Varias especies del género *Acinetobacter* se han vuelto muy importantes como patógenos asociados a infecciones hospitalarias, especialmente en las unidades de cuidados intensivos. Estas bacterias pueden sobrevivir en el ambiente hospitalario durante largos periodos de tiempo y tienen una gran propensión a desarrollar resistencias a múltiples clases de antibióticos. Esta tendencia al aumento de resistencias se ha convertido en una gran preocupación, al reducir las opciones terapéuticas para combatir estas cepas multiresistentes. Mientras que la epidemiología y los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* han recibido especial atención durante los últimos años, las bases moleculares, genéticas y fenotípicas de la virulencia de *A. baumannii*, *A. pittii*, y *A. nosocomialis* son escasamente conocidas, y tampoco se ha incrementado de manera importante la información sobre la respuesta del hospedador a estas bacterias.

Respondiendo a la necesidad de estudios sobre los mecanismos de interacción con células del



hospedador y la resistencia a los antimicrobianos, nuestro grupo desarrolla una investigación multidisciplinaria sobre interacciones hospedador-patógeno en estas tres especies de *Acinetobacter*.

Los objetivos de nuestro grupo en este campo son: (1) Desarrollar nuevas herramientas para el estudio de interacciones hospedador-patógeno en *Acinetobacter*. (2) Estudiar el impacto de diferentes antibióticos a concentraciones sub-inhedoras (sub-CMIs) sobre la producción de biocapas en *Acinetobacter*, y sobre las interacciones hospedador-patógeno *in vitro*. (3)

Desenmarañar la dinámica y el papel de las vesículas extracelulares producidas por las especies de *Acinetobacter*. (4) Realizar un análisis detallado de la respuesta de células inmunitarias y no inmunitarias humanas frente a cepas de *Acinetobacter* de diferentes fenotipos.

### 3. Mecanismos de resistencia en bacterias Gram positivas.

El grupo está interesado en la caracterización de los elementos genéticos implicados en la resistencia a antibióticos y en su diseminación en enterococos multiresistentes, principalmente *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Ambos son patógenos oportunistas asociados a bacteriemia, endocarditis e infecciones urinarias y postoperatorias que normalmente habitan en el intestino humano. Y son, además, uno de los organismos más comunes implicados en infecciones nosocomiales a nivel mundial. En concreto, estamos interesados en el mecanismo de conjugación de diversos elementos genéticos móviles enterococales, entre ellos, los plásmidos de respuesta a feromonas, que son plásmidos que se encuentran en casi un 95% de las cepas clínicas de *E. faecalis* asociadas a brotes hospitalarios y que pueden

transferirse con una frecuencia del 100%.

En *Enterococcus faecalis* Se está analizando la regulación transcripcional del plásmido conjugativo pAD1, que codifica múltiples resistencias a antibióticos y se encuentra en el 90% de las cepas clínicas de *E. faecalis* asociadas a brotes hospitalarios. El promotor de la relaxasa del plásmido se ha caracterizado y se ha visto que tanto la relaxasa como una proteína codificada por un gen adyacente regulan negativamente su propia expresión. Además se ha analizado la regulación de la transferencia del plásmido, de forma que una región de unos 25- 30 Kb se induce en respuesta a la feromona específica cAD1. Para que esta inducción tenga lugar es clave TraE1, de forma que mutaciones dentro de este gen impiden la transferencia del plásmido. Nuestro objetivo inmediato es la caracterización del mecanismo molecular por el que TraE1 regula la expresión del resto de los genes de conjugación.

Se están analizando tanto los clones de *E. faecium* como los plásmidos que han diseminado la resistencia a vancomicina en nuestro hospital durante el periodo 2002-2012. Principalmente 3 clones (ST132, ST18 y ST192, todos *E. faecium* CC17) son responsables de la transmisión de la resistencia a glucopéptidos. Todos estos clones llevan múltiples plásmidos que se están caracterizando. La resistencia a vancomicina se localiza en variantes del transposón Tn1546 que contienen principalmente ISEf1 e IS1216. Otra parte importante de nuestro trabajo se centra en la identificación y caracterización de plásmidos en cepas hospitalarias de *E. faecium* multirresistentes, sobre todo en lo que respecta a plásmidos implicados en la aparición y diseminación de la resistencia a vancomicina, aunque sin olvidar otros genes de resistencia a antibióticos importantes en enterococos (resistencia a aminoglucósidos y macrólidos, principalmente) y su asociación a determinados elementos genéticos móviles.

Nuestro grupo también está estudiando la resistencia a antimicrobianos en distintas especies de corinebacterias. Estas bacterias están ampliamente distribuidas en la naturaleza, encontrándose en el suelo, agua y también en la piel y mucosas de hombres y animales. Algunas especies son patógenas para el hombre. La especie más importante es *C. diptheriae*, pero también estudiamos otras como, *C. amycolatum*, *C. xerosis*, y *C. jeikeium*, ya que buena parte de los aislados clínicos de estas especies son resistentes a varios antibióticos.

En los últimos años hemos realizado además, estudios sobre las resistencias a antibióticos en cepas de las especies *C. striatum* y *C. urealyticum* aisladas en el hospital Marqués de Valdecilla y su entorno cercano. Nos centramos en los mecanismos de resistencia y propagación, y también realizamos estudios de su interacción con el hospedador.

El grupo trabaja además en el desarrollo y aplicación de nuevos métodos para diagnóstico en Microbiología Clínica basados en la genómica y la proteómica, principalmente orientados a su aplicación a las actinobacterias.

#### 4. Metodología diagnóstica y epidemiológica.

El diagnóstico molecular de las enfermedades infecciosas se ha vuelto una herramienta indispensable en nuestro Servicio de Microbiología, incluyendo la secuenciación y la detección directa de genes relacionados con la taxonomía microbiana y los mecanismos de resistencia a antibióticos. Durante más de 100 años, los agentes causantes de enfermedades infecciosas han sido identificados directamente tras el aislamiento y crecimiento en cultivo gracias a su fenotipo. En la era de la biología molecular, tenemos la oportunidad de detectar patógenos de forma más rápida y más precisa basándonos en su huella genética. Los métodos moleculares, esencialmente los pasados en la reacción en cadena

de la polimerasa (PCR) se han vuelto indispensables para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En la última década, ha habido un incremento extraordinario de la utilización de test moleculares para diagnosticar y controlar las enfermedades infecciosas. Como resultado, nuestro laboratorio de Microbiología Clínica en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla ofrece un número creciente y consolidado de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para la detección e identificación de patógenos bacterianos, víricos y fúngicos. Un buen ejemplo de nuestra experiencia es la amplificación y secuenciación del 16S rDNA, genes de resistencia y mutaciones relacionadas con la resistencia a antibióticos.

Dada la complejidad del mundo microbiano y del aumento y sofisticación de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, hemos adquirido no solo experiencia para desarrollar ensayos sino también para la rutina clínica, lo que mejora la atención al paciente, reduce la utilización de antibióticos, optimiza la utilización de pruebas diagnósticas y aumenta la eficiencia nuestro laboratorio y del hospital.

Recientemente hemos incorporado un sistema de espectrometría de masas automatizado para la identificación microbiana (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight, MALDI-TOF) con una amplia base de datos de especies clínicamente importantes, que nos permite obtener resultados en minutos.

Por otra parte, es interesante analizar aislados múltiples pertenecientes a una especie para determinar si representan una cepa única o múltiples cepas. El proceso de diferenciar cepas basado en sus diferencias genotípicas y fenotípicas se conoce como "tipificación". Los métodos de genotipificación implican el estudio del ADN microbiano.

El desarrollo de métodos de genotipificación molecular ha revolucionado la posibilidad de

clasificar los microorganismos a nivel de subespecie, lo que es crucial para descifrar la relación molecular entre los aislados, para estudios epidemiológicos. Para ello, los nuevos métodos de tipado basados en PCR han supuesto un avance importante para determinar la epidemiología molecular de los microorganismos.

Las principales ventajas de estos métodos son la flexibilidad, la simplicidad técnica y el alto poder discriminatorio. Aunque la mayoría de estos métodos basados en PCR son más rápidos, sencillos y de fácil interpretación, en algunos casos (dependiendo de la especie estudiada) se requieren otras aproximaciones para estudiar la relación clonal entre los aislados. Estas incluyen la electroforesis en campo pulsado (PFGE) técnica principal para el tipificación de la mayoría de bacterias y hongos, el tipado de secuencias multilocus (MLST), y el tipificación VNRT. Estos métodos de tipificación son realizados en las distintas áreas de nuestro laboratorio y son muy útiles para el control de las infecciones en el hospital, para estudios epidemiológicos y para la comprensión de la patogénesis y las infecciones.

Mediante la utilización de esta metodología, los principales objetivos de nuestro grupo incluyen: estudiar la epidemiología molecular de las bacterias resistentes, y en particular del problema de la multiresistencia en el entorno hospitalario, e implementar el uso de herramientas de secuenciación masiva para una mejor integración de la información sobre resistencia y virulencia.

### 5. Actividad in vitro de nuevos antimicrobianos.

Diversos organismos mundiales, incluida la OMS, han alertado que la resistencia a antimicrobianos constituye uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, y una de las estrategias prioritarias para afrontarlo es el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Nuestro grupo participa en proyectos

multicéntricos de evaluación de nuevos antimicrobianos, consistentes en medir la actividad in vitro de los mismos frente a la amplia colección de cepas de la que dispone nuestro grupo. Asimismo, participamos en la evaluación con métodos de referencia de los sistemas automatizados de antibiograma, especialmente cuando estos sistemas incorporan antimicrobianos nuevos. En los últimos años hemos estudiado la actividad de daptomicina, linezolid, chelocardina y ceftarolina. Con algunos de ellos, nuestro grupo ha colaborado también en el establecimiento de puntos de corte de sensibilidad para definir categorías clínicas.

Nuestro grupo ha colaborado además en el estudio de las variables que influyen en la actividad in vitro de una nueva cefalosporina (ceftarolina) con actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Para este mismo compuesto, hemos analizado la idoneidad de los puntos de corte para definir categorías clínicas. Hemos contribuido al estudio in vitro de un nuevo antimicrobiano, chelocardina, cuya síntesis se ha mejorado mediante ingeniería genética y cuya actividad in vitro frente a diversas especies de bacterias multiresistentes resulta prometedora. Los estudios en este ámbito se han desarrollado en colaboración con miembros de la Universidad de Cantabria y de la Universidad de Lubljana (Eslovenia). Recientemente, hemos coordinado y participado en la elaboración de una guía sobre la preparación de datos acumulados de antibiograma. Esta guía ayudará al proceso de estandarización de los estudios locales y nacionales de seguimiento y evaluación de la resistencia a los antimicrobianos. EL grupo está iniciando su colaboración con otros grupos de IDIVAL en la desarrollar las bases que permitan la aplicación de la nanomedicina en terapia antimicrobiana.

### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 94,143

### Artículos originales

1. Calderon-Gonzalez R, Teran-Navarro H, Marimon JM, González-Rico C, Calvo-Montes J, Frande-Cabanes E, Alkorta-Gurrutxaga M, Fariñas MC, Martínez-Martínez L, Perez-Trallero E, Alvarez-Dominguez C.

**Biomarker Tools to Design Clinical Vaccines Determined from a Study of Annual Listeriosis Incidence in Northern Spain.**

Front Immunol. 2016;7:541-541. F.I.:5,695. [doi:10.3389/fimmu.2016.00541]

2. Merino I, Shaw E, Horcajada JP, Cercenado E, Mirelis B, Pallarés MA, Gómez J, Xercavins M, Martínez-Martínez L, De Cueto M, Cantón R, Ruiz-Garbajosa P,

**ITUBRAS-GEIH-SEIMC Group.**

**CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing Escherichia coli bacteraemia of urinary origin in Spain.**

J Antimicrob Chemother. 2016;71:2125-2130. F.I.:4,919. [doi:10.1093/jac/dkw133]

3. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Almirante B, Martínez-Martínez L, Oliver A, Calbo E, Peña C, Akova M, Pitout J, Origüen J, Pintado V, García-Vázquez E, Gasch O, Hamprecht A, Prim N, Tumbarello M, Bou G, Viale P, Tacconelli E, Almela M, Pérez F, Giamarellou H, Cisneros JM, Schwaber MJ, Venditti M, Lowman W, Bermejo J, ..., Rodríguez-Baño J.

**Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing**

**Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study.**

J Antimicrob Chemother. 2016;71:1672-1680. F.I.:4,919. [doi:10.1093/jac/dkv502]

4. Delgado-Valverde M, Torres E, Valiente-Mendez A, Almirante B, Gómez-Zorrilla S, Borrell N, Corzo JE, Gurgui M, Almela M, García-Álvarez L, Fontecoba-Sánchez MC, Martínez-Martínez L, Cantón R, Praena J, Causse M, Gutiérrez-Gutiérrez B, Roberts JA, Farkas A, Pascual Á, Rodríguez-Baño J,

**REIPI/GEIH-SEIMC BACTERAEMIA-MIC group. Impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the outcome for patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: the Bacteraemia-MIC project.**

J Antimicrob Chemother. 2016;71:521-530.

F.I.:4,919. [doi:10.1093/jac/dkv362]

5. Freitas AR, Tedim AP, Francia MV, Jensen LB, Novais C, Peixe L, Sánchez-Valenzuela A, Sundsfjord A, Hegstad K, Werner G, Sadowy E, Hammerum AM, Garcia-Migura L, Willems RJ, Baquero F, Coque TM. **Multilevel population genetic analysis of vanA and vanB Enterococcus faecium causing nosocomial outbreaks in 27 countries (1986-2012).** J Antimicrob Chemother. 2016;71:3351-3366.

F.I.:4,919. [doi:10.1093/jac/dkw312]

6. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, Pintado V, Gasch O, Martínez-Martínez L, Pitout J, Akova M, Peña C, Molina J, Hernández A, Venditti M, Prim N, Origüen J, Bou G, Tacconelli E, Tumbarello M, Hamprecht A, Giamarellou H, Almela M, Pérez F, Schwaber MJ, Bermejo J, Lowman W, ...

**Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. A Multinational, Preregistered Cohort Study of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae.**

Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:4159-4169.

F.I.:4,415. [doi:10.1128/AAC.00365-16]

7. Torrens G, Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Conejo MC, Zamorano L, Navarro F, Pascual Á, Martínez-Martínez L, Oliver A.

**Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical and Isogenic Laboratory Pseudomonas aeruginosa Isolates Expressing Combinations of Most Relevant  $\beta$ -Lactam Resistance Mechanisms.**

Antimicrob Agents Chemother.

2016;60:6407-6410.

F.I.:4,415. [doi:10.1128/AAC.01282-16]

8. Cabot G, López-Causapé C, Ocampo-Sosa AA, Sommer LM, Domínguez MÁ, Zamorano L, Juan C, Tubau F, Rodríguez C, Moyà B, Peña C, Martínez-Martínez L, Plesiat P, Oliver A. **Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Deciphering the Resistome of the Widespread Pseudomonas aeruginosa Sequence Type 175 International High-Risk Clone through Whole-Genome Sequencing.**

Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:7415-7423.

F.I.:4,415. [doi:10.1128/AAC.01720-16]

9. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, González-López JJ, Pintado V, Martínez-Martínez L, Merino M, Pomar V, Mora-Rillo M, Rivera MA, Oliver A, Ruiz-Carrascoso G, Ruiz-Garbajosa P, Zamorano L, Bautista V, Ortega A, Morales I, Pascual Á, Campos J, Rodríguez-Baño J.

**GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI Group for CPE. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain.**

J Infect. 2016;72:152-160.

F.I.:4,382. [doi:10.1016/j.jinf.2015.10.008]

10. Gamal D, Fernández-Martínez M, El-Defrawy I, Ocampo-Sosa AA, Martínez-Martínez L.

**First identification of NDM-5 associated with OXA-181 in Escherichia coli from Egypt.**

Emerg Microbes Infect. 2016;5:F.I.:4,012. [doi:10.1038/emi.2016.24]

11. Lázaro-Díez M, Remuzgo-Martínez S, Rodríguez-Mirones C, Acosta F, Icardo JM, Martínez-Martínez L, Ramos-Vivas J.

**Effects of Subinhibitory Concentrations of Ceftaroline on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Biofilms.**

PLoS One. 2016;11:

F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0147569]

12. Pérez Del Molino Bernal IC, Lillebaek T, Pedersen MK, Martínez-Martínez L, Folkvardsen DB, Agüero J, Rasmussen EM.

**Genomic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Complex Strains in Cantabria (Spain), a Moderate TB Incidence Setting.**

PLoS One. 2016;11:

F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0157266]

13. Navas J, Fernández-Martínez M, Salas C, Cano ME, Martínez-Martínez L. **Susceptibility to Aminoglycosides and Distribution of aph and aac(3)-XI Genes among Corynebacterium striatum Clinical Isolates.**

PLoS One. 2016;11:

F.I.:3,057. [doi:10.1371/journal.pone.0167856]

14. Gozalo-Marguello, M., Angulo-Lopez, I., Aguirre-Quinonero, A., Ruiz de Alegria, C., Agüero-Balbin, J., Martínez-Martínez, L.

**Comparison of two multiplexed PCR assays for respiratory virus detection in ICU patients: FilmArray (R) respiratory panel and Allplex (TM) respiratory full panel.**

J Clin Virol. 2016;82:50-50.

F.I.:2,647. [doi:10.1016/j.jcv.2016.08.098]

15. Gozalo-Marguello, M., Angulo-Lopez, I., Martínez-Martínez, L., Agüero-Balbin, J. **Monitoring of BK and JC polyomavirus viremia in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) and renal transplant (RT) recipients.**

J Clin Virol. 2016;82:102-103.

F.I.:2,647. [doi:10.1016/j.jcv.2016.08.205]

16. López IA, Montes JC, Álvarez MJ, Mazarrasa CF, Martínez-Martínez L.

**Cephalothin is not a reliable surrogate marker for oral cephalosporins in susceptibility testing of Enterobacteriaceae causing urinary tract infection.**

Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86:412-416.

F.I.:2,450. [doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.017]

17. María DA, María-Isabel M, María-Carmen C, Álvaro P, Jorge C, Luis MM, Francesc M, Jordi V, Adriana O, Jesús O, Rafael C.

**Establishing the validity of different susceptibility testing methods to evaluate the in vitro activity of amoxicillin-clavulanate against *Escherichia coli*.**

Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84:334-336. F.I.:2,450. [doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.12.012]

18. Koeth LM, Apfalter P, Becker K, Gesu G, Martínez-Martínez L, Lahiri SD, Alm RA, Ambler J, Iaconis J. **Multi-center and multi-method evaluation of in vitro activities of ceftaroline against *S. aureus*.**

Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;85:452-458. F.I.:2,450. [doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.003]

19. Lázaro-Díez M, Navascués-Lejarza T, Remuzgo-Martínez S, Navas J, Icardo JM, Acosta F, Martínez-Martínez L, Ramos-Vivas J. **PITIII clinical isolates lack adherence and cytotoxicity to lung epithelial cells in vitro.**

Microbes Infect. 2016;18:559-564. F.I.:2,291. [doi:10.1016/j.micinf.2016.05.002]

20. Gamal D, Fernández-Martínez M, Salem D, El-Defrawy I, Montes LÁ, Ocampo-Sosa AA, Martínez-Martínez L. **Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Egypt containing blaNDM-1 on IncR plasmids and its association with RMTF.**

INT J INFECT DIS. 2016;43:17-20. F.I.:2,229. [doi:10.1016/j.ijid.2015.12.003]

21. Suberviola B, Márquez-López A, Castellanos-Ortega A, Fernández-Mazarrasa C, Santibáñez M, Martínez LM. **Microbiological Diagnosis of Sepsis: Polymerase Chain Reaction System Versus Blood Cultures.**

AM J CRIT CARE. 2016;25:68-75. F.I.:2,053. [doi:10.4037/ajcc2016728]

22. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Díaz-Martín A, Cisneros-

Herreros JM, Cano ME, Gato E, Ruiz de Alegría C, Fernández-Cuenca F, Vila J, Martínez-Martínez L, Tomás-Carmona MD, Pascual Á, Bou G, Pachón-Díaz J, Rodríguez-Baño J.

***Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: Molecular epidemiology, clinical features and predictors of mortality.**

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34:551-558. F.I.:1,530. [doi:10.1016/j.eimc.2015.11.018]

23. Machuca J, Briales A, Díaz-de-Alba P, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Martínez JM, Pascual Á. **Comparison of clinical categories for *Escherichia coli* harboring specific qnr and chromosomal-mediated fluoroquinolone resistance determinants according to CLSI and EUCAST.**

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34:188-190. F.I.:1,530. [doi:10.1016/j.eimc.2015.01.019]

24. Canut-Blasco A, Calvo J, Rodríguez-Díaz JC, Martínez-Martínez L. **Informe acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos.**

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34:524-530. F.I.:1,530. [doi:10.1016/j.eimc.2015.03.019]

25. Urbina Soto L, García Ávila S, Córdoba Alonso AI, Roiz Mesones MP, Arnaiz García AM, Valero Díaz de Lamadrid MC. ***Clostridium difficile* associated diarrhoea: An increased problem.**

Med Clin (Barc). 2016;147:543-546. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.09.026]

26. Ruiz de Alegría-Puig, Carlos, Aguirre-Quinonero, Amaia, Agüero-Balbin, Jesus, Pia Roiz-Mesones, Ma, Martínez-Martínez, Luis. **Correlation between MALDI-TOF Vitek-MS (TM) system and conventional identification methods of gastrointestinal infection causing bacteria.**

Rev Esp Quimioter. 2016;29:265-268. F.I.:1,014.

27. Arminanzas, Carlos, Tigera, Teresa, Ferrer, Diego, Calvo, Jorge,

Antonio Herrera, Luis, Pajaron, Marcos, Gomez-Fleitas, Manuel, Carmen Farinas, Maria.

**Role of bacteriobilia in postoperative complications.**

Rev Esp Quimioter. 2016;29:123-129. F.I.:1,014.

28. Angulo López, Itziar, Nistal Herrera, Juan Francisco.

**Infestation of a diabetic foot by *Wohlfahrtia Magnifica*.**

J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2016;2:119-122. F.I.:0,882.

## Revisiones

1. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, Calvo J, Martínez-Martínez L, Pascual A. **Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on.**

Drug Resist Updat. 2016;29:13-29. F.I.:7,950. [doi:10.1016/j.drup.2016.09.001]

## Tesis doctorales

1. Alicia Márquez López. **Resistencia a quinolonas y producción de hemolisinas en aislamientos clínicos de *E. coli*.**

Director/a: Luis Martínez Martínez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

2. José Quintanar Lartuno. Peritonitis en diálisis peritoneal. **Experiencia a lo largo de una década: evolución, perfil microbiológico, sensibilidad antimicrobiana y diferencias según la edad.**

Director/es: Manuel Antonio Arias Rodríguez, Luis Martínez Martínez. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## Proyectos

1. José Ramos Vivas.

**Interacciones clave hospedador-patógeno en especies de *Acinetobacter* de relevancia clínica.**  
PI13/01310.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.  
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

—

2. Alain Antonio Ocampo Sosa.  
**Identificación y caracterización**

**funcional de nuevos componentes de sistemas de secreción tipo VI y las bases moleculares de su regulación en cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa*.**

PI15/00009.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.  
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

—

3. José Ramos Vivas.

**Biología integrada de la infección y la resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* y *A. pittii*.**

PI16/01103.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.  
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

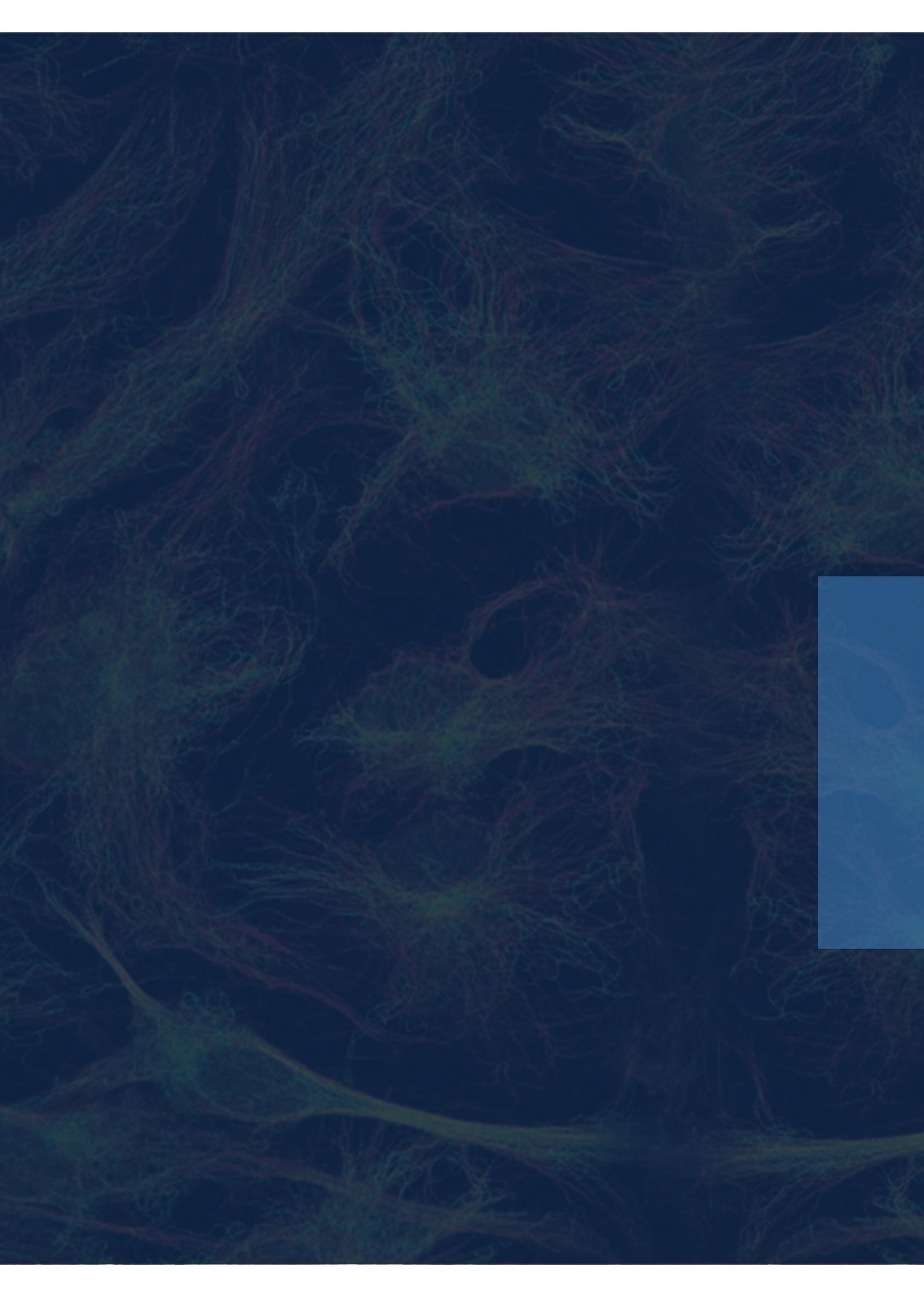
—

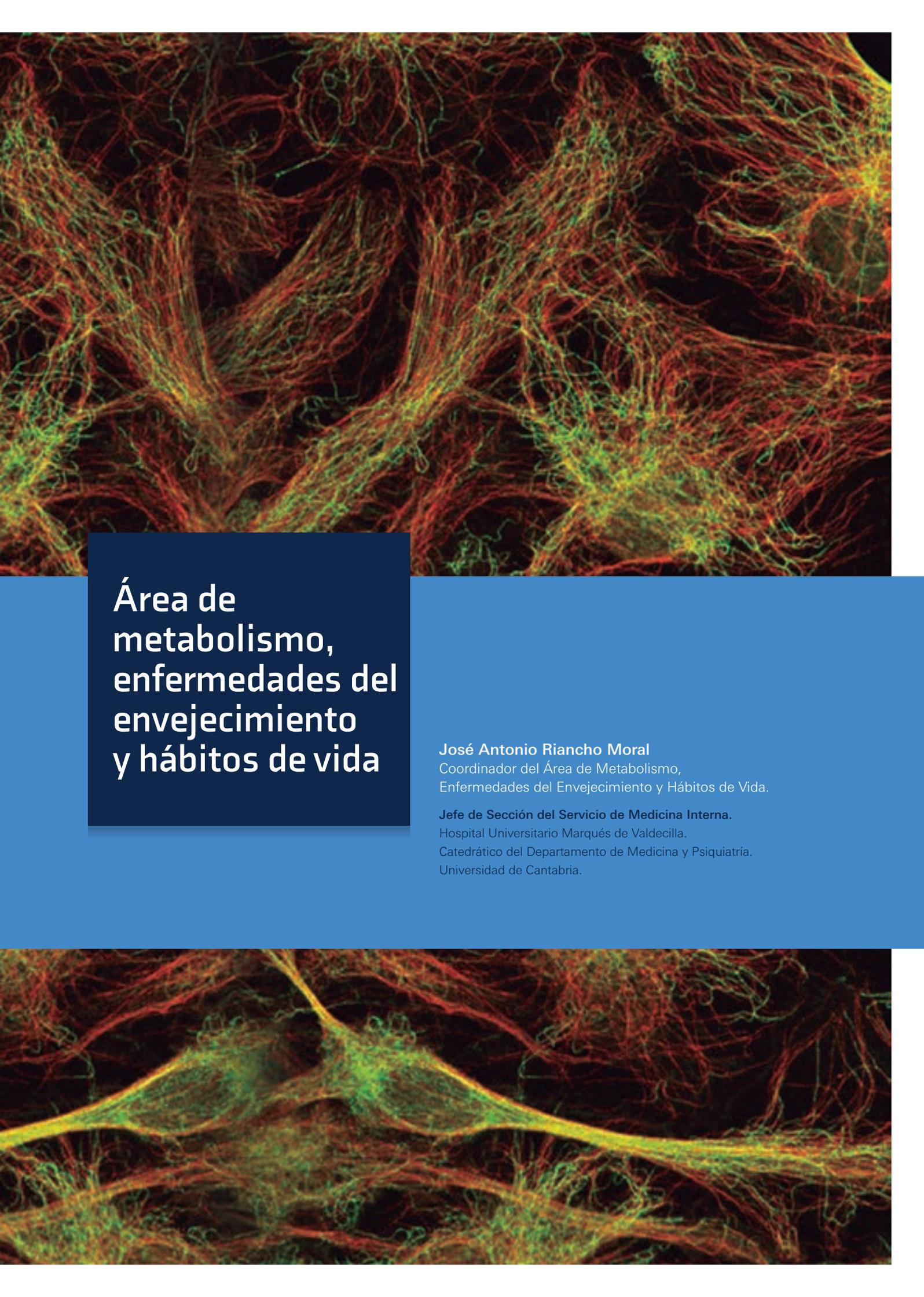
4. María Victoria Francia Gil.

**Inducción de la transferencia conjugativa de los plásmidos de respuesta a feromonas.**

PI16/01535.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.  
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.





## Área de metabolismo, enfermedades del envejecimiento y hábitos de vida

**José Antonio Riancho Moral**

Coordinador del Área de Metabolismo,  
Enfermedades del Envejecimiento y Hábitos de Vida.

**Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna.**

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Catedrático del Departamento de Medicina y Psiquiatría.  
Universidad de Cantabria.

## Diagnóstico y Tratamiento por la Imagen (radiodiagnóstico)

Responsable

**José Antonio  
Parra Blanco**

Servicio de Radiología

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[jpparra@humv.es](mailto:jpparra@humv.es)



**Grupo Clínico**

### Colaboradores

María Mercedes Acebo García  
María Pilar Alonso Bartolomé  
Eva Alonso Fernández  
Gerardo Blanco Rodríguez  
Ana Canga Villegas  
Juan Crespo Del Pozo  
Alexandra de Diego Diez  
Javier Valentin de La Calle Lorenzo  
María Rosa de La Puente Formoso  
María Diez Blanco  
Marta Drake Perez

Rosa Fabregat Borrás  
Alejandro Fernández Flórez  
Ana García Bolado  
M<sup>a</sup> Del Rosario García-Barredo Pérez  
Vanesa Gómez Dermit  
Francisco José González Sánchez  
Agustín Gutiérrez Gutiérrez  
Amaya Iturralde Garriz  
Carlos Jimenez Zapater  
Juan Jordá Lope  
Angélica Lamagrande Obregón  
Rosa María Landeras Álvaro

Pedro Lastra García-Barón  
Elena López Uzquiza  
Gerardo López Rasines  
Enrique Marco de Lucas  
Sarah Marqués Llano  
Paula Merino Rasillo  
Jose Maria Navasa Melado  
Estrella Ortega García  
Luis Antonio Ortiz Rivas  
María Macarena Otero Fernández  
Marta Peláz Esteban  
Raúl Pellón Daben  
María Elena Peña Gómez  
Mariano Rico Gutiérrez  
Eva Ruiz Pérez  
Alba Salvador Errasti  
Sonia Sánchez Gómez  
Elena Sánchez Salmón  
Sergio Tapia Concha  
Natalia Valle San Roman  
Alfonso Vega Bolivar  
Héctor Vidal Trueba  
Cristina Villaespesa Diaz  
Elena Yllera Contreras

## Líneas de investigación

- > Evaluación de nuevos dispositivos de biopsia mamaria percutánea bajo control de imagen.
- > Estudio de las Malformaciones arteriovenosas en pacientes con Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH).
- > Cuantificación de calcio coronario y ecografía carotídea y como predictores de riesgo cardiovascular.
- > Desarrollo de técnicas híbridas: quirúrgicas-radiológicas en el tratamiento de la patología vascular.
- > Evaluación de la utilidad y complicaciones de los tratamientos con termoablación en pacientes con patología neoplásica.
- > Contrastes ecográficos en el estudio de la patología hepática, renal e intestinal.
- > Estudio de conectividad cerebral con RM tensor de difusión.
- > Estudios de correlación anatómo-radiológica en la patología cutánea.
- > La ecográfica en el diagnóstico y seguimiento de la hidradenitis supurativa.
- > Correlación anatómo-radiológica (RM) en cadáver.
- > Aportación de la TAC multicorte en la valoración de arterias perforantes previo a cirugía reconstructiva plástica.

### PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 32,138

### Artículos originales

1. Peeters K, Palaima P, Pelayo-Negro AL, García A, Gallardo E, García-Barredo R, Mateiu L, Baets J, Menten B, De Vriendt E, De Jonghe P, Timmerman V, Infante J, Berciano J, Jordanova A.  
**Charcot-Marie-Tooth disease type 2G redefined by a novel mutation in LRSAM1.**  
Ann Neurol. 2016;80:823-833.  
F.I.:9,638. [doi:10.1002/ana.24775]
2. Berciano J, Gallardo E, Orizaola P, Marco de Lucas E, García A, Pelayo-Negro AL, Sedano MJ.  
**Early axonal Guillain-Barré syndrome with normal peripheral conduction: imaging evidence for changes in proximal nerve segments.**  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2016;87:563-565.  
F.I.:6,431. [doi:10.1136/jnnp-2015-310601]
3. Zarrabeitia, Roberto, Ojeda-Fernandez, Luisa, Recio, Lucía, Bernabeu, Carmelo, Parra, Jose A., Albinana, Virginia, Botella, Luisa M.  
**Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia.**  
Thromb Haemost. 2016;115:1167-1177.  
F.I.:5,255. [doi:10.1160/TH15-03-0239]
4. Parra JA, Cuesta JM, Zarrabeitia R, Fariñas-Álvarez C, Bueno J, Marqués S, Parra-Fariñas C, Botella ML, Bernabéu C, Zarauza J.  
**Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of**

### Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia.

Int J Cardiol. 2016;218:240-245.  
F.I.:4,638. [doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.065]

5. Ibáñez-Bravo S, Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, Parra JA, González-Macías J, Carril JM.

### Ventilation/Perfusion SPECT lung scintigraphy and computed tomography pulmonary angiography in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism.

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:215-220.  
F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remnm.2015.12.008]

### Revisiones

1. Drake-Pérez M, Marco de Lucas E, Lyo J, Fernández-Torre JL.  
**Neuroimaging features in subacute encephalopathy with seizures in alcoholics (SESA syndrome).**  
Seizure. 2016;40:102-107.  
F.I.:2,109. [doi:10.1016/j.seizure.2016.06.009]
2. Drake-Pérez M, Smirniotopoulos JG.  
**Extraparenchymal Lesions in Adults.**  
Neuroimaging Clin N Am. 2016;26:621-646.  
F.I.:1,557. [doi:10.1016/j.nic.2016.06.009]
3. Hernando MF, Cerezal L, Pérez-Carro L, Canga A, González RP.  
**Evaluation and management of ischiofemoral impingement: a pathophysiologic, radiologic, and therapeutic approach to a complex diagnosis.**  
Skeletal Radiol. 2016;45:771-787.  
F.I.:1,527. [doi:10.1007/s00256-016-2354-2]

## Metabolismo Mineral y Lipídico

Responsable

**Jesús  
González Macías**

Servicio de Medicina  
Interna

Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla  
Universidad de Cantabria



[mirgmj@humv.es](mailto:mirgmj@humv.es)



### Grupo Consolidado

#### Investigadores

José Luís Hernández Hernández  
José Manuel Olmos Martínez  
José Antonio Riancho Moral  
José Carlos Rodríguez Rey

#### Colaboradores

Alvaro del Real Bolt  
M<sup>º</sup> Carmen García Ibarbia  
Marta Martín Millán  
Josefina Micaela Martínez García

Daniel Narcis Nan Nan  
Flor María Pérez Campo  
Ana Santurtun Zarrabeitia  
Carmen Valero Díaz De Lamadrid  
María Teresa Zarrabeitia Cimiano

#### Enfermeras

Isabel Sierra Setién

#### Técnicos

Estefanía Escalante Lanza  
María Luisa Junco Martín  
Carolina Sañudo Campo

## Líneas de investigación

### 1. Línea de genética/genómica.

Va dirigida a analizar los mecanismos genéticos y epigenéticos

involucrados en enfermedades esqueléticas prevalentes como la artrosis y la osteoporosis. Así:

- > Se analizan los polimorfismos genéticos que influyen en la masa ósea y el riesgo de fracturas y artrosis de grandes articulaciones, mediante estudios de genes candidatos y de asociación de todo el genoma.
- > Se estudia el papel de la

metilación del ADN en la diferenciación de las células óseas y en la modulación de la expresión de genes que desempeñan un papel clave en la homeostasis esquelética.

- > Se investiga el posible papel de la expresión diferencial de microARNs en los cambios óseos que caracterizan estos trastornos.
- > Se desarrolla un estudio

molecular y funcional de células troncales mesenquimales como precursores de células formadoras de hueso.

## 2. Línea clínico-epidemiológica.

Tiene como objetivo el estudio de la prevalencia e incidencia bien en Cantabria bien en el conjunto de España –en estudios multicéntricos–, de diversos aspectos relacionados con las enfermedades del metabolismo óseo y del metabolismo mineral, en general en torno a la osteoporosis. Cabe señalar entre ellos la prevalencia de la propia osteoporosis, la incidencia de las fracturas osteoporóticas (vertebrales y de cadera), la prevalencia de hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario, o el análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento. Debe mencionarse también el estudio de la relación entre la osteoporosis y otros procesos, como las dislipemias, la diabetes, la obesidad, y el síndrome metabólico en general. Particular interés tiene el seguimiento de la cohorte de Camargo, que permite el análisis de la asociación entre factores de riesgo y distintas manifestaciones de las enfermedades del metabolismo óseo y del metabolismo mineral así como la relación entre los mismos y la mortalidad de la población. En los estudios llevados a cabo

en esta cohorte destaca por su actualidad la determinación del índice trabecular (trabecular bone score-TBS-) con objeto de evaluar su relación con otros factores de riesgo de la osteoporosis, así como con la presencia de fracturas por fragilidad, tanto de forma transversal como longitudinal. Por razones análogas de actualidad, debe mencionarse el estudio que se está llevando a cabo en la misma sobre la situación del metabolismo óseo y mineral en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

## 3. Modelos animales (fundamentalmente ratón).

Esta línea se ocupa fundamentalmente de estudiar la trascendencia funcional de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en osteoclastos, mediante modelos con manipulación condicional del gen de la  $\beta$ -catenina en osteoclastos. Se han generado mediante la tecnología cre/loxP modelos de animales con ganancia y con pérdida de función de  $\beta$ -catenina en células de linaje osteoclasto, estando la enzima cre bien bajo control del promotor de la lisozima o bien de la catepsina K, lo que permite analizar momentos evolutivos del osteoclasto diferentes. Otro tipo de estudios en modelos animales analiza el efecto de determinados agentes terapéuticos, como la PTH y el ranelato de estroncio, sobre la

resistencia ósea.

## 4. Línea de genómica del metabolismo lipídico.

El grupo de Biología Molecular (Prof. Rodríguez Rey) participa en la investigación de los mecanismos moleculares de diferenciación de células madre mesenquimales hacia tejido adiposo. Por una parte el grupo estudia el papel de la regulación epigenética en el proceso de diferenciación de células progenitoras hacia adipocitos y su posible relación con la obesidad, haciendo especial hincapié en el papel de los microRNAs en el proceso de diferenciación (en colaboración con el Dr Carlos Fernández de la Universidad de Yale). Por otro lado, nuestro grupo estudia el papel de otro mecanismo epigenético, la metilación del ADN, en la modulación de la expresión génica durante el proceso de diferenciación adipocítica. En paralelo, y en colaboración con el grupo de la Profesora Carmen Evara (Departamento de Tecnología Farmacéutica, U. de la Laguna) y el Dr. Gómez-Cimiano (Servicio de Traumatología del HUMV) está desarrollando un modelo experimental consistente en la utilización de células madre mesenquimales modificadas en el tratamiento de fracturas de tamaño crítico in vivo.

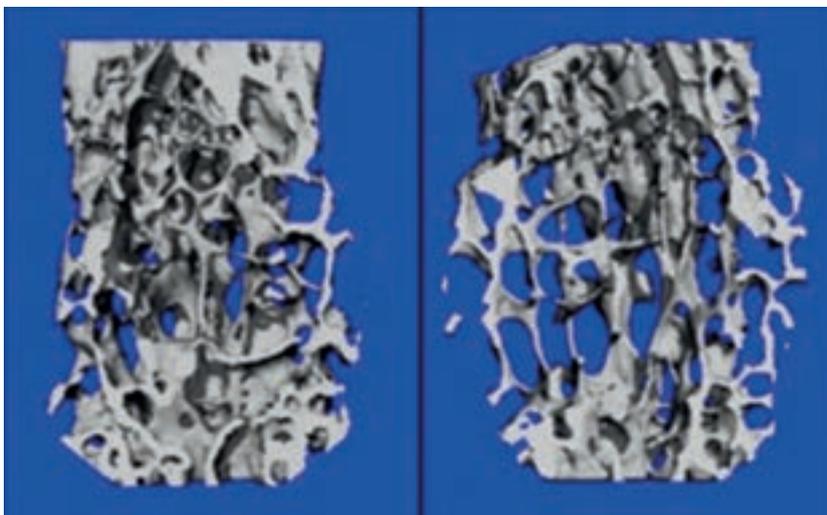


Figura.  
Imágenes de hueso por micro TC de animales OVX y control.

PUBLICACIONES:

FACTOR IMPACTO | 98,727

Artículos originales

- González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, Portilla V, Fuentevilla P, Corrales A, González-Vela MC, González-Gay MA, Blanco R. **Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa (HS).** *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:329-335. F.I.:5,621. [doi:10.1016/j.jaad.2016.03.025]
- Martin-Cano FE, Camello-Almaraz C, Macías JG, Pozo MJ, Camello PJ. **Propagation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signals in Aged Exocrine Cells.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:145-152. F.I.:5,476. [doi:10.1093/gerona/glv018]
- Ruiz P, Martin-Millan M, Gonzalez-Martin MC, Almeida M, González-Macias J, Ros MA. **CathepsinKCre mediated deletion of βcatenin results in dramatic loss of bone mass by targeting both osteoclasts and osteoblastic cells.** *Sci Rep.* 2016;6:36201-36201. F.I.:5,228. [doi:10.1038/srep36201]
- De Castro-Orós I, Civeira F, Pueyo MJ, Mateo-Gallego R, Bolado-Carrancio A, Lamíquiz-Moneo I, Álvarez-Sala L, Fabiani F, Cofán M, Cenarro A, Rodríguez-Rey JC, Ros E, Pocoví M. **Rare genetic variants with large effect on triglycerides in subjects with a clinical diagnosis of familial vs nonfamilial hypertriglyceridemia.** *J CLIN LIPIDOL.* 2016;10:790-797. F.I.:4,906. [doi:10.1016/j.jacl.2016.02.010]
- Valverde L, Illescas MJ, Villaescusa P, Gotor AM, García A, Cardoso S, Algorta J, Catarino S, Rouault K, Férec C, Hardiman O, Zarrabeitia M,

Jiménez S, Pinheiro MF, Jarreta BM, Olofsson J, Morling N, de Pancorbo MM.

**New clues to the evolutionary history of the main European paternal lineage M269: dissection of the Y-SNP S116 in Atlantic Europe and Iberia.**

*Eur J Hum Genet.* 2016;24:437-441. F.I.:4,580. [doi:10.1038/ejhg.2015.114]

**6. Vidal-Bralo L, Lopez-Golan Y, Mera-Varela A, Rego-Perez I, Horvath S, Zhang Y, Del Real Á, Zhai G, Blanco FJ, Riancho JA, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A.**

**Specific premature epigenetic aging of cartilage in osteoarthritis.** *Aging (Albany NY).* 2016;8:2222-2231

F.I.:3,979. [doi:10.18632/aging.101053]

**7. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernández FF, Atanes A, Loricera J, González-Vela MC, Palmou N, Hernández JL, González-Gay MA. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients.** *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:95-101.

F.I.:3,946. [doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.002]

**8. Toraño EG, Bayón GF, Del Real Á, Sierra MI, García MG, Carella A, Belmonte T, Urduingio RG, Cubillo I, García-Castro J, Delgado-Calle J, Pérez-Campo FM, Riancho JA, Fraga MF, Fernández AF.**

**Age-associated hydroxymethylation in human bone-marrow mesenchymal stem cells.**

*J TRANSL MED.* 2016;14:207-207. F.I.:3,694. [doi:10.1186/s12967-016-0966-x]

**9. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macias J.**

**Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults.**

*Osteoporos Int.* 2016;27:105-113. F.I.:3,445. [doi:10.1007/s00198-015-3219-6]

**10. Pérez-Campo FM, Santurtún A, García-Ibarbia C, Pascual MA, Valero C, Garcés C, Sañudo C, Zarrabeitia MT, Riancho JA.**

**Osterix and RUNX2 are Transcriptional Regulators of Sclerostin in Human Bone.**

*Calcif Tissue Int.* 2016;99:302-309. F.I.:3,052. [doi:10.1007/s00223-016-0144-4]

**11. Riancho J, Lozano-Cuesta P, Santurtún A, Sánchez-Juan P, López-Vega JM, Berciano J, Polo JM.**

**Amyotrophic Lateral Sclerosis in Northern Spain 40 Years Later: What Has Changed?.**

*Neurodegener Dis.* 2016;16:337-341. F.I.:2,937. [doi:10.1159/000445750]

**12. Córdoba A, Lisa M, Gómez-Román JJ, Hernández JL.**

**Pulmonary pseudo-tumour, aortitis and IgG4 disease.**

*QJM.* 2016;109:345-346. F.I.:2,824. [doi:10.1093/qjmed/hcw008]

**13. Napal JJ, Neila S, Pérez-Montes R, Sierra I, Ruiz S, Hernández JL.**

**The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion.** *QJM.* 2016;109:97-102.

F.I.:2,824. [doi:10.1093/qjmed/hcv088]

**14. Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, Lapunzina P, Riancho JA.**

**Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults.**

*Eur J Intern Med.* 2016;29:40-45. F.I.:2,591. [doi:10.1016/j.ejim.2015.12.019]

**15. Del Pino-Montes J, Blanch J, Nogués X, Moro MJ, Valero MD, Canals L, Lizán L.**

**Expert Consensus on the Management of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in the Spanish Healthcare System.**

*Adv Ther.* 2016;33:658-669. F.I.:2,503. [doi:10.1007/s12325-016-0314-9]

**16. Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, Calvo-Río**

V, Ortiz-Sanjuán F, Val-Bernal JF, Hermana S, Onaindia-Pérez A, González-Gay MA.

**Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:93-97. F.I.:2,495.

—

**17.** Ferraz-Amaro I, López-Mejías R, Ubilla B, Genre F, Tejera-Segura B, de Vera-González AM, González-Rivero AF, Olmos JM, Hernández JL, Llorca J, González-Gay MA.

**Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in rheumatoid arthritis.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:1013-1019.

F.I.:2,495.

—

**18.** Santos-Gómez M, Calvo-Río V, Blanco R, Beltrán E, Mesquida M, Adán A, Cordero-Coma M, García-Aparicio ÁM, Valls Pascual E, Martínez-Costa L, Hernández MV, Hernandez Garfella M, González-Vela MC, Pina T, Palmou-Fontana N, Loricera J, Hernández JL, González-Gay MA.

**The effect of biologic therapy different from infliximab or adalimumab in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: results of a multicentre open-label study.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:34-40. F.I.:2,495.

—

**19.** Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, Alegre C, Moreno-Muelas J, Hernández JL, Pina T, González-Gay MÁ.

**The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:55-58. F.I.:2,495.

—

**20.** Casanueva B, Belenguer R, Moreno-Muelas JV, Urriaga J, Urriaga B, Hernández JL, Pina T, González-Gay MA.

**Validation of the Spanish version of the fibromyalgia rapid screening tool to detect fibromyalgia in primary care health centres.**

Clin Exp Rheumatol. 2016;34:125-128. F.I.:2,495.

—

**21.** Prieto-Fernández E, Baeta M, Núñez C, Zarrabeitia MT, Herrera RJ, Builes JJ, de Pancorbo MM.

**Development of a new highly efficient 17 X-STR multiplex for forensic purposes.**

Electrophoresis. 2016;37:1651-1658. F.I.:2,482. [doi:10.1002/elps.201500546]

—

**22.** Nelo-Bazán MA, Latorre P, Bolado-Carrancio A, Pérez-Campo FM, Echenique-Robba P, Rodríguez-Rey JC, Carrodegua JA.

**Early growth response 1 (EGR-1) is a transcriptional regulator of mitochondrial carrier homolog 1 (MTCH 1)/presenilin 1-associated protein (PSAP).**

Gene. 2016;578:52-62. F.I.:2,319. [doi:10.1016/j.gene.2015.12.014]

—

**23.** Largeot A, Perez-Campo FM, Marinopoulou E, Lie-a-Ling M, Kouskoff V, Lacaud G.

**Expression of the MOZ-TIF2 oncoprotein in mice represses senescence.**

Exp Hematol. 2016;44: F.I.:2,303. [doi:10.1016/j.exphem.2015.12.006]

—

**24.** Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, González-Lamuño D, González-López MA, Armesto S, Blanco R, González-Gay MA.

**Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center.**

Medicine (Baltimore). 2016;95: F.I.:2,133. [doi:10.1097/MD.0000000000004217]

—

**25.** Santurtún A, Villar A, López-Delgado L, Riancho J.

**Amyotrophic lateral sclerosis and richness: A correlation study across Spain.**

J Neurol Sci. 2016;367:380-381. F.I.:2,126. [doi:10.1016/j.jns.2016.06.050]

—

**26.** Santurtún A, Villar A, Delgado-Alvarado M, Riancho J.

**Trends in motor neuron disease:**

**association with latitude and air lead levels in Spain.**

Neurol Sci. 2016;37:1271-1275. F.I.:1,783. [doi:10.1007/s10072-016-2581-2]

—

**27.** Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study.**

J Dermatol. 2016;43:1267-1272. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13398]

—

**28.** Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA.

**Asymmetric dimethylarginine but not osteoprotegerin correlates with disease severity in patients with moderate-to-severe psoriasis undergoing anti-tumor necrosis factor-a therapy.**

J Dermatol. 2016;43:389-394. F.I.:1,577. [doi:10.1111/1346-8138.13094]

—

**29.** Urbina Soto L, García Ávila S, Córdoba Alonso AI, Roiz Mesones MP, Arnaiz García AM, Valero Díaz de Lamadrid MC.

**Clostridium difficile associated diarrhoea: An increased problem.**

Med Clin (Barc). 2016;147:543-546. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.09.026]

—

**30.** Santurtún A, Delgado-Alvarado M, Villar A, Riancho J.

**Patrón geográfico de la mortalidad por enfermedad de Parkinson en España y su asociación con los niveles de plomo en el aire.**

Med Clin (Barc). 2016;147:481-487. F.I.:1,267. [doi:10.1016/j.medcli.2016.07.022]

—

**31.** Ibáñez-Bravo S, Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, Parra

JA, González-Macías J, Carril JM. **Ventilation/Perfusion SPECT lung scintigraphy and computed tomography pulmonary angiography in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism.**

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2016;35:215-220. F.I.:0,983. [doi:10.1016/j.remnm.2015.12.008]

## Revisiones

1. Brennan-Olsen SL, Page RS, Berk M, Riancho JA, Leslie WD, Wilson SG, Saban KL, Janusek L, Pasco JA, Hodge JM, Quirk SE, Hyde NK, Hosking SM, Williams LJ. **DNA methylation and the social gradient of osteoporotic fracture: A conceptual model.** Bone. 2016;84:204-212. F.I.:3,736. [doi:10.1016/j.bone.2015.12.015]

2. López-Delgado L, Riancho-Zarrabeitia L, Riancho JA. **Genetic and acquired factors influencing the effectiveness and toxicity of drug therapy in osteoporosis.** Expert Opin Drug Metab Toxicol.

2016;12:389-398. F.I.:2,598. [doi:10.1517/17425255.2016.1154533]

3. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Castañeda S, Humbría A, Ortego N, Bravo B, Freire M, Melchor S, Mínguez M, Salvatierra J, González-Vela C, Calvo-Río V, Santos-Gómez M, Pina T, González-Gay MA. **Tocilizumab in patients with Takayasu arteritis: a retrospective study and literature review.** Clin Exp Rheumatol. 2016;34:44-53. F.I.:2,495.

## Tesis doctorales

1. Paula Ruiz Martín. **Papel de la vía canónica de wnt en la función resortiva del osteoclasto.** Director/es: **Marta Martín Millán, Jesús González Macías, María Angeles Ros Lasiera.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

2. Javier Pérez López. **Estudio del papel de mir-148a en la regulación de genes del metabolismo lipídico y la adipogénesis.** Director/a: **José Carlos Rodríguez Rey.** UNIVERSIDAD DE CANTABRIA.

## PROYECTOS

### Proyectos

1. Jesús González Macías. **Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad.** RD12/0043/0009. INSTITUTO DE SALUD

2. José Manuel Olmos Martínez. **Estudio del metabolismo óseo y mineral de la población femenina postmenopáusica y masculina mayor de 50 años atendida por un Centro de Salud en Cantabria.** PI15/00521. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD.

3. José Antonio Riancho Moral. **Estudio de las células troncales mesenquimales en la osteoporosis: Papel de los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) y potencial regenerativo.** PI16/00915. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.



