

**DECLARACIÓN DE INTERÉS PARA RECIBIR PROFESIONALES FP-II EN
CONTRATOS DE PRÁCTICAS**

Grupo Acreditado Receptor: Regeneración y Trasplante Cardíaco

Responsable: Pilar Sepúlveda Sanchis

**ESPECIALIDAD/ES SOLICITADAS ACORDE CON LA NATURALEZA PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN AL CUAL SE ADSCRIBIRÍA Y COLABORARÍA EL CONTRATADO**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Anatomía patológica-Citología | <input type="checkbox"/> Dietética |
| <input checked="" type="checkbox"/> Laboratorio de Diagnóstico Clínico | <input type="checkbox"/> Documentación Sanitaria |
| <input type="checkbox"/> Laboratorio (rama Química) | <input type="checkbox"/> Otros, especificar |

(Se podrán presentar dos declaraciones de interés, como máximo por grupo y en formularios separados)

PROGRAMA FORMATIVO A REALIZAR POR EL CONTRATADO

Proyecto de investigación en vigor al que se adscribirá el contratado (indique referencia y resumen)

TÍTULO DEL PROYECTO: **Hepatic and Cardiac Toxicity Systems modelling (HeCaToS).**

ENTIDAD FINANCIADORA: Comisión Europea. FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1. Reference: CP-IP 602156-1

DURACIÓN DESDE. Octubre 2013 HASTA: septiembre 2018

Gracias al diagnóstico temprano y las nuevas terapias, muchos de los pacientes diagnosticados con cáncer sobreviven. Esto ha hecho que la cardiotoxicidad asociada a los tratamientos haya adquirido una mayor relevancia. El tratamiento con antraciclinas sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de muchas enfermedades, aunque se sabe que existe una relación dosis dependiente irreversible y acumulativa con la cardiotoxicidad¹.

Existe poca información acerca de la cardiotoxicidad por ciertos agentes quimioterápicos como las antraciclinas o determinados anticuerpos monoclonales en pacientes adultos tras una terapia intensiva reciente o recibida cuando eran jóvenes. Los estudios clínicos realizados están basados en la observación prospectiva o retrospectiva de pacientes, generalmente pediátricos, y generalmente afectados de leucemias o linfomas, que recibieron tratamientos quimioterápicos con daunorubicina o adriamicina.²⁻⁵ Sin embargo, poco se sabe acerca de los efectos de las antraciclinas sobre la función cardiaca en adultos afectados de neoplasias que hayan sido tratados con estos agentes quimioterápicos. Estos estudios han sido realizados en pacientes tratados con epirubicina o doxorubicina por cáncer de mama, idarubicina en leucemia aguda, y doxorubicina en diversos tumores sólidos. La toxicidad de las antraciclinas puede ser aguda, ocurriendo en las horas o días que siguen a la infusión de la quimioterapia, pero sobre todo tardía, estando descrita sobre todo en pacientes pediátricos una vez transcurridos años (generalmente más de 10) desde el tratamiento con antraciclinas. La cardiopatía aguda por antraciclinas se caracteriza por una necrosis miocárdica, con sin arritmias asociadas, mientras que la tardía se traduce en una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardiaca del ventrículo izquierdo que a la larga se torna congestiva (de ambos ventrículos).

Aunque en el pasado los estudios sobre cardiotoxicidad se han centrado en las antraciclinas, en la actualidad se están estudiando nuevos tratamientos contra el cáncer como son las terapias dirigidas. En concreto las que inhiben la actividad de proteínas mutadas o que aumentan su expresión en las células cancerígenas han revolucionado los tratamientos en algunos cánceres y aumentado la supervivencia en muchos otros. Sin embargo, la cantidad de pacientes con cardiotoxicidad asociada a estos tratamientos también ha aumentado. Por ejemplo, los tratamientos con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento HER2/neu. Este tratamiento es muy usado en el cáncer de mama., sin embargo, entre el 10-20% de los pacientes tratados con trastuzumab presentan disfunciones cardíacas. Las reacciones adversas a ciclofosfamida y taxanos también serán objeto de este estudio.

Nuestra hipótesis es que el análisis sistemático de variables obtenidas por imagen y mediante estudios analíticos antes, durante y postratamiento nos va a permitir predecir de forma precoz el desarrollo de toxicidad a nivel cardiaco y este conocimiento nos va a permitir generar estrategias de prevención de esta patología.

Describir el proyecto de investigación, haciendo especial énfasis en los aspectos formativos y las tareas a realizar por el contratado FP-II (Este apartado se publicará junto con las bases de la convocatoria con el fin de que el candidato FP-II pueda seleccionar el proyecto que más le interese)

Metodología:

Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, no comparativo, para medir la incidencia de toxicidad clínica y subclínica en una cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer que han recibido dosis de fármacos que causan cardiotoxicidad asociada.

1-Evaluación de marcadores función cardiaca en sangre periférica

Se realizará en la visita de estudio previa al comienzo del tratamiento y tras cada ciclo, una extracción de sangre periférica para análisis de transaminasas, CRP, troponina ultrasensible y ferritina sérica. Se establecerán puntos de corte para los cuales los sueros se considerarán positivos a nivel de cardiotoxicidad.

2- Estudio metabólicos.

En los pacientes en los que se detecten signos clínicos de toxicidad a nivel hepático o cardiaco se realizará un estudio metabólico de las muestras de plasma a diferentes tiempos mediante espectrometría de masas.

3- Criterios diagnósticos (“End Points”)

a-Cardiomiopatía clínica: Presencia de signos (radiográficos: cardiomegalia, redistribución vascular, derrame pleural; físicos: edemas, hepatomegalia, ingurgitación yugular, ritmo de galope, taquicardia) y síntomas (disnea, ortopnea, deterioro funcional), siempre acompañados de un deterioro objetivo de la función sistólica por resonancia (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45%) y habiéndose excluido otras posibles causas de la miocardiopatía.

b-Cardiomiopatía subclínica: Ausencia de signos y síntomas, junto a una alteración del strain longitudinal o deterioro objetivo de la función sistólica por **resonancia** (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%, o presencia de fibrosis objetivada en secuencias de viabilidad. o dos de los siguientes criterios:

1. Fracción de Eyección de VD < 45 % ,
2. IVTDVI (volumen diastólico indexado de ventrículo izquierdo) > 100ml/m² IVTDVD (volumen diastólico indexado de Ventrículo derecho) >106ml/m²
3. presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria (12,13), habiéndose excluido otras posibles causas de la miocardiopatía.

El candidato/a se encargará del procesado y almacenamiento de las muestras de suero de los pacientes de estudio, las pruebas bioquímicas para el análisis de marcadores proteicos y los estudios moleculares para la determinación de los miRNA en dichas muestras. Además, se encargará de mantener actualizada la base de datos conteniendo las variables clínicas y los resultados experimentales obtenidos con las muestras de los pacientes.

El candidato aprenderá a manejar programas de documentación clínica del H. La Fe (Orion, Farmis), a aislar y cuantificar micro RNAs mediante PCR cuantitativa, a preparar las muestras para estudios metabólicos y se familiarizará con los diversos procedimientos experimentales y la normativa de biobanco. Además, se integrará en un equipo multidisciplinar formado por médicos, biólogos químicos y farmacéuticos de los que podrá aprender los diferentes aspectos relacionados con el proyecto