

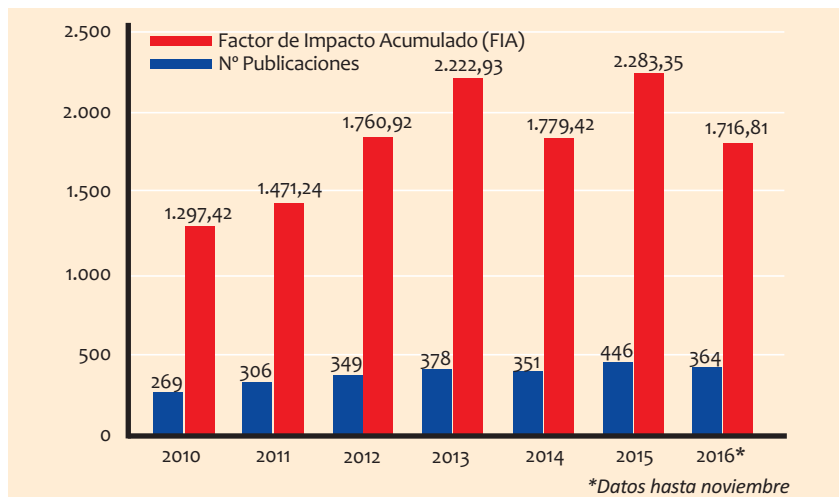
Resultados preliminares hasta noviembre

El IIS-Princesa publicó 364 artículos científicos en 2016

El Dr. Francisco Sánchez Madrid, Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, presentó los resultados preliminares de la actividad científica del 2016.

En dicha presentación se observa la tendencia del Instituto a publicar los artículos en revistas de gran calidad, estando publicado el 25% en revistas situadas en el primer decil de su categoría. En la gráfica adjunta se incluyen los artículos publicados en 2016 (hasta noviembre), que ascendieron a 364 con un Factor de Impacto Acumulado (FIA) de 1716,81 puntos, resultando un factor de impacto medio de 4,7. ♦

<http://www.iis-princesa.org/>



El Gerente del centro aprovecha el encuentro para hablar del Proyecto Princesa

La Fundación de Investigación Biomédica del Hospital presentó el resumen anual de actividad

El pasado 16 de diciembre el Director Gerente del Hospital Universitario de La Princesa y Presidente de la Fundación de Investigación Biomédica, **Dr. Rodolfo Antuña**, y la Directora de la misma, **Rosario Ortiz de Urbina**, presentaron durante la última Sesión General del Hospital de este año un resumen de la actividad llevada a cabo por la Fundación de Investigación Biomédica.

El **Dr. Antuña** presentó las líneas generales del Proyecto Princesa, que se está trabajando en este momento con los profesionales, y que está financiado íntegramente por la Fundación de Investigación del centro. Agradeció a su directora y al resto de patronos la apuesta por este proyecto innovador del que podrán derivarse otros a través de convocatorias dirigidas a la innovación como la compra pública innovadora. La sesión estaba dirigida a todos los profesionales del hospital. La sesión estaba dirigida a todo el hospital e investigadores además de estar invitados la Intervención y la Cámara de Cuentas de la Comunidad de

Madrid como entes fiscalizadores y de vigilancia de la Fundación.

La directora de la Fundación desglosó los ingresos, los gastos así como el destino del overhead de la misma.

6,2 millones de ingresos en 2017

La previsión de ingresos para el año 2017 es de 6,2 millones, de los que 1,5 son overhead. El 72% de este overhead servirá para financiar el personal tanto investigador (80%) como el de la Unidad de Gestión Administrativa (20%).

Rosario Ortiz de Urbina señaló que son 111 las personas contratadas y trabajando en los distintos centros en donde la entidad tiene investigadores, como son la Universidad Autónoma y los hospitales universitarios Niño Jesús y Santa Cristina, además de aquellas personas que físicamente desarrollan su labor en el Hospital Universitario de La Princesa, distribuidas en diferentes plantas del centro.

La directora de la FIB finalizó su intervención resaltando como conclusiones que la Fundación de Investigación es una en-



tividad dependiente de la Consejería de Sanidad, además de pertenecer al sector público autonómico, lo que significa que los fondos que llegan, independientemente de dónde provengan, adquieren condición de dinero público y por lo tanto deben gestionarse con la máxima escrupulosidad. Destacó que desde la Fundación se gestiona toda la investigación no solo del Hospital de La Princesa sino también del Hospital Santa Cristina, así como de todos los grupos que conforman el IIS Princesa cuyos proyectos son gestionados a través de la FIB. ♦

Video de presentación del IIS Princesa



YouTube

EN ESTE NÚMERO...

Clic sobre el titular para acceder a la información

3 PUBLICACIONES
Nature Innunology: "La expresión de CD69 en las células inmunes favorece el consumo de triptófano y el desarrollo de la psoriasis"

Nature Communications:
"Una señal antiviral modifica proteínas endosomales e impide que las células liberen nanovesículas al exterior"

5 II Jornada de Actualización en Estudios de Bioequivalencia
8 El IIS Princesa dedica dos Aulas a Antonio García y Manuel Ortiz de Landázuri



Muchas gracias por la colaboración

Nombramientos

→ **Miriam Rabaneda, nueva Directora General de Planificación, Investigación y Formación.**— Licenciada en Derecho y abogada, durante 12 años desempeñó



Miriam Rabaneda

puestos de responsabilidad en la gestión municipal de Pinto, localidad de la fue alcaldesa.

Desde 2015 ha sido Directora General de Administración Local, puesto que dejó

para asumir el cargo de Directora General de Planificación, Investigación y Formación de la Consejería de Sanidad. En su trayectoria profesional también destaca su papel como presidenta de la Asociación Mujeres en Igualdad de Pinto, y miembro del Comité ejecutivo del Partido Popular de Madrid.

Al frente de esta Dirección General impulsará cuestiones tales como el establecimiento de los criterios de planificación sanitaria, y el análisis y seguimiento de la distribución y optimización de los recursos sanitarios en el ámbito de la Comunidad de Madrid, en aras de potenciar la equidad en el acceso de la población a los mismos; así como el establecimiento de políticas de promoción. ♦

→ **Ruben Flores García, nuevo Director de Enfermería del Hospital Universitario de La Princesa.**— Diplomado en enfermería por la Escuela Universitaria de Enfermería de la UAM y Licenciado en Documentación por la UCM, es Máster en alta dirección y gestión de servicios de salud por la Universidad de Alcalá de Henares.



Rubén Flores

Inició su carrera profesional en el Hospital de Mostoles en donde llegó a ocupar el cargo de subdirector de Enfermería, cargo que ha desempeñado también en el Hospital Gregorio Marañón. Antes de incorporarse a la Dirección de Enfermería de la Princesa había ocupado esta misma dirección en la empresa Pública Hospital del Tajo, en Aranjuez. ♦

Estudio realizado en La Princesa

Las redes sociales se ponen de moda para concertar relaciones sexuales en colectivos en alto riesgo de transmisión del VIH

Un estudio presentado en el VIII Congreso Nacional de GeSIDA, realizado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario de La Princesa con colaboración de investigadores de la Federación Estatal de Lesbianas, Gays y Transexuales y Bisexuales (FELGTB), sobre una cohorte de pacientes con infección por VIH, concluye que las redes sociales se están poniendo de moda para mantener relaciones sexuales en colectivos con alto riesgo de transmisión del VIH

La mitad de los encuestados declaró haber utilizado las redes para mantener relaciones sexuales, que se desarrollaron hasta en un 50% de los casos, sin métodos de barrera. El uso de las redes sociales con este fin fue más frecuente entre los más jóvenes, los hombres que tienen sexo con hombres y los que no tenían una pareja estable, especialmente entre aquellos con más de 10 parejas en el último año.



Desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas se advierte de la necesidad de profundizar en la asociación entre redes sociales y transmisión del VIH, y se subraya la necesidad de reforzar las medidas de prevención y educación a través de estos canales.

Aunque sobre una muestra pequeña, el estudio es indicativo del auge que puedan estar cobrando las redes sociales como medio para concertar encuentros sexuales en algunos colectivos en riesgo. Por esta razón la Unidad de Enfermedades Infecciosas advierte de la necesidad de profundizar en la asociación entre redes sociales y transmisión del VIH, y subraya la necesidad de implementar nuevas medidas de prevención y educación a través del uso de estos nuevos canales. ♦

Neumología de La Princesa participó en la II Reunión Anual del TackSHS Annual Consortium Meeting

El 28 y 29 de noviembre se celebró en Milán la II Reunión Anual del TackSHS Annual Consortium Meeting (ACM), con participación del Grupo de Neumología de La Princesa (foto adjunta). TackSHS es el acrónimo en inglés de “Fajando el Tabaquismo Pasivo en Europa”, un proyecto europeo Horizon 2020. Su objetivo principal es, desde una perspectiva translacional y multidisciplinaria, abordar el problema del tabaquismo pasivo y los cigarrillos electrónicos en múltiples niveles y ámbitos en Europa, desde la mejora de su medición ambiental y en el cuerpo humano, su impacto en fisiología en individuos sanos y en aquellos con enfermedades respiratorias, su impacto poblacional en términos de mortalidad y costes asociados, e incluso un ensayo clínico controlado. El equipo está integrado por los doctores **Ancochea, Alonso y Soriano**, y ya colabora en dos proyectos (work packages) poblacionales y también incluirá evaluaciones en una serie de pacientes con asma y/o EPOC. El proyecto tiene una duración de 4 años. ♦



Publicaciones

Nature Immunology

La expresión de CD69 en las células inmunes favorece el consumo de triptófano y el desarrollo de la psoriasis

Un estudio realizado por la **Dra. Danay Cibrián**, dirigido por el **Prof. Francisco Sánchez-Madrid**, ha comprobado que el receptor de activación leucocitario CD69 se expresa en las células inmunes que se encuentran en la piel y que aumentan en condiciones de inflamación.

El trabajo, publicado en *Nature Immunology*, ilustra la importancia de CD69 y el metabolismo del triptófano en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias de la piel. El control de estos mediadores del metabolismo del triptófano es considerado como una nueva diana terapéutica para la psoriasis. Estas células consumen aminoácidos esenciales libres como el triptófano a través de sistemas de transporte de alta afinidad como LAT1 (SLC7a5). El consumo de aminoácidos por las células inflamatorias determina su capacidad de proliferación, su supervivencia, así como el patrón de interleucinas inflamatorias a producir durante la enfermedad.

En este trabajo se han utilizado ratones que carecen del receptor CD69 para demostrar que la expresión de esta molécula es importante para el desarrollo de la psoriasis. Los estudios moleculares realizados demostraron que CD69 se asocia con LAT1 regulando su expresión y estabilidad en la membrana celular. De este modo la expresión de CD69 controla el consumo a través de LAT1 de aminoácidos como el triptófano al interior de las células inflamatorias. Una vez presente en el citoplasma celular, el triptófano puede ser oxidado por la acción de la luz o por el peróxido de hidrógeno para generar compuestos que activan el receptor de hidrocarburos arilados (AhR). La activación del factor de transcripción AhR implica su translocación al núcleo donde regula la expresión de interleucinas inflamatorias como la IL-22. Utilizando inhibidores del AhR se previno el desarrollo de psoriasis en los animales, indicando la importancia del control de este factor en la enfermedad. Asimismo, el suplemento adicional de triptófano a los animales favoreció el desarrollo de psoriasis debido al aumento de los niveles de IL-22 en piel. Los estudios con muestras de pacientes con psoriasis han validado la importancia del metabolismo de triptófano en la secreción de estas interleucinas inflamatorias mediadoras de la enfermedad. ♦



Danay Cibrián

Nature Communications

Una señal antiviral modifica proteínas endosomales e impide que las células liberen nanovesículas al exterior

Un equipo de investigadores dirigidos por el **Prof. Francisco Sánchez-Madrid** ha descrito una señal celular que impide la secreción de nanovesículas. Estas nanovesículas, llamadas exosomas, son secretados al exterior por las células para comunicarse entre ellas. Sin embargo, en ocasiones, pueden ser utilizadas como “Caballos de Troya” por determinados virus para facilitar su propagación y entrada en células vecinas.

El trabajo, publicado en *Nature Communications*, ha sido realizado por los investigadores **Carolina Villarroya**, **Francesc Baixauli**, **Irene Fernández**, **Daniel Torralba**, **Olga Moreno** y **María Mittelbrunn** en colaboración con **Susana Guerra** (UAM) y **Carles Enrich** (IDIBAPS). En él se describe como una señal antiviral activa un protocolo de degradación de proteínas implicadas en la producción de exosomas. Esta señal, denominada ISGylación, marca proteínas específicas que residen en los endosomas, lugar de formación de los exosomas. De esta manera se redirigen hacia la ruta de degradación y se impide la secreción de exosomas. Este sería un mecanismo por el cual las células se defienden de una infección activando la degradación de proteínas propias, pero que podrían ser utilizadas por el agente externo para su propagación.

La ISGylación se ha descrito principalmente como una señal antiviral, aunque algunos estudios revelan que también se puede activar ante otros estímulos como la falta de oxígeno, el envejecimiento o el cáncer. En dichos contextos la secreción de exosomas y, por tanto, la comunicación entre células, se podría ver afectada como consecuencia de esta modificación. Descifrar los procesos que controlan la secreción de exosomas es fundamental para su aplicación biomédica, ya que, además de actuar como mensajeros en la comunicación intercelular, los exosomas constituyen herramientas potenciales para terapia génica, vacunas e inmunoterapia, existiendo en la actualidad numerosos ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos tratamientos. ♦



Carolina Villarroya

VII ciclo de seminarios en Medicina Evolucionista: *fight or flight, aplicación práctica en alergia*

En este seminario se abordaron las enfermedades alérgicas y la celiacía, con la participación del **Dr. Alvaro Daschner**, del Servicio de Alergología de La Princesa, que expuso la perspectiva evolutiva de la inmunoterapia específica; la **Dra. Isabel Ojeda**, sobre in-

ducción a la tolerancia alimentaria como nuevo paradigma alergológico; y el **Dr. Juan-Ignacio Serrano Vela**, que habló sobre cómo influye la edad de introducción al gluten al pronóstico de su tolerancia posterior.

Asimismo, se abordaron bajo

una perspectiva evolutiva los tratamientos preventivos, la inmunoterapia y la desensibilización buscando paralelismos entre el estado natural de tolerancia y el objetivo de tolerancia secundaria, cuando esta se rompe.

El concepto de “fight or flight” (reacción de lucha o huida) o respuesta de estrés aguda es una respuesta fisiol-

ógica ante la percepción de daño, ataque o amenaza a la supervivencia en animales. También se intenta abordar bajo una perspectiva evolutiva los tratamientos preventivos, la inmunoterapia y la desensibilización buscando paralelismos entre el estado natural de tolerancia y el objetivo de tolerancia secundaria, cuando esta se rompe. ♦

Nuestros investigadores

Guillermo Ortega Rabbione y Ancor Sanz, Data science en la investigación traslacional

Desde hace mucho tiempo la traslacionalidad de la investigación ha sido el factor fundamental en la investigación clínica. Bioquímicos, farmacéuticos, biólogos, y otros profesionales colaboran estrechamente con los médicos aportando sus conocimientos y puntos de vista a la hora de analizar los resultados obtenidos mediante técnicas interdisciplinarias. A esto hay que añadir que el alto grado de informatización existente en todo el equipamiento médico actual hace que los datos obtenidos en cualquier estudio clínico sean prácticamente imposibles de analizar con las herramientas empleadas tradicionalmente en la investigación clínica; y que incluso se pierdan valiosas variables y resultados. El oscuro mundo de la media y varianza cada vez se muestra más insuficiente a la hora de caracterizar y diferenciar situaciones. De hecho, grandes corporaciones, centros de investigación y hospitales



Guillermo Ortega (izqda.) y Ancor Sanz.

alrededor del mundo poseen unidades específicas para el tratamiento de datos. El Grupo de Tratamiento de Datos, integrado actualmente por **Ancor García-Sanz**, Doctor en Neurociencias y con un contrato de la Fundación Mutua Madrileña y **Guillermo Ortega Rabbione**, Doctor en Física, con un contrato I3SNS (ex Miguel Servet) está encargado de aplicar y, en el caso de ser necesario, desarrollar técnicas de análisis de datos provenientes de distintas fuentes. Hasta hace poco tiempo hemos trabajado casi exclusivamente en el análisis de registros

neurofisiológicos de electrodos invasivos de pacientes con epilepsia fármaco-resistente, provistos por el Servicio de Neurofisiología Clínica, a cargo del **Dr. Pastor**, e implantados mediante cirugías practicadas en el Servicio de Neurocirugía, a cargo del **Dr. Rafael García de Sola**. Estos registros se han analizado desde distintos puntos de vista, en particular usando la moderna teoría de redes complejas. Un ejemplo de este tipo de análisis multidisciplinar puede verse en el trabajo publicado recientemente en *Journal of Visualized Experiments* (<https://www.jove.com/vi->

deo/54746/network-analysis-foramen-ovale-electrode-recordings-drug-resistant). Tanto la experiencia adquirida en el análisis de este tipo de registros, como la colaboración e interacción con los profesionales de la salud ha animado a este grupo a trabajar en un proyecto mucho más ambicioso como es el análisis de registros de monitorización continua de EEG y presión intracraneal de pacientes con traumatismo craneoencefálicos y hemorragia subaracnoidea, en estrecha colaboración también con los intensivistas de la UCI de nuestro hospital. Además, el tratamiento de grandes cantidades de datos, conocido actualmente como Big Data y fundamentalmente el trabajo diario de programación en el lenguaje R, específicamente orientado a la ciencia de datos (*data science*), les ha permitido últimamente sumar colaboraciones con otros servicios y unidades del Hospital y ofrecer durante el próximo mes de enero de 2017 un curso de introducción al lenguaje R y sus aplicaciones en genética, estadística, series temporales, etc. ♦

Nueva estrategia contra la Enfermedad de Alzheimer

Investigadores de la UAM y el Hospital de La Princesa han descrito una familia de compuestos que podrían ser la punta de lanza para una nueva y prometedora generación de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos, descritos en el *Journal of Medicinal Chemistry*, están basados en el alcaloide natural gramina. Uno de los marcadores más claros del Alzheimer es la aparición de ovillos neurofibrilares, unos agregados proteicos formados por la proteína tau. Cuando esta proteína responsable de mantener la forma de las neuronas se une a un alto número de iones fosfato,

pierde su función y se autoagrega para formar dichos ovillos.

Desde hace más de dos décadas –sin resultados– la comunidad científica viene investigando el uso de fármacos inhibidores de enzimas cinasas, que son las encargadas de fosforilar los aminoácidos de las proteínas, para así intentar reducir el número de iones fosfato unidos a la proteína tau.

Ahora, científicos de la UAM y del IIS Princesa, han descrito una familia de potenciales fármacos que ejercen su acción a través de una estrategia innovadora. Según el **Dr. Cristóbal de los Ríos**, investigador de la UAM y el IIS Princesa, los compuestos actúan sobre dos rutas implicadas en el daño neuronal: la fosforilación aberrante de la proteína tau y la sobrecarga del ion Ca^{2+} . ♦



♦ **EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA** del Hospital de La Princesa ha obtenido la Acreditación Internacional Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE) de su Programa de Trasplante de Médula Osea.

Afecta a los laboratorios de Rutina, Urgencias y Técnicas Manuales

Análisis Clínicos, primer Laboratorio de hospital público de Madrid acreditado por ENAC con la norma UNE-EN ISO: 15189

El Servicio de Análisis Clínicos acaba de obtener la Acreditación de Calidad por ENAC con la norma UNE-EN ISO 15189, en los procesos pre-analíticos, analíticos y post-analíticos del 92% de las pruebas de su cartera de servicio, lo que representa un total de más de 5.000.000 de resultados anuales en suero, plasma, orina y otros líquidos biológicos.

Los trabajos necesarios para la consecución de este objetivo han sido parte de un proyecto de gran envergadura, que se inicia en el año 2013 con la certificación por la ISO 9001:2008 como solución para abordar la mejora de la eficiencia y el control del gasto del laboratorio. Desde entonces hasta la actualidad, el laboratorio ha seguido trabajando en la mejora continua de sus procesos y ha revalidado anualmente su certificado de calidad mediante auditorías internas y externas.

Durante estos años se han acometido cambios estructurales y tecnológicos importantes, se han estandarizado los procedimientos relacionados con el laboratorio y se han desarrollado las herramientas necesarias para monitorizar todos los indicadores de procesos clave: garantía de seguridad en la identificación del paciente, trazabilidad de usuarios, incidencias pre-analíticas y no conformidades, control de



calidad interno y externo, tiempos de respuesta, envío de valores críticos a la historia clínica etc.

La Acreditación por ENAC se trata por tanto de un distintivo de calidad de alcance internacional, con un reconocimiento de sus informes analíticos en el ámbito de los acuerdos internacionales de ENAC, que a su vez garantiza la competencia técnica del laboratorio, el reconocimiento formal y público de sus procesos y la profesionalidad de su personal. También a nivel nacional, las sociedades científicas (SEQC, AEBM, AEFA) avalan que la Acreditación por la norma UNE-EN ISO 15189 representa un paso definitivo en el reconocimiento formal de la calidad en los laboratorios, los cuales trabajan con mejores estándares de calidad y mejores prácticas que los no acreditados. Con el logro de este objetivo, el laboratorio ha conseguido una mejor formación

técnica, una mayor implicación del personal en la política de calidad y un mayor conocimiento y estandarización de los procesos asistenciales. Este nuevo modelo de gestión nos ha permitido ofrecer una asistencia sanitaria de más calidad enfocada a los pacientes y a los profesionales de este hospital. En resumen, hemos logrado ser un laboratorio con un distintivo de calidad más alto, que ha generado un laboratorio más eficiente con un impacto muy positivo en la contención del gasto.

Este reconocimiento nos posiciona dentro de la Comunidad de Madrid como referente en el aseguramiento de la calidad y por tanto, como un laboratorio de elección en el diagnóstico, en trabajos de investigación y en ensayos clínicos tanto a nivel nacional como internacional.

La Acreditación por ENAC, se ha logrado gracias a la colaboración de todo el equipo y muy especialmente de la Dra. Natalia Pascual responsable de calidad del servicio, que ha creído en este proyecto y lo ha demostrado con su total entrega e implicación. A ellos, hacemos llegar el agradecimiento y felicitación por el trabajo desarrollado.

Ana Díaz Lopez

Jefe de Servicio de laboratorio de Análisis Clínicos. H.U. La Princesa

II Jornada de Actualización en Estudios de Bioequivalencia

Organizado por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa se celebró el pasado 1 de diciembre la II Jornada de Actualización en Estudios de Bioequivalencia, donde asistieron los principales implicados en el desarrollo de medicamentos genéricos, tanto de la industria farmacéutica como de las unidades de ensayos clínicos y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La Jornada fue inaugurada por la directora de la FIB del Hospital Universitario de la Princesa, **Rosario Ortiz de Urbina**, y el director de la Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I, **Dr. Francisco Abad Santos**.

Este año se ha organizado con dos mesas redondas sobre temas relacionados con los nuevos diseños de los estudios de bioequivalencia.

La primera mesa redonda trató sobre los estudios en dos etapas, recogiendo la visión del promotor, representado por **Daniel Peris** de Laboratorios Kern Pharma, la visión del investigador, que transmitió **Dra. Dolores Ochoa**, del Servicio de Farmacología Clínica de La Princesa, y la visión de las agencias reguladoras, representadas por **Alfredo García Arieta**, Jefe de Servicio de Bioequivalencia y Genéricos del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS. La segunda

mesa redonda trató sobre la utilidad de los estudios piloto. Intervinieron **Griselda López**, de Galenicum Health, para transmitir la opinión de un laboratorio farmacéutico, el **Dr. Francisco Abad** que contó la experiencia del Servicio de Farmacología Clínica La Princesa, y **Alfredo García Arieta** para dar el punto de vista de la AEMPS. Las principales conclusiones de esta mesa fueron que el número mínimo de sujetos a incluir en un estudio piloto debe ser de 12 y que los estudios piloto pueden ser muy útiles para decidir cuál es la mejor formulación para continuar el desarrollo clínico, especialmente cuando no hay una buena correlación de los datos in vitro con los datos in vivo.

El **Dr. Fidel Illana**, Director Médico del Hospital de La Princesa, y la **Dra. Dolores Ochoa**, del Servicio de Farmacología Clínica, clausuraron la jornada. ♦

Tesis

Efectividad del tratamiento anti-TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn que no han alcanzado la remisión con un primer anti-TNF α

Dra. Carmen Rodríguez Grau

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de La Princesa

Dirigida por el Dr. Javier P. Gisbert y la Dra. María Chaparro

Los fármacos anti-TNF α son efectivos para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con enfermedad de Crohn. Desafortunadamente, un porcentaje importante de enfermos no logra alcanzar dicha remisión, por obtener sólo respuesta parcial al tratamiento o por no presentar ningún tipo de respuesta a éste.

El uso consecutivo de diferentes fármacos anti-TNF α parece ser efectivo si el motivo de suspensión inicial fue la pérdida de respuesta o la intolerancia. Pero disponemos de pocos datos sobre la evolución de aquellos pacientes que reciben un anti-TNF α tras no haber alcanzado la remisión con el primero. Según diferentes estudios, el porcentaje de pacientes que no alcanzan la remisión clínica con un anti-TNF α podrían oscilar entre el 50 y el 80%. A pesar de ser un porcentaje relevante, son pocos los trabajos que hasta la

fecha han evaluado la efectividad del tratamiento secuencial en este grupo de pacientes.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la efectividad de un tratamiento anti-TNF α en pacientes con enfermedad de Crohn que no habían alcanzado la remisión previamente con otro fármaco del mismo grupo terapéutico.

Con este fin se incluyeron un total de 118 pacientes procedentes de 24 hospitales españoles con diagnóstico previo de enfermedad de Crohn y que hubieran recibido un segundo tratamiento anti-TNF α habiendo tenido falta de remisión con el previo.

El primer anti-TNF α se había suspendido por ausencia de respuesta en el 54% de los casos y por respuesta parcial en el 46%.

El 51% de los pacientes alcanzó la remisión clínica a corto plazo con el segundo tratamiento



Durante el seguimiento, el 33% de los pacientes requirió intensificación del segundo anti-TNF α y, de ellos, el 37% logró alcanzar la remisión clínica.

Conclusiones:

1. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn que han tenido fracaso primario (respuesta parcial o ausencia de respuesta) a un primer fármaco anti-TNF α , alcanzan la remisión con un segundo anti-TNF α .
2. El tratamiento con un segundo anti-TNF α es menos efectivo en los pacientes que no han presentado respuesta alguna –ni siquiera parcial– al primer anti-TNF α y en aquellos que recibieron el fármaco por enfermedad perianal.
3. Una proporción relevante de pacientes pierde la respuesta a lo largo del tiempo y, en estos casos, la intensificación del tratamiento es una opción terapéutica válida.
4. El perfil de seguridad de un segundo fármaco anti-TNF α fue similar al descrito en la literatura con un primer anti-TNF α .

anti-TNF α . El porcentaje de remisión alcanzado con el segundo fármaco fue menor en aquellos pacientes en los que el tratamiento biológico se indicó por enfermedad perianal (OR = 0,3, IC 95% = 0,1-0,7, p = 0,005). Aquellos pacientes en los que hubo respuesta parcial al primer tratamiento biológico tuvieron mayor probabilidad de alcanzar la remisión clínica con el segundo con significación estadística límite en comparación con aquellos que no tuvieron ninguna respuesta al primer anti-TNF α (OR = 2,1, IC 95% = 0,9-4,6, p = 0,053). La probabilidad de mantener la remisión fue del 76%, 68% y 64% a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad celíaca del adulto

Dra. Mirella Jiménez Gómez

Servicio de Digestivo
Hospital Universitario de La Princesa
Dirigida por el Dr. Javier P. Gisbert

La enfermedad celíaca (EC) es una forma de enteropatía debida a una intolerancia permanente a las proteínas del gluten del trigo, del centeno, de la cebada y del triticale (híbrido del trigo y del centeno).

En el adulto se caracteriza por presentar una mayor heterogeneidad en cuanto a su expresividad clínica, serológica e histológica, lo que implica una mayor complejidad y un mayor retraso en el pro-

ceso diagnóstico.

Nuestro objetivo fue evaluar las características histológicas, serológicas y clínicas de la EC del adulto. Con este fin se incluyeron 200 pacientes diagnosticados de EC durante la edad adulta.

Todos nuestros pacientes mostraron lesiones histoló-



Relación entre la actividad endoscópica e histológica, el desarrollo microvascular y la expresión de los factores angiogénicos y linfangiogénicos en la mucosa cólica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Pablo Linares

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario de La Princesa

Dirigida por el Dr. Javier P. Gisbert y la Dra. María Chaparro

El objetivo era investigar la relación entre la angiogénesis y la linfangiogénesis en biopsias de mucosa intestinal y la actividad endoscópica e histológica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Se incluyeron prospectivamente pacientes con y sin EII que acudieron a realizarse una colonoscopia por práctica clínica. El grado de actividad endoscópica se determinó mediante el subíndice endoscópico de Mayo para la colitis ulcerosa (CU) y el SES-CD para enfermedad de Crohn (EC). La expresión de los factores en mucosa cólica se determinó por inmunohistoquímica. Los resultados de la expresión de los factores del sistema VEGF (-A, -C, -D, -R1, -R2, -R3 y PIGF), se clasificaron en función de la intensidad de la tinción, y los de las angiopoyetinas (Ang-1, Ang-2 y Tie-2), y microvas-

culatura sanguínea (CD34) y linfática (D2.40) se evaluaron mediante el recuento directo a un aumento de 40x.

Se incluyeron 58 pacientes con EII (36 CU y 22 EC) y 19 controles, y se evaluó un total de 101 biopsias. Se observó una mayor densidad de Ang-1 y -2 en las biopsias procedentes de segmentos intestinales con inflamación endoscópica grave comparada con las procedentes de tramos sin actividad endoscópica ($p < 0,01$). La expresión de VEGF-D, PIGF y VEGFR-3 ($p < 0,05$), y la media de recuento de Ang-1 y -2 ($p < 0,01$), fueron diferentes en función de la actividad histológica. La densidad y la expresión aumentaron en paralelo con la gravedad de las lesiones histológicas, excepto la de VEGF-D, que disminuyó. El recuento medio de Ang-1, -2, y la expresión de VEGF-C, -R1, -



tudados fue mayor en las muestras de EC activa que en las inactivas. El recuento medio y la expresión de Ang-1, Ang-2 fue mayor ($p < 0,05$) en las muestras con CU activa. El mayor área bajo la curva ROC para el diagnóstico de actividad endoscópica en CU fue de 0,72 para la Ang-1 (punto de corte 42,2: sensibilidad 53% y especificidad 67%).

Conclusiones

La expresión de VEGF-A, -D, -R3, PIGF y Ang-1 y -2 en las biopsias de mucosa se correlaciona con la actividad histológica de la EII. La expresión de Ang-1 en muestras de mucosa constituye un marcador de desarrollo angiogénico en la EII. Los factores angiogénicos se expresan de manera diferente en la mucosa de los pacientes con EC y CU. Estos resultados sugieren un papel de estos factores en la actividad de la EII. ♦

R2 y Tie-2 fueron mayores en las muestras de pacientes con CU que en las de EC ($p < 0,05$). En los pacientes con EC, el recuento medio de Ang-1, y la expresión de VEGF-C, -D, -R2, -R3 y PIGF fue mayor ($p < 0,05$), y del resto de los factores menor, que en los controles. La expresión de todos los factores fue mayor en los pacientes con CU que en los controles ($p < 0,05$). La expresión de Ang-2 ($p < 0,05$) y la de todos los factores es-

gicas compatibles con EC al diagnóstico, la mayoría de ellos con distintos grados atrofia vellositaria, sin embargo, hasta el 13% de los pacientes mostró lesiones histológicas tipo Marsh I al diagnóstico.

Entre un 60-70% de los pacientes mostró una serología positiva al diagnóstico. Sin embargo, en el grupo de pacientes seronegativos tam-

bién se estableció el diagnóstico de la enfermedad ya que se observaron lesiones histológicas compatibles.

Aunque el principal síntoma al diagnóstico fue la diarrea (56%), se observó un importante porcentaje de síntomas digestivos atípicos (37% pérdida de peso, 35% distensión y flatulencia, 30% dolor abdominal), manifestaciones ex-

traintestinales (20% osteopenia/osteoporosis) y comorbilidades asociadas (15% enfermedad tiroidea autoinmune). Un 4% de los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico.

No se encontraron diferencias en cuanto a la presencia de síntomas al diagnóstico entre los pacientes con atrofia vellositaria y aquéllos que no la presentaban

A la luz de nuestros resultados podemos concluir que la EC del adulto cursa con un espectro de manifestaciones clínicas muy variables, que las lesiones histológicas sin atrofia son un hallazgo frecuente, que no existe una correlación entre las lesiones histológicas y los síntomas al diagnóstico y que una serología negativa no excluye el diagnóstico de la enfermedad. ♦

Celebrada la Semana de la Dermatología

Una de las novedades más destacadas de la Semana de la Dermatología, que organizó el servicio de Dermatología y el IIS Princesa fue en esta edición la realizada con más de 350 alumnos de bachillerato en la que pudieron ver de la mano de los dermatólogos lo que supone para nuestra piel la realización de un 'piercing' o un tatuaje, qué son las enfermedades de transmisión sexual o el virus del papiloma humano. En la semana participaron asociaciones de pacientes de las grandes patologías dermatológicas: la psoriasis, el lupus eritematoso y la hidradenitis. El consejero de Sanidad, **Jesús Sánchez Martos**, acompañado del director gerente, **Dr. Rodolfo Antuña**, y el jefe de Dermatología, **Dr. Esteban Daudén**, visitaron la exposición que cuenta la historia del servicio y la actividad asistencial, docente e investigadora que realiza.



El IIS Princesa dedica dos Aulas a los profesores Antonio García y Manuel Ortiz de Landázuri

El Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, tras el acuerdo adoptado en su último patronato, ha hecho efectivo la denominación de dos Aulas del centro con los nombres de los profesores **Antonio García García** y **Manuel Ortiz de Landázuri**, jefes de servicio de Farmacología Clínica e Inmunología respectivamente y catedráticos de la especialidad en la Universidad Autónoma de Madrid.

El homenaje tuvo lugar en un entrañable acto presidido por el Director de Coordinación de Atención al Ciudadano y Humanización de la Asistencia Sanitaria, **Julio Zarco**, que acudió acompañado por la Directora General de Planificación, Investigación y Formación de la Consejería de Sanidad, **Mirian Rabaneda**. **Julio Zarco** tuvo palabras de agradecimiento y cariño para ambos, que en el caso del **profesor Manuel Ortiz de**

Landázuri, lamentablemente fallecido hace pocas fechas, las recibió su esposa, **Wilma Moragas** junto a sus hijos. Destacó en los dos casos la entrega a la investigación y la obtención de importantes logros, en favor de la mejora de la salud de los pacientes.

El **profesor Antonio García** manifestó sentirse muy honrado por este gesto de la que ha sido su segunda casa y lo sigue siendo, durante una gran parte de su vida. **Wilma Moragas** expresó su satisfacción para ella y para su familia que el recuerdo de su marido perdure en La Princesa.

Asistieron también el Director Gerente del centro, **Dr. Rodolfo Antuña**, el director del Instituto de Investigación, **Prof. Francisco Sánchez Madrid** así como otras personalidades de los ámbitos de la investigación, médico y académico.

Reunión mundial sobre mosaicismos cutáneos en el Hospital Niño Jesús

Expertos procedentes de Reino Unido, Alemania, Suiza, Francia, Estados Unidos, Italia, Bélgica han participado en la II Reunión de la Sociedad Rudolf Happle para el Estudio del Mosaicismo Cutáneo, dirigida por el **Dr. Antonio Torrelo**, Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Infantil Niño Jesús.

En el encuentro se han presentado los últimos avances sobre esta materia, incluyendo nuevos mecanismos genéticos en malformaciones cutáneas, nuevas enfermedades no descritas hasta la fecha, novedades en la fisiopatología de la pigmentación cutánea en mosaico y nuevas hipótesis y mecanismos del mosaicismo cutáneo.

Éxito de asistentes y talleres en la XVI edición de la Semana de la Ciencia en el IIS Princesa

Entre los días 7 y 20 de noviembre de 2016, tuvo lugar en la Comunidad de Madrid, la XVI edición de la Semana de la Ciencia en la Comunidad de Madrid. Por cuarto año consecutivo el IIS Princesa participo en este evento que ofrece al público la oportunidad de conocer de cerca el trabajo que realizan los científicos, sus investigaciones, motivaciones y esfuerzos.

En las Instalaciones del Hospital Universitario de La Prin-

cesa, se llevaron a cabo 9 talleres, con aforo completo, en los que participaron los servicios de Angiología y Cirugía Vasculuar, Biobanco, Nefrología, Enfermería, Microbiología, Neumología, Cirugía, Urgencias y Farmacología.

En los talleres, que han sido valorados como un éxito rotundo, participaron más de 430 asistentes, la mayoría de ellos Centros de Educación Secundaria y Centros de Altas Capacidades de la Comunidad de Madrid.

