

— PROGRAMA I3SNS —  
**LÍNEA DE INTENSIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA**

**MEMORIA DE ACTIVIDADES 2011**

PROFESIONAL INTENSIFICADO: JAVIER GARCÍA-SAMANIEGO REY
CARGO: FACULTATIVO ESPECIALISTA DE APARATO DIGESTIVO
CENTRO: HOSPITAL CARLOS III. MADRID
PERIODO DE INTENSIFICACIÓN: 1/7/2011 A 31/12/2011
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADA DURANTE LA INTENSIFICACIÓN: HEPATITIS VÍRICAS

**MEMORIA CIENTÍFICO-TÉCNICA DE LA ACTIVIDAD DESARROLLADA POR EL  
PROFESIONAL INTENSIFICADO**

**TRABAJOS REALIZADOS**

- Breve memoria descriptiva de las actividades realizadas y resultados obtenidos durante el periodo de liberación dedicado a la investigación.

**1) Coordinación y participación directa en el proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (expediente PI081486)** El objetivo del proyecto durante el último año de desarrollo se centró en el análisis de la variabilidad de las regiones codificantes del antígeno delta y del antígeno de superficie del virus B en pacientes en tratamiento antiviral (interferón o análogos de base). Así mismo, se ha estudiado la posible infección por VHD en pacientes con evidencias de infección pasada por VHB (anti-core positivo/AgHBs negativo). Se analizó en estos pacientes la presencia de VHB y VHD por PCR y secuenciación. Se ha clonado la región codificante completa del AgHD de un paciente para estudiar su antigenicidad y su citotoxicidad in vitro.

Los resultados demuestran que los pacientes con hepatitis crónica delta y tratados con IFN o análogos de base frente al VHB acumulan mutaciones de resistencia al

tratamiento, y lo que es mas importante, mutaciones de escape potencial a los sistemas de detección comerciales del AgHBs y vacuna. Los cambios identificados fueron: 1 paciente con mutaciones T140+L216, 1 paciente con L216, y 1 paciente con S155X. Es de destacar el cambio en la posición 74 de un paciente sin tratamiento antiviral que inducía la introducción de un stop codon (W74Stop) que inhibiría la síntesis de gran parte de la proteína. Esta mutación no se ha descrito en la literatura y su efecto potencial sobre la replicación del VHB y las interacciones con el VHD son desconocidos.

El análisis de la región codificante del antígeno delta por PCR en 42 pacientes anti-core positivo/AgHBs negativo y positivos para VIH demostró la existencia de secuencias del VHD en 4 (9%) pacientes (3 guineanos y 1 latinoamericano). Todos ellos estaban infectados con el genotipo I del VHD y reflejan la presencia de hasta 5 cambios nucleotídicos no descritos con respecto a secuencias de pacientes anti-HD positivos procedentes de la misma región geográfica. No se pudo analizar la secuencia del VHB en estos pacientes, ya que resultaron negativos en todos los ensayos de amplificación. El análisis *in vitro* reflejó cambios importantes en los patrones de citotoxicidad con respecto al antígeno delta clonado de pacientes anti-VHD positivos.

Para analizar el *fitness* del VHB y el VHD en situación de superinfección, se ha desarrollado un sistema de infección viral *in vitro* que no requiere la presencia de vectores de expresión y de este modo se aproxima más a la situación fisiológica. Los ensayos realizados han permitido obtener un método de infección de VHB utilizando compuestos trasfectantes (FuGene) que expresan cccDNA intracelular. Se debe optimizar este método para permitir un ensayo eficiente de coinfección con VHD, puest que se observó un efecto citopático que limitaba el tiempo de mantenimiento de los cultivos.

## **2) Participación como investigador principal en diferentes estudios clínicos en el campo de la hepatitis crónica C.**

Entre estos trabajos cabe destacar los siguientes: el estudio de pacientes con infección por virus C con patrones indeterminados de genotipado. Se incluyeron en este estudio todos los pacientes analizados en el hospital Carlos III que presentaban resultados indeterminados con las técnicas comerciales de LIPA y genotipado por RT-PCR, estandarizadas. Los resultados reflejan que la mayoría de pacientes con este patrón son inmigrantes procedentes de Guinea Ecuatorial. Todos estos pacientes presentaban un patrón común: el análisis de secuencia de la región NS5 confirmaba que estaban infectados con un genotipo 4f, pero el análisis con los kit comerciales daba un resultado erróneo de infección con genotipo 2 o genotipo 5.

## **3) Coordinador y jefe de grupo en el hospital Carlos III de Madrid del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Dentro del marco de actividades del CIBERehd, se ha participado**



activamente en el desarrollo de las bases de datos CIBERhep (pacientes infectados con VHB) y HepatiC (pacientes infectados con VHC).

**4) Investigador principal de 10 ensayos clínicos de ámbito internacional de tratamiento de las hepatitis virales B y C durante el periodo de intensificación.**

- Indicar divergencias y/o dificultades encontradas (si procede)

## RESULTADOS OBTENIDOS

- Artículos publicados o en revisión fruto de la actividad investigadora desarrollada durante el periodo de intensificación (*indicar factor de impacto*).

Rallón NI, Soriano V, Restrepo C, García-Samaniego J, Labarga P, López M, Peris A, González-Lahoz J, Benito JM. HCV-specific T-cell responses in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients on highly active antiretroviral therapy are comparable to those observed in hepatitis C virus-monoinfected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 May;57(1):1-8. PubMed PMID: 21786458. **Impact Factor: 4,26**

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team (García-Samaniego J). Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2417-28. PubMed PMID: 21696308. **Impact Factor: 50,02**

Romero M, Madejón A, Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2011 Mar 28;17(12):1549-52. Review. PubMed PMID: 21472119; PubMed Central PMCID: PMC3070124. **Impact Factor: 2,24**

de la Fuente RA, Gutiérrez ML, García-Samaniego J, Fernández-Rodríguez C, Lledó JL, Castellano G. Pathogenesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 28;17(12):1543-8. Review. PubMed PMID: 21472118; PubMed Central PMCID: PMC3070123. **Impact Factor: 2,24**

Bottecchia M, Madejón A, Puente S, García-Samaniego J, Rivas P, Herrero D, Soriano V. Detection of hepatitis B virus genotype A3 and primary drug resistance mutations in African immigrants with chronic hepatitis B in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):641. PubMed PMID: 21177673. **Impact Factor: 4,66**

Rallón NI, Barreiro P, Soriano V, García-Samaniego J, López M, Benito JM. Elevated TGF- $\beta$ 1 levels might protect HCV/HIV-coinfected patients from liver fibrosis. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jan;41(1):70-6. PubMed PMID: 20868448. **Impact Factor: 2,74**

Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejón A, Labarga P, Tuma P, Martín-Carbonero L, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) treatment uptake and changes in the prevalence of HCV genotypes in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011 May;18(5):325-30. PubMed PMID: 20456635. **Impact Factor 3,50**

- Presentaciones a Congresos como resultado de la actividad investigadora desarrollada durante el periodo de intensificación.

A continuación se citan algunas de las más de 20 comunicaciones a congresos presentadas en el año 2011:

**Generation of a productive hepatitis B virus (HBV) infection from Huh7 hepatoma cells in absence of plasmid derived sequences. Usefulness for *in vitro* assays.** Congreso de la AASLD. Boston, 2011. Tipo de presentación: Póster

**Identificación de secuencias de cccDNA en líneas celulares infectadas por VHB en ausencia de secuencias plasmídicas. Utilidad potencial como modelo experimental *in vitro*.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster



**Infección oculta por el virus de la hepatitis B y sobreinfección por el virus delta en pacientes subsaharianos.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster

**Las concentraciones séricas de la ácido graso translocasa CD36 soluble (CD36s) se asocian con el grado de esteatosis y de resistencia a la insulina en pacientes con hígado graso no alcohólico pero no en pacientes con hepatitis crónica C.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster

**Prácticas de cribado de la infección por el VHB previo al tratamiento inmunosupresor por parte de diferentes especialidades médicas (proyecto HEBRA): Resultados de una encuesta en 18 hospitales españoles.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster.

**Utilidad de los criterios AGORA en la decisión de re-tratamiento de pacientes con hepatitis C y fallo a un tratamiento previo con PEGIFN y RBV.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster

**Re-tratamiento de pacientes con hepatitis C y fallo a un tratamiento previo con PEG-IFN y RBV. Resultados en semana 12.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster

**Influencia del genotipo IL28B en la eficacia del retratamiento con PEGIFN alfa 2a y RBV en pacientes con hepatitis C. Resultados en semana 12.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Oral

**Influencia de la secuencia de la proteína del core del virus de la hepatitis C sobre la predicción de respuesta de la región IL28B en el tratamiento con pegIFN y ribavirina.** XXXIV Congreso de la AEEH. Madrid, 2012. Tipo de presentación: Póster

- Proyectos de I+D+i en los que ha participado (indicar la entidad financiadora y el importe concedido).

Interacciones entre los virus B y delta de la hepatitis en diferentes situaciones clínicas. Efecto de la selección de mutaciones en el HBsAg tras la terapia con análogos de nucleósidos sobre el fitness viral. Fondo de Investigación Sanitaria. Expediente: PI/081486. IP: Javier García-Samaniego. Duración: 3 años. Importe concedido: 90.000 euro

- Patentes, modelos de utilidad y otros resultados obtenidos susceptibles de protección

## ACTIVIDADES DESARROLLADAS

- Actividad asistencial desarrollada (indicar la dedicación horaria).

Durante el semestre de intensificación he mantenido al menos un día de consulta externa de Hepatología/Gastroenterología y he continuado con la realización de técnicas endoscópicas.

- Otras actividades  
Miembro del Comité Ético de Investigación Clínica Regional (CEIC-R) de la Comunidad de Madrid.  
Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH).  
Miembro de la Comisión de Investigación y Docencia del hospital Carlos III.

### VALORACIÓN DE LA NECESIDAD, OPORTUNIDAD Y VALOR AÑADIDO DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA DESARROLLADA PARA SU GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y PARA SU CENTRO

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NECESIDAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<i>Nada necesario</i>					<i>Muy necesario</i>					

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
OPORTUNIDAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	<i>Nada oportuno</i>					<i>Muy oportuno</i>					

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
VALOR AÑADIDO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<i>Ninguno</i>					<i>Mucho</i>					

### CALIDAD PERCIBIDA DEL PROGRAMA

Por favor, indique la valoración global del programa atendiendo a una escala de 0 a 10, siendo 0=totalmente insatisfactorio y 10=excelente. Marque con una X la puntuación correspondiente.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
VALORACIÓN GLOBAL DEL PROGRAMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### RECOMENDACIONES Y MEJORAS



¿Recomendaría este programa a otros investigadores? ☒ SI ☐ NO

- Sugerencias/Comentarios que ayuden a mejorar el programa.

### MEMORIA DE LA ACTIVIDAD DESARROLLADA POR EL PROFESIONAL SANITARIO SUSTITUTO

- Persona sustituta: Ainhoa Fernández Yunquera
- Especialidad: Aparato Digestivo
- Fecha de inicio y fin de contrato: 01/07/2011- 31/12/2011
- Tipo de jornada: completa
- Actividad asistencial desarrollada (consultas, actividad quirúrgica, guardias, etc. Indicar dedicación horaria)

Durante el periodo de trabajo en el hospital Carlos III como facultativo especialista en el servicio de Aparato Digestivo he participado en todas las actividades asistenciales desarrolladas por el servicio:

- Atención en consulta externa: en estas consultas he podido valorar pacientes con patologías que abarcan todo el espectro de la Gastroenterología y Hepatología. En esta última, destacaría el volumen de pacientes atendidos y en particular la calidad en el manejo de los pacientes con hepatitis virales. Los profesionales de este servicio gozan de una amplia experiencia en investigación clínica y particularmente en el uso de antivirales y eso me ha permitido profundizar en este campo de la especialidad.
- Endoscopia digestiva: mi asistencia en la sección de Endoscopia Digestiva se ha desarrollado un día por semana a tiempo completo. Durante cada jornada he realizado un número de siete exploraciones (3 colonoscopias y 4 gastroscopias) diagnósticas y terapéuticas, además de las endoscopias urgentes que surgieran.

Entre estas destacaría la resección de pólipos en el cribado del cáncer colorrectal y gástrico, la fulguración con argón de lesiones vasculares y la ligadura de varices esofágicas.

- Pacientes ingresados en la planta. La atención de la planta sigue un sistema de rotación entre los facultativos del que yo también he formado parte
- Realización de exploraciones de medición de la elastografía hepática con FibroScan.
- Sesiones clínicas en las que se discuten los pacientes más complejos, incluyendo sesiones en las que ha asistido el S. de Anatomía Patológica.
- Otras actividades desarrolladas (docencia, investigación, etc.)

La actividad investigadora desarrollada por este servicio incluye la participación en numerosos ensayos clínicos internacionales en el campo de las hepatitis virales, patología para la que constituye un centro de referencia nacional. Para mí ha sido muy enriquecedor haber participado en los diferentes ensayos, ya que me ha permitido conocer mejor y de forma actualizada los avances en el tratamiento antiviral y el manejo de los nuevos fármacos..

Ante el gran volumen de estudios en los que participa este hospital he podido aprender las fases de desarrollo de los ensayos clínicos y el manejo de nuevas moléculas para el tratamiento de la hepatitis C que han permitido los recientes avances terapéuticos en este campo..

FIRMA DEL INVESTIGADOR INTENSIFICADO   FIRMA DEL PROFESIONAL SUSTITUTO






Subdirección General de Evaluación  
y Fomento de la Investigación

García

D./Dña. Javier García-Samaniego Rey

D./Dña. Ainhoa Fernández Yunquera.

VºBº GERENTE DEL HOSPITAL

77.   
D/Dña

