PCC_00

PLAN CIENTÍFICO COOPERATIVO

15 de diciembre de 2017

IdiSNA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE NAVARRA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Finalidad y Objetivos

1.2 Áreas de Investigaciónstigación

2. CONTEXTO Y PERSPECTIVAS

3. ÁREAS DE INVESTIGACION

3.1. Área de Atención Primaria, Servicios Sanitarios y enfermedades Crónicas

3.2. Área de Enfermedades Cardiovasculares y Renales

3.3. Área de enfermedades del Aparato Digestivo y Enfermedades Metabólicas

3. 4. Área de Epidemiología y Salud Pública

3. 5. Área de Enfermedades Inflamatorias, Inmunes e Infecciosas

3.6. Área de Neurociencias

3.7. Área de Onco-Hematología

3.8. Área de Salud Mental

3.9. Área de Terapias Avanzada e innovación diagnóstica

3.10. Área de Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias

1- INTRODUCCIÓN

El Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA) se constituye en virtud de un convenio de colaboración entre el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, la Universidad de Navarra (UN), la Clínica Universidad de Navarra (CUN), el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN), Atención Primaria, Salud Mental, el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, el CIMA (Centro de Investigación Médica Aplicada) la Fundación Miguel Servet y la Universidad Pública de Navarra (UPNA).

La Comunidad Foral de Navarra constituye una unidad política y territorial dentro de España, siendo históricamente una de las autonomías con mayor nivel de desarrollo. En este contexto, a diferencia de los IIS acreditados en otras Comunidades Autónomas, el IdiSNA abarca prácticamente la totalidad del tejido investigador biosanitario existente en Navarra y por tanto posee un carácter integrador autonómico.

El IdiSNA posee a su vez características que lo hacen único en relación con los IIS previamente acreditados en España como son el hecho de que abarca dos instituciones público-privadas tanto Hospitales como Centros de Investigación y la presencia de tejido industrial con empresas público-privadas de explotación de resultados. En sí mismos estos aspectos hacen del IdiSNA un modelo singular de colaboración con capacidad de optimizar los recursos de I+D y crear sinergias y valor añadido a la investigación.

La creación del IdiSNA se asienta sobre cuatro premisas o pilares fundamentales. El pilar más importante y sólido del IdiSNA es el gran número de profesionales sanitarios altamente cualificados que trabajan en la Comunidad Foral de Navarra y que sitúa a esta comunidad a la cabeza del resto de las Comunidades. Además, Navarra es un referente nacional con respecto a prestaciones sanitarias, gracias en gran medida a la colaboración fluida que ha existido entre los facultativos de los diferentes centros sanitarios de la Comunidad Foral de Navarra, el CHN y la CUN. El segundo pilar fundamental es la trayectoria investigadora que ha seguido la Comunidad Foral, impulsada desde sus inicios en los años 50 por la Universidad de Navarra con sus facultades de Medicina, Farmacia y Ciencias, facultades en las que se han formado un número muy importante de los Facultativos que actualmente trabajan en la Comunidad Foral de Navarra. Este hecho facilita en gran mediada la comunicación, el entendimiento y la colaboración entre los

investigadores que realizan su actividad investigadora en la Navarra. El tercer pilar y de una importancia capital lo constituyen los dos grandes hospitales de la comunidad Foral, uno público y otro privado. El CHN atiende a la mayoría de la población de Navarra en sus consultas externas y en hospitalización y cuenta con la mayoría de las especialidades médicas y quirúrgicas; y la CUN hospital privado de referencia nacional con trayectoria investigadora consolidada. Por último, el cuarto pilar está formado por dos centros de investigación médica aplicada, el CIMA y el NAVARRABIOMED pertenecientes a la Universidad de Navarra y la Fundación Miguel Servet, respectivamente.

1.1. Finalidad y Objetivos

El objetivo principal del IdiSNA es potenciar la investigación favoreciendo el desarrollo de los grupos de investigación ya existentes así como optimizar los recursos a través de servicios comunes y estructuras de gestión más eficientes, y favorecer la traslación de los resultados al ámbito sanitario e industrial generando valor añadido a la investigación.

Para la consecución de este objetivo del IdiSNA se han llevado a cabo las siguientes acciones:

1. Definición de las áreas de trabajo más relevantes en términos de producción científica y oportunidad

2. Establecimiento de los grupos de investigación consolidados, emergentes y asociados que constituyen cada área

3. Restructuración de las plataformas y Servicios Científico-Técnicos comunes de Apoyo a la investigación con el fin de optimizar los recursos existentes

4. Coordinación de la actividad Científica en Biomedicina realizada por los grupos existentes

5. Establecimiento de un programa de captación de profesionales medico asistenciales con un perfil investigador

6. Creación de Comisiones cuya responsabilidad es dinamizar la investigación actual y liderar la del futuro, en el IdiSNA.

7. Establecimiento de los cauces que faciliten la promoción y desarrollo de áreas asistenciales y de sus profesionales para que puedan impulsar la asistencia e investigación

8. Redefinición e integración de los planes de formación

9. Redefinición de los planes de calidad y mejora

10. Establecimiento de un plan de seguimiento y mejora de la eficiencia.

Se han definido ocho áreas de investigación verticales y dos trasversales en las que se enmarcan los grupos de investigación existentes, así como las temáticas fundamentales, y cuya finalidad es poder abordar los objetivos fundamentales del IdiSNA. Estas áreas se han definido basándose en el potencial investigador existente y tienen el objetivo de optimizar los recursos y favorecer las interacciones entre grupos. En cada una de las áreas se han planteado objetivos temáticos específicos estructurados por subprogramas.

Análisis DAFO

Debilidades

- Situación geográfica de Navarra con comunicaciones deficientes con el resto de las comunidades autónomas tanto aéreas como por tren
- Escasez de personal con dedicación específica a la investigación (técnicos de investigación, enfermería, auxiliares administrativos, investigadores contratados)
- Falta de estabilización de personal investigador
- Elevada carga asistencial y escasez de investigadores intensificados
- Falta de tiempo específico para la investigación en la jornada laboral de los médicos
- Falta de medios formativos para los investigadores clínicos que les permita realizar o participar activamente en investigaciones básicas
- Falta de trayectoria investigadora por parte de algunos servicios clínicos
- Poca fluidez en la comunicación entre investigadores básicos y clínicos

- Escaso peso de actividad investigadora en los baremos y en promoción del personal sanitario
- Escasa motivación hacia la investigación por parte de los servicios de los hospitales

Amenazas

- Existencia de centros, a nivel estatal e internacional, que generan competencia directa con relación a la captación de fondos, infraestructuras y recursos humanos
- El incremento en calidad y producción científica que se ha producido en España en los últimos años. A pesar de ello, España se sitúa por debajo de la media de la comunidad europea
- Fuga de personal investigador de excelencia a otras Comunidades y países donde la carrera investigadora está mejor definida y garantizada
- Déficit de integración y planificación de objetivos comunes por parte de las diferentes administraciones en materia de política científica a nivel de las comunidades
- Insuficiente presupuesto a nivel autonómico y nacional.

Fortalezas

- En la Comunidad Foral existe un gran número de grupos que realizan investigación traslacional como en las áreas de Onco-Hematología, Digestivo y Metabolismo, enfermedades Cardiovasculares y Neurociencias.
- Existencia de un sector biofarmacéutico y tecnológico sanitario potente en Navarra.
- Fomento público de la inversión en I+D+i en Navarra.
- Entorno Biosanitario único que engloba a dos hospitales, las facultades de Ciencias, Medicina y Farmacia y los centros de investigación CIMA y NAVARRABIOMED en un recinto reducido lo que favorece la comunicación entre los componentes del IdiSNA engloba grupos de investigación que tiene una trayectoria investigadora conjunta. Además, cuenta con la

participación de grupos de investigación de la UPNA con una trayectoria de investigación consolidada en bioingeniería

- El IdiSNA integra grupos de investigación que abarcan toda la cadena de valor de la investigación, desde la investigación básica a la clínica, epidemiología y en servicios de salud
- Importante masa crítica consolidada y existencia de grupos de investigación muy activos
- Pertenencia de sus grupos a diversas redes de investigación consolidadas
- Capacidad de obtención de fondos competitivos
- El IdiSNA posee estructuras de apoyo a la investigación consolidadas
- Posibilidad de integrar la investigación básica y clínica

Oportunidades

- Existencia y potenciación de la Red de Institutos de Investigación Sanitaria en España.
- Programa de investigación europea Horizonte 2020
- Posibilidad de incrementar y la producción científica de Navarra y situarla en los primeros puestos del *ranking* nacional
- El gran número de investigadores que componen el IdiSNA con perfiles diferentes ofrece una oportunidad única para el desarrollo de una investigación biosanitaria de alto nivel que mejore la atención sanitaria de la Comunidad Foral
- Ofrecer a los investigadores más jóvenes una plataforma para desarrollar su carrera investigadora bajo la tutela de investigadores consolidados
- Aumentar la competitividad en la obtención de fondos para la investigación tanto nacionales como europeos

1.2. Áreas de Investigación

Con el fin de estructurar la investigación del IdiSNA y partiendo de la realidad existente, se han establecido 10 áreas de investigación (8 de carácter vertical y 2 transversales) así como 20 plataformas o servicios Científico-Técnicos Comunes de Apoyo a la Investigación. Algunas de ellas están localizadas en un único Centro y otras tienen una representación en dos centros diferentes. Es importante señalar el carácter flexible de este diseño ya que está basado en la realidad actual, pero puede experimentar cambios/adaptaciones en función del devenir científico y de las incorporaciones de nuevos investigadores.

Las áreas actuales se han establecido en función de la producción científica, existencia de proyectos de investigación comunes y sinergias potenciales entre grupos, así como criterios de oportunidad para el desarrollo biosanitario y en definitiva contribuir a mejorar la salud de los pacientes. Es importante señalar el carácter traslacional de la investigación que se lleva a cabo en el IdiSNA, que aproxima los grupos básicos clínicos y epidemiológicos. También es importante hacer notar la apuesta que el IdiSNA ha hecho por los grupos que realizan su investigación en atención primaria y salud pública, ambas con un gran impacto en la salud y bienestar de la población.

Áreas de Investigación

Breve descripción de las áreas del IdiSNA

El área de Atención primaria, Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas engloba grupos interesados en la investigación de estilos de vida saludables y factores de riesgo de las enfermedades de mayor prevalencia así como de los problemas derivados del envejecimiento. También incluye el abordaje de proyectos desde el punto de vista de la salud pública

El área de Enfermedades Cardiovasculares y Renales engloba grupos de investigación clínica y básica con especial interés en el estudio de los mecanismos moleculares y orgánicos responsables de las patologías cardiovasculares y renales, el desarrollo de nuevos biomarcadores y métodos diagnósticos de estas enfermedades así como de nuevas estrategias terapéuticas, quirúrgicas, farmacológicas y de medicina regenerativa.

El Área de Digestivo y Metabolismo comprende grupos de investigación con especial interés en el estudio de las enfermedades hepáticas, del tubo digestivo y metabólicas (particularmente obesidad y diabetes) desde un punto de vista básico y clínico, así como en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos para estos pacientes.

El Área de Enfermedades Inflamatorias e Infecciosas integra grupos responsables de patologías con alto impacto sanitario y que tienen su origen en infecciones o en disfunciones del sistema inmunitario. Agrupan además a investigadores con especial interés en enfermedades crónicas

El Área de Epidemiología y Salud Publica agrupa a investigadores que centran su investigación en la búsqueda de factores relacionados con el desarrollo de enfermedades con el objetivo de procurar una mejor salud y calidad de vida para los ciudadanos.

El Área de Neurociencias agrupa investigadores con especial interés en el estudio de las enfermedades Neurológicas con alto impacto sociosanitario como las enfermedades neurodegenerativas, vasculares y neuromusculares. La búsqueda de biomarcadores y nuevas estrategias de tratamiento son sus principales objetivos así como la colaboración entre investigadores básicos y clínicos.

El Área de Onco-Hematología incluye aquellos grupos de investigación básicos y clínicos interesados en la investigación de los mecanismos responsables del desarrollo de neoplasias, búsqueda de marcadores pronósticos y nuevas terapias

El Área de Salud Mental incluye grupos clínicos orientados al estudio de las enfermedades mentales graves de gran impacto sociosanitario en edad infantojuvenil, en adultos y en la tercera edad. Las líneas de investigación abarcan desde la etiopatogenia, prevención, diagnóstico precoz y evaluación hasta el tratamiento de los trastornos mentales graves. Todo ello con la finalidad de reducir al máximo la incapacidad de los pacientes y las secuelas crónicas, así como la identificación de biomarcadores de riesgo, respuesta al tratamiento y/o pronóstico.

El Área transversal *de Nuevas Terapias Diagnósticas y Terapéuticas* está compuesto por grupos que trabajan en conseguir que las tecnologías más avanzadas y las terapias más innovadoras se conviertan en una realidad en la práctica diaria de la Medicina, aportando soluciones a pacientes con

enfermedades que actualmente carecen de cura o su tratamiento no es el adecuado.

El Área trasversal de *Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias* incluye grupos de investigación cuya finalidad es desarrollar nuevas tecnologías que sirvan para poder realizar un diagnóstico preciso y seguimiento de diferentes enfermedades así como mejorar los tratamientos disponibles

2. CONTEXTO Y PERSPECTIVAS

El IdiSNA incluye a las siguientes estructuras. 1. Complejo Hospitalario de Navarra que a su vez incluye a los antiguos hospitales Virgen del Camino y Hospital de Navarra 2. Clínica Universidad de Navarra 3. Universidad de Navarra con sus Facultades de Medicina, Ciencias, Farmacia y Enfermería 4. Navarrrabiomed con la Fundación Servet 5. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) 6. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra y 7. La Universidad Pública de Navarra con investigadores de las Facultades de Ciencias Económicas y Empresariales, Ciencias de la Salud, Ciencias Humanas y Sociales y las Escuelas Técnicas Superiores de Ingenieros Agrónomos e Ingenieros Industriales y de Telecomunicación y 8. Servicios Generales de apoyo a la investigación, como las Unidades de Genómica, Proteómica y Biobancos

Tal y como se señaló anteriormente, la visión/perspectiva del IdiSNA es consolidarse como el instituto de referencia a nivel nacional e internacional en las áreas de investigación más consolidadas como onco-hematología, enfermedades cardiovasculares y digestivo y metabolismo. En este sentido se pretende que en el plazo de 5 años se hayan conseguido los siguientes logros: a) Que en todos los Servicios de los Centros Hospitalarios se constituya al menos un grupo de investigación asociado b) Detectar e incorporar un 20% de grupos emergentes e incrementar en un 10% el número de grupos consolidados c) Incrementar en un 30% el número de proyectos competitivos (especialmente nacionales y europeos) d) Que los servicios clínicos tengan al menos un proyecto del plan Regional o Nacional de I+D+i.

Las diferentes áreas de investigación realizarán periódicamente (cada 6 meses) una evaluación de logros conseguidos, lo que permitirá redefinir e introducir mejoras para conseguir los objetivos planteados.

Estos logros se esperan alcanzar a través de las sinergias en las colaboraciones traslacionales, la dinamización de la mentalidad investigadora de los médicos hospitalarios, el escrupuloso cumplimiento de los objetivos y hojas de ruta, así como un exigente seguimiento por parte de la Comisión Investigadora del IdiSNA y de su Comité Científico Externo.

3. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Área de Atención primaria, Evaluación de Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas

a. Antecedentes

La prestación de una atención sanitaria de calidad requiere de la generación de nuevo conocimiento sobre factores que contribuyen a mejorar el nivel de salud de la población, y de la constante evaluación de la efectividad, eficiencia, adecuación y seguridad de los procedimientos y técnicas que se utilizan en la práctica clínica. Para ello, la identificación de las necesidades y las prioridades de la salud individual y colectiva, y la correcta utilización de los recursos disponibles, son piezas clave para orientar la investigación en Servicios de Salud.

La Atención Primaria de la salud, primer nivel de acceso de los ciudadanos a la asistencia sanitaria, ofrece oportunidades únicas para la investigación clínica de base poblacional, en el mundo real, enfocada a la promoción de la salud y a la prevención primaria, secundaria y terciaria de las enfermedades. Permite estudiar el nivel de salud de la comunidad (epidemiología, salud pública, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las patologías), a la vez que valorar la salud individual del paciente y su relación con su entorno, con sus hábitos de vida (promoción de la salud y prevención de la enfermedad) y con la atención prestada (integración del proceso asistencial, satisfacción, calidad, accesibilidad, equidad). La investigación en Atención Primaria permite conocer la historia natural de la enfermedad en todo su espectro, de forma continua e *in situ*, y aplica sus resultados directamente a la población a la que se dirige.

Por otra parte, la situación de cambio demográfico actual debido el envejecimiento de la población y al incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, hace necesaria una valoración de las necesidades actuales de atención sanitaria y socio-sanitaria que cubra todos los niveles de atención prestada. En este sentido, la Investigación en Servicios Sanitarios permite

evaluar de forma sistemática el acceso, los costes y la calidad asistencial, así como el funcionamiento y la organización de servicios sanitarios, con el fin de proporcionar las claves para una correcta utilización de los recursos disponibles, en aras a maximizar la salud de las personas. Es una investigación necesaria para que profesionales, planificadores, financiadores, gestores y consumidores dispongan de herramientas para conocer cómo influyen los modelos organizativos y la distribución de servicios en el tratamiento y prevención de los problemas de salud, y también para identificar aspectos centrales que permitan hacer frente a las desigualdades en salud y a la injusticia social. Es preciso investigar el efecto e impacto tanto a nivel clínico como poblacional de la utilización de Servicios de Salud, para definir de forma apropiada cuándo hospitalizar a un paciente, cuando remitirlo a un especialista, cuándo indicar una prueba diagnóstica o cuándo prescribir un medicamento. Este tipo de investigación debe plantearse desde la perspectiva de medir y mejorar la calidad y efectividad del sistema, garantizar el acceso y la equidad, y hacerlo de forma eficiente a un coste sostenible.

El Área de Investigación en Atención Primaria, Servicios Sanitarios y Enfermedades crónicas agrupa siete grupos multidisciplinares con distintas líneas de investigación dentro de este campo. Los ámbitos de trabajo cubren todo el espectro de la asistencia sanitaria, desde la atención primaria hasta la atención hospitalaria y extrahospitalaria, y añade a ésta la aportación de grupos con perfil académico y del ámbito de la gestión y de la investigación, lo que supone un elemento integrador de indudable valor a la hora de llevar a cabo investigación colaborativa y multidisciplinar.

b. Hipótesis de trabajo

Las hipótesis de trabajo que guiarán las actividades del área Atención Primaria, Evaluación de Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas del IdiSNA se pueden estructurar en función de las distintas líneas de investigación de cada uno de los siete grupos que forman el área, y que se detallan a continuación:

a) Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primaria, evaluación de las desigualdades geográficas y socioeconómicas en salud, evaluación de la variabilidad en la práctica médica y de intervenciones sanitarias y Farmacoepidemiología.

b) Investigación en seguridad de pacientes en el marco de la evaluación de los servicios sanitarios

c) Evaluación del abordaje integral del paciente anciano en el sistema sanitario

d) Investigación en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor

e) Evaluación de modelos de e-Salud en el seguimiento de patologías oculares crónicas

f) Estudio del paciente politraumatizado

g) Investigación en el cuidado de Enfermería, promoción de la salud e intervenciones en la cronicidad

Las hipótesis de trabajo en cada una de las líneas son

Caracterización de la cronicidad desde AP. La elaboración de cohortes poblacionales de pacientes con enfermedades crónicas a partir de los registros electrónicos sanitarios permitirá conocer adecuadamente la evolución de los pacientes, identificar factores asociados y valorar intervenciones sanitarias. La variabilidad geográfica en la prevalencia de enfermedades con alta carga de morbi-mortalidad como por ejemplo la diabetes tipo 2 está asociada a las características socioeconómicas del área. Un mayor grado de cumplimiento en los objetivos consensuados de control de enfermedad está asociado a una mejor evolución de la misma. Asimismo, intervenciones sanitarias que permiten la capacitación del paciente para manejar su enfermedad tienen un efecto positivo en los resultados de salud de los pacientes.

Investigación en seguridad de pacientes. La implantación de prácticas seguras disminuye los efectos adversos que se producen en los pacientes solamente si el grado de implantación de la misma supera el 80%.

Investigación en geriatría. Los pacientes ancianos, que habitualmente son paciente crónicos, y en muchas ocasiones con multimorbilidad, polifarmacia y cronicidad, son susceptibles de una evaluación en fase de fragilidad que permite modificar su trayectoria funcional y vital.

Investigación en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor. La realización de estudios evaluativos sobre eficacia y seguridad de los distintos

abordajes para canulación vascular guiada por ecografía, así como la evaluación del efecto del entrenamiento y la formación en el éxito de los abordajes, proporcionará resultados útiles para el desarrollo de propuestas de mejora en las guías de práctica clínica. De la misma manera, la creación de escalas predictoras para pacientes con vía aérea difícil, y la evaluación de los nuevos dispositivos para el manejo avanzado de la vía aérea, proporcionará información útil en la práctica clínica.

Estudio del paciente politraumatizado. El fomento de la actividad en red en relación con la recogida de datos relativos a lesiones para la base 'Injury Data Base', junto con la creación de un consorcio de salud, permitirá la creación de indicadores y guías para la prevención y actuación ante lesiones, así como desarrollar un modelo para proporcionar información integral sobre la salud.

Investigación en el cuidado de Enfermería. La promoción de la salud y las intervenciones de automanejo en la cronicidad permiten mejorar la práctica clínica en los servicios sanitarios.

c. Objetivos

Objetivo General

El área de Atención Primaria, Servicios Sanitarios y Enfermedades crónicas del IdiSNA tiene como finalidad proporcionar conocimiento válido, útil y preciso que permita tomar decisiones dirigidas a prestar una asistencia sanitaria a la población, más adecuada a sus necesidades, más efectiva y de mayor seguridad y calidad, considerando especialmente la perspectiva de la Atención Primaria y el abordaje de la cronicidad.

Objetivos específicos

a) Estudiar la evolución de pacientes con patología crónica e identificar factores sociodemográficos y clínicos, individuales y contextuales asociados a la enfermedad a partir de registros electrónicos sanitarios.

b) Estudiar la variabilidad geográfica en prevalencia de enfermedades con mayor carga de morbi-mortalidad y complicaciones asociadas a éstas, y su relación con características sociodemográficas del área

c) Estudiar la variabilidad en el grado de cumplimiento de los objetivos consensuados de control de enfermedad y su relación con la evolución de la enfermedad. Evaluar el efecto de intervenciones innovadoras.

d) Estudiar la percepción del clima de seguridad del paciente, evaluar la efectividad de determinados instrumentos de seguridad y conocer la percepción de su utilidad y la de los sistemas de información para evaluar los efectos adversos.

e) Evaluar el efecto del uso de distintos medicamentos en la evolución de enfermos crónicos a partir de bases de datos como la Base para la investigación farmacoepidemiológica en AP (BIFAP). Realizar revisiones sistemáticas aceptadas por la Cochrane. Desarrollar herramientas inteligentes de ayuda a la prescripción para la historia clínica electrónica.

f) Estudiar el papel del sistema sanitario en el manejo del paciente anciano, abarcando tanto la Atención Primaria como la Especializada. Evaluar el impacto de aspectos como la nutrición, la polifarmacia o la multimorbilidad en pacientes geriátricos. Valorar alternativas a los modelos tradicionales de manejo hospitalario y domiciliario.

g) Conocer la evolución de la multimorbilidad y fragilidad e identificar los diferentes aspectos que inciden a nivel pronóstico tanto a nivel funcional como de mortalidad, a partir de cohortes de ancianos tanto de la comunidad como hospitalizados.

h) Evaluar y comparar la eficacia y la seguridad de los diversos abordajes descritos para canulación vascular guiada por ecografía y valorar el efecto de la formación en el éxito de dichos abordajes. Estudiar la detección y manejo del paciente quirúrgico de alto riesgo, y valorar el efecto del uso de maniobras de Terapia Dirigida por Objetivos (TDO) en estos pacientes. Desarrollar escalas predictoras de pacientes con vía aérea difícil, y evaluar los nuevos dispositivos para el manejo avanzado de la vía aérea.

i) Desarrollar modelos de e-Salud para el seguimiento de patologías oculares crónicas basadas en el manejo de imágenes diagnósticas digitalizadas, y aplicarlos a las patologías más prevalentes como la retinopatía diabética y la degeneración macular asociada a la edad. Comparar la efectividad y

la eficiencia de modelos basados en la evaluación a distancia de las exploraciones realizadas para el seguimiento del proceso con respecto a los modelos asistenciales existentes.

j) Desarrollar y evaluar la implantación de un sistema de cribado de retinopatía diabética en Atención Primaria basado en las tecnologías de la información y la comunicación.

k) Conocer la epidemiología del politraumatizado severo a través del "Registro del Paciente Politraumatizado Grave en Navarra", determinar las variables implicadas en el fallecimiento de nuestros pacientes, así como la optimización de la atención de dichos pacientes, y determinar la calidad asistencial del sistema de Emergencias de Navarra. Investigar la posibilidad de caracterizar los datos de lesiones según la región corporal y el tipo de lesión y de ampliar dichos datos con medidas de gravedad, discapacidad permanente y costes de lesiones. Extender la recogida de datos a otras comunidades como País Vasco y Cataluña, y perfeccionar la aplicación informática para permitir el acceso seguro.

l) En relación con la base de datos sobre lesiones 'Injury Data Base', fomentar la actividad en red para capacitar la recopilación, proporcionar accesibilidad a la participación de los países europeos mediante instrumentos on-line, e informar anualmente de los resultados a las organizaciones participantes para facilitar la prevención de lesiones.

m) Desarrollar investigación en el cuidado de Enfermería, evaluar nuevos modelos de cuidado para mejorar la calidad y seguridad de la atención sanitaria, y diseñar y evaluar intervenciones de promoción de la salud, así como intervenciones dirigidas a la mejora del cuidado de salud en la cronicidad y al final de la vida.

n) Desarrollar conocimiento acerca de las experiencias, necesidades y respuestas de la persona y familia ante un proceso crónico o una dependencia.

o) Profundizar en el estudio de la promoción de la salud y la adopción de estilos de vida saludables en la familia y en el entorno social.

p) Diseñar, evaluar e implantar intervenciones, emergentes y eficaces, para mejorar la calidad y seguridad en los servicios sanitarios.

d. Metodología de Trabajo

El trabajo del área se fundamenta en el desarrollo de programas de investigación basados en las líneas de investigación mencionadas anteriormente, y que a su vez se articularán mediante el desarrollo de proyectos concretos.

a) Línea Caracterización de la cronicidad desde AP. Se procederá a la obtención de datos desde la Historia Clínica de Atención Primaria en relación con distintas enfermedades crónicas, comenzando los estudios con pacientes con diabetes tipo 2. Se utilizarán modelos geográficos como el modelo BYM para estimar la variabilidad geográfica en la prevalencia de enfermedades. Asimismo, se estudiará, a partir de las cohortes de pacientes creadas desde la Historia Clínica de Atención Primaria, y fusionando con otras bases de datos como el CMBD, la relación entre las características de los pacientes, las intervenciones sanitarias, y los resultados que dichos tienen en relación con la evolución de la enfermedad.

b) Línea 'Investigación en seguridad de pacientes". Se utilizan cohortes antes-después para evaluar la efectividad de las intervenciones y estudios de prevalencia seriada para valorar variaciones en efectividad.

c) Línea 'Evaluación del abordaje integral del paciente anciano". Se creará una cohorte de ancianos para conocer la evolución de la multimorbilidad y fragilidad. En la actualidad se ha comenzado a trabajar con pacientes de Atención Primaria, y se espera poder crear una segunda cohorte con ancianos hospitalizados.

d) Línea 'Investigación en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor'. Se están llevando a cabo Ensayos Clínicos y también otro tipo de diseños como cohortes y series de casos.

e) Línea 'Investigación sobre el paciente politraumatizado'. En relación con el proyecto 'Major Trauma de Navarra', se dispone de la aplicación informática del Servicio Navarro de Salud. Se procederá a analizar periódicamente los datos, a validarla como sistema de vigilancia

epidemiológica, y se corregirán las limitaciones informáticas observadas durante el proceso de análisis de datos de forma que permita a los investigadores de diferentes localizaciones del sistema de Navarra y registrados en el mismo acceder a cohortes personalizadas de los datos. En relación con la base 'Injury Data Base', se desarrollará una plataforma para permitir la participación on-line de los países europeos, y se crearán indicadores y guías para la prevención y actuación ante las lesiones.

f) Línea 'Investigación en el cuidado de Enfermería'. Se llevarán a cabo estudios de intervención (ensayos clínicos con población sana y con pacientes crónicos) para evaluar la efectividad de las intervenciones diseñadas e implementadas para fomentar la calidad de vida de la población.

e. Análisis DAFO

Debilidades

- La masa crítica en esta área de investigación es menor que la que sería deseable para la consolidación de una actividad científica de excelencia.
- La trayectoria científica de los grupos del área, eminentemente emergentes, dificulta la obtención de financiación nacional y regional para la elaboración de proyectos de investigación.
- La falta de tiempo propia de los profesionales de esta área dificulta la presentación y desarrollo de propuestas de investigación.
- La falta de formación específica en metodología de la investigación dificulta poder llevar a buen término las propuestas de investigación que se presentan en convocatorias competitivas, así como la publicación de sus trabajos en revistas científicas de alto impacto.
- La dispersión de los profesionales de Atención Primaria y la falta de coordinación complican la creación de grupos de investigación y el desarrollo de actividades de investigación.
- La falta de programas específicos establecidos en Atención Primaria y la falta de reconocimiento por parte de otros niveles asistenciales sanitarios, hacen que históricamente la vocación investigadora de los profesionales

de Atención Primaria haya sido menor, por lo que la brecha actual es notable, y reducirla requeriría de programas específicos en el área.

Amenazas

- Los requisitos exigidos para que los grupos de esta área pasen a ser grupos consolidados en los planes previstos pueden resultar difíciles de conseguir dada la escasa trayectoria científica desarrollada en esta área
- La actual coyuntura económica y la elevada competencia en la captación de recursos hacen que investigadores del área no tengan el apoyo económico y personal que requieren para realizar sus investigaciones.
- La asignación presupuestaria para el fomento de actividades de investigación por parte de las instituciones sanitarias es actualmente insuficiente y totalmente necesaria en el ámbito de Atención Primaria.
- Los problemas en el acceso y combinación de la información procedente de las historias clínicas electrónicas y otros sistemas de información sanitaria, unido a que no fueron diseñadas para investigación, dificultan la elaboración de estudios poblacionales, de indudable interés para el Sistema Navarro de Salud.

Fortalezas

- El carácter multidisciplinar de los grupos de investigación que forman el área, la interacción entre ellos, y la participación de profesionales de todos los niveles asistenciales y de distintos ámbitos académicos y sanitarios, dan un enorme potencial a esta área para poder llevar a cabo estudios colaborativos y multidisciplinares sobre la historia natural de la enfermedad en todo su espectro, de forma continua e in situ, y evaluar la integración entre diferentes niveles del proceso asistencial.
- La Atención Primaria por el primer nivel de acceso de los ciudadanos a la asistencia sanitaria, ofrece oportunidades únicas para la investigación clínica de base poblacional, en el mundo real, enfocada a la promoción

de la salud y a la prevención primaria, secundaria y terciaria de las enfermedades.

- La infraestructura necesaria para poner en marcha proyectos de investigación en el área no es muy costosa.

- La participación de los grupos en estructuras de investigación nacionales e internacionales consolidadas, como la Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), la Joint Action on Monitoring Injuries in Europe (JAMIE), o el proyecto REFBIO financiado por el Programa Operativo de Cooperación Territorial España-Francia-Andorra, facilitan la colaboración entre grupos de investigación de otros ámbitos geográficos.

Oportunidades

- La identificación expresa, dentro del Instituto del IdiSNA, del área Atención Primaria, Evaluación de Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas, y la consideración de la investigación en Servicios Sanitarios como uno de los cinco ejes prioritarios en el Programa de Promoción de la Investigación del Servicio Navarro de Salud–Osasunbidea para 2013-2018, favorecen y fortalecen la investigación que se desarrolla bajo el paraguas del área.

- La estructura uniprovincial de la Comunidad Foral de Navarra, junto con la calidad, homogeneidad y pronta implantación de las historias clínicas informatizadas de Atención Primaria en la Comunidad, permiten en este momento la explotación y el manejo de un número suficiente de datos de calidad, así como la evaluación de intervenciones de salud puestas en marcha en dicho territorio.

f. Actuaciones a desarrollar

Durante los dos primeros años la principal actividad será diseñar e iniciar nuevos proyectos colaborativos en cada una de las líneas de investigación del área. Durante los años tercero, cuarto y quinto, además de ejecutar los proyectos señalados en el párrafo anterior, las actuaciones del área se centrarán en la continuación/finalización de los proyectos en curso, así como en la elaboración de nuevas propuestas de investigación surgidas a partir de los resultados de los

proyectos mencionados. En concreto, se detallan a continuación los proyectos actualmente en curso, así como los proyectos en fase de iniciación y diseño:

Proyectos en curso

Línea Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primaria

- PI EC11-356: Efecto de los diferentes tratamientos antidiabéticos orales en la incidencia de neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un estudio de casos y controles anidado a una cohorte. Ayudas para el Fomento de la Investigación clínica independiente. (IP: Juan Erviti).

- EPICHRONIC: Setting foundations for collaborative population-based studies of chronic diseases in Spain and France using electronic clinical records. Application in the study of type 2 diabetes. Refbio Collaborative Project Call-POCTEFA. (IP: Koldo Cambra)

Línea Investigación en seguridad de pacientes

- PI10/02027 (FIS): Implantación del listado de verificación quirúrgica: evaluación de su impacto en la tasa de morbimortalidad y percepción de la utilidad del listado para los profesionales. ISCIII: Proyectos de Investigación en Salud -AES 2010. En prórroga. (IP: Isabel Rodrigo).

Línea Evaluación del abordaje integral del paciente anciano

- INTAFRADE: Integral Approach to the Transition between Frailty and Dependence in Older Adults: patterns of occurrence, identification tools and models of care. Refbio Collaborative Project Call-POCTEFA. (IP: Nicolás Martinez-Velilla).

- Functional and cognitive impairment prevention for Elderly Hospitalized Patients: a Randomized Clinical Trial. Clinical Trials.gov Identifier: NCT02300896. Sponsor: Fundación Miguel Servet. (IP: Nicolás Martinez-Velilla).

Línea Investigación en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor

- Comparación de tres técnicas para canulación yugular interna ecoguiada. ISCIII: Proyectos de Investigación en Salud -AES 2012 (IP: Mikel Batllori).

Línea Evaluación de modelos de e-Salud en el seguimiento de patologías oculares crónicas

- Evaluación de un modelo de Oftalmología-Degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativo. ISCIII: Proyectos de Investigación en Salud -AES 2011 (IP: José Andonegi).

Línea Estudio del paciente politraumatizado

- JAMIE: Joint Action on Monitoring Injuries in Europe. FP7 CP (IP: Tomás Belzunegui)
- Análisis de la base de datos Major Trauma de Navarra 2010-2012, validación como sistema de vigilancia epidemiológica, predicción de la morbi-mortalidad y calidad asistencial del Sistema de emergencia de Navarra. GN I+D Salud (IP: Tomás Belzunegi).

Línea Investigación en el cuidado de Enfermería, promoción de la salud e intervenciones en la cronicidad

- Self-care Support for People with Long Term Conditions, Diabetes and Heart Disease: a Whole System Approach (EU-WISE). 7th Framework Programme of the European Commission. 01/01/2012 - 31/12/2015 (IP: Mª Carmen Portillo)
- Diseño y evaluación de un programa de intervención formativo dirigido a capacitar profesionales de enfermería para trabajar con familias en el fenómeno de la dependencia. Ministerio de Economía y Competitividad. 01/02/2013 - 31/12/2015.(IP: Cristina García Vivar)
- Conociendo el significado que tiene para la persona vivir con una insuficiencia cardiaca crónica. Entidad financiadora: Fundación Universitaria de Navarra (PIUNA) (IP: Mª Isabel Sarazibar Razquin) Desde 01/09/2013 - 31/08/2016.

<u>Proyectos en fase de iniciación y diseño</u>

- En fase de iniciación, vinculando la línea 'Investigación en el cuidado de Enfermería, promoción de la salud e intervenciones en la cronicidad', ya aprobado en 2014, el proyecto 'Propiedades psicométricas de la versión española de la escala de adaptación psicosocial a la enfermedad (versión de autoinforme para el cuidador). IP: Mª Carmen Portillo Vega. Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad 2014-2016.

- En preparación, dentro de la línea *Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primaria* del proyecto 'Prevalencia, Curso Clínico y Factores Asociados de la Enfermedad Crónica. Estudio Poblacional de Diabetes Tipo 2 a Partir de la Historia Clínica de Atención Primaria de Navarra Atenea'. Este proyecto sería el resultado de la colaboración entre el grupo de investigación en Servicios Sanitarios y cronicidad de ésta área, y el grupo de diabetes y enfermedades metabólicas del área 'Digestivo y Metabolismo'.

- En preparación, dentro de la Línea de seguridad del paciente, del proyecto 'Estrategias innovadoras para mejorar la adherencia de los profesionales a las prácticas seguras'.

- En preparación, dentro de la Línea de investigación del paciente politraumatizado, la continuación del proyecto 'Major Trauma Registry', mediante la extensión a otras comunidades como País Vasco y Cataluña.

- En preparación, dentro de la Línea de investigación del paciente politraumatizado, del proyecto 'BRIDGE', que será la continuación y extensión del proyecto JAMIE, y que servirá para desarrollar un modelo que proporcione información integral sobre la salud en relación con lesiones.

- En la Línea Evaluación del abordaje integral del paciente anciano', creación de un ámbito de colaboración junto con el grupo del IdiSNA 'Neuroepigenética', liderado por Maite Mendioroz, para proponer trabajos en el estudio de la demencia.

- Vinculando la Línea Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primari', liderada por el grupo de investigación en servicios sanitarios y la Línea Investigación en el cuidado de Enfermería, promoción de la salud e intervenciones en la cronicidad', liderada por el grupo de investigación en enfermería, creación de un ámbito de colaboración para

elaborar propuestas en relación con el diseño y la evaluación de intervenciones para fomentar el automanejo en pacientes crónicos.

- Vinculando la Línea Investigación en el cuidado de Enfermería, promoción de la salud e intervenciones en la cronicidad' liderada por el grupo de investigación en enfermería, y la Línea Evaluación del abordaje integral del paciente anciano', liderada por el grupo de investigación en geriatría, creación de un ámbito de colaboración para elaborar propuestas en relación con la identificación de necesidades en familias con personas dependientes.

Asimismo, dentro de cada línea existen actuaciones complementarias vinculadas al desarrollo de dichos proyectos, y que se detallan a continuación.

a*) Línea 'Caracterización de la cronicidad desde AP*. Realización de seminarios con profesionales de Atención Primaria para identificar mejoras en la calidad de las fuentes de datos y para presentar los resultados de las investigaciones en curso en relación con las distintas enfermedades crónicas analizadas.

b) *Línea Investigación en seguridad de pacientes*. Tras la implantación de cada práctica segura en la que se evalúan los resultados obtenidos en el trabajo de investigación, organización de sesiones con los diferentes servicios clínicos implicados para que conozcan los resultados de primera mano y aporten sugerencias de investigación futura. Durante el año 2014, se han organizado con esta finalidad 12 sesiones.

c*) Línea Evaluación del abordaje integral del paciente anciano*. Se llevarán a cabo sesiones multidisciplinares en el servicio de geriatría y cursos sobre temas clínicos, organizadas desde el Servicio de Geriatría o desde la Sociedad Navarra de Geriatría y Gerontología, en las cuales forman parte varios de los investigadores del área.

d) *Línea Investigación en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor*. El grupo de investigación prevé coordinar y participar en varias actividades formativas en el ámbito de la Sección de Formación del SNS-O, que además previsiblemente se van ofertar en otros centros fuera de Navarra. Destacan el 'Taller de acceso vascular guiado por ecografía (edición médicos, edición residentes, y edición enfermería)', el curso

'Entrenamiento en anestesia regional guiada por ecografía (edición médicos y edición residentes)', el curso 'Entrenamiento en fibroscopia', el curso 'Entrenamiento en el manejo de videolaringoscopios', y el curso 'Dispositivos para el manejo de la vía aérea (edición médicos, edición enfermería, edición residentes)'.

e) *Línea Investigación sobre el paciente politraumatizado*. Se ha previsto crear las herramientas necesarias para la participación on-line de 22 países europeos en la recopilación de la base 'Injury Data Base', utilizar la página de Eurosafe para el manejo de datos, entregar la base de datos cada año, y realizar un informe anual para las organizaciones participantes, organizar dos reuniones anuales.

f) *Línea Investigación en el cuidado de Enfermería*. Se ha previsto organizar la 'Jornada sobre convivencia con un proceso crónico: experiencias de vida', la jornada 'Promoción de la salud en la familia', y el 'Congreso internacional de enfermería familiar 2017: Mejorar la salud de la familia que convive con un proceso crónico a través de la investigación, educación y la práctica'.

g. Relaciones de investigación básica-clínica-salud pública

Las relaciones entre la investigación clínica, la investigación en salud pública y la investigación en servicios sanitarios en esta área se sustenta en la multidisciplinariedad de los investigadores del área y en la transversalidad del programa científico en el que se fundamentan las líneas de investigación de la misma.

En la Línea de Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primaria, existe vinculación desde la investigación de servicios sanitarios con la investigación clínica, ya que el grupo integra profesionales de Atención Primaria y colabora con otros grupos de investigación clínicos como el grupo 'Investigación en geriatría' y el grupo de 'Investigación en diabetes y enfermedades metabólicas', fruto de la cual se han publicado diversos trabajos científicos en revistas JCR. Asimismo, existe vinculación con el grupo de investigación de epidemiología del cáncer y otras enfermedades, del área de Epidemiología y Salud Pública, ya que hay investigadores de ambos grupos participando como

grupo único en la Red de investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Igualmente, la línea de trabajo de investigación en geriatría tiene colaboraciones con Atención Primaria, con la UPNA y también participa en REDISSEC, al igual que el grupo de investigación en seguridad del paciente. Por otra parte, en la línea del 'Estudio del paciente politraumatizado', el IP de dicha línea de trabajo ha sido nombrado por Orden Foral 'Coordinador del Código Trauma del Plan de Salud de Navarra 2014-2020. Asimismo, el grupo de investigación en el cuidado de Enfermería, colabora con investigadores en el ámbito de la Salud Pública, mediante trabajos conjuntos con la Universidad Pública de Navarra (Dra. Sagrario Anaut, UPNA), con la Asociación Navarra de Parkinson (Dña. Sara Díaz de Cerio), y también con investigadores del ámbito de la investigación clínica, mediante colaboraciones con el Sistema Navarro de Salud-Osasunbidea (Dña. Mª Eugenia Ursúa, Directora Centro de Salud San Juan y con las enfermeras Dña. Maite Medina, Begoña Flamarique y Maite Echeverría. Además, el grupo colabora internacionalmente con distintas universidades, como University of Calgary en Canadá (Prof. Dr. Lorraine Wright), o Institute of Health and Society (Prof Ingrid A. Ruud Knutsen). En definitiva, esta área está formada por grupos multidisciplinares, interrelacionados, cuya investigación se vincula a distintos ámbitos sanitarios, incluido el ámbito de la gestión sanitaria.

h. Contribuciones del área al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Al pertenecer todos los grupos al área de Atención Primaria y Evaluación de Servicios Sanitarios, la investigación que realizan está directamente vinculada a la propuesta de mejoras en la práctica clínica:

- En la *línea de investigación de Seguridad del paciente*, el proyecto 'PI10/02027 (FIS): Implantación del listado de verificación quirúrgica: evaluación de su impacto en la tasa de morbimortalidad y percepción de la utilidad del listado para los profesionales', está incluido en el repertorio de Seguridad del Paciente en la Joint Action a nivel europeo sobre este tema.

- En relación con la *Línea de Investigación en Geriatría*, el grupo ha participado en diversos trabajos de revisión que incluyen guías clínicas para el manejo de patologías (ver publicaciones del grupo), y también en cartas

relacionadas, por ejemplo, con las guías GesEPOC. ej: Martinez-Velilla N. GesEPOC guidelines and elderly patients. Arch Bronconeumol. 2013 Aug;49(8):367-8. Epub 2013).

- En la *Línea Investigación en Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del dolor'*, el investigador Alex Bilbao ha participado en la elaboración de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de los síndromes aórticos agudos (aneurismas rotos de aorta abdominal) candidatos a tratamiento endovascular, junto con los Servicios de Medicina Intensiva, urgencias y Cirugía Vascular.

- En la *Línea de investigación sobre el Paciente Politraumatizado*, la implementación en el sistema de atención a las emergencias del 'Código Trauma', que persigue una atención más eficiente del politraumatizado en Navarra, sería una clara contribución a la mejora de la práctica clínica.

- Asimismo, dos de las investigadoras del área, Isabel Rodrigo y Berta Ibáñez, participan activamente en el Atlas VPM-SNS, que ha sido reconocido por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como Registro de Interés para el Sistema Nacional de Salud (ver https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/registros/registros.htm). Además, dichas investigadoras, junto con otros investigadores del área (Koldo Cambra, Nicolás Martinez, Juan Erviti, Javier Baquedano) pertenecen a REDISSEC, red de investigación que tiene entre sus objetivos incrementar la capacidad investigadora en políticas y servicios sanitarios en España.

-

i. Necesidad de formación

Para desarrollar la investigación propuesta en el área de Atención Primaria, Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas, es preciso dotar a los investigadores del conocimiento y habilidades necesarias para realizar proyectos de investigación clínica colaborativos. En concreto, se requiere dotar a los investigadores de: 1) Formación para diseñar proyectos de investigación que impacten en las políticas prioritarias de la Unión Europea y que tengan probabilidad de éxito en convocatorias europeas.2) Formación en metodología

de la investigación y en bioestadística avanzada (modelos de regresión multivariante, supervivencia, y otros) y 3) Formación en ensayos clínicos.

j. Evaluación Científica

La evaluación de las actividades del área incluirá 4 tipos de índices 1) de actividad científica, 2) de actividad financiera, 3) de actividad formativa y 4) de actividad productiva. Los índices de actividad científica estarán centrados en las publicaciones en revistas científicas indexadas en JCR, mientras que los relativos a actividad financiera se referirán a la financiación obtenida principalmente mediante proyectos competitivos.

En concreto, dado su tamaño y sus medios, el área tiene como objetivos anuales la publicación de aproximadamente 20 artículos en revistas indexadas JCR, la presentación de 25 comunicaciones en congresos y la aprobación de 1 o 2 proyectos regionales y 1 o 2 proyectos nacionales. En global, para el periodo 2014-2018 se espera superar las 100 publicaciones en revistas indexadas JCR, de las cuales al menos 20 sean del primer cuartil, y la obtención de financiación en convocatorias competitivas para 12 proyectos de investigación regionales, 8 proyectos de investigación nacionales/europeos, con una financiación estimada total de 450.000€.

k. Difusión de resultados

Además de la difusión de resultados del área mediante las publicaciones científicas producto de los proyectos de investigación desarrollados en el área, los investigadores participarán en congresos, jornadas y en reuniones divulgativas o informativas con el fin de dar a conocer los resultados de sus investigaciones. En concreto:

En la Línea de investigación de 'Caracterización de la cronicidad desde la perspectiva de Atención Primaria', se espera asistir a los congresos de la Sociedad Española de Epidemiología, y a los organizados por la Asociación de Economía en la Salud.

En la Línea de Investigación en geriatría, se espera acudir anualmente al congreso nacional de geriatría, y al menos a un congreso internacional. Además, se realizan sesiones en foros tanto de atención primaria como de especializada.

En la Línea de Seguridad del paciente, se espera acudir al congreso nacional de calidad asistencial cada dos años, y a dos congresos internacionales en el quinquenio.

En la Línea de investigación del paciente politraumatizado, se espera asistir a dos congresos al año en medicina de emergencias, nacionales o internacionales. Además, se presentarán los resultados en otros foros como por ejemplo en reuniones específicas y jornadas.

En la Línea de investigación de anestesiología, se espera asistir a los organizados por la Sociedad Española de Anestesia, y también al congreso Europeo de Anestesia.

En la Línea de Investigación de enfermería, se espera asistir a los congresos 'International Family nursing Conference', al 'International Conference of Nursing Research', al Investen, y a otros congresos nacionales e internacionales sobre promoción de la salud y sobre seguridad y calidad de los servicios sanitarios.

I. Potencial Investigador y Traslacional

Aunque el desarrollo de la actividad investigadora en esta área no tiene la trayectoria de otras áreas del IdiSNA, el potencial con el que cuenta es importante.

Por un lado, el hecho de que la Atención Primaria sea la entrada natural al sistema sanitario, hace que el seguimiento general del paciente recaiga sobre los profesionales de esta área, lo que les proporciona una visión general que les permite plantear investigaciones en relación con la salud en población general y en relación con el curso clínico de la enfermedad desde una perspectiva global.

Asimismo, el carácter multidisciplinar del área, con perfiles profesionales de distintos ámbitos, facilita la interacción entre personal clínico-asistencial y personal investigador, fortaleciendo así la preparación y puesta en marcha de proyectos de investigación en los que cada participante aporta su experiencia en la fase más acorde a su ámbito de trabajo.

Toda la investigación que se realiza bajo el paraguas de éste área es una investigación centrada en el paciente y directamente transferible a la práctica clínica.

m. Programas de Colaboración

Colaboraciones internas

Debido al carácter trasversal de este área, los grupos que la conforman incluyen personal de la práctica totalidad de las instituciones que forman parte del IIS de Navarra cubriendo tanto diversos Servicios del CHN (ej: Servicios de Geriatría, de Traumatología, de Urgencias Generales, de Oftalmología, de Cirugía), como servicios de la dirección de Atención Primaria (ej: Servicio de Planificación y Gestión Clínica, Servicio de Prestaciones Farmacéuticas) y otros servicios e instituciones del Departamento de Salud (ej: Servicio de investigación, Innovación y Formación Sanitaria, Fundación Miguel Servet), así como departamentos de la UN (ej: Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Enfermería). También participan profesionales de otras instituciones relevantes en el área de investigación sanitaria de Navarra, como los hospitales Orcoyen de Estella, Reina Sofía de Tudela y la UPNA. La colaboración de estos investigadores con otros investigadores de sus servicios e instituciones es relevante, tal y como se ve reflejado en la participación conjunta de resultados científicos, lo que facilita la interacción de estos grupos con otros grupos del instituto y de otras instituciones.

Colaboraciones externas

Los investigadores del área participan en estructuras de investigación nacionales e internacionales consolidadas, entre las que destacamos:

a) Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC) http://www.redissec.com/es/. Se trata de una red financiada por el Instituto de Salud Carlos III y creada en 2013. Participan 14 grupos y está organizada por nodos autonómicos. El grupo navarro está integrado por ocho profesionales de distintas instituciones, todos ellos investigadores del instituto, distribuidos en cuatro grupos, tres de ellos en esta área, y uno del área de Epidemiología y Salud Pública. Esta red está REDISSEC tiene como misión desarrollar la excelencia en los campos de la investigación, el desarrollo y la innovación, con el fin de proporcionar evidencia sobre las mejores prácticas y organizaciones, con el horizonte de

la mejora en los resultados de la asistencia sanitaria prestada a los pacientes crónicos en España.

b) Atlas VPM. http://www.atlasvpm.org/avpm/ Es una iniciativa de investigación en la que participan todas las Administraciones Autonómicas de Salud de España, que busca describir cómo las poblaciones utilizan y son atendidas por el Sistema de Salud Público con el objetivo de informar sobre su calidad, eficiencia, equidad para su mejor gobierno. Investigadores de dos de los grupos de ésta área forman parte del nodo autonómico de Navarra.

c) Joint Action on Monitoring Injuries in Europe (JAMIE) http://man301110a.decipher.uk.net/en/content/cms/research/research-projects/jamie-joint-action/. Se trata de una Joint Action financiada por la Comisión Europea mediante el programa Public Health Program – DG SANCO, cuyo objetivo es crear una base de datos a nivel europeo con referencia a las causas de todos los tipos de accidentes que conllevan lesión, con el fin de identificar las circunstancias en las que se producen los accidentes y métodos de prevención, en la que participa uno de los grupos del área

d) Red de Cooperación Transpirenaica en Investigación- REFBIO. http://www.refbio.eu/ Se trata de una iniciativa financiada por el Programa Operativo de Cooperación Territorial España-Francia- (POCTEFA), en la que participan varios grupos del área con el fin de realizar distintos proyectos colaborativos, como por ejemplo el proyecto "Setting foundations for collaborative population-based studies of chronic diseases in Spain and France using electronic clinical records. Aplication in the study of type 2 diabetes", en el que además de investigadores de ésta área, participan grupos de investigación de otros centros como el Hospital de Txagorritxu, y el Hospital Universitario de Toulouse.

e) Cochrane. http://www.cochrane.org/. Es una red internacional independiente de investigadores y profesionales sanitarios cuyo objetivo es proporcionar evidencia generada a partir de investigaciones útiles para la toma de decisiones sobre la salud. Uno de los grupos del área participa en el grupo Cochrane de Hipertensión.

3.2. Área de Enfermedades Cardiovasculares y Renales

a. Antecedentes del área

El año 2012, las enfermedades del sistema cardiovascular fueron responsables del 28.94% de las muertes en Navarra, a expensas principalmente de las enfermedades cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca en mujeres, y la cardiopatía isquémica en hombres (INE 2014). Además, la mortalidad combinada de la enfermedad hipertensiva y la insuficiencia renal en Navarra representó aproximadamente el 4% de la mortalidad total en el año 2012 (INE 2014). En resumen, la mortalidad agregada de las enfermedades cardiovasculares y renales (ECVRs) en Navarra en 2012 fue casi del 33%, lo que refleja su importancia sanitaria.

Por todo ello, la investigación de las ECVRs viene siendo de la máxima prioridad en los planes estratégicos de I+D+i de Navarra desde hace años. En este sentido, profesionales relacionados con las ECVRs que se hallan laboralmente ubicados en los servicios clínicos (Cardiología, Medicina Interna, Nefrología, Cirugía Cardiaca, Cirugía Vascular) de la CUN y del CHN, las líneas de investigación (Aterotrombosis, Insuficiencia Cardíaca) del Programa de Enfermedades Cardiovasculares del CIMA de la UN, la Unidad de investigación en Cardiología Traslacional del Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB) de la Fundación Miguel Servet-NAVARRABIOMED, y el departamento de Bioquímica y Genética de las Facultades de Ciencias y Medicina de la UN ha venido colaborando en proyectos de investigación como los que a continuación se detallan:

a) Investigación colaborativa en nuevos mecanismos de ECVRs

Desde hace más de 10 años, científicos de la línea de Aterotrombosis del CIMA vienen colaborado con científicos del servicio de Cirugía Vascular del CHN en la caracterización de los mecanismos proteolíticos implicados en la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica periférica (p.e., véase Atherosclerosis 2003;170:269-276), y con científicos del servicio de Nefrología del CHN en la identificación de mecanismos específicos de daño vascular en los enfermos renales (p.e., véase J Thromb Haemost 2007;5:1072-1076).

b) Investigación colaborativa en nuevos biomarcadores diagnóstico-predictivos de ECVRs

Durante la última década, científicos de la línea de Insuficiencia Cardíaca CIMA y científicos de los servicios de Cardiología y Cirugía Cardíaca de la CUN han desarrollado proyectos comunes para identificar biomarcadores útiles para la indicación terapéutica y la monitorización de la respuesta a procedimientos electrofisiológicos (p.e., véase J Am Coll Cardiol 2006;47:2335-2337; Eur Heart J 2008;29:898-906; Cardiovasc Res 2010;88:304-313).

En los últimos 5 años, científicos de la línea de Insuficiencia Cardíaca y Aterotrombosis del CIMA, y científicos del departamento de Bioquímica y Genética de las Facultades de Ciencias y Medicina de la UN han desarrollado proyectos comunes para identificar biomarcadores útiles para la detección precoz del daño vascular aterosclerótico (p.e., véase Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:587-593; Kidney Int 2010;78:1275-1280).

Desde 2012, científicos de la línea de Insuficiencia Cardíaca CIMA, del departamento de Bioquímica y Genética de las Facultades de Ciencias y Medicina de la UN, y del servicio de Medicina Interna de la CUN han desarrollado proyectos comunes para identificar biomarcadores útiles para la detección precoz y la monitorización de la respuesta terapéutica en las cardiopatías por sobrecarga de presión (p.e., véase Clin Sci (Lond) 2013;125:291-300, Hypertension 2014;63:468-474).

c) Investigación colaborativa en nuevas dianas terapéuticas de ECVRs

Recientemente, científicos de la línea de Insuficiencia Cardíaca del CIMA y científicos de la Unidad de investigación en Cardiología Traslacional del CIB han iniciado una colaboración para caracterizar una nueva diana terapéutica del daño estructural y de la disfunción que sufre el corazón de los pacientes con sobrecarga de presión, especialmente los pacientes ancianos (p.e., véase Hypertension 2012; 60:563-573; Hypertension 2013; 61: 120-129).

Recogiendo esta experiencia previa se ha creado el área de ECVRs del IdiSNA integrada por 5 grupos consolidados (Electrofisiología y Arritmias, Insuficiencia Cardíaca, Aterotrombosis y Riesgo Vascular, Terapia Regenerativa Miocárdica y Valvulopatías), y 5 grupos asociados (Cardiología Clínica, Cardiomiopatías Familiares, Enfermedad arterial Periférica, Factores Emergentes de Riesgo

Cardiovascular, Enfermedad Renal Crónica) en los que se agrupan un total de 87 investigadores. La categorización de los grupos se ha efectuado según los criterios al uso del ISCIII para los Institutos de Investigación Sanitaria, y su adscripción temática se ha realizado a partir del análisis de su trayectoria investigadora y/o de sus recursos para la investigación en los temas propuestos. Conviene mencionar, que varios de los grupos son referentes nacionales e internacionales en sus respectivos ámbitos de investigación, y forman parte de organizaciones nacionales (redes temáticas del ISCIII) e internacionales (consorcios europeos del 7º Programa Marco de la UE) de investigación con reconocimiento oficial.

b. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo que guiará las actividades del área de ECVRs es la de que la detección precoz de estas enfermedades en su fase preclínica y su tratamiento personalizado cuando ya han aparecido las manifestaciones clínicas disminuirá significativamente su morbilidad y su mortalidad y, consecuentemente, su impacto sanitario.

La detección precoz pretende anticiparse al desarrollo del daño estructural y funcional de los órganos diana que anticipa la manifestación de la ECVR y su evolución hacia la cronicidad. El tratamiento personalizado está orientado a revertir o a enlentecer la progresión de dicho daño para mejorar el pronóstico de cada paciente diagnosticado de una ECVR. Para ello, las actividades de investigación del área se centran en la caracterización y la validación de nuevos biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento de los sujetos expuestos y de los pacientes, respectivamente, así como en la identificación y la validación de nuevas dianas a partir de las que desarrollar terapias con valor añadido respecto a las ya existentes.

La investigación que puede servir al desarrollo de dichas actividades es la investigación traslacional cuya misión es la de estudiar en el laboratorio experimental nuevos mecanismos implicados en las ECVRs y, a partir de los mismos identificar posibles nuevos biomarcadores y dianas que se puedan estudiar en los pacientes con ECVRs y que, finalmente, se puedan convertir en nuevos productos y servicios sanitarios que mejoren la salud cardiovascular y renal de la población, contribuyendo así a la generación de riqueza y al aumento del bienestar social

c. Objetivos del área

El objetivo estratégico principal del área es el de generar una estructura que integre de manera traslacional la investigación básica y la investigación clínica en aquellas ECVRs con interés médico-sanitario en las que los profesionales y los grupos mencionados en el apartado anterior poseen experiencia investigadora y tienen antecedentes de colaboración previa.

Los objetivos estratégicos secundarios del área son los siguientes:

a) Desarrollar una investigación de excelencia que permita al IdiSNA mantener un alto grado de producción científica (publicaciones, desarrollo de patentes y otros elementos de propiedad intelectual), y acceder a proyectos de investigación en convocatorias competitivas nacionales e internacionales.

b) Potenciar la colaboración entre los grupos del área, y de estos con otras áreas del IdiSNA, e instituciones externas al mismo para propiciar el abordaje multidisciplinar de las ECVRs, participar en proyectos conjuntos de convocatorias nacionales y europeas, incrementar el número y la calidad de los trabajos publicados, así como los logros de propiedad intelectual, y expandir y potenciar las relaciones operativas con las empresas biotecnológicas y farmacéuticas.

c) Propiciar la creación y el desarrollo de plataformas experimentales o servicios científico-técnicos para la investigación, unidades de referencia para el diagnóstico y tratamiento integral de los pacientes con ECVRs, y unidades de referencia para ensayos fase I/II de ECVRs; y formar investigadores traslacionales en ECVRs entre los investigadores básicos y los científicos clínicos jóvenes integrados en los grupos del área.

Los objetivos científico-técnicos específicos del área son los siguientes:

a) Descubrir los mecanismos responsables de las ECVRs (incluyendo moléculas diana, vías, y redes de interacción).

b) Desarrollar y validar nuevas aplicaciones diagnósticas (incluyendo nuevos biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de monitorización del tratamiento).

c) Desarrollar y validar nuevas estrategias terapeúticas (incluyendo fármacos, dispositivos, procedimientos quirúrgicos).

d. Metodología de trabajo del área

El trabajo del área se fundamenta en el desarrollo de programas de investigación cardíaca, vascular y renal basados en líneas que, a su vez, constan de proyectos concretos. Es importante señalar que la identificación de los programas, las líneas y los proyectos se ha hecho teniendo como criterios principales el aprovechamiento de las colaboraciones ya existentes o por establecerse entre los distintos grupos de investigación del área (ver sección "f" sobre actuaciones a desarrollar en los próximos 5 años). Así mismo, es preciso mencionar que la naturaleza integradora del área presupone que entre los programas de investigación cardíaca y los programas de investigación vascular y renal se explotarán las sinergias existentes entre sus líneas y proyectos, con el fin de optimizar los recursos y maximizar el rendimiento.

Los programas de investigación cardíaca están nucleados en torno al estudio de los mecanismos, biomarcadores y dianas del remodelado molecular, celular y tisular del miocardio que acontece en las arritmias, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades de la válvula aórtica, y el impacto sobre el mismo de la terapia celular cardíaca.

Las líneas de trabajo y los proyectos de este programa se detallan a continuación:

a) Línea de arritmias cardíacas. Se engloban aquí los siguientes proyectos: 1. Estudio de nuevos mecanismos trombogénicos auriculares en la fibrilacion auricular (FA); 2. Estudio de los mecanismos de la fibrosis auricular izquierda en la FA; y 3. Estudio de los efectos de la resincronización cardíaca sobre el metabolismo cardíaco.

b) Línea de insuficiencia cardíaca. Los proyectos de investigación de esta línea son los siguientes: 1. Estudio de nuevos factores humorales inductores de fibrosis miocárdica y disfunción ventricular; 2. Caracterización de nuevos biomarcadores de fibrosis miocárdica; 3. desarrollo de nuevas terapias anti-fibrosis; y 4) estudio del papel citoprotector cardíaco de las incretinas.

c) Línea de terapia regenerativa cardíaca. En esta línea el proyecto incluido es el siguiente: 1. Estudio de la utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPS), células madre cardíacas y factores regenerativos no celulares en distintas cardiopatías.

d) Línea de valvulopatías. Esta línea consta del siguiente proyecto: 1. Caracterización de nuevos factores implicados en la degeneración de la válvula aórtica.

Los programas de investigación vascular y renal están centrados en el estudio de las metaloproteasas de la pared vascular como factores causales, biomarcadores y dianas de la aterotrombosis, la calcificación y los aneurismas que se producen en contextos clínicos de riesgo vascular como el envejecimiento, las alteraciones metabólicas, y la enfermedad renal crónica entre otros.

A continuación, se detallan las líneas de trabajo y los proyectos de este programa:

a) *Línea de enfermedades arteriales*. En esta línea se incluyen como proyectos los siguientes: 1. Estudio del papel del estrés oxidativo y de determinadas metaloproteasas en los procesos de calcificación vascular, desarrollo de aneurismas abdominales, e inflamación y neovascularización de la placa ateroesclerótica; 2. Estudio de la relación entre los trastornos metabólicos y las alteraciones de los telómeros en el desarrollo de la enfermedad arterial; 3. Estudio de biomarcadores sanguíneos que permitan detectar los sujetos con riesgo elevado de presentar enfermedad vascular clínica.

b) *Línea de enfermedad renal crónica*. En la misma se engloban los siguientes proyectos: 1. Estudio del papel de la inflamación en el riego cardiovascular del paciente con nefropatia diabética y del paciente en hemodiálisis; y 2. Estudio del papel de la vitamina D en la miocardiopatia de la enfermedad renal crónica y la calcificación vascular.

e. Análisis DAFO

Debilidades

- Situación geográfica de Pamplona y la limitación de medios públicos de trasporte
- Dificultad en la incorporación de científicos clínicos jóvenes nacionales y extranjeros por la rigidez del sistema de contratación y la situación actual de recortes económicos

- Escaso atractivo de la investigación para los médicos por la poca valoración de la misma en los criterios de promoción y adjudicación de plazas
- Déficit en el apoyo administrativo y técnico para la investigación y exceso de trabajo clínico, docente y burocrático
- Insuficiente interacciones entre los diferentes grupos de investigación activos en el sector público (CHN) y NAVARRABIOMED y el privado (CUN, CIMA, UN)

Fortalezas

- Existencia de centros con trayectoria y prestigio reconocidos en el ámbito asistencial y universitario
- Existencia de grupos de profesionales cualificados
- Integración de los Centros y los grupos en organizaciones científicas (redes nacionales, consorcios europeos, etc)
- Disponibilidad de recursos en los centros asistenciales (CHN, CUN)
- Existencia de una organización para la traslación en los centros de investigación (NAVARRABIOMED, CIMA y Facultades de Ciencias y Medicina de la UN)

Amenazas

- Pérdida de atractivo profesional de Pamplona
- Contracción general de la inversión en investigación
- Debilitamiento de la masa crítica de los equipos de investigación por recortes internos y no incorporaciones externas
- Dispersión de funciones (científicas y extracientíficas) de los investigadores clínicos y básicos
- Reforzamiento de los competidores habituales y surgimiento de nuevos (nacionales e internacionales)
- Cambio del modelo de I+D+ibio-sanitario

Oportunidades

- Creación de una estructura y una organización compartidas entre el sector público y el privado con gran potencial de investigación traslacional cardiovascular y renal
- Disponibilidad de una estructura y una organización público-privada de la investigación traslacional con el gran atractivo para empresas biotecnológicas y farmacéuticas del ámbito cardiovascular y renal.
- Programa HORIZON 2020 de la UE
- Cambio del modelo del I+D+ibio-sanitario

f. Actuaciones a desarrollar

Durante el primer año la actividad principal del área consistirá en la consolidación de su organización, lo que implica establecer los mecanismos operativos que permitan integrar de manera traslacional la investigación básica y la investigación clínica efectuada en el ámbito de las ECVRs por los investigadores de los distintos grupos que componen el área.

Entre el primer y el segundo año, las actividades del área priorizarán el diseño y la iniciación de nuevos proyectos colaborativos de investigación. De los proyectos mencionados en la sección anterior aquellos incluidos en este apartado son los siguientes: 1. Estudio de los mecanismos de la fibrosis auricular izquierda en la FA; 2. Desarrollo de nuevas terapias anti-fibrosis; 3. Estudio del papel citoprotector cardíaco de las incretinas; 4. Caracterización de nuevos factores implicados en la degeneración de la válvula aórtica; 5. Estudio de la relación entre los trastornos metabólicos y las alteraciones de los telómeros en el desarrollo de la enfermedad arterial; 6. Estudio del papel de la inflamación en el riego cardiovascular del paciente con nefropatía diabética y del paciente en hemodiálisis; y 7. Estudio del papel de la vitamina D en la miocardiopatia de la enfermedad renal crónica y la calcificación vascular.

Durante el año tercero, cuarto y quinto, además de ejecutar los proyectos señalados en el párrafo anterior, las actuaciones del área se centrarán en la continuación/finalización de los proyectos actualmente en curso. Dichos

proyectos son, de los citados en la sección anterior, los siguientes: 1. Estudio de nuevos mecanismos trombogénicos auriculares en la fibrilación auricular (FA); 2. Estudio de los efectos de la resincronización cardíaca sobre el metabolismo cardíaco; 3. Estudio de nuevos factores humorales inductores de fibrosis miocárdica y disfunción ventricular; 4. Caracterización de nuevos biomarcadores de fibrosis miocárdica; 5. Desarrollo de nuevas terapias anti-fibrosis; 6. Estudio del papel citoprotector cardíaco de las incretinas; 7. Estudio de la utilización de células madre pluripotentes inducidas (iPS), células madre cardíacas y factores regenerativos no celulares en distintas cardiopatías; 8. Estudio del papel del estrés oxidativo y de determinadas metaloproteasas en los procesos de calcificación vascular, desarrollo de aneurismas abdominales e inflamación y neovascularización de la placa ateroesclerótica; y 9. Estudio de biomarcadores sanguíneos que permitan detectar los sujetos con riesgo elevado de presentar enfermedad vascular clínica.

g. Relaciones de investigación básica/clínica/salud pública

Las relaciones entre la investigación básica y la investigación clínica del área de ECVRs se sustentan en cuatro tipos de consideraciones. En primer lugar, su personal lo componen científicos básicos (en concreto los pertenecientes al CIMA y la UN, y al NAVARRABIOMED de la Fundación Servet) y científicos clínicos (es el caso de los pertenecientes a la CUN y CHN), lo que es garantía de que el laboratorio y la clínica formen parte de una organización común orientada a trasladar los problemas clínicos del paciente al laboratorio de experimentación para allí buscar las soluciones que reviertan a los pacientes.

En segundo lugar, los grupos consolidados del área de ECVRs están compuestos por científicos básicos y científicos clínicos simultáneamente, lo que garantiza que de las interacciones entre los mismos resulte una investigación que recorra el camino paciente-laboratorio-paciente propio de la investigación traslacional.

En tercer lugar, los medios requeridos para realizar una investigación traslacional de excelencia están asegurados por las facilidades de las que se dispone en los laboratorios de investigación del CIMA, la UN y el CIB, y en los servicios clínicos de la CUN y del CHN con los que cuentan los grupos que integran el área de ECVRs.

Por último, y lo más importante, en los últimos años se han establecido vínculos de colaboración entre los científicos y los grupos del área de ECVRs que se han plasmado en proyectos de investigación característicamente traslacional.

Más allá de las consideraciones precedentes, hay que mencionar que dentro del IdiSNA el área de ECVRs debe interaccionar necesariamente con otras áreas en las que hay grupos cuya temática y/o metodología de investigación se relaciona con los aspectos sanitarios. En particular, las interacciones con el área de Epidemiología y Salud Pública (particularmente, con el grupo PREDIMED: PREvención con DIeta MEDiterránea) permitirán cubrir todo el espectro de la investigación traslacional (desde lo básica hasta lo sanitario, pasando por lo clínico).

h. Contribuciones del área al SNS a través de mejoras de la práctica clínica

De la consideración de la hipótesis de trabajo y los objetivos del área de ECVRs (véanse las secciones a y b) se infiere que los logros del desarrollo de sus actividades han de tener un impacto sobre la práctica clínica. Dos ejemplos del quehacer previo de dos grupos consolidados del área pueden ilustrar esta afirmación. El grupo de Insuficiencia Cardíaca ha caracterizado un biomarcador circulante de fibrosis miocárdica (el propéptido C-terminal del procolágeno tipo I) potencialmente útil para la detección precoz (N Engl J Med 2010; 363:552-563) y el seguimiento terapeútico (Eur Heart J 2008;29:898-906) de pacientes con cardiopatías que evolucionan con remodelado ventricular, especialmente los que presentan insuficiencia cardíaca (Circulation 2004;110:1263-1268; J Am Coll Cardiol 2007;50:859-867). Por otra parte, el grupo de Aterotrombosis y Riesgo Vascular ha identificado una molécula circulante (la metaloproteinasa de matriz-10) como un posible biomarcador de la severidad de la enfermedad aterosclerótica especialmente útil en pacientes con enfermedad renal crónica (Kidney Int 2010;78:1275-1280) y en pacientes con arteriopatía periférica (J Vasc Surg 2014 Oct 23).

i. Necesidades de formación

Para desarrollar la investigación traslacional propuesta en el área de ECVRs es preciso forjar equipos de investigadores clínicos y básicos capaces de compartir un sistema de estudio de los problemas médico-sanitarios cardiovasculares y renales que posibilite trasladar de manera efectiva las aportaciones de la ciencia biológica cardiovascular a la realidad asistencial de los pacientes cardiovasculares. Para ello es preciso desarrollar un plan de formación con los siguientes objetivos específicos: 1. Dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación que indague en los fundamentos de las enfermedades cardiovasculares; 2. Dotar a los investigadores básicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada al avance diagnóstico y terapéutico de las enfermedades cardiovasculares; 3. Estimular en los investigadores clínicos y básicos el trabajo en equipo desarrollando proyectos cooperativos; y 4. Estimular en los investigadores clínicos y los investigadores básicos la transferencia de los resultados de su investigación cooperativa al sistema sanitario, para su evaluación y aplicación ulterior.

Para el desarrollo de dicho plan se han dispuesto dos instrumentos: un curso lectivo y un programa de intercambios. El curso lectivo se concibe como una actividad presencial de un día de duración y periodicidad anual. El programa de intercambio de investigadores incluye estancias de corta duración (1 a 4 semanas) de investigadores del área en centros ajenos al suyo propio (los investigadores básicos en centros clínicos, y los investigadores clínicos en centros básicos), con el objetivo de intervenir directamente en la investigación de un proyecto cooperativo en el que participan su propio centro y el centro receptor.

j. Evaluación científica

La evaluación de las actividades del área incluirá 4 tipos de índices: de producción científica, de financiación, de transferencia y de formación. Los índices de producción científica se centrarán en las publicaciones efectuadas en revistas científicas, los de financiación en los proyectos competitivos conseguidos, los de transferencia en las patentes y contratos con empresas que se efectúen, así como en las guías de práctica clínica que se elaboren, y los de formación en las tesis doctorales, máster y fin de grado investigador que se dirijan.

Para el primer período de 5 años las previsiones del área son las siguientes: Publicación de 30 artículos en revistas con un factor impacto medio superior o igual a 5; consecución de al menos 2 proyectos del programa "Horizon 2020" de la Unión Europea y 8 proyectos del Plan Nacional; obtención de 2 patentes, 2 contratos con empresas y participación en 1 guía de práctica clínica; y dirección de 3 tesis, 3 trabajos de máster y 3 trabajos de fin de grado investigador.

k. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del área se efectuará a través de publicaciones científicas pertenecientes al primer cuartil de los campos de actividad de la misma, y a través de presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales de los ámbitos temáticos propios del área.

l. Programas de Colaboraciones

El área de ECVRs está configurada por grupos cuyos integrantes tienen una larga trayectoria de colaboraciones de investigación. No obstante, en el contexto del IdiSNA se van a potenciar las colaboraciones internas y se van a potenciar las colaboraciones externas según las siguientes orientaciones:

Colaboraciones internas

Dentro del área de ECVRs es preciso que los investigadores de la CUN y el CHN desarrollen proyectos colaborativos que se beneficien de la metodología (modelos experimentales y técnicas moleculares avanzadas) empleada por los investigadores del CIMA y del CIB. En lógica correspondencia, es necesario que los investigadores del CIMA, la UN y el CIB trabajen en proyectos colaborativos en los que tengan acceso a la realidad clínica.

Dentro del IdiSNA el área de ECVRs debe interaccionar necesariamente con otras áreas en las que hay grupos cuya temática y/o metodología de investigación se relaciona con los citados programas. En particular, se han identificado las siguientes Áreas con las que pueden darse interacciones de interés mutuo potencial: el Área de Epidemiología y Salud Pública (grupo PREDIMED: PREvención con DIeta MEDiterránea), con el Área de Neurociencias (grupos de Etiopatogenia

y biomarcadores en isquemia cerebral, y Patología vascular cerebral), y con el Área de Terapias Avanzadas (grupos de CIMA diagnóstico, Medicina nuclear e imagen molecular, y Unidad de Proteómica, genómica y bioinformática).

Colaboraciones externas

En el ámbito nacional, algunos grupos del Área de ECVRs (es el caso de los grupos consolidados de Insuficiencia cardíaca, y de Aterotrombosis y riesgo vascular), forman parte de la Red de Investigación Cardiovascular (RIC), integrada dentro de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICs) del Instituto de Salud Carlos III. Ello permite que desde el área de ECVRS se pueda acceder de manera facilitada a la colaboración con los 64 grupos que conforman la RIC en toda España. Así mismo, el grupo consolidado de Terapia regenerativa miocárdica forma parte de la red de Terapia Celular (TERCEL), que es otra RETIC integrada por 28 grupos a los que el área de ECVRs también puede acceder de manera facilitada para establecer colaboraciones.

A su vez, varios grupos consolidados del área de ECVRs participan activamente en proyectos de investigación con el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), lo que supone que el área dispone de otra vía importante de colaboraciones externas en España.

Desde el punto de vista internacional, varios grupos consolidados y el grupo emergente del área de ECVRs forman parte de consorcios europeos que en la actualidad desarrollan proyectos de investigación financiados por la Comisión Europea, en el ámbito del VII Programa Marco. Es el caso de los proyectos con los acrónimos MEDIA, EU-MASCARA, HOMAGE, FIBROTARGETS, PROTEA. Por otra parte, algunos de esos grupos forman parte de consorcios cuyos proyectos ya han superado la primera fase de selección del nuevo programa Horizon 2020 de la Comisión Europea (es el caso de los proyectos con los acrónimos STADIA y PROTECT HEART). Todo ello significa que en el área de ECVRs existen ya las bases para las colaboraciones con grupos de investigación académicos e industriales, tanto europeos como extraeuropeos, que forman parte de los mencionados consorcios internacionales

3.3. Área de Enfermedades del Aparato Digestivo y Enfermedades Metabólicas

a. Antecedentes del Área

El Área de Aparato Digestivo y Metabolismo estudia las patologías más prevalentes que afectan a los órganos del aparato digestivo y del sistema endocrino. Estos procesos se encuentran entre los más prevalentes y su impacto en la asistencia sanitaria es enorme en términos de consumo de recursos y coste económico. Como muestra, las enfermedades digestivas suponen la segunda causa de morbilidad en España solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y la cuarta causa de mortalidad no incluyendo el cáncer digestivo.

De hecho, el cáncer digestivo supone aproximadamente un tercio de los casos de cáncer sólidos diagnosticados en España anualmente y su mortalidad, más del 20%. Aunque la incidencia del cáncer colorrectal, el más frecuente de ellos, permanece relativamente estable, la de los tumores primarios hepáticos va en aumento. Dos grupos multidisciplinares del Área centran su trabajo en los tumores hepáticos y del tubo digestivo respectivamente. El primero trabaja en innovación terapéutica en cáncer hepático centrado en desarrollo de fármacos dianizados, inmunoterapia, radiación interna selectiva y cirugía de pacientes cirróticos. El segundo se ocupa de la prevención del cáncer colorrectal y va a tener a su cargo el programa de cribaje de cáncer colorrectal de Navarra, recientemente iniciado.

Por otro lado, la cirrosis hepática es el estadio final de múltiples hepatopatías crónica fundamentalmente las de causa viral (hepatitis crónica por virus B y C de la hepatitis), alcohólica y metabólica (ligada al llamado síndrome metabólico) y su único tratamiento en la actualidad es el trasplante hepático. Uno de los grupos trabaja en el desarrollo de terapias que permitan la reversión de la cirrosis y el tratamiento de sus complicaciones, lo que permitiría reducir el número de pacientes susceptibles de trasplante; así como en conocer y modificar los factores que determinan la supervivencia prolongada de los pacientes trasplantados del hígado, optimizando la eficiencia de esta terapia. Y otro grupo trabaja en el estudio de los mecanismos de respuesta hepática frente a lesión aguda y crónica, el diseño de estrategias hepatoprotectoras frente a daño agudo y la identificación de dianas terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica, así como mecanismos de hepatocarcinogénesis y el estudio de

la regulación molecular de rutas metabólicas en condiciones patológicas como la obesidad.

El diagnóstico y tratamiento de las enfermedades agudas y crónicas del tubo digestivo y las vías biliar y pancreática está fuertemente ligado a las técnicas endoscópicas. A la mejora de su rendimiento y el desarrollo de nuevos dispositivos y técnicas se dedican dos grupos que realizan en conjunto todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles en la especialidad. Este desarrollo persigue aumentar la eficiencia y reducir la morbilidad y el coste relacionados con los procedimientos endoscópicos tradicionales.

La obesidad y el síndrome metabólico son probablemente la epidemia no infecciosa más relevante en países desarrollados en las últimas décadas y su contribución negativa a la esperanza de vida y el coste de la asistencia sanitaria están fuera de toda duda. La fisiopatología de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, y el impacto de la cirugía bariátrica o metabólica en dichas comorbilidades es el objeto de estudio de uno de los grupos. Otro se centra en el estudio de la diabetes tipo 1 y las enfermedades autoinmunes asociadas, identificando los factores que influyen en su control y en la aparición de complicaciones crónicas, y en el estudio del carcinoma de tiroides desde el punto de vista epidemiológico y terapéutico, y en la estratificación del riesgo de malignidad de nódulos tiroideos. Y un tercero estudia fundamentalmente la prevención de la obesidad y el síndrome metabólico y la identificación de estrategias dietéticas que ayuden a promover la salud de las personas, buscando dianas con actividad antinflamatoria y/o antiobesogénica o biomarcadores relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la obesidad, y desarrollando estrategias dietéticas personalizadas en función de la combinación de criterios fenotípicos y genotípicos para la prevención y tratamiento de la obesidad y comorbilidades asociadas en diferentes etapas de la vida.

El Área de Aparato Digestivo y Metabolismo se asienta sobre tres pilares fundamentales: los Servicios de Aparato Digestivo, Hepatología y Endocrinología de la CUN y el CHN, y el Área de Hepatología del CIMA. Contribuyen además de forma sustancial los Servicios de Cirugía HPB y Radiología de la CUN y el Instituto de Nutrición de la UN. Está integrada por los siguientes diez grupos de investigación:

- Hepatocarcinogenesis y hepatoprotección
- Oncología Hepática
- Trasplante hepático y complicaciones de la cirrosis
- Obesidad y adipobiología
- Diabetes y enfermedades metabólicas
- Diagnóstico y terapéutica endoscópica en patología digestiva
- Prevención de cáncer digestivo
- Endoscopia avanzada gastrointestinal
- Nutrición
- Toxinas, contaminantes y salud humana.

El Área de Aparato Digestivo y Metabolismo cubre la asistencia clínica en las patologías descritas para los ciudadanos de Navarra atendidos en el CHN y en la CUN y para los pacientes nacionales e internacionales atendidos en la CUN lo que asegura un volumen de pacientes alto y estable y cuenta con un potencial investigador notable. Todos los grupos tienen en mayor o menor medida experiencia en la participación en ensayos clínicos de gran escala patrocinados por la industria farmacéutica y algunos de ellos poseen una experiencia notable en ensayos clínicos precoces (fases 1 y 2).

Los tres grupos de Hepatología son grupos consolidados compuestos mayoritariamente por médicos de los departamentos o servicios de Hepatología, Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Radiología de la CUN y Aparato Digestivo del CHN, e investigadores del CIMA, casi todos profesores de la UN, con demostrada capacidad de desarrollo de proyectos de investigación competitiva de carácter regional, nacional e internacional a lo largo de los años. Su capacidad traslacional está avalada por la generación de ensayos clínicos de investigación independiente o promovida por investigadores que incluyen 7 ensayos clínicos de primer uso en humanos (terapia génica del cáncer digestivo y enfermedades monogénicas como la porfiria aguda intermitente, terapia celular de la cirrosis o la infección crónica por virus C) o primer uso en enfermedades hepáticas (inmunoterapia del cáncer digestivo con células dendríticas ingenierizadas o con

inhibidores de checkpoints inmunológicos) y por la colaboración en la introducción de terapias hoy en día consideradas estándar como la derivación portosistémica percutánea para el tratamiento de la hipertensión portal o técnicas locoregionales como la quimioembolización y la radioembolización para el tratamiento de tumores hepáticos primarios y secundarios.

Los tres grupos de Aparato Digestivo son grupos asociados compuestos por médicos de los departamentos o servicios de Aparato Digestivo del CHN y la CUN, con una amplísima experiencia clínica y un interés por la investigación traducido en su participación en proyectos de investigación o ensayos clínicos que han contribuido a introducir en la práctica clínica técnicas diagnósticas para la patología del tubo digestivo y la patología bilio-pancreática, como la ecoendoscopia digestiva o la cápsula endoscópica, y procedimientos médicos hoy rutinarios, como el cribaje de cáncer de colon en la población general y en población de riesgo; y han profundizado en el estudio de formas poco frecuentes de poliposis del colon. La reciente puesta en marcha del programa de cribaje de cáncer de colon de Navarra supone un reto desde el punto de vista de la investigación básica y traslacional asociada para el que el grupo correspondiente está técnicamente preparado por su historial investigador.

Los tres grupos relacionados con el síndrome metabólico y las enfermedades endocrinológicas poseen también la mayor cualificación. Dos de ellos son grupos consolidados compuestos por médicos de distintos servicios reunidos en torno al Departamento de Endocrinología de la CUN y al Instituto de Nutrición de la UN, profesores de la UN, y con altamente probada capacidad de desarrollo de proyectos de investigación competitiva de carácter regional, nacional e internacional. Han participado de una manera sustancial en el conocimiento de la fisiopatología de la obesidad y de las comorbilidades asociadas al síndrome metabólico, acumulan una gran experiencia en cirugía bariátrica y han contribuido a demostrar la eficacia de la intervención terapéutica poblacional en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El tercer grupo es un grupo clínico asociado que se articula en torno al Departamento de Endocrinología del CHN y que posee un historial investigador notable en la patología asociada a la diabetes tipo 1 y en patología benigna y maligna del tiroides.

b. Objetivos Generales y específicos

El objetivo general fundamental del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo es consolidar una estructura estable de investigación, con un marcado carácter traslacional, que permita a los profesionales de todos los centros integrados en el IdiSNA trabajar en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos, la identificación de dianas terapéuticas y la mejora de los resultados de los tratamientos disponibles para el tratamiento de las enfermedades del aparato digestivo y el sistema endocrino. Para lograrlo resulta prioritario: 1. Alentar y proteger el acceso y dedicación de los profesionales clínicos a la investigación, especialmente los más jóvenes y propiciar su formación investigadora; 2. Posibilitar la interacción entre investigadores básicos y clínicos y la colaboración entre los grupos del Área y con otros grupos del IdiSNA; 3. Crear las estructuras necesarias para desarrollar una investigación de primer nivel y, entre ellas, sistematizar en todos servicios clínicos la recogida de muestras en los biobancos del CIB y la UN que permitan el acceso a suero y tejidos de pacientes; y 4. Facilitar la interacción con las empresas biosanitarias interesadas en la innovación y desarrollo, incluyendo ensayos clínicos de fases precoces.

Los objetivos científicos específicos del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo son contribuir a mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades digestivas y metabólicas mediante el estudio de:

- Los mecanismos moleculares y celulares relacionados con la cronificación de las enfermedades hepáticas y el desarrollo y progresión de la cirrosis;
- Los procesos y mecanismos que determinan el exceso de mortalidad asociado al trasplante hepático;
- Los mecanismos de transformación y progresión neoplásica en los cánceres hepáticos y digestivos más prevalentes;
- Nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas endoscópicas
- Biomarcadores relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la obesidad
- La relevancia clínica de la composición corporal
- Las bases moleculares del exceso de adiposidad
- La asociación de diabetes tipo 1 y enfermedades autoinmunes

- La incidencia de patología crónica tiroidea y el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos

c. Hipótesis de trabajo

Las actividades científicas del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo en los próximos 5 años se centrarán en torno a las siguientes hipótesis de trabajo:

- La identificación de los mecanismos moleculares y celulares relacionados con la cronificación de las enfermedades hepáticas y el desarrollo y progresión de la cirrosis puede permitir el desarrollo de estrategias de prevención relacionadas con el estilo de vida y de fármacos o terapias avanzadas que permitan reducir la morbi-mortalidad de las hepatopatías crónicas.

- El conocimiento de los procesos y mecanismos que determinan el exceso de mortalidad asociado al trasplante hepático puede permitir prolongar la supervivencia de los pacientes trasplantados optimizando la asignación de este recurso escaso.

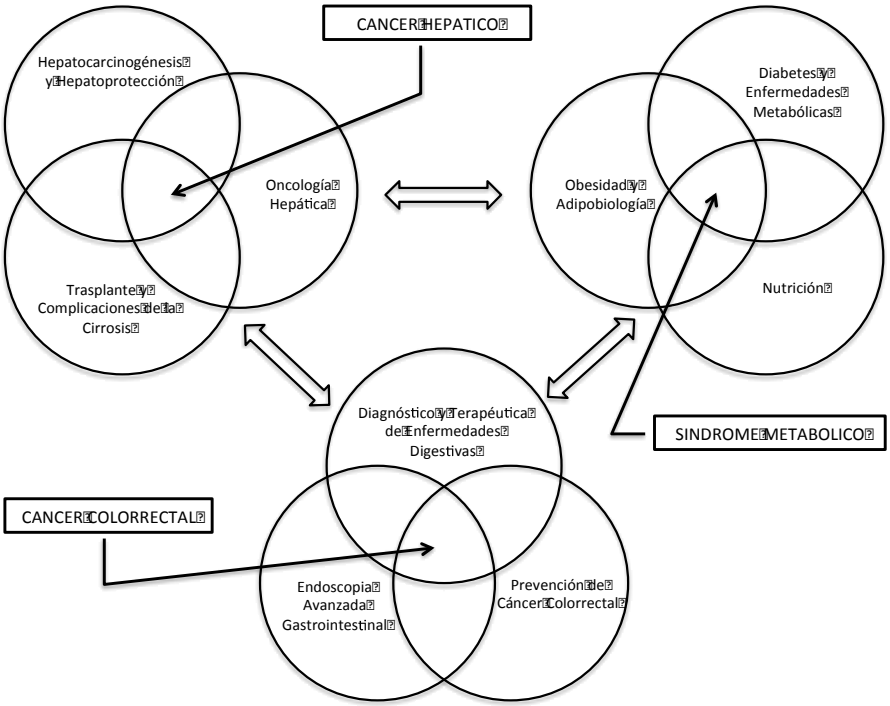
- La identificación de mecanismos de transformación y progresión neoplásica en los cánceres hepáticos y digestivos más prevalentes puede permitir el desarrollo de fármacos, procedimientos intervencionistas y procedimientos quirúrgicos que conformen estrategias terapéuticas multidisciplinares que mejoren la supervivencia de los pacientes con cáncer digestivo.

- La mejora de las técnicas endoscópicas, tanto en su realización como en su indicación, puede aumentar su rendimiento diagnóstico y terapéutico, reduciendo la morbilidad asociada a su uso, en especial en el probado de la fracción de la población general con alto riesgo de padecer cáncer colorrectal.

- La identificación de biomarcadores relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la obesidad, el mejor conocimiento de la relevancia clínica de la composición corporal y el estudio de las bases moleculares del exceso de adiposidad pueden traducirse en una disminución de la

prevalencia de la obesidad, así como una reducción de las patologías específicas de órgano asociadas a la misma.

- El mejor conocimiento de la incidencia y consecuencias en el ámbito de la Comunidad Foral Navarra de dos patologías metabólicas tan frecuentes como la diabetes tipo 1 y la patología crónica tiroidea pueden suponer una mejor calidad de la asistencia médica así como una mejor asignación de recursos clínicos destinados a su diagnóstico y tratamiento.



d. Metodología de Trabajo

Para alcanzar los objetivos científicos propuestos, el Área de Aparato Digestivo y Metabolismo pretende estratégicamente

- Propiciar la creación de estructuras interhospitalarias que permitan incrementar la realización de ensayos clínicos relevantes, especialmente de fases precoces de la investigación clínica.

- Potenciar la programación de actividades periódicas en las que se estimule la explotación de las posibles sinergias científicas, especialmente de grupos los básicos y consolidados con los grupos clínico-asociados.

- Potenciar la colaboración de los grupos del área con otros grupos y organismos de investigación nacionales e internacionales que trabajen en los mismos objetivos científicos mediante la celebración regular de actividades de intercambio científico y la participación en convocatorias de movilidad de investigadores.

- Aumentar el potencial investigador de los grupos clínicos asociados integrando en ellos personal técnico del IdiSNA que permita la obtención, procesamiento y almacenaje de muestras biológicas y la recogida y procesamiento de información clínica.

- Propiciar la participación de los médicos en formación o recién incorporados a las plantillas de los dos hospitales en programas de formación que permita aumentar la disponibilidad de jóvenes investigadores clínicos y traslacionales en enfermedades digestivas y metabólicas.

- Potenciar las relaciones de investigación existentes con empresas biotecnológicas y farmacéuticas y crean nuevas relaciones en este campo.

De esta forma, las citadas acciones permitirán alcanzar los objetivos científicos específicos mediante el desarrollo de proyectos científicos en las siguientes líneas de investigación en 4 de los procesos más frecuentes y de mayor relevancia en términos de morbilidad poblacional y coste-economía:

Patología hepática benigna

1. Estudio de los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta hepática frente a la lesión aguda y crónica.

2. Diseño de estrategias hepatoprotectoras frente a situaciones de daño hepático agudo e identificación de dianas terapéuticas para frenar la progresión de la enfermedad hepática crónica.

3. Estudio de rutas metabólicas y su regulación molecular en condiciones patológicas que afectan al hígado, incluyendo tanto enfermedades genéticas raras como condiciones altamente prevalentes como la obesidad.

4. Desarrollo de terapias hepatoprotectoras incluyendo la terapia celular de la cirrosis y la terapia sistémica mediante moléculas como el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF1) y la cardiotrofina 1.

5. Estrategias de mejora de la inmunosupresión en el trasplante hepático

6. Estudio de los factores que determinan la supervivencia a largo plazo del trasplante hepático: riesgo cardiovascular y carcinogénesis.

Cáncer digestivo

1. Estudio de los mecanismos celulares y moleculares del proceso de carcinogénesis hepática.

2. Identificación de dianas terapéuticas novedosas en hepatocarcinoma y colangiocarcinoma

3. Desarrollo de nuevos fármacos en cáncer hepático incluyendo las moléculas dianizadas y la inmunoterapia

4. Perfeccionamiento de los procedimientos intervencionistas percutáneos y transarteriales en cáncer hepático primario y secundario a tumores digestivos o neuroendocrinos.

5. Desarrollo y mejora de técnicas de cirugía mínimamente invasiva, especialmente en pacientes con hipertensión portal.

6. Cribaje de cáncer colorrectal y reducción del cáncer extracolónico en poblaciones de riesgo

7. Caracterización de nuevas formas de poliposis del colon

8. Desarrollo de técnicas endoscópicas avanzadas en patología bilio-pancreática y de técnicas endoscópicas mínimamente invasivas en tubo digestivo.

9. Determinar el papel de la colonoscopia tradicional y de nuevas herramientas diagnósticas como la cápsula endoscópica de colon, en la prevención de cáncer de colon.

10. Definir y evaluar indicadores de calidad de la colonoscopia de cribado en pacientes de riesgo estándar y riesgo alto.

Obesidad y nutrición

1. Estudio de la relevancia clínica de la composición corporal y de las bases moleculares del exceso de adiposidad y la lipotoxicidad.

2. Estudio de los efectos clínicos de la cirugía bariátrica y metabólica en las comorbilidades asociadas a la obesidad y de los mecanismos de acción subyacentes.

3. Estudio de los mecanismos de acción, dianas y precursores de mediadores lipídicos con actividad antinflamatoria y/o antiobesogénica que puedan ser útiles en la prevención y tratamiento de la obesidad y comorbilidades asociadas.

4. Validación de biomarcadores relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la obesidad y comorbilidades asociadas con el objetivo de proponer métodos diagnósticos y pronósticos.

5. Búsqueda de CBAs con efecto sobre la acumulación de grasa y estudio de dosis eficaces y rutas implicadas mediante estudios de expresión diferencial tales como ácidos grasos y compuestos de baja biodisponibilidad encapsulados.

6. Desarrollo y validación de estrategias dietéticas personalizadas en función de la combinación de criterios fenotipicos y genotipicos para la prevención y tratamiento de la obesidad.

Otras enfermedades metabólicas

1. Estudio de la incidencia y características del debut en la diabetes tipo 1 en Navarra y de las enfermedades autoinmunes asociadas a la misma.

2. Identificación de los factores que influyen en el control glicémico en la diabetes tipo 1 y en la aparición de complicaciones crónicas, especialmente el ejercicio físico, tanto aeróbico como de fuerza.

3. Estudio de la epidemiología de la patología tiroidea en Navarra

4. Análisis de los sistemas de estratificación del riesgo de malignidad en nódulos tiroideos.

5. Desarrollo de estrategias de tratamiento del cáncer tiroideo.

e. Análisis DAFO

Debilidades

- Escasez de recursos humanos disponibles debido a la gran carga laboral asistencial en la mayoría de los grupos.
- Limitada dedicación del personal investigador por la alta carga asistencial y docente.
- Limitada colaboración entre los departamentos y servicios médicos del CHN y la CUN en algunos de los grupos.
- Alto coste de las tecnologías transversales (ómicas, inmunología)

Amenazas

- Capacidad y experiencia de otros grupos de investigación en el mismo campo.
- Rapidez de la evolución tecnológica.
- Lenta gestión de la administración publica en comparación a competidores extranjeros.
- Escaso personal de investigación con dedicación completa o media jornada.
- Escasa trayectoria conjunta entre los 3 principales actores (CHN, CUN y CIMA) en la mayoría de los grupos.
- Limitado interés por la investigación en el personal médico más joven objetivado en el número de doctores de menos de 35 años.

Fortalezas

- Interés común por la investigación traslacional.
- Conformación multidisciplinar de la mayoría de los grupos.
- Alta capacidad de los grupos de investigación dedicados al estudio de la biología molecular y celular de las enfermedades.

- Abundantes zonas de interacción entre los diferentes grupos que pueden permitir desarrollar programas transversales, fundamentalmente en torno al síndrome metabólico.
- Historial investigador consolidado y gran proyección nacional e internacional de algunos de los miembros del Área.
- Proximidad de las instalaciones de los 4 centros en un espacio común (Área Sanitaria de Pamplona).
- Disponibilidad de Biobanco en CHN y UN para obtención y almacenamiento de muestras biológicas.
- Proximidad al Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

Oportunidades

- Interacción de personal con alta cualificación en actividades diversas (clínicas, terapéuticas)
- Acceso a plataformas tecnológicas de primer nivel.
- Conciencia de las administraciones públicas sobre el problema sanitario y económico que suponen las enfermedades digestivas y metabólicas.
- Interés de la industria farmacéutica en la colaboración con estructuras experimentadas en investigación clínica precoz y tardía.

f. Actuaciones a desarrollar

La primera tarea a ejecutar es el afianzamiento de la organización del Área que permita fomentar la colaboración entre los grupos del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo en tres ejes fundamentales que se ilustran en esta figura y que se basan en la prevalencia y trascendencia socio-sanitaria de la patología del Área.

El desarrollo de programas traslacionales para el tratamiento de cáncer hepático primario supone la colaboración de los grupos de Hepatocarcinogénesis y Hepatoprotección, Oncología Hepática, Trasplante Hepático y Complicaciones de la Cirrosis, y la colaboración de estos con las Áreas de Terapias Avanzadas e

Innovación Diagnóstica y Onco-Hematologia. Están en proceso de planificación los proyectos de investigación cuyos objetivos son:

- La identificación de nuevas dianas epigenéticas en la fibrogénesis y carcinogénesis hepática y el desarrollo de nuevas moléculas inhibidoras de la histona metil-transferasa G9a y de la DNA-metil transferasa 1 (DNMT1) para el tratamiento del cáncer hepático.
- El estudio de la regulación y función del enzima triptófano dioxigenasa 2 (TDO2) en el daño hepático agudo y crónico, así como en la regeneración hepática, y del efecto de nuevas moléculas inhibidoras de TDO2 sobre la inmunotolerancia hepática y la carcinogénesis.
- El desarrollo de estrategias de inmunoterapia adoptiva basada en linfocitos infiltrantes de tumor para el tratamiento del hepatocarcinoma y de procedimientos de irradiación interna selectiva hepática para el tratamiento del colangiocarcinoma.
- El estudio de la epidemiología y del hepatocarcinoma en Navarra y la adecuación del manejo terapéutico al tratamiento.
- El estudio del estado actual de la minimización de la inmunosupresión en España
- El estudio de la influencia del tratamiento con micofenolato mofetil en monoterapia sobre el riesgo de neoplasia de novo, y de la prevalencia de neoplasias de novo en pacientes trasplantados con infección por VIH.
- El estudio de la cuantificación e identificación de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con trasplante hepático.

El desarrollo de estrategias de prevención, cribaje y tratamiento del cáncer colorrectal implica la colaboración de los grupos de Diagnóstico y Terapéutica Endoscópica en Patología Digestiva, Prevención de Cáncer Digestivo, y Endoscopia Avanzada Gastrointestinal, y la colaboración de estos con las Áreas de Terapias Avanzadas e Innovación Diagnóstica, Onco-Hematología y Epidemiología y Salud Pública. Están en proceso de planificación los proyectos de investigación cuyos objetivos son:

- El estudio de la relación entre la morfología de la fusión ductal pancreática y el desarrollo de pancreatitis post-CPRE en los pacientes sometidos a esta técnica endoscópica.
- El estudio de la rentabilidad de la ultrasonografía endoscópica frente a la colangio-resonancia-magnética con secretina para el diagnóstico etiológico en la pancreatitis aguda idiopática.
- El estudio del rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endoscópica frente al estudio microscópico biliar para el diagnóstico de microlitiasis vesicular en pacientes con pancreatitis aguda idiopática o cólico biliar.
- El estudio de la incidencia de signos estructurales y funcionales de pancreatopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo I.
- El estudio de la utilidad de la determinación de un panel de genes de cáncer digestivo hereditario en el diagnóstico de estas enfermedades y su rendimiento diagnóstico y coste-eficacia frente a los criterios clínicos tradicionales.
- El estudio de la incidencia de tumores extracolónicos en síndromes polipósicos intestinales.
- La evaluación de la frecuencia de mutaciones en genes accionables asociados al cáncer hereditario

E imbricado en el Programa de Detección Precoz de Cáncer Colorrectal de Navarra, el estudio de:

- La incidencia de lesiones observadas en la primera colonoscopia post-polipectomía y la incidencia de cáncer colorrectal tras colonoscopia inicial normal.
- La mortalidad por cáncer colorrectal en pacientes diagnosticados en el programa y la mortalidad cruda de causa diferente al cáncer colorrectal.
- La incidencia de cáncer extracolónico en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el programa
- La incidencia de complicaciones derivadas de la participación en el programa (colonoscopia / polipectomía).

Por último, el desarrollo de estrategias de prevención primaria de la obesidad y de tratamiento de la comorbilidad asociada al síndrome metabólico consolida la colaboración de los grupos de Obesidad y Adipobiología, Diabetes y Enfermedades Metabólicas, y Nutrición, y la colaboración de estos con los dos bloques de grupos previos y con las Áreas de Cardiovascular, Onco-Hematologia, Enfermedades Inflamatorias y Epidemiología y Salud Pública. Están en proceso de planificación los proyectos de investigación cuyos objetivos son:

- El estudio del impacto de diversos factores etio-patogénicos sobre la macroangiopatía diabética en la diabetes tipo 1.
- El estudio del significado traslacional del fenotipado molecular de los tumores hipofisarios en su comportamiento clínico.
- El estudio de las características de los macroadenomas hipofisarios no funcionantes.
- El estudio prospectivo de la eficacia y seguridad del protocolo de manejo periquirúrgico de adenomas hipofisarios y otros tumores del área selar.
- El desarrollo de valores de referencia de hormonas tiroideas específicos para cada trimestre en mujeres gestantes sanas.
- El estudio de la epidemiología y características del cáncer de tiroides y de la disfunción tiroidea en Navarra.
- El estudio prospectivo de marcadores precoces de nefropatía diabética (cistatina C, MMP-10, progranulina, ECA2, MCP-1 y CT-1) en sangre y orina.
- El estudio de la interacción entre obesidad y envejecimiento y el papel de la nutrición y las pautas dietéticas en dicha interacción.
- El estudio de los procesos asociados a la pérdida de peso basado en una aproximación metabolómica y epigenética de la inflamación.

Una de las tareas más importantes del Área es la consolidación de la integración de científicos de ambas instituciones hospitalarias (CUN y CHN) en los grupos de Oncología Hepática, Trasplante Hepático y Complicaciones de la Cirrosis, Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Diagnóstico y Terapéutica Endoscópica en Patología Digestiva y Prevención de Cáncer Digestivo).

g. Relaciones de investigación básica –clínica

Una de las líneas de mejora de la calidad investigadora del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo se asienta en la potenciación de las relaciones entre investigadores básicos y clínicos en torno a proyectos de investigación traslacional que sean integradores y fomenten la colaboración entre grupos y áreas del IdiSNA. Forman el Área de Aparato Digestivo y Metabolismo 3 grupos con predominio de científicos básicos (Hepatocarcinogénesis y hepatoprotección, Obesidad y adipobiología y Nutrición) y 6 grupos con predominio de científicos clínicos (Oncología hepática, Trasplante hepático y complicaciones de la cirrosis, Diabetes y enfermedades metabólicas, Diagnóstico y terapéutica endoscópica en patología digestiva, Prevención de cáncer digestivo y Endoscopia avanzada gastrointestinal), lo que posibilita una traslación adecuada del conocimiento científico generado, orientando los objetivos de los primeros y suministrando tecnología a los segundos. El itinerario problema clínico-conocimiento científico-solución diagnóstica o terapéutica es la guía del Área para orientación su investigación. La disponibilidad de laboratorios de investigación en el CIMA, la UN y el CIB, y en los servicios clínicos de la CUN y del CHN asegura disponer de los medios requeridos para realizar una investigación traslacional de excelencia. Para alcanzar los objetivos antedicho se prevé desarrollar actividades periódicas conjuntas entre los grupos con mayor carga básica y los demás grupos, especialmente los grupos clínico-asociados.

h. Contribución del Área al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

Los miembros del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo han contribuido en los últimos 5 años a la mejora de la práctica clínica a través de la participación en la elaboración de las siguientes guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la patología del Área:

- Hepamap". (http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/time-and-date-confirmed-for-the-hepamap-launch-in-brussels-december-2014).
  Documento que se presentó al Parlamento Europeo en Bruselas el 10 de diciembre 2014, dirigido a informar y alertar a la sociedad europea y a sus

dirigentes políticos sobre la importancia de las enfermedades hepáticas en nuestra sociedad.

- Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, Nutting CW, Murthy R, Rose SC, Soulen MC, Geschwind JF, Kulik L, Kim YH, Spreafico C, Maccauro M, Bester L, Brown DB, Ryu RK, Sze DY, Rilling WS, Sato KT, Sangro B, Bilbao JI, Jakobs TF, Ezziddin S, Kulkarni S, Kulkarni A, Liu DM, Valenti D, Hilgard P, Antoch G, Muller SP, Alsuhaibani H, Mulcahy MF, Burrel M, Real MI, Spies S, Esmail AA, Raoul JL, Garin E, Johnson MS, Benson AB 3rd, Sharma RA, Wasan H, Lambert B, Memon K, Kennedy AS, Riaz A; Technology Assessment Committee; Interventional Oncology Task Force of the Society of Interventional Radiology. J Vasc Interv Radiol. 2011 Mar;22(3):265-78.

- Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, Liu CS, Salem R, Sangro B, Shuter B, Wang SC. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):401-7.

- Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. Burguera B, Agusti A, Arner P, Baltasar A, Barbe F, Barcelo A, Breton I, Cabanes T, Casanueva FF, Couce ME, Dieguez C, Fiol M, Fernandez Real JM, Formiguera X, Frühbeck G, Garcia Romero M, Garcia Sanz M, Ghigo E, Gomis R, Higa K, Ibarra O, Lacy A, Larrad A, Masmiquel L, Moizé V, Moreno B, Moreiro J, Ricart W, Riesco M, Salinas R, Salvador J, Pi-Sunyer FX, Scopinaro N, Sjostrom L, Pagan A, Pereg V, Sánchez Pernaute A, Torres A, Urgeles JR, Vidal-Puig A, Vidal J, Vila M. J Endocrinol Invest 2007;30:844-52.

- Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obes Facts 2013; 6:117-20.

- Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y, Frühbeck G. Obes Facts 2013;6:449-68.

- An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. Obes Facts 2014;7:96-101.
- Recomendaciones en 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. Lafita J et al. Av Diabetol (2010).
- Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita J et al. Med. Clin. (Barcelona) 2013 Feb 2; 140(3):134.e1-134.e12. doi: 10.1016/j.medcli.2012.10.003. Epub 2012 Nov 28.
- Diabetes tipo 2. Guía de actuación en Atención Primaria. Servicio Navarro de Salud (2012).
- Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. Lamas C, Del Pozo C, Villabona C; en representación del Grupo de Neuroendocrinología de la SEEN. Endocrinol Nutr. 2014 Apr; 61(4):e15-e24.
- Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pituitary apoplexy. Vicente A, Lecumberri B, Gálvez MÁ; en nombre del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología. Endocrinol Nutr. 2013 Dec; 60(10):582.
- Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C; Area for the Study of Endocrinology, Spanish Society for Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Nutr. 2014 Feb; 61(2):68.
- Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly]. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr. 2013 Oct; 60(8):457.
- Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. I Halperin, R Cámara, M García, D Ollero, en representación del grupo de trabajo de Neuroendocrinología de la SEEN. Endocrinol Nutr. 2013;60:308

- Guía Clínica para la Atención a personas con trastorno de identidad de género en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. L Forga y M Toni (2011).

- Clinical practice guidelines for assessment and treatment of transsexualism. SEEN Identity and Sexual Differentiation Group (GIDSEEN). Moreno-Pérez O, Esteva De Antonio I; Grupo de Identidad y Diferenciación Sexual de la SEEN (GIDSEEN). Endocrinol Nutr. 2012 Jun-Jul; 59(6):367-82.

- Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes

- M. Mata Cases, S. Artola, J. Escalada, P. Ezkurra Loyola, J.C. Ferrer García, J.A. Fornos, J. Girbés e I. Rica, en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. En prensa (saldrá publicado conjuntamente en Rev Clínica Esp, Endocr y Nutr, Av Diabetol, Rev Esp Endocrinol Pediatr)

- Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernánd-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Publicado en: Nefrologia. 2014; 34(2):243-62. Endocrinol Nutr. 2014 Nov; 61(9):e25-e43. Semergen. 2014 Nov-Dec; 40(8):441-59. Aten Primaria. 2014 Nov;46(9):501-19

- Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. P Mezquita-Raya, R Reyes-García, O Moreno-Pérez, M Muñoz-Torres, JF Merino-Torres, JJ Gorgojo-Martínez, E Jódar-Gimeno, J Escalada San Martín, M Gargallo-Fernández, A Soto-Gonzalez, N González Pérez de Villar, A Becerra Fernández, D Bellido Guerrero, M Botella-Serrano, F Gómez-Peralta, M López de la Torre Casares. Endocrinol Nutr. 2013; 60:517.

- Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en

personas con diabetes. E Menéndez Torre, T Tartón García, C Ortega Millán, JA Fornos Pérez, R García Mayor, ML López Fernández, E Montanya Mías, F Álvarez Guisasola, F Escobar Jiménez, F J Martínez Martín, F Escalada San Martín, JJ Mediavilla Bravo, JJ Alemán, JJ Carlos Méndez Segovia, L Martín Manzano Sánchez, JC Ferrer García, S Artola Menéndez y S Gaztambide Sáenz. Av Diabetol. 2012; 28:3-9

- Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. E. Menéndez Torre, J. Lafita Tejedor, S. Artola Menéndez, J. Millán Núñez-Cortés, Á. Alonso García, M. Puig Domingo, J.R. García Solans, F. Álvarez Guisasola, J. García Alegría, J. Mediavilla Bravo, C. Miranda Fernández-Santos, R. Romero González. Av Diabetol. 2010; 26:331-8. Endocrinol Nutr.2011; 58 :112-20. Rev Clin Esp. 2011 Mar; 211(3):147-55. Aten Primaria. 2011; 3(4):202.

- Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(11): 4823-43.

- Clinical guidelines for management of thyroid nodule and cancer during pregnancy. Galofré JC, Riesco-Eizaguirre G, Alvarez-Escolá C; en representación del Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinol Nutr. 2014;61:130-8

- Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, Pérez Corral B, Tortosa Henzi F. Endocrinol Nutr 2007; 54: 44-52

- Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A, Lajo Morales T, Tortosa Henzi F. Endocrinol Nutr 2009; 56:85-91

- Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S; Working Group on Disorders Related to

Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Nutr. 2014 Jan;61(1):27-34

- Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, Brullet E, Bujanda L, Bustamante M, Campo R, Carreño R, Castells A, Cubiella J, García-Iglesias P, Hervás AJ, Menchén P, Ono A, Panadés A, Parra-Blanco A, Pellisé M, Ponce M, Quintero E, Reñé JM, Sánchez del Río A, Seoane A, Serradesanferm A, Soriano Izquierdo A, Vázquez Sequeiros E; Spanish Society of Gastroenterology; Spanish Society of Gastrointestinal Endoscopy Working Group. Endoscopy. 2012 Apr; 44(4):444-51.

i. Necesidades de formación

Las necesidades de formación específicas del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo se concentran fundamentalmente en los siguientes frentes: 1. Dotar de formación investigadora a los investigadores clínicos y personal asistencial de las dos instituciones hospitalarias que lo conforman, CHN y CUN, mediante cursos de capacitación, actualización e innovación, que está previsto afrontar con el apoyo de las Unidades Docentes de ambos hospitales y la Universidad de Navarra; 2. Dar formación clínica de los investigadores básicos del CIMA y la UN, mediante reuniones conjuntas y cursos de formación clínica; 3. Despertar el interés de los futuros investigadores básicos por la patología digestiva y metabólica, a través de la participación docente de los investigadores del Área en el Máster de Investigación Biomédica de la UN; y 4. Estimular en los investigadores clínicos y básicos la transferencia de los resultados de su investigación al sistema sanitario.

Para ello se promoverán todas aquellas actividades de formación que persigan mejorar la formación del personal del Área en función de las necesidades de cada uno de los grupos y muy especialmente aquellas destinadas a la formación en investigación traslacional y clínica del personal médico en tareas como la utilización de modelos animales, aprendizaje de técnicas de biología molecular y manejo de programas estadísticos. Además, se fomentará el intercambio formativo internacional y específicamente la participación de estudiantes extranjeros en las actividades de formación del Área y la participación de los investigadores del Área en actividades formativas internacionales. También se

difundirán las actividades del IdiSNA entre el personal de las instituciones que lo componen, para fomentar la participación de todos los profesionales sanitarios e investigadores que trabajen en el entorno del Área de Salud de Navarra. Y está previsto organizar con carácter anual un curso lectivo con actividad presencial cuya temática irá variando a lo largo de los años para permitir una profundización suficiente en la materia tratada.

Es importante destacar que, con una visión amplia y de futuro, los destinatarios del Plan de Formación del Área de Digestivo y Metabolismo son:

- Los profesionales sanitarios de la CUN y el CHN con actividad investigadora integrados en el IdiSNA y con actividad asistencial relacionada directa o indirectamente con la patología digestiva y endocrinológica (incluyendo el personal de atención primaria por su vinculación a los grupos que trabajan en prevención y tratamiento de la obesidad y sus comorbilidades asociadas).
- Los investigadores postdoctorales y consolidados y resto del personal relacionado con labores de investigación de todas las entidades que conforman el IdiSNA, especialmente estudiantes de postgrado y el personal técnico de apoyo del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo.
- Los estudiantes de Grado de la UN (Grados de Medicina, Enfermería, Farmacia, Química, Biología y Bioquímica).

j. Evaluación científica

Para la evaluación de las actividades del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo se utilizarán índices de producción científica (publicaciones en revistas científicas indexadas en la Web of Science), financiación (obtención de financiación para la investigación en convocatorias competitivas regionales, nacionales o internacionales), formación (dirección de trabajos de tesis doctoral, fin de máster y fin de grado de licenciatura), y transferencia (redacción de guías de práctica clínica, obtención de contratos con empresas para proyectos de desarrollo de métodos diagnósticos o terapéuticos, y solicitud de patentes). En la evaluación de este primer quinquenio se tendrá en cuenta las condiciones tan

diferenciales de dificultad de acceso a financiación en España con respecto al quinquenio anterior.

En el primer quinquenio se prevé alcanzar los siguientes objetivos:

- Producción: mantener la actividad de publicaciones de los grupos consolidados e incrementar un 5% la actividad de los grupos clínicos asociados.
- Financiación: la obtención de 10 proyectos del Plan Nacional de I+D+i y 2 proyectos del Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea "Horizonte 2020
- Formación: la lectura de 5 trabajos de Tesis Doctoral y 5 trabajos de Fin de Grado de Licenciatura
- Transferencia: la colaboración en la redacción y publicación de 5 guías de práctica clínica nacionales o internacionales, la firma de 3 contratos con empresas para proyectos de investigación y desarrollo y la solicitud de una patente.

k. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo se efectuará a través de publicaciones en libros y revistas científicas o de divulgación sanitaria para pacientes o público general, y presentaciones en reuniones científicas nacionales e internacionales de los ámbitos temáticos propios del Área.

l. Programas de colaboraciones

Los grupos de investigación consolidados del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo tienen avalada una notable labor colaborativa que se verá potenciada tanto dentro del Área como dentro del IdiSNA y con otras instituciones de investigación nacionales e internacionales.

Colaboraciones entre grupos del Área de Aparato Digestivo y Metabolismo

Como ya ha quedado explicado anteriormente los diferentes grupos del Área colaboran, y deben profundizar en esta colaboración, en el desarrollo de programas traslacionales para el tratamiento de cáncer hepático primario, el estudio de la patología hepática asociada al síndrome metabólico, el estudio y manejo de las complicaciones digestivas del tratamiento del cáncer hepático, el desarrollo y mejora de métodos diagnósticos para el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal y las lesiones intestinales premalignas, el diagnóstico de los tumores de novo en pacientes trasplantados, el desarrollo de técnicas ecoendoscópicas de tratamiento de las varices gástricas, la asociación de diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca, el estudio de la situación nutricional y la respuesta neuroendocrina y metabólica en la obesidad, el estudio de la correlación entre hábitos alimentarios y componente genético en la obesidad y la promoción de la salud a partir de la validación de la dieta en población adulta joven.

Además, se fomentarán las colaboraciones entre el Área de Digestivo y Metabolismo y las Áreas de Cardiovascular (caracterización de interacciones entre el hígado y el sistema cardiovascular en la patogénesis del síndrome metabólico, estudio de factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes asintomáticos, estudio de los efectos cardiovasculares de leptina, complicaciones vasculares en pacientes con diabetes tipo 1); Terapias Avanzadas e Innovación Diagnóstica (desarrollo de nuevas moléculas quiméricas terapéuticas con tropismo hepático, estudio del tejido adiposo pardo en humanos y en modelos animales de obesidad, stents para el tratamiento de la obstrucción intestinal maligna, estudio de estrategias para reducir el cáncer difuso gástrico hereditario); Onco-Hematología (identificación de nuevas moléculas anti-tumorales con dianas epigenéticas en carcinoma hepatocelular, desarrollo de herramientas dosimétricas y de modelos animales en radioembolización hepática, estudio de la repercusión hepática del tratamiento con oxaliplatino, análisis de adipoquinas y factores proinflamatorios en niños obesos, alteraciones genéticas en cáncer colorrectal y poliposis intestinales infrecuentes); Enfermedades Inflamatorias (carcinogénesis de novo en pacientes trasplantados, estudio de nuevas técnicas diagnósticas en la retinopatía diabética); Epidemiología y Salud Pública (programas de intervención terapéutica en el ámbito de la prevención de la obesidad y el síndrome metabólico); Salud Mental (estudio de la transexualidad en Navarra); y con la Plataforma de Proteómica en la caracterización de los

mecanismos moleculares del síndrome metabólico a nivel hepático y de la hepatocarcinogénesis asociada al mismo;

Colaboraciones nacionales

Los grupos del Área de Digestivo y Metabolismo participan en los CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn) y mantienen colaboraciones en investigación con los siguientes grupos y hospitales españoles

- Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.
- Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Hospital Universitario de Tenerife.
- Hospital Universitario La Fe de Valencia
- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia
- Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
- Hospital Clínic de Barcelona.
- Hospital Universitario de Gerona Dr. Josep Trueta.
- Hospital Universitario de Santiago.
- Hospital Clínico Universitario Virgen de Victoria. Málaga.
- Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid
- Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.
- Hospital Joan XXIII. Instituto Pere Virgili. Tarragona.
- Departmento de Fisiología. Universidad de Salamanca.
- Instituto Biodonostia. San Sebastián.
- IBIS. Sevilla.
- CIC-Biogune, Universidad del País Vasco.

- Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, CSIC-U. Autónoma de Madrid.
- Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-U. Autónoma de Madrid.
- Universidad de Salamanca.
- Universidad de Santiago de Compostela.
- Universidad de Córdoba.
- Universidad de Barcelona.
- Universidad de las Islas Baleares.

Colaboraciones internacionales

Los grupos del Área de Digestivo y Metabolismo participan en diversos proyectos europeos entre ellos los proyectos HEPAVAC (desarrollo de vacunas en hepatocarcinoma), AIPGENE (terapia génica de la porfiria aguda intermitente), NUGENOB (interacciones genes-nutrientes en obesidad humana), DIOGENES (dieta, obesidad y genes), PREVIEW (prevención de la diabetes a través de la intervención en estilos de vida y estudios poblacionales) y FOOD4ME (Entendimiento de la relación existente entre los alimentos y la expresión genética). Y mantienen colaboraciones en proyectos de investigación con los siguientes grupos y hospitales extranjeros

- Instituto Karolinska. Estocolmo.
- University of Cologne. Colonia.
- Centro Francés de Porfiria. París.
- University of Bergen, Bergen.
- University of Ghent. Gante.
- Woodbury Genome Center, Cold Spring Harbor.
- Institut de Recherche en Biothérapie, Hôpital St Eloi, Montpellier.
- Universitá Campus Bio-Medico. Roma.
- Albert Einstein School of Medicine, Nueva York.

- University of Regensburg, Regensburg.
- University of Liverpool.
- Sarah Cannon Research Institute, Nashville.
- Università degli Studi di Bari. Bari.
- University of Helsinki. Helsinki.
- University of London, Londres.
- University of Porto. Porto.
- Lille Nord de France University, Lille.
- Imperial College. London.
- University of Bristol. Bristol.
- University Pierre et Marie Curie, Paris.
- Istanbul University Cerrahpasa, Istanbul.
- University of Graz, Graz.
- Charles University, Prague.
- Harvard University, Cambridge.
- University of Oxford, Oxford

3.4. Área de Epidemiología y Salud Pública

a. Antecedentes del área

La carga mundial de enfermedades crónicas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y diabetes) está aumentando de una manera alarmante en todo el mundo. Se estima que el número de defunciones aumentará un 17% en la próxima década. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer fueron las dos principales causas de mortalidad en España en el año 2013, representando el 30.3% y el 27.5% del total de las defunciones, respectivamente. Una parte importante de las causas, factores

de riesgo y etiopatogenia de estas enfermedades permanece desconocida. El análisis de la mortalidad por cáncer a nivel mundial ha estimado que el 35% de los casos son atribuibles a nueve factores de riesgo potencialmente modificables. Pero a pesar del enorme número de estudios realizados sobre los factores de riesgo del cáncer y otras enfermedades crónicas, quedan aún grandes áreas de conocimiento por clarificar. Para la mayoría de los cánceres más frecuentes, la suma de los factores identificados representa aproximadamente solo un 50% del riesgo atribuible por lo que resulta necesario nuevas investigaciones para la prevención primaria de esta patología.

Los programas de cribado de cáncer de base poblacional han demostrado ser eficaces en la reducción de la incidencia y mortalidad de tres tipos comunes de cáncer cervical, de mama y colorrectal y se precisa seguir investigando en factores que condicionan la participación de la población en dichos programas, así como en su calidad y seguridad.

Por otra parte, el diagnóstico microbiológico la prevención y control de enfermedades trasmisibles continúa siendo una prioridad a nivel mundial. Los programas de inmunización representan actualmente en España la mayor partida de gasto-inversión de las direcciones de Salud Pública siendo necesario evaluar la efectividad de las vacunas en nuestra población.

Las actitudes y comportamientos sexuales relacionados con la afectividad y sexualidad humana, así como de sus determinantes socioecológicos, representan factores de riesgo de infecciones de trasmisión sexual (ITS) incluida la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El área de Epidemiología y Salud Pública del IdiSNA está constituida por grupos cuyos investigadores que pertenecen mayoritariamente al Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (ISPL), al Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología y Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la UN, servicios clínicos (microbiología, medicina preventiva, pediatría) del CHN y servicio de medicina preventiva de la CUN que han venido trabajando en diferentes líneas de investigación

a) Enfermedades infecciosas y efectividad vacunas

Desde el año 2000, investigadores del ISPL, del CHN han venido colaborado en numerosos estudios de epidemiología descriptiva de enfermedades trasmisibles y efectividad de vacunas (p.e. véase Clin Infect Dis. 2007 Jun 1;44:1436-41). También se han establecido colaboraciones entre investigadores del ISP, CHN y CUN (p.e. véase Vaccine. 2011 Aug 11;29:5919-24.

b) Factores de riesgo de enfermedades crónicas y cáncer

Se han establecido colaboraciones entre grupos de investigadores de la UN y del ISPL que hasta ahora habían venido trabajando por separado en proyectos de investigación sobre factores de riesgo de enfermedades crónicas y cáncer (p.e. véase BMC Endocr Disord. 2013 Feb 6; 13:7) Estos grupos realizan el seguimiento de dos cohortes específicas: Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) y Estudio Europeo Prospectivo de Dieta Cáncer y Salud (EPIC). El IdiSNA supone una oportunidad para potenciar y complementar sus investigaciones.

c) Obesidad infantil

Investigadores de Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología de la UN y pediatras del CHN investigan desde hace muchos años factores de riesgo la obesidad infantil así como resultados de intervención en niños obesos (p.e. véase Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 Nov; 28 Suppl 3:S37-41; Metabolism. 2013 Oct;62:1429-36).

d) Prevención con Dieta Mediterránea

Un grupo formado por investigadores del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y médicos de Atención Primaria del Servicio Navarro de Salud–Osasunbidea (SNS-O) estudian diferentes resultados en el proyecto de Prevención con Dieta Mediterránea (Predimed).(p.e. véase Eur J Clin Nutr. 2009 Oct;63:1213-9; Ann Nutr Metab. 2011;58:74-8)

e) Detección precoz

Un grupo de investigación del ISPL trabaja desde la década de 1990 en detección precoz de cáncer y otras enfermedades como hipoacusias congénitas y cribado neonatal. (p.e. véase Int J Cancer. 1997 Nov 14; 73:464-9)

f) Epidemiología Clínica

Un grupo compuesto por investigadores del servicio de medicina de la CUN y diferentes departamentos de la UN abordan aspectos de Epidemiología clínica (p.e. véase Br J Cancer. 2009 December 1; 101: 1876–1883)

g) Afectividad, Sexualidad y Fertilidad Humana

Un grupo formado por investigadores del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y del Departamento de Educación de la UN estudian diferentes aspectos de la Afectividad, Sexualidad y Fertilidad Humana desde hace 7 años.(p.e. véase BMC Public Health. 2009; 9: 282)

El área de EySP se ha creado integrando seis grupos consolidados (Enfermedades infecciosas y vacunas, Epidemiología Clínica, Epidemiología del Cáncer y Enfermedades Crónicas, Microbiología Clínica, PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea y Dieta y Estilos de Vida), dos grupos emergentes de Afectividad, sexualidad y fertilidad humana y Grupo de Estudio Navarro de la Obesidad Infantil, y dos grupos Clínico/Asociado: Detección precoz e Infecciones pediátricas. El área agrupa a 99 investigadores. La categorización de los grupos se ha efectuado según los criterios al uso del ISCIII para los Institutos de Investigación Sanitaria, y su adscripción temática se ha realizado a partir del análisis de su trayectoria investigadora y/o de sus recursos para la investigación en los temas propuestos.

b. Objetivos

Objetivos generales

a) Fomentar la investigación de excelencia en la epidemiología descriptiva y analítica de enfermedades crónicas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes, enfermedades neurodegenerativas) y enfermedades trasmisibles así como su prevención primaria mediante la intervención sobre factores de riesgo (estilos de vida, nutrición, factores ambientales), inmunización y prevención secundaria del cáncer y enfermedades cardiovasculares.

b) Potenciar la interrelación y participación en la investigación de los diferentes grupos que integran el área de Epidemiología

c) Potenciar la interrelación y participación en la investigación con grupos de otras áreas del IdiSNA.

Los objetivos específicos son los siguientes

a) Medir la incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de diferentes localizaciones e histología en relación a variables de persona, lugar y tiempo así como a factores relacionados con la asistencia sanitaria.

b) Medir la incidencia y mortalidad de enfermedades cardiovasculares en relación a variables de persona, lugar y tiempo así como a factores relacionados con la asistencia sanitaria.

c) Medir la incidencia, prevalencia y mortalidad de enfermedades trasmisibles (Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, SIDA, tuberculosis, gripe, enfermedad meningocócica invasiva, enfermedad neumocócica invasiva…) en relación a variables de persona, lugar y tiempo así como a factores relacionados con la asistencia sanitaria.

d) Estudiar la efectividad de diferentes vacunas (gripe, neumocócica, rotavirus, meningocócica, varicela, tos ferina) mediante estudios analíticos observacionales

e) Analizar la asociación de genes, estilos de vida, factores nutricionales y de actividad física en los estudios analíticos de incidencia de cáncer y otras enfermedades crónicas (EPIC: Estudio Europeo Prospectivo de Dieta Cáncer y Salud)

f) Analizar la interacción entre genes, estilos de vida, factores nutricionales y de actividad física en los estudios observacionales de la incidencia de diabetes (EPIC-Interact)

g) Analizar la interacción entre genes, estilos de vida, factores nutricionales y de actividad física en los estudios analíticos de incidencia de enfermedades neurodegenerativas (Neuro-EPIC)

h) Analizar la asociación de genes, estilos de vida, factores nutricionales, factores antropométricos y de actividad física en enfermedades vasculares (EPIC- Heart)

i) Evaluación de la relación de los diversos patrones dietéticos, y otros estilos de vida (actividad física, sedentarismo, contaminantes de la dieta) con la obesidad, con la enfermedad cardiovascular, con la diabetes tipo 2, diabetes gestacional, depresión, enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades crónicas (Proyecto SUN)

j) Estudiar la interacción entre diversas variantes genéticas relacionadas con la adiposidad corporal, la resistencia a la insulina o la inflamación- y el estilo de vida (dieta/actividad física) sobre el riesgo de obesidad y síndrome metabólico.

k) Desarrollar y evaluar la eficacia de programas de intervención dirigidos a adolescentes con sobrepeso y obesidad.

l) Medir el efecto de la intervención dietética sobre la expresión de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo en niños obesos

m) Evaluar la participación, efectividad y seguridad de los programas de detección precoz de cáncer, metabolopatías e hipoacusias

n) Evaluar el efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual sobre eventos cardiovasculares en comparación con un grupo control asignado a un consejo no intensivo sobre dieta de tipo mediterráneo, pero sin restricción calórica

o) Realizar estudios de Epidemiología Clínica asociados a la atención médica de los pacientes

p) Estudiar los conocimientos, actitudes y comportamientos asociados con un mayor riesgo de infección por VIH. Desde 2010 se está trabajando en Kinshasa (RDCongo)

q) Estudio internacional de actitudes y comportamientos sexuales de riesgo relacionados con la afectividad y sexualidad humana, así como de sus determinantes socioecológicos.

d. Hipótesis de trabajo

Los diferentes grupos del área de Epidemiología y Salud Publica trabajan con las siguientes hipótesis:

a) Medir la incidencia prevalencia y mortalidad de enfermedades con impacto en Salud Pública (infecciosas, cáncer, cardiovasculares, cerebrovasculares, neurodegenerativas obesidad, diabetes…) en relación a diferentes variables, resulta útil para diseñar, priorizar y evaluar programas de prevención y control de estas enfermedades.

b) Los genes, estilos de vida, actividad física, sedentarismo, factores nutricionales y contaminantes de la dieta, están asociados al cáncer, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, depresión, enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades crónicas

c) Diferentes vacunas son efectivas (gripe, neumocócica, rotavirus, meningocócica, varicela, tos ferina) son efectivas para evitar casos de enfermedad y tienen y gran impacto en la salud pública

d) La modificación de la dieta, los estilos de vida y otros factores de riesgo pueden prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes, enfermedad cardiovascular o depresión

e) Programas de intervención dirigidos a adolescentes con sobrepeso y obesidad pueden disminuir la incidencia de estas enfermedades.

f) La intervención dietética puede modificar la expresión de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo en niños obesos

g) La intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual pueden reducir las complicaciones cardiovasculares y el cáncer.

h) La detección precoz de cáncer de mama y colorrectal, enfermedades metabólicas congénitas e hipoacusias, en fase preclínica y su tratamiento disminuirá significativamente su morbilidad, su mortalidad y, consecuentemente, su impacto sanitario.

i) Determinadas actividades realizadas por los jóvenes durante el tiempo libre, ambiente familiar y de amigos, así como diversos errores de conocimiento y

actitudes en relación con la afectividad y sexualidad, pueden estar asociados con comportamientos sexuales de riesgo

j) Un test negativo en el Consejo y Diagnóstico Voluntario de VIH (CDV) puede dar lugar a un efecto negativo (efecto de compensación de riesgo) sobre los comportamientos sexuales

k) Determinadas características y circunstancias prematrimoniales y matrimoniales de la pareja pueden estar asociadas con el éxito matrimonial.

d. Metodología de trabajo

La metodología de trabajo del Área de Epidemiología y Salud Pública se puede agrupar de la siguiente manera

a) Epidemiología descriptiva. Incidencia, prevalencia, mortalidad y supervivencia de cáncer, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, neurodegenerativas diabetes, obesidad, enfermedades trasmisibles (Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, SIDA, tuberculosis, gripe, enfermedad meningocócica invasiva, enfermedad neumocócica invasiva)

b) Epidemiología analítica. Analizar la interacción entre genes, factores antropométricos, estilos de vida, factores nutricionales, contaminantes de la dieta y de actividad física en los estudios analíticos (Cohortes, Casos - Control. o Casos-Control Anidados) de incidencia de cáncer, enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, neurodegenerativas, diabetes, obesidad comportamiento sexual, infección VIH etc. Efectividad de diferentes vacunas en la prevención de gripe, enfermedad neumocócica invasiva, enfermedad meningocócica invasiva, infección por rotavirus, varicela, tos ferina, parotiditis…

c) Estudios de intervención poblacional. Intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual sobre eventos cardiovasculares. Intervención dietética sobre la expresión de genes relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo en

niños obesos. Programas de intervención dirigidos a adolescentes con sobrepeso y obesidad

d) Ensayo de campo aleatorizado multicéntrico. Intervención intensiva sobre el estilo de vida con una dieta mediterránea hipocalórica, actividad física y terapia conductual sobre eventos cardiovasculares

e. Análisis DAFO

Debilidades

- Alto coste del seguimiento de tres cohortes PREDIMET, SUN y EPIC.
- Dificultades para contratar nuevos investigadores
- Pocas oportunidades de carrera investigadora
- Dificultades para combinar la actividad laboral e investigadora
- Escaso reconocimiento de la investigación
- Espacios limitados que impiden la incorporación y la relación entre investigadores
- Muestras biológicas deficitarias que permitan llevar a cabo estudios bioquímicos y genéticos en la cohorte SUN

Amenazas

• Obtener financiación para el seguimiento de tres cohortes PREDIMET, SUN y EPIC.

• Creciente nivel de competencia para obtener fondos en convocatorias competitivas

• Disminución de la financiación de la investigación como consecuencia de la crisis económica.

• Limitada capacidad actual para incrementar y renovar la plantilla de investigadores

Fortalezas

- Elevado número de investigadores senior
- Alta producción científica
- Larga trayectoria científica
- Amplia relación con grupos de investigación nacionales, europeos y norteamericanos
- Facilidad de algunos grupos para incorporar investigadores jóvenes
- Participación en proyectos de investigación europeos

Oportunidades

- Acceso a sistemas de información de alto valor científico:

  Registro de cáncer de Navarra

  Registro de mortalidad

  Registro de Infarto

  Registro de enfermedades cerebrovasculares

  Registro de vacunas

  Registro de EDOS

  Registro de Enfermedades Raras

  Sistema de Información microbiológica

- Disponer de tres cohortes (PREDIMET, SUN y EPIC) para estudios epidemiológicos

f. Actuaciones a desarrollar

Actividades científicas:

a) Actualización continua de los sistemas de información

- Registro de cáncer de Navarra
- Registro de mortalidad
- Registro de Infarto
- Registro de enfermedades cerebrovasculares
- Registro de vacunas
- Registro de EDOS
- Registro de Enfermedades Raras
- Sistema de Información microbiológica

b) Actualizar periódicamente los eventos clínicos de interés que aparezcan en el seguimiento de las cohortes (PREDIMET, SUN y EPIC) del A E ySP.

c) Completar el reclutamiento e intervención en unos 500 pacientes (hasta diciembre 2014 hay 225 reclutados) pertenecientes a nuestro nodo del ensayo PREDIMED-PLUS, según el protocolo del ensayo disponible en www.predimedplus.com

d) Coordinar el trabajo de otros nodos de PREDIMED-PLUS, especialmente en cuanto a valoración de hábitos alimentarios, calidad d e vida y tests cognitivos

e) Completar las determinaciones de metabolómica en predimed-1

f) Realizar los análisis epidemiológicos descriptivos, analíticos (cohortes, casos-control, casos control anidados) o experimentales adecuados a las diferentes hipótesis estudiadas en el área de E ySP.

g) Preparar artículos y comunicaciones con los hallazgos relevantes de las investigaciones del área

h) Elaborar y presentar nuevos proyectos de investigación a convocatorias competitivas de financiación pública (autonómicas, nacionales y europeas) y privada.

i) Dirección de tesis doctotales yTFG

Proyectos de investigación en curso

Epidemiología clínica

- Establishing a Program for Dissemination of evidence based health communication activities and innovations on communicable diseases for Country support in the EU and EEA/EFTA
- Social NOlrms Intervention for the prevention of Polydrug usE (SNIPE)
- Dieta y Estilos de Vida
- Refrescos azucarados y riesgo de obesidad, diabetes y síndrome metabólico: la cohorte Sun
- Estilos de vida y riesgo de diabetes mellitus gestacional: la cohorte SUN
- Consumo de refrescos azucarados e incidencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico en una cohorte con base en Navarra: el proyecto SUN
- Complemento alimenticio en la prevención de la demencia. Estudio aleatorizado multicéntrico
- Consumo de refrescos azucarados e incidencia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico en una cohorte con base en Navarra: el proyecto SUN
- Prevención con dieta mediterránea
- PREDIMED-PLUS: Efecto de una dieta mediterránea hipocalórica y promoción de la actividad física en prevención primaria cardiovascular. Estudio piloto sobre marcadores intermedios-Estilos de vida y riesgo de diabetes mellitus gestacional: la cohorte SUN

Enfermedades infecciosas y vacunas

- Efectividad de la Vacuna Antigripal en la reducción del Riesgo de Gripe con confirmación virológica, de muerte y de hospitalización

- Evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de casos y de hospitalizaciones con confirmación virológica de gripe
- Evaluación de la efectividad de la vacunación antigripal en la prevención de casos y de hospitalizaciones con confirmación virológica de gripe
- Evaluación de la efectividad de la vacuna de la varicela: Duración del efecto protector y efecto de la segunda dosis
- Evaluación de la efectividad de la vacuna de la varicela. Duración del efecto protector y efecto de la segunda dosis

Epidemiología del cáncer y otras enfermedades crónicas

- EPIC-CVD: Individualised CVD risk assessment: tailoring targeted and cost-effective approaches to Europe's diverse populations
- Estudio poblacional sobre estilos de vida, factores de riesgo, manejo terapéutico y pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio tras el alta hospitalaria en el periodo 2000-2010
- Estilos de vida y susceptibilidad genética como predictores del riesgo de cáncer y del pronóstico

Microbiología Clínica

- Eurotranbio 2012- Poryecto Eiffel - Early invasive fungal infection detection with terahertz sensor system (Eiffel)

Grupo de Estudio Navarro de la Obesidad Infantil

- Nutrigenómica y obesidad infantil: efecto de una intervención dietética sobre la expresión de genes de la inflamación y el estrés oxidativo en niños obesos (NUGENOI)
- Obesidad en niños: huellas del pasado - epigenéticas- que dan soluciones.

Afectividad, Sexualidad y Fertilidad Humana

- Afectividad, amor, sexualidad. Lo que piensan y opinan los jóvenes

Proyectos en fase de iniciación y diseño

Los proyectos en fase de iniciación y diseño estarán alineados con las hipótesis de trabajo que guiarán las actividades científicas del área en los próximos 5 años, descritas en el apartado correspondiente:

- "Long-term effects of an energy-restricted Mediterranean diet on mortality and cardiovascular disease: the PREDIMED-II Study".
- "Mediterranean diet, Metabolites, and cardiovascular Disease"
- "Dietary Interventions, Metabolites, and Risk of Type 2 Diabetes"

g. Colaboraciones con grupos del IdiSNA

Para consolidar el área de Epidemiología y Salud Pública y fomentar la interrelación y participación en la investigación de los diferentes grupos que integran el área de Epidemiología se realizarán las siguientes actividades:

- Continuar con las sesiones bibliográficas quincenales (de septiembre a junio) en el aula del ISPL abiertas a todos los investigadores del área.
- Realizar mensualmente sesiones en el aula del ISPL abiertas a todos los investigadores del área donde se expongan los nuevos proyectos hallazgos y resultados de las diferentes líneas de investigación.
- Realizar mensualmente reuniones con los IPs del área donde se analicen posibles colaboraciones entre los diferentes grupos y de valoren la consecución de los objetivos científicos del área así como los indicadores.

Para potenciar la interrelación y participación en la investigación con grupos de otras áreas del IdiSNA se realizará una reunión anual de los IP del área de Epidemiología y Salud Publica con los IP de cada una de las otras ocho áreas

h. Relaciones de investigación clínica-salud publica

Los estudios de epidemiología descriptiva tienen un potencial traslacional muy importante en la planificación y evaluación de los servicios sanitarios asistenciales.

Los estudios de efectividad de las vacunas tienen un impacto traslacional directo en las políticas de vacunación nacionales y en los calendarios de vacunación infantiles y de adultos.

Los estudios de efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de casos de enfermedad diagnosticada tanto en atención primaria como especializada en la Comunidad Foral, se han incorporado al informe GIVE (Global Influenza Vaccine Effectiveness) supervisado y solicitado por la OMS para ayudar en la decisión sobre los virus que van a formar parte de la vacuna antigripal de la siguiente temporada. En las dos últimas temporadas se ha colaborado con la OMS, junto con las agencias estatales de salud pública de EEUU, Canadá, Australia, y de algunos países Europeos.

Los hallazgos de los estudios de epidemiología analítica de enfermedades crónicas van dirigidos a la prevención primaria de estas enfermedades modificando los factores de riesgo causales.

Los estudios de cohortes con muestras biológicas como EPIC permiten la validación de nuevos biomarcadores diagnósticos y predictivos de distintos tipos de enfermedades.

Las investigaciones sobre participación, efectividad y seguridad de los programas de detección precoz se incorporan inmediatamente a la mejora de estos programas

I. Contribución del Área al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

- Informe del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado de cáncer (Nieves Ascunce) https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoCancer.pdf

- Documento marco sobre cribado poblacional (Nieves Ascunce.) https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf

- Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España (Aurelio Barricarte) https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf

- Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Grupo de trabajo MenCC 2012 (Aurelio Barricarte) http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf

- Nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Grupo de trabajo de neumococo 2009. (Aurelio Barricarte) https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunas_Antineumococicas_conjugadas2010.pdf

- Procedimientos en Microbiología Clínica. Control microbiológico ambiental. 2012 (Carmen Ezpeleta) http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia42.pdf

- The politics of "Comprehensive Sexuality Education". Abril 2014. Solicitado por delegados de las Naciones Unidas.(Jokin Irala) https://c-fam.org/briefing_paper/the-politics-of-comprehensive-sexuality-education/

i. Evaluación Científica del área de Epidemiología y Salud Publica

Objetivos científicos para los próximos 5 años

Financiación: Obtener financiación para 20 proyectos en convocatorias competitivas europeas, nacionales o autonómicas en los próximos 5 años

Producción: Un promedio anual de 20 artículos publicados en revistas científicas del Q1.

Formación: Diez tesis doctorales en los próximos 5 años y 10 Trabajos Fin de Grado

j. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del área se efectuará a través de publicaciones y presentaciones científicas, estimando una producción media anual de 50 artículos y 20 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales.

k. Programas de colaboraciones del Área

Los grupos de investigación del área de Epidemiología y Salud Publica tienen una larga trayectoria de colaboraciones de investigación y el propio IdiSNA va a permitir potenciar las colaboraciones internas con otras áreas.

Colaboraciones internas

Dentro del IdiSNA, es muy importante estrechar y potenciar las colaboraciones del área de Epidemiología y Salud Publica con otras áreas de investigación que le son afines o complementarias como:

- Área de Atención Primaria, Servicios Sanitarios y enfermedades Crónicas
- Área de Aparato Digestivo y Enfermedades Metabólicas: investigación colaborativa en proyectos de investigación sobre cáncer de tiroides, detección precoz de cáncer colorrectal, síndrome metabólico, diabetes…
- Área de Enfermedades Cardiovasculares y Renales: Prevención con dieta mediterránea, prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares…
- Área de Neurociencias: Epidemiologia de enfermedades neurodegenerativas, cerebrovasculares y tumores del SNC.
- Área de Onco-Hematologia: Estudios de Incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer
- Área de Salud Mental: Diseño de estudios epidemiológicos de Salud Mental

- Área Enfermedades Inflamatorias, Inmunes e Infecciosas: Estudios de efectividad de vacunas antigripales y epidemiología de enfermedades trasmisibles

Colaboraciones externas

Redes nacionales

- Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) que incluye dos grupos del Grupos del Área de Epidemiología y Salud Pública.
- Red de alimentación saludable en la prevención primaria de enfermedades crónicas (PREDIMET)
- RETIC: Dieta Mediterránea y enfermedad cardiovascular
- Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición(CIBERobn)

Colaboraciones internacionales

- Epiconcep IMOVE: Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe
- Epiconcep Assessing the impact of vaccination with conjugate vaccines on the epidemiology of the invasive pneumococcal disease in Europe
- Harvard University. Harvard School of Public Health: Dietary Interventions, Metabolites, and Risk of Type 2 Diabetes
- Investigadores y centros participantes en EPIC :

Coordinadores del estudio

- Dr. Isabelle Romieu. International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO) Lyon. Francia
- Dr. Elio Riboli (Coordinador General en Europa) Imperial College London.-Reino Unido IP:

Centros participantes

- Dr. Anne Tjønneland. The Danish Cancer Society, Institute of Cancer Epidemiology. Copenhague. Dinamarca
- Dr. Kim Overvad Dept of Epidemiology, Institute of Public Health, Aarhus University. Aarhus. Dinamarca
- Dr. Françoise Clavel-Chapelon. Institut national de la santé et de la recherche médicale. (INSERM) Paris Francia
- Dr. Rudolph Kaaks Division of Cancer Epidemiology. German Cancer Research Centre. Heidelberg. Alemania
- Dr. Heiner Boeing Department of Epidemiology. Deutsches Institut für Ernährungsforschung. Potsdam. Alemania
- Dr. Antonia Trichopoulou.WHO Collaborating Center for Food and Nutrition Policies. Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics. National and Kapodistrian University of Athens Medical School. Athens. Grecia
- Dr. Eiliv Lund Institute of Community Medicine. University of Tromsø. Noruega.
- Dr. Domenico Palli. Molecular and Nutrional Epidemiology Unit, ISPO. Cancer Prevention and Research Institute. Florence. Italia
- Dr. Vittorio Krogh. Department of Predictive and Prevention Medicine. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. Milan. Italia
- Dr. Rosario Tumino. U.O.S. Registro Tumori e U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale "Civile M.P.Arezzo" ASP 7. Ragusa. Italia
- Dr. Paolo Vineis. Imperial College London and HuGEF Foundation. Turin Italia
- Dr. Salvatore Panico.Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Universita di Napoli, Federico II. Naples. Italia
- Dr. Jonas Manjer Dept of Surgery. Malmö University Hospital. Lund University. Malmö. Suecia
- Dr. Göran Hallmans Dept of Public Health and Clinical Medicine. Umeå University. Umeå. Suecia

- Dr. Bas Bueno de Mesquita. Centre for Nutrition and Health. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). Bilthoven. Holanda
- Dr. Petra HM Peeters Julius Center for Health Sciences and Primary Care. Dept of Epidemiology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Holanda
- Dr. Kay-Tee Khaw Institute of Public Health. University of Cambridge. Reino Unido
- Dr.Timothy Key Cancer Epidemiology Unit. University of Oxford. Oxford. Reino Unido

Consorcios Internacionales sobre genética del cáncer e interacciones genético-ambientales.

EPIC participa activamente con datos, muestras biológicas y producción científica en diversos consorcios internacionales de estudios de cohorte, promovidos por el NCI-NIH, para la realización de GWAS análisis y estudios subsiguientes de interacción gene-gene e interacción genético-ambientales sobre cáncer de próstata y mama (Breast-Prostate Cancer Cohort Consortium), linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas (PANSCAN project), cáncer de pulmón y cáncer de estómago. Los resultados han dado lugar a importantes publicaciones en las revistas biomédicas de mayor impacto como el Nat Genet, Nature y el JNCI.

3.5. Área Enfermedades Inflamatorias, Inmunes e Infecciosas

a. Antecedentes del Área

Las enfermedades infecciosas, inmunes e inflamatorias, se caracterizan por afectar a un número creciente de la población. Son enfermedades crónicas y afectan de forma importante la calidad de vida de los individuos. Por este motivo es un área que cada vez está teniendo mayor peso en los planes de la comisión europea. Por tanto, esta área es de especial relevancia ya que gran medida está orientada a diseñar estrategias preventivas y económicas que den solución al problema científico y socio-económico que representan. Además, tiene la particularidad de que algunas de las líneas de investigación se dirigen a países en vías de desarrollo, que la investigación tiende a olvidar por afectar a países desfavorecidos.

Entre las patologías incluidas en el Área, las enfermedades alérgicas suponen la patología más prevalente en la sociedad actual. Se calcula que afecta a más del 25% de la población en países desarrollados. Por otro lado, la enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica, que sigue siendo la enfermedad pulmonar más frecuente.

En contra de lo que podía creerse por los avances y nuevas tecnologías, las enfermedades infecciosas suponen una causa creciente de mortalidad y gasto sanitario, especialmente las nosocomiales ya que debido a las resistencias creadas se está reduciendo el arsenal terapéutico y encareciéndose exponencialmente los antibióticos disponibles.

En definitiva, el área de enfermedades inflamatorias, inmunes e infecciosas aglutina a varios grupos relacionados que podrían aunar técnicas y recursos para beneficiar a los proyectos derivados de esta línea y poder ser más competitivos. No se trata de una línea excluyente, ya que los departamentos asociados llevan a cabo estudios y proyectos interdependientes, como es el caso del tratamiento de las infecciones nosocomiales que en muchos casos se dificulta enormemente por falta de diagnóstico precoz de alergias medicamentosas obligando a emplear antibióticos mucho más caros y menos efectivos. O como lo es por ejemplo el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de inmunoterapia que pueden ser aplicadas tanto a alérgenos como a vacunas frente a gérmenes.

Por otra parte, varios investigadores de los grupos que constituyen el área son líderes de grupos de trabajo clínicos nacionales e internacionales, de redes de temáticas nacionales, proyectos europeos o sociedades científicas. Los investigadores de esta área llevan una trayectoria de trabajo en equipo traslacional avalada por proyectos y publicaciones que ha permitido ya poner en marcha múltiples ensayos clínicos.

1. *Investigación colaborativa del grupo de nuevas formas de inmunoterapia y bases inmunológicas*

Este grupo lleva trabajando más de diez años en colaboración. Los Departamentos de Alergología, Galénica y Microbiología han desarrollado y patentado nuevas formas de inmunoterapia (nanopartículas y micropartículas) para su administración por vía oral. Los servicios del CHN y de la CUN colaboran desde entonces también como miembros de la RD12/0013/0010.Red de

Investigación de reacciones adversas a alimentos y fármacos (RIRAAF), en la validación de técnicas diagnósticas aplicadas al diagnóstico molecular. Llevan a cabo asimismo proyectos en colaboración del estudio en urticaria crónica con un ensayo clínico en curso de Omalizumab en Urticaria Colinérgica, y un estudio de la prevalencia, métodos diagnósticos y terapéuticos de reacciones adversas a medicamentos intrahospitalarias, fármacos alternativos y finalmente el estudio de las reacciones perioperatorias.

El área de alergología es promotor de dos ensayos clínicos para el tratamiento de la urticaria crónica y urticaria colinérgica promovidos por la CUN (Hospital Clinic, Vall d'Hebrón, Joan XXII, Gregorio Marañón, Hospital Clínico de Zaragoza, Hospital General de Asturias), dirige el estudio nacional UCREX (Carga de la enfermedad y calidad de vida del paciente con urticaria crónica en España. Prevalencia de urticaria crónica refractaria a la terapia estándar en práctica clínica habitual) en el que participan 49 servicios de alergología e inmunología clínica. El Departamento pertenece a la Red de investigación de Reacciones Adversas a Alergenos y Fármacos (RIRAAF, CIBER) siendo un centro nodal, dirigiendo un proyecto FIS de la red en el que participan 15 centros nacionales. En el campo de la urticaria crónica participa en un taskforce de la European Academy of Allergy and Immunology EAACI multicéntrico europeo (Study PURIST) así como en dos proyectos de fisiopatología de urticaria crónica con la Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA.

2. *Investigación colaborativa en la línea de EPOC*

Este grupo lleva trabajando desde que se constituyó en colaboración con el grupo asociado del CSIC en Estudio de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en que se incluyen el seguimiento longitudinal clínico de pacientes con EPOC con especial atención a la relación entre EPOC y Cáncer de Pulmón en el contexto del cribado del cáncer, la enfermedad Intersticial Pulmonar Difusa, el estudio de la osteoporosis y metabolismo óseo en pacientes con EPOC y conocer la influencia del suplemento nutricional con altos niveles Omega3 en pacientes con EPOC

El investigador principal de la línea de EPOC, es lo es también del estudio multicéntrico español CHAIN para el estudio de la EPOC y es miembro investigador de estudio multicéntrico internacional BODE para estudio de la EPOC. El Departamento de Neumología de la CUN es uno de dos centros españoles

pertenecientes al proyecto internacional de detección precoz de cáncer de pulmón International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) así como al europeo EUELC (The European Early Lung Cancer.

3. *Investigación colaborativa en patología ocular cámara anterior y posterior:*

El grupo de retina y glaucoma lleva a cabo varios proyectos de colaboración entre investigadores del CIMA, Facultad de Medicina y CHN, además de colaborar con varios hospitales nacionales en diversos ensayos clínicos, está en la red internacional de inmunoterapia con células dendríticas DC THERA. Pertenece al proyecto europeo del VII programa marco ENCITE. Es miembro de la red RTICS RD07/0062 sobre Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida. Colabora con CIB-CSIC (Madrid) y su spin off SECUGEN. Asimismo, colabora con el Grupo de Tecnología Farmacéutica de la Universidad del País Vasco en tecnología de células encapsuladas para terapia celular en retina

4. *Proyectos colaborativos del grupo de enfermedades infecciosas*

Desde su constitución, el grupo de enfermedades infecciosas viene trabajando en colaboración entre la Facultad de Medicina, CUN, CIMA y CHN. Además, pertenece a varias redes del plan nacional red Patogenom, red Genomica de Patógenos Humanos, a la red CIBER de brucelosis, y europeas como el proyecto europeo ICONZ (Integrated Control of Neglected zoonoses), que forma parte del VII proyecto europeo dentro del programa marco de seguridad alimentaria BASELINE. El grupo de infecciosas colabora con la Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA (Ref. Robin Patel) en el desarrollo de Nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas de las infecciones asociadas a biofilms. Con el London School of Hygiene and Tropical Medicine (Ref. David Mabey and Harparkash Kaur). Para el estudio del tráfico diferencial de antimaláricos falsos. Y a nivel nacional con el Hospital La Fe de Valencia (Ref. Javier Pemán, Emilia Cantón) mediante un acuerdo de colaboración firmado en 2012 para el tratamiento de las infecciones fúngicas asociadas a biofilms y con el Complejo Hospitalario de Navarra, Hospital San Pedro de La Rioja, Hospital de Tudela, Hospital de Estella, Clínica Ubarmin. Formando el Grupo de Estudio de la Infección osteoarticular en Navarra y La Rioja.

b. Objetivos

Objetivos generales

El Área de enfermedades infecciosas, inmunes e inflamatorias tiene como objetivo fundamental el estudio de herramientas diagnósticas, inmunoterapia y el diseño de estrategias de prevención de estas las enfermedades inflamatorias e inmunes más prevalentes en nuestro medio así como de las infecciones nosocomiales. Paralelamente, es un objetivo esencial encontrar medios para contribuir al conocimiento, prevención y tratamiento de zoonosis.

Objetivos específicos

a) Conseguir un entorno de trabajo y de intercambio que permita aplicar los avances y técnicas desarrolladas a las distintas patologías en menos tiempo

b) Desarrollar técnicas de diagnóstico molecular

c) Diseñar nuevos adyuvantes para inmunoterapia que permitan nuevas vías de administración

d) Estudio de la fisiopatología de algunas enfermedades más prevalentes

e) Elaborar estudios epidemiológicos adaptados a nuestro medio

f) Desarrollar modelos animales que permitan tanto el estudio de análisis genéticos como de la efectividad y seguridad de las formas de inmunoterapia

g) Impulsar el desarrollo de ensayos clínicos promovidos por los investigadores de esta área

h) Ofrecer a países en desarrollo métodos diagnósticos y de tratamiento de bajo coste para el control de zoonosis y desarrollar estrategias de bajo coste para su prevención primaria (inmunoterapia en reservorios)

i) Diseminar en zonas desfavorecidas el conocimiento en los agentes de salud del diagnóstico y tratamiento de zoonosis

j) Diseñar medios para controlar la infección nosocomial

k) Desarrollar un biobanco de muestras de estas enfermedades

l) Formar personal sanitario (clínico, investigador, técnicos, personal de enfermería) para la aplicación de las técnicas de diagnóstico molecular, inmunoterapia y ensayos clínicos

m) Promover el intercambio de nuestros investigadores con centros nacionales e internacionales

c. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de esta área comprende las correspondientes a las distintas líneas de investigación que abarcan:

1. Alergia, nuevas formas de inmunoterapia y bases inmunológicas: El conocimiento de la sensibilización a componentes permitirá el diseño de nuevas formas de inmunoterapia con alto poder inmunogénico y baja potencia alergénica. El conocimiento de la fisiopatología de la urticaria crónica facilitará la aplicación de nuevos tratamientos para esta enfermedad.

2. Estudio de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: El seguimiento longitudinal de pacientes y cribado de cáncer de pulmón con EPOC permitirá definir los factores de riesgo y los protocolos adecuados para definir los pacientes con más riesgo.

3. El estudio de los factores metabólicos y óseos permitirá conocer las necesidades nutricionales de pacientes con EPOC.

4. Enfermedades retinianas: El conocimiento de la genética, factores inflamatorios y su traslado a modelos animales facilitará herramientas para el tratamiento mediante terapia génica y terapia celular de enfermedades degenerativas retinianas hereditarias.

5. Glaucoma, cornea y superficie ocular: El descubrimiento de técnicas diagnósticas de detección precoz del glaucoma permitirá tratamientos tempranos que interrumpan la progresión de la enfermedad. El estudio de la repercusión de los tratamientos crónicos de glaucoma por su parte facilitará el diseño de formas farmacéuticas que sean menos nocivas.

6. Prevención y control de las enfermedades infecciosas: El conocimiento de los mecanismos de colonización e infección de dispositivos biomédicos permitirá reducir las infecciones nosocomiales. El estudio de técnicas de detección y vacunas de enfermedades infecciosas desatendidas y emergentes ayudará a controlar enfermedades endémicas en países en desarrollo.

d. Metodología de trabajo

Para alcanzar los objetivos científicos propuestos, el Área de Enfermedades Infecciosas e Inflamatorias ha diseñado la siguiente estrategia:

1. Potenciar la creación de actividades periódicas que permitan el intercambio de información que a su vez facilite la colaboración en proyectos con finalidades similares evitando duplicidades
2. Potenciar la participación en redes nacionales o proyectos europeos
3. Facilitar una estructura para el procesamiento y almacenaje de muestras biológicas y recogida de información en bases de datos colaborativas
4. Organizar jornadas de intercambio e información de resultados
5. Organizar jornadas de formación y de difusión del área del IdiSNA para reclutar investigadores en esta área
6. Establecer la estructura y colaboración para participar en ensayos clínicos conjuntos

Al tratarse de un área la metodología se ha divido según las temáticas que cubren. Consisten en programas de investigación que se traducen en proyectos de investigación. De acuerdo con las diferentes temáticas serían los siguientes:

Alergia, nuevas formas de inmunoterapia y bases inmunológicas

1. Validación de tecnologías aplicadas al diagnóstico molecular
2. Nuevos adyuvantes para inmunoterapia

3. Investigación de Reacciones adversas a alimentos y fármacos (RETICs RD07/0064/0013)

4. Seguridad y eficacia de la inmunoterapia con inhalantes y alimentos: Diagnóstico molecular aplicado, alérgenos minoritarios y nuevas vías de administración

5. Fisiopatología de la activación del basófilo en urticaria crónica

6. Prevalencia, métodos diagnósticos y terapéuticos de reacciones adversas a medicamentos intrahospitalarias

7. Anafilaxia

8. Funcionalismo e inflamación de la vía aérea en las enfermedades alérgicas respiratorias

Estudio de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Líneas de Investigación:

1. Relación entre EPOC y Cáncer de pulmón en el contexto del cribado del cáncer

- Determinación del papel de la inflamación crónica en el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC.
- El rol del envejecimiento biológico (longitud de telómeros en leucocitos) en el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC.
- Identificación del mejor perfil de riesgo dentro de los pacientes con EPOC para ser incluidos en programa de cribado.

2. Osteoporosis y metabolismo óseo en pacientes con EPOC

- Prevalencia de osteoporosis en una población de paciente con EPOC.
- Determinación de niveles de vitamina D y componentes del metabolismo óseo en pacientes con EPOC.
- Validación del TAC de baja dosis de radiación como herramienta de cribado de osteoporosis en pacientes con EPOC.

3. Suplementación nutricional con altos niveles de Omega3 en pacientes con EPOC.

- Evaluación de sus efectos sobre el estado nutricional (IMC, I Masa Magra, fuerza muscular).
- Evaluación de sus efectos clínicos (disnea, calidad de vida, agudizaciones) y funcionales (función pulmonar y capacidad de ejercicio)
- Evaluación de sus efectos sobre la inflamación crónica de bajo grado presente en los pacientes con EPOC.
- Evaluación de sus efectos sobre el estrés oxidativo en los pacientes con EPOC.

4. Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

- Ensayo clínico de tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática mediante la infusión endobronquial de células madre mesenquimales de médula ósea.

Enfermedades Retinianas de Oftalmología

La Unidad de Vítreo-retina y Mácula del departamento de Oftalmología está constituida por un grupo multidisciplinar de médicos, enfermeras y optometristas en la parte clínica y biólogos y técnicos de laboratorio en la parte de laboratorio experimental, todos ellos dirigidos por el Doctor Alfredo García-Layana.

A nivel clínico, la Unidad de Vítreo-retina y Mácula, ha desarrollado diversas líneas de trabajo en el área de polo posterior, llevando a cabo los siguientes estudios:

1. Estudios epidemiológicos sobre DMAE.
2. Ensayos clínicos sobre tratamiento en la retinopatía diabética,
3. Ensayos clínicos sobre tratamiento de la Neovascularización coroidea
4. Ensayos clínicos sobre el efecto de los antioxidantes a nivel sistémico y a nivel retiniano.

5. Análisis genético y epidemiológico de cohortes de controles y pacientes con distintos grados de DMAE y estudio de factores inflamatorios en dichos pacientes.

A nivel del laboratorio de oftalmología experimental se está trabajando en las siguientes líneas de investigación traslacional:

1. Desarrollo de modelos animales de NVC.
2. Estudios sobre la relación entre la luz y el estrés oxidativo retiniano.
3. Tratamientos para la DMAE:
    - Efecto de los antioxidantes sobre los procesos de estrés oxidativo retiniano en modelos animales (ratones transgénicos, cerdos).
    - Estudio de la eficacia de tratamientos antiangiogénicos y antifibróticos.
4. Genética: Estudio de polimorfismos de las principales enfermedades retinianas.
5. Ratones transgénicos: Estudio de ratones alterados genéticamente con alteraciones retinianas.
6. Terapia celular: regeneración de tejidos mediante trasplantes con Scaffols en modelos experimentales de degeneración retiniana.
7. Terapia génica: Inyección de células primarias de epitelio pigmentario de retina e Iris (IPE y EPR) transfectadas mediante vectores no virales

Glaucoma, cornea y superficie ocular

1. Estudios sobre factores genéticos implicados en la hipermetropía infantil.
2. Estudio sobre características de la superficie ocular infantil.
3. Estudio sobre la población de glándulas de meibomio en población pediátrica.
4. Estudio sobre las características biométricas de la superficie ocular y polo anterior en población pediátrica.

5. Estudio de diversas técnicas de detección precoz del glaucoma.
6. Evaluación de los factores de riesgo del glaucoma, en especial asociados a la inflamación y al síndrome de apnea de sueño. También de los marcadores de la enfermedad.
7. Análisis de la inflamación en la superficie ocular en especial en el ojo seco severo y en el glaucoma. Relación de la superficie ocular con tratamientos crónicos del glaucoma.
8. Ensayos clínicos fases I, II y III de diversos tratamientos para el glaucoma, ojo seco e inflamación o dolor ocular. Se han realizado más de 20 ensayos clínicos en los últimos años de estos temas.

Enfermedades Infecciosas

1. Brucelosis y Leishmaniosis
2. Infecciones asociadas a dispositivos biomédicos
3. Prevención y control de la infección nosocomial
4. Infecciones por microorganismos multiresistentes
5. Aplicaciones de la bioingenieria al diagnóstico y tratamiento de las Enfermedades Infecciosas
6. Nuevas estrategias para el control de la Malaria
7. Listeria monocytogenes y evaluación de riesgos microbiológicos
8. Seguridad alimentaria y sistema APPCC
9. Diagnóstico y control de las infecciones virales

e. Análisis DAFO

Debilidades

- La situación de geográfica y las comunicaciones de la comunidad Foral de Navarra no son óptimas

- Los recursos humanos dedicados a tiempo completo a la investigación y las ayudas y proyectos son escasos, y no suelen subvencionar personal
- Deficiente sistema de financiación que no permite mantener una estabilidad óptima en la planificación a medio y largo plazo de la investigación.
- Aun disponiendo de sistemas de información, éstos son insuficientes y no proporcionan todas las necesidades que requiere un grupo de investigación. Se intuye la necesidad de un nuevo sistema de información integral.
- Falta de tiempo de los investigadores clínicos por la importante carga asistencial y docente

Amenazas

- Competencia de calidad y extensión con grupos nacionales y extranjeros
- Descapitalización humana y de recursos
- Dificultad para acceder a publicaciones en revistas de impacto por el elevado número de las mismas que se producen ya que se trata de enfermedades muy prevalentes
- Rápida evolución tecnológica

Fortalezas

- Actividad científica desplegada en equipo y distribuida entre varios profesionales con buena formación técnica.
- Agilidad y rapidez de los equipos técnicos de apoyo
- Institución que favorece la investigación y formación de los investigadores
- Capacidad, mediante la docencia, de mantener una adecuada capacidad de renovación.
- Disposición de tecnología avanzada

- Gran experiencia en la gestión del conocimiento, y su manejo en soportes informatizados. Disponibilidad de personal específico para la gestión de datos.
- Alianzas estables con otros grupos del panorama nacional e internacional, incluso en posición de liderazgo

f. Actuaciones para desarrollar

En el primer año la actividad principal estará encaminada a consolidar la organización estableciendo los mecanismos de comunicación y acciones operativas que permitan de hecho llevar a cabo una investigación traslacional.

En los primeros años se priorizará el diseño de nuevos proyectos de investigación que integren aspectos que impliquen colaboración entre las áreas. Los proyectos que poseen estas características son:

a) Validación de tecnologías aplicadas al diagnóstico molecular

b) Nuevos adyuvantes para inmunoterapia

c) Terapia biológica para urticaria crónica y dermatitis atópica

d) Relación entre EPOC y Cáncer de pulmón en el contexto del cribado del cáncer y estudio del rol del envejecimiento biológico (longitud de telómeros en leucocitos) en el desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC

e) Estudios epidemiológicos sobre DMAE y análisis genético y epidemiológico de cohortes de controles y pacientes con distintos grados de DMAE y estudio de factores inflamatorios en dichos pacientes

f) Desarrollo de modelos animales de NVC con estudio del efecto de los antioxidantes sobre los procesos de estrés oxidativo retiniano en modelos animales

g) Terapia génica: Inyección de células primarias de epitelio pigmentario de retina e Iris (IPE y EPR) transfectadas mediante vectores no virales

h) Estudios sobre factores genéticos implicados en la hipermetropía infantil

i) Infecciones asociadas a dispositivos biomédicos

j) Listeria monocytogenes y evaluación de riesgos microbiológicos

Durante el tercer y cuarto año se trabajará en la continuación y finalización de estos proyectos.

g. Contribución del Área al SNS y aplicación clínica

El potencial se basa principalmente en los 69 investigadores que forman el área distribuidos en 6 grupos consolidados. En estos grupos existe la suficiente variedad de investigadores que abarcan todos los aspectos necesarios para una adecuada investigación, desde experimentación preclínica, diagnóstico citológico, biológico y molecular, hasta la investigación clínica, con ensayos terapéuticos.

El impacto potencial del área ya está presente con la fabricación de vacunas diseñadas por este grupo que ya han sido desarrolladas por laboratorios comerciales destacando Laboratorios ROVI (desarrollo de nuevas formulaciones de administración oral), Laboratorios HIPRA (adyuvantes para vacunas), INMUNAL (adyuvantes para inmunoterapia), Laboratorios MERCK (vacunas en el tratamiento de ciertos tumores), LIPOTEC (fabricación de micropartículas) y DIGNA Biotech (desarrollo de formulaciones para productos de origen biotecnológico) o en la inmunoterapia alergénica (Laboratorios INMUNAL vacunas con liposomas y microesferas).

Varios grupos son referencia y sus investigadores principales dirigen estudios multicéntricos nacionales como es el caso de la EPOC, o internacionales como es el caso de la urticaria crónica.

En cuanto a las enfermedades infecciosas, cuenta con laboratorios de nivel de seguridad III, además el laboratorio de Microbiología de alimentos y aguas está acreditado por la ENAC.

Algunos de los aspectos que se investigan como la urticaria crónica o las reacciones anafilácticas perioperatorias tienen la particularidad de que existe

escasa competencia tanto nacional como internacional por lo que son lugares idóneos de formación para especialistas nacionales o de otros países.

El potencial traslacional se traduce también en medidas para países en vías de desarrollo, como por ejemplo al desarrollo de una nueva vacuna para la disentería bacteriana por Shighella.

En resumen, el potencial de esta área se centra:

- Trayectoria de colaboración estrecha interdisciplinar
- Trabajo colaborativo entre investigadores básicos y clínico.
- Nivel de traslacionalidad alto. Todos los grupos del área están activamente implicados en la realización de ensayos clínicos. Estos ensayos clínicos tienen financiación extramural en colaboración o no con industria farmacéutica. Algunos de ellos están financiados por el ISCIII en la convocatoria de Ensayos sin interés comercial.
- La dedicación a aspectos con implicaciones prácticas en el manejo diario con pacientes que sufren estas patologías
- La participación y liderazgo de proyectos nacionales e internacionales de los investigadores del área
- Obtención de resultados y patentes que se están aplicando y fabricando ya por laboratorios comerciales

h. Necesidades de formación

Las necesidades se enmarcan por una parte en la necesidad de los clínicos en entender la importancia y las principales líneas de investigación y por otra parte la necesidad de los investigadores básicos de entender las implicaciones de la enfermedad, alternativas terapéuticas que existen y afectación de la calidad de vida.

Esto se va a conseguir mediante reuniones bimensuales de los investigadores principales de cada grupo así como una jornada de formación en que respectivamente los investigadores básicos formen a los clínicos y viceversa.

Por la variabilidad de líneas de interés en nuestra área, se celebrará una reunión anual mediante defensa de trabajos en que todos los investigadores expondrán su trabajo y resultados.

i. Evaluación científica

La evaluación científica se basará en las publicaciones, proyectos conseguidos en convocatorias competitivas, patentes o contratos de explotación de resultados, ensayos clínicos promovidos como fruto de la investigación del grupo, intervención en las guías terapéuticas de las enfermedades que se tratan, y dirección de tesis y trabajos de fin de grado.

Para los primeros 5 años tenemos una previsión de 40 artículos con un impacto medio superior o igual a 4, consecución de al menos 2 proyectos Europeos, 6 Nacionales, 2 patentes o contratos con empresas y participación en 3 guías prácticas de manejo de enfermedades así como la dirección de 3 tesis doctorales y 5 trabajos de fin de grado.

j. Difusión de los resultados

La realizaremos a través de la publicación de revistas del primer cuartil

k. Relaciones multidisciplinares y programas de colaboración

Para consolidar y ampliar la colaboración ya existente en el área y fomentar la interrelación y participación en la investigación de los diferentes grupos realizamos las siguientes actividades:

- Organización de sesiones bibliográficas y de interés científico dirigidas a los investigadores del grupo
- Colaboración a través de redes científicas nacionales e internacionales. Facilitar que los grupos que ya forman partes de redes nacionales (CIBER, RECTIC) integren a investigadores del IdiSNA en proyectos que pertenecen a esas redes

- Iniciar un sistema de comunicación interna entre los investigadores del grupo para incrementar el conocimiento de actividades y resultados que se están llevando a cabo en el área. Designar a dos miembros del área como encargados de la comunicación interna para llevar a cabo esta tarea
- Iniciar un disco virtual con documentos y recursos compartidos
- Organización anual de una jornada de presentación de resultados científicos y de exposición de líneas de investigación

3.6. Área de Neurociencias

a. Antecedentes del Área

Las enfermedades cerebrales constituyen uno de los mayores desafíos de la Medicina del siglo XXI por su incidencia creciente, su complejidad y los enormes costes de salud pública que plantean. El envejecimiento creciente de la población hará que la prevalencia de las enfermedades neurológicas. El ictus representa la primera causa de incapacidad permanente en el adulto y es la segunda causa de muerte. El área de Neurociencias del IdiSNA ha centrado su atención en el estudio de las enfermedades neurológicas más prevalentes e incapacitantes como las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y Huntington) y otras con alta prevalencia como la patología cerebro-vascular, la esclerosis múltiple, la epilepsia, los trastornos del sueño y enfermedades neuromusculares.

A día de hoy, no existen tratamientos eficaces para frenar el proceso degenerativo o combatir los síntomas de algunas enfermedades neurológicas, debido principalmente al desconocimiento de las causas que originan la disfunción neuronal y el proceso neurodegenerativo. Para afrontar este reto, es necesario conocer las bases moleculares y celulares implicadas en muerte neuronal y en la alteración funcional de los diferentes circuitos nerviosos. Este conocimiento es esencial para el diseño de nuevas estrategias que permitan el tratamiento temprano de las enfermedades y permitan realizar una medicina traslacional.

La investigación de las Enfermedades del Sistema Nervioso (ESN) viene siendo de la máxima prioridad en los planes estratégicos de I+D+i de Navarra desde hace muchos años. En este sentido, profesionales relacionados con las ESN que se hallan laboralmente ubicados en los servicios clínicos (Neurología, Neurofisiología Clínica, Genética y Neurocirugía) de la CUN y del CHN, las líneas de investigación de neurociencias del CIMA de la UN, los departamento de Anatomía, Bioquímica y Farmacología de las Facultades de Medicina, Farmacia y Ciencias de la UN y la Unidad de investigación del Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB) de la Fundación Miguel Servet-NAVARRABIOMED, ha venido colaborando desde hace más de 10 años en proyectos de investigación, englobados en:

a) Investigación básica en Neurociencias. Intenta de definir los mecanismos funcionales, y estructurales del Sistema Nervioso central, desde un abordaje molecular, celular y de sistemas. La investigación se ha centrado especialmente en los ganglios basales y el hipocampo
a) Investigación colaborativa en Etiopatogenia, Fisiopatología y nuevas dianas terapéuticas de las enfermedades Neurodegenerativas. Esta investigación se ha centrado básicamente en enfermedades de alta prevalencia en concreto de forma especial en enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.
a) Epidemiología, marcadores y dianas terapéuticas en el ictus isquémico.

El equipo investigador del área de Neurociencias es multidisciplinar e incluye investigadores básicos del CIMA, UN y NAVARRABIOMED y clínicos que desarrollan su actividad asistencial en la CUN y CHN.

b. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo que guiará las actividades del área de Neurociencias es que conociendo los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas es posible encontrar nuevas dianas terapéuticas que disminuirá significativamente su morbilidad y su mortalidad y, consecuentemente, su impacto sanitario.

Asimismo, el mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la isquemia cerebral, su identificación precoz, y la mejora en las técnicas de recanalización posibilitaran el diseño de nuevas estrategias diagnósticas y dianas terapéuticas para reducir las consecuencias del ictus y evitar la discapacidad.

Las actividades de investigación del área se centran también en la caracterización y la validación de nuevos biomarcadores para enfermedades neurológicas útiles para el diagnóstico precoz y el seguimiento de los pacientes, así como en la identificación y la validación de nuevas dianas a partir de las que desarrollar terapias con valor añadido respecto a las ya existentes.

La investigación que puede servir al desarrollo de dichas actividades es la investigación traslacional cuya misión es la de estudiar en el laboratorio nuevos mecanismos implicados en las enfermedades neurológicas y a partir de los mismos identificar dianas que se puedan estudiar en modelos animales y que, finalmente, se puedan convertir en nuevos productos y servicios sanitarios que mejoren la salud de la población, contribuyendo así a la generación de riqueza y al aumento del bienestar social.

c. Objetivos del área

El objetivo principal del área es lograr una integración de los grupos que trabajan en el **Área de Neurociencias** para avanzar en el conocimiento sobre el funcionamiento del cerebro en situación de normalidad y enfermedad. Ello incluye el estudio de las bases moleculares y celulares de las enfermedades de Sistema Nervioso Central (SNC), de la estructura y función de las redes neuronales y de los grandes sistemas (motor, visual, auditivo, somestésico, memoria, etc) que nos permita avanzar en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del SNC.

Son objetivos prioritarios

a) Conseguir un entorno de investigación de excelencia en Neurociencia que pueda competir en igualdad de condiciones con otros centros Nacionales o Internacionales.
b) Promover sinergias entre laboratorios clínicos y básicos que permitan un estudio multidisciplinar de las enfermedades Neurológicas y una investigación traslacional.

c) Propiciar la creación y el desarrollo de plataformas experimentales o servicios científico-técnicos para la investigación, unidades de referencia para el diagnóstico y tratamiento integrales de los pacientes con enfermedades Neurológicas, y unidades de referencia para ensayos fase I/II y formar investigadores traslacionales en Neurociencias básica y clínica entre los investigadores básicos y los científicos clínicos jóvenes integrados en los grupos del Área.

Los objetivos científico-técnicos específicos del área son los siguientes:

a) Identificar las bases moleculares de la neurodegeneración y mecanismos moleculares básicos así como posibles dianas terapéuticas
b) Promover interacciones con otros centros nacionales e internacionales dedicados al estudio las enfermedades del SNC, así como con la industria farmacéutica.
c) Diseñar, desarrollar y validar de nuevas herramientas diagnósticas y predictivas de respuesta al tratamiento
d) Generar el conocimiento que permita el diseño y la aplicación de nuevas terapias y acelerar su traslación a la clínica.
e) Profundizar en los mecanismos etiopatogénicos de la isquemia cerebral, e identificar nuevos marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.
f) Formar al personal sanitario e investigador en Neurociencia básica y clínica
g) Desarrollo de biobanco de tejido nervioso de pacientes con enfermedades neurodegenerativa y pacientes neuropsiquiátricos de los que se dispongan adecuados datos clínico-patológicos.
h) Estimular la divulgación relacionada con el campo de la investigación en Neurociencia

d. Metodología de trabajo del área

El trabajo del **Área de Neurociencias** se fundamenta en el desarrollo de programas de investigación en Neurociencia basados en líneas que, a su vez, constan de proyectos concretos. Es importante señalar que la identificación de los programas, las líneas y los proyectos se ha hecho teniendo como criterios principales el aprovechamiento de las colaboraciones ya existentes o por establecerse entre los distintos grupos de investigación del área.

Investigación en Neurociencia básica. En esta línea se agrupan aquellos investigadores que trabajan en proyectos de neurobiología molecular básica, mecanismos epigenéticos, morfología, estudio de receptores, neurofisología celular y de sistemas y neuroimagen funcional. Los estudios se realizan en cultivos celulares, roedores, primates no humanos y en voluntarios sanos. El resultado de estos estudios en cualquier caso puede tener una aplicación final al enfermo.

a) Investigación en Neurodegeneración y Neurorrestauración. Los grupos que trabajan en esta temática estudian los mecanismos de la neurodegeneración presentes en enfermedades neurodegenerativas, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevas moléculas, terapia celular, terapia génica o terapia neuromoduladora mediante estimulación eléctrica o magnética cerebral. Son objeto de estudio las enfermedades de Parkinson, Alzheimer, Huntington y enfermedades neuromusculares.

b) Investigación Clínica y Traslacional. En esta área se incluyen grupos con una clara trayectoria clínica o traslacional que orientan su investigación en el desarrollo de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y de orientación de respuesta terapéutica en diferentes patologías del SNC (Alzheimer, patología vascular y epilepsia). También se incluyen grupos cuyo objetivo es la utilización de técnicas de neuroimagen, neurofisiología y neurosonología en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

e. Análisis DAFO

Debilidades

- Ubicación geográfica que condiciona problemas importantes de comunicación y dificultades de colaboración.
- Reducción de personal y presupuesto para los grupos de investigación.
- Dificultad para atraer estudiantes pre y post-doctorales de alto nivel académico debido a la ubicación geográfica y el tamaño de la ciudad.

Amenazas

- Dificultad de autofinanciación en el sistema científico español
- Disminución de financiación gubernamental y de la Comunidad Foral de Navarra.

- Disminución y gran dificultad en la financiación de personal investigador, por escasas convocatorias de ayudas privadas o públicas y bajos presupuestos.
- Falta de modernización de los equipamientos de las instituciones derivado de los problemas de financiación.

Fortalezas

- Disponibilidad de equipos multidisciplinares, con investigadores altamente motivados y jóvenes.
- Disponibilidad de un amplio abanico de técnicas en que cubren desde los aspectos más básicos hasta el paciente
- Disponibilidad y fácil acceso al Banco de Cerebros de Navarra dependiente del área
- Disponibilidad de un Centro de Primates
- Trayectoria científica de algunos grupos con publicaciones científicas en revistas de alto impacto.
- Disponibilidad de Unidad de Ictus e implantación de "código ictus" en toda la Comunidad, cuya dotación y recursos tecnológicos, representan una plataforma de la mayor importancia para la investigación clínica y traslacional.
- Reconocimiento y Prestigio Nacional e Internacional acreditado por la consecución de Proyectos de concurrencia competitiva
- Participación en foros nacionales: CIBERNED; RETICS, Programa Consolider
- Colaboraciones con grupos de investigación reconocidos a nivel internacional (USA, EU) y nacional (Universidad de Barcelona, Universidad de Santiago de Compostela, Universidad del País Vasco y UCLM).
- Investigación en proyectos de ciencia básica con alto potencial traslacional

Oportunidades

- Apuesta de futuro: neurociencia como disciplina emergente. Las enfermedades neurológicas plantean enormes necesidades humanas no resueltas

- Enormes oportunidades de financiación: *discovery* y traslación; prioridad de financiación de la EU (Brain diseases, 7th Framework Program, Horizon 2020)
- Fomentar la Internacionalización, incentivar programas de *training* en distintos estadíos de la carrera profesional.

f. Actuaciones a desarrollar en el área

Durante el primer año la actividad principal del área consistirá en la **consolidación de su organización**, lo que implica establecer los mecanismos operativos que permitan integrar de manera traslacional la investigación básica y la investigación clínica efectuada en el ámbito de las ESN por los investigadores de los distintos grupos que componen el área.

Entre el primer y el segundo año, las actividades del área priorizarán el diseño y la iniciación de nuevos proyectos colaborativos de investigación a saber: 1. Relación entre nano-estructuras en terminales pre-sinápticos y mecanismos neuroprotectores endógenos. 2. Alteraciones oscilatorias de la actividad cortical como marcador de los trastornos del comportamiento del sueño REM y su repercusión en el diagnostico precoz en la enfermedad de Parkinson. 3. Correlatos neurofisiológicos del deterioro cognitivo en el modelo Tg2576 de EA. 4. Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Validación de los receptores de ácidos grasos libres (FFAR) como diana terapéutica. 5. Evaluación de terapias génica y celular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. 6. Desarrollo de estrategias neuroprotectoras basadas en el sistema endocanabinoide en la enfermedad de Parkinson. 7. Nuevas técnicas de perfusión en resonancia magnética funcional para caracterizar estadios en la evolución de la enfermedad de Parkinson implementando la técnica de ASL continuo, 8. Estudio de la incidencia y mortalidad del ictus y su evolución en la última década. 9. Estudio de los mecanismos etiopatogénicos en pacientes con ictus criptogénico. 10. Identificación de los factores predictivos de recanalización "fútil" en el tratamiento del ictus isquémico.

Igualmente se continuaran con los siguientes proyectos ya en curso: 1) Estudio de mecanismos de neurodegeneración dependientes de alfa-sinucleína para identificación de nuevas dianas terapéuticas de la enfermedad de Parkinson. 2) Evaluación y restauración de la actividad neurofisiológica normal en la

enfermedad de Parkinson. 3) Nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. 4) Heterómeros de receptores GPCRs como diana farmacológica. 5) Evaluación de terapias génica y celular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson 6) Bases, regulación y biomarcadores Epigenéticos en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurológicas. 7) Caracterización clínica, radiológica y genética de las miopatías hereditarias. 8) Estudio de biomarcadores en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). 9). Correlación clínico patológica en sujetos con diagnóstico histológico de PSP. 10). Estudio de la patología alfa sinucleína en sistema nervioso central y autonómico en pacientes con enfermedad de Parkinson y otras sinucleínas, en sujetos neurologicamente asintomáticos y en macacos tratados con MPTP. 11) Enfermedad de Huntington: Prevalencia, haplotipos y fenotipo de los alelos intermedios del gen HTT (E Huntington) en población española 12). Discapacidad intelectual y trastornos de conducta asociados a reordenamientos cromosómicos aparentemente equilibrados. 13). Estudio de la placa de ateroma carotidea vulnerable, inflamación y riesgo de recidiva. 14. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en Navarra.

Del tercero al quinto año se continuaran e irán finalizando los proyectos mencionados.

g. Relaciones de investigación básica/clínica/salud pública del área

El potencial investigador se fundamenta en un total de 12 grupos de investigación y más de 78 investigadores implicados en investigación en Neurociencias. El área de Neurociencias del IdiSNA se caracteriza por una intensa actividad investigadora de primer nivel, y también por un alto grado de traslacionalidad. Es de destacar que el área está formada por neurocientíficos básicos, clínicos y mixtos lo que le da una gran translacionalidad. Con respecto a la actividad investigadora, debe destacarse el liderazgo, dentro de nuestro país, en investigación en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Investigadores del área de Neurociencia participan en la red CIBERNED. El alto grado de actividad traslacional de esta área se manifiesta también entre otras actividades, por la participación en otros consorcios nacionales e internacionales. Por otro lado investigadores del **Área de Neurociencias** actúan de centro de referencia para varias multinacionales en el desarrollo preclínico y clínico de sus moléculas. De ese modo, gracias a la

actividad conjunta entre grupos de la CUN y del CIMA se han llevado a la clínica nuevos fármacos.

El **Área de Neurociencias** dispone de dotación material para el trabajo de los equipos de investigación: laboratorios de investigación de los departamentos de la Facultad de Medicina, Farmacia y Ciencias de la UN, CIMA, de NAVARRABIOMED, Departamentos clínicos, quirúrgicos y básicos de la CUN y del CHN, Centros de Atención Primaria y de Salud Mental, salas de ordenadores, instalaciones de los Servicio de Bibliotecas y otros servicios de la UN y del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Se dispone de servicios de apoyo en el diseño de ensayos Clínicos y en bioestadística por los Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y el área correspondiente del Instituto. Oficinas de gestión de la investigación para el apoyo en la gestión económica, solicitud de ayudas y otras tareas burocráticas. Igualmente la CUN y el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra cuenta con los correspondientes Unidades de Ensayos clínicos y las comisiones correspondientes de investigación, ética de la experimentación animal, ética en investigación clínica

h. Contribuciones del área al SNS a través de mejoras de la práctica clínica

- Documento de consenso *Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II.* J. Kulisevsky, M.R. Luquin, J.M. Arbelo, J.A. Burguera, F. Carrillo, A. Castro, J. Chacón, P.J. García-Ruiz, E. Lezcanoi, P. Mir, J.C. Martinez-Castrillo, I. Martínez-Torres, V. Puente, Á. Sesar, F. Valldeoriola-Serra y R. Yañez Neurologia 2013, 28 (9): 558-583
- Documento de consenso *Advanced Parkinson disease: Clinical characteristics and treatment. Part I* J. Kulisevsky, M.R. Luquin, J.M. Arbelo, J.A. Burguera, F. Carrillo, A. Castro, J. Chacón, P.J. García-Ruiz, E. Lezcano, P. Mir, J.C. Martínez-Castrillo, I. Martínez-Torres, V. Puente, Á. Sesar, F. Valldeoriola-Serra y R. Yañez. Neurologia 2013; 28(8):503-21
- Documento de consenso. "*Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades*". E. Martinez Vila, editor. Sociedad Española de Neurología. Grupo Luzan5 (eds), Madrid, 2011, pp:1-128; (ISBN: 978-84-7989-641-6)

- Investigación en Neurología. Aspectos estratégicos y prioridades. E. Martinez Vila, miembro del Comité ad-hoc del "Grupo de Estrategias para la mejora de la investigación en España". En "*Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades*". Grupo Luzan5 (eds), Madrid, 2011, pp:21-37 (ISBN: 978-84-7989-641-6)
- Guías de actuación clínica en el ictus, Guias oficiales de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Martinez-Vila E, Gállego J, Irimia P, miembros del Comité ad-hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN, Miembro de la Comisión de Redacción. Miembro de la Comisión Institucional y de Revisión. "Neurologia". 2012;27(9) :560-74; "Neurologia". 2013; 28(4):236-49. "Neurologia" doi: 10.1016/ j.nrl.2012.07.009 (2012); doi: 10.1016/ j.nrl.2011.09.012 (2011), doi: 10.1016/ j.nrl.2011.06.003 (2011).
- Stroke health care plan (ICTUS II. 2010). Consensus document. Martinez-Vila, Gallego J, miembros del Comité ad-hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología. "Neurologia". 2011;26(7):383-96.
- Ultrasound measurement of carotid stenosis: recommendations from the Spanish Society of Neurosonology (SONES). Irimia P, miembro del Comité de Redacción de Sociedad Española de Neurosonologia (SONES). "Neurologia". 2013;28(7):435-42.
- Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death. Spanish Society of Neurosonology (SONES). Irimia P, miembro del Comité de Redacción. "Rev Neurosci". 2009;20(3-4):251-9.
- Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington María A Ramos Arroyo, Maria Jose Trujillo-Tiebas, Montserrat Mila, Grupo AEGH/CIBERER.. Med Clin (Barc). 2012;138(13):584–588

i. Necesidades de formación del área

Para desarrollar la investigación traslacional propuesta en el área de Neurociencias es preciso forjar equipos de investigadores clínicos y básicos capaces de compartir un sistema de estudio de los problemas médico-sanitarios que posibilite trasladar de manera efectiva las aportaciones de la Neurociencia a la realidad asistencial de los pacientes Neurológicos. Para ello es preciso desarrollar un plan de formación con los siguientes objetivos específicos: 1. Dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación que indague en los fundamentos de las enfermedades neurológicas 2. Dotar a los investigadores básicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada al avance diagnóstico y terapéutico de las enfermedades neurológicas 3. Estimular en los investigadores clínicos y básicos el trabajo en equipo desarrollando proyectos cooperativos y 4. Estimular en los investigadores clínicos y los investigadores básicos la transferencia de los resultados de su investigación cooperativa al sistema sanitario, para su evaluación y aplicación ulterior.

Para el desarrollo de dicho plan se han dispuesto los siguientes instrumentos:

a) La asistencia Seminarios y Sesiones clínicas específicas de los distintos grupos, hospitales y centros de investigación.

b) Se ofertarán cursos a investigadores en formación y postdoctorales de metodología general e investigación dentro del Master Universitario de Investigación Biomédica de la Universidad de Navarra del Programa de Doctorado de Neurociencia y Cognición (con mención de excelencia).

c) Se impartirán cursos específicos de Neurociencias dentro del itinerario de Neurociencia dentro del Master de Investigación Biomédica y del Programa de Doctorado de Neurociencia y Cognición (con mención de excelencia).

d) Se impartirán seminarios de actualización en Neurociencias dirigidos a todos los grupos del área, con investigadores Nacionales e internacionales de alto prestigio.

e) Se organizarán sesiones científicas quincenales, clínicas y básicas sobre "Enfermedades cerebrovasculares", cuyo programa que se hará público al inicio del curso y a las que se invitará a participar a destacados investigadores en el área y sesiones de presentación y discusión de los proyectos de investigación en curso.

j. Evaluación científica del Área

La evaluación de las actividades del área incluirá 4 tipos de índices: de producción científica, de financiación, de transferencia y de formación. Los índices de producción científica se centrarán en las publicaciones efectuadas en revistas científicas, los de financiación en los proyectos competitivos conseguidos, los de transferencia en las patentes y contratos con empresas que se efectúen, así como en las guías de práctica clínica que se elaboren, y los de formación en las tesis doctorales, máster y fin de grado investigador que se dirijan.

Para el primer período de 5 años las previsiones del área son las siguientes: publicación de 30 artículos en revistas en el primer cuartil; consecución de al menos 2 proyectos de programas de la Unión Europea y 8 proyectos del Plan Nacional; 2 contratos con empresas y participación en 1 guía de práctica clínica; y dirección de 5 tesis, 3 trabajos de máster y 3 trabajos de fin de grado investigador.

k. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del área se efectuará a través de publicaciones científicas pertenecientes al primer cuartil de los campos de actividad de la misma, y a través de presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales de los ámbitos temáticos propios del área.

Se primará la calidad sobre la cantidad de publicaciones. Se pretende que la mayoría de las publicaciones (más del 50%) estén publicadas en revistas en primer o al menos segundo cuartil de su grupo de conocimiento.

Algunos grupos tienen capacidad para publicar en revistas en el TOP3 de Neurociencias, se espera en este periodo lograr alguna publicación en estas revistas.

Los datos serán presentados a Congresos Nacionales e Internacionales con el fin de que sean discutidos y depuradas, para alcanzar publicaciones de alto impacto. La presentación de comunicaciones será un medio pero no un fin en sí mismo

Se colaborará en revisiones y capítulos de libro en la medida en la que sean demandadas pero dando prioridad siempre a las publicaciones de originales

I.Programas de colaboración

El **Area de Neurociencias** pretende ampliar la colaboración vertical y horizontal ya existente entre grupos básicos, mixtos y clínico asociados. Se pretende también potenciar la colaboración entre grupos de distintos centros y ampliar la colaboración ya existente entre distintas áreas. Ejemplos de programas de colaboración en marcha son la colaboración de tres grupos de Neurociencias con laboratorio de vectores virales dirigido por la Dra González-Aseguinolaza (Terapia Génica, CIMA) en proyectos comunes. La colaboración en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas, del grupo de J.L. Lanciego con los grupos dirigidos por la Dra. Mª del Rosario Luquin y por el Dr. Julio Artieda. Colaboraciones en distintos proyectos del Grupo de Neuromuscular y Esclerosis Múltiple con grupo de Neuroepigenética que coordina la Dra Maite Mendioroz en NAVARRABIOMED

Los Grupos de Neuromuscular y Esclerosis Múltiple seguirán manteniendo una estrecha colaboración con el grupo de Neuroepigenética que coordina la Dra Maite Mendioroz en NAVARRABIOMED. A su vez el grupo de Neuroepigenética lo hará con el grupo de Patología vascular cerebral. El grupo de "Enfermedades cerebrovasculares" en proyectos sobre biomarcadores pronósticos en el ictus colaborará con el Dr. José Antonio Rodríguez y el Jose Antonio Paramo del Laboratorio de Aterotrombosis del CIMA (o Grupo de Aterotrombosis del Área de Medicina Cardiovascular y Renal), y en el estudio de la inflamación de la ateromatosis carotidea mediante PET con el Dr José Richter del "Área de Terapias Avanzadas y Diagnosticas".

El grupo de enfermedades Neuromusculares continuará manteniendo una estrecha colaboración con los grupos de Defectos congénitos y Enfermedades Hereditarias que coordina la Dra. M. Antonia Ramos y con el grupo de Neuroepigenética que coordina la Dra. Maite Mendioroz, e inicia un proyecto de colaboración con el grupo de Neuroproteómica Clínica de NAVARRABIOMED.

En los próximos años el grupo de enfermedad de Parkinson va a colaborar de forma estrecha con: 1. El grupo dirigido por la Dra Arrasate del IdiSNA con la finalidad de estudiar en tejido humano, la distribución cortical de los cuerpos de Lewy y sinucleína fosforilada en pacientes portadores de la mutación E49K de sinucleina. Esta colaboración es parte de un proyecto colaborativo más amplio en

el que colaboran además el departamento de Neurología del BioCruces (Dr Gómez-Esteban) y la Dra Sánchez-Pernaute de Inbiomed. Como parte de esta colaboración se estudiará en pacientes portadores de la mutación (sintomáticos y asintomáticos) la distribución de agregados de sinucleina en los fascículos nerviosos del sistema autonómico de la piel. 2. El grupo dirigido por la Dra Maria Blanco del IdiSNA y experta en el diseño de nanoparticulas en el análisis histológico cerebral de macacos inyectados con nano partículas que contienen GDNF. En colaboración se va a desarrollar un nuevo modelo de enfermedad de Parkinson mediante la sobrexpresión de PLK2 (poro like kinasa 2 que fosforila sinucleina) en las neuronas dopaminergicas de la sustancia negra de macacos 3. Colaboración con la Da Aymerich del IdiSNA en el estudio de los receptores de receptores de endocanabinoides en cerebro de macaco parkinsoniano con y sin discinesias

En breve se empezará una colaboración con el Área de Salud Mental en concreto con el grupo de Psiquiatría dirigido por el Dr. Manuel Cuesta. Distintos grupos del área son usuarios habituales de instalaciones del Banco de Cerebros de Navarra. Los grupos de Isquemia cerebral y de Patología Vascular Cerebral han colaborado en varios proyectos de investigación

Otras colaboraciones

Programas de colaboración intramuros
El área de Neurociencias tiene colaboraciones estables con los siguientes grupos

Colaboraciones de investigación con otros Departamentos y Centros de la Universidad de Navarra

- Dr Fermín Milagro (Departamento de Fisiología y Nutrición)
- Dra Silvia Perez Silanes (Departamento de Química Orgánica)
- Dra. González-Aseguinolaza (Terapia Génica, CIMA)
- Dr Julen Oyarzábal (Plataforma de descubrimiento de moléculas pequeñas, CIMA)

- **Colaboración con otros Grupos Nacionales**

- El grupo de Anatomía Funcional y enfermedades de los Ganglios Basales y el Grupo de Marcadores de imagen dirigido por la Dra MA Pastor son miembros del Centro

de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) desde el año 2006. Además de la colaboración interna con otros grupos de CIBERNED, en los últimos años se ha venido colaborando con el Ciber de Enfermedades Mentales (CiberSam), así como con grupos RETICS de la Red de Trastornos Adictivos (Dr. Jorge Manzanares, Instituto de Neurociencias, Alicante).

- El grupo de defecto congénitos y enfermedades hereditarias presenta colaboraciones en registro de EERR, en Euro-HD network en el consorcio en genes modificadores, consorcio de reordenamientos cromosomicos y en la plataforma Refbio. Tambien M A Ramos paticpa en las redes Nacionales: SpainRDR

Otras colaboraciones nacionales

- Dra Paz Viveros (Universidad Autónoma de Madrid):
- Dr Alfredo Matínez (CIBIR, Logroño)
- Dra Mar Grasa (Universidad de Barcelona)
- Dr. Joaquin Jordán Bueso (Universidad de Castilla La Mancha)
- Dr. Isidre Ferrer (IDIBELL. Barcelona)
- Dra. Gertrudis Perea (Instituto Cajal, Madrid)
- Dr. Jordi Alberch (Universidad de Barcelona),
- Dr. Rafael Luján (Universidad de Castilla La Mancha).
- Dr. Juan José Zarranz (Hospital de Cruces, Bilbao)
- Dr. Rosario Sánchez-Pernaute (Inbiomed, San Sebastián),
- Dr. Iker Zuríguel (Departamento de Matemática y Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra)
- Bio-Donostia que dirige el Dr Adolfo Lopez de Munain
- Unidad de Miocardiopatías genéticas (Sº Cardiología del CHN. Dra Basurte)
- Colaboración a nivel asistencial muy estrecha con la Unidad de ELA del Hospital Basurto (Bilbao) que coordina el Dr Varona, con la Unidad de ELA del Hospital Bellvitge (Barcelona) que coordina la Dra Mónica Povedano, con la Unidad de Neuromuscular del Hospital Sant Pau de Barcelona que coordina la Dra Isabel Illa y con el laboratorio de

neuropatología del Hospital Salpetrière de Paris (Dra Norma Romero) y del Hospital de Bellvitge (Dra Montse Olivé)

Algunas Colaboraciones internacionales

- El Grupo de MA. Ramos participa en las siguientes redes internacionales: REGISTRY, ENROLL-HD, International Breakpoint Mapping Consortium.
- Dr Angel Cedazo-Minguez (Alzheimer Disease Research Center Karolinska Institutet, Estocolmo)
- Dr Paul Francis (Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King´s Collage, Londres)
- Dr Jens Brunning (Department of Mouse Genetics and Metabolism Institute for Genetics, Universidad de Colonia)
- Dr Mitchael Lai (Dept Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National Universidad de Singapore)
- Dr Etienne Herzog (CNRS Researcher Team - Synapse in Cognition, Institut Interdisciplinaire de NeuroScience - UMR 5297, Université de Bordeaux).
- Dr. Christophe Mulle (Universite de Bordeaux, Institut Interdisciplinaire de Neurosciences)
- Dr. Rodrigo Pacheco (Funcación Ciencia y Vida, Santiago, Chile)
- Dra Cecilia Hillard (Neuroscience Research Center, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA)
- Dr. Floris G. Wouterlood. Department of Anatomy and Neurosciences, Vrije Universiteit, Amsterdam, Holanda.
- Dr. Kazuto Kobayashi. Institute of Biomedical Sciences, Fukushima Medical School, Fukushima, Japón.
- Dr. Anton J. Reiner. The University of Tennessee Health Science Center. Memphis, TN, USA.

- Dr. Yoland Smith. Yerkes National Primate Research Center, Emory University, Atlanta, GA, USA.
- Dr. Robert E. Burke. Udall Parkinson's Disease Research Center, Columbia University, New York, NY, USA.
- Dr. Alexander Dityatev. Molecular Neuroplasticity, DZNE, Magdeburg, Alemania.
- Dr. Fabio Blandini. National Neurological Institute "C. Mondino". Pavia, Italia
- Dr. Vania Broccoli. Neuroscience Division, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italia.
- Dr. Lydia Kerkerian-Le Goff. Developmental Biology institute of Marseille (IBDM), UMR 7288 CNRS/Aix-Marseille University, Marseille, France.
- Dr. Juan Mena-Segovia y Dr Bolam University of Oxford
- Dr M. M. Chavez. Hospital de la Salpetriére. Paris
- Dr. Dominique Muller (Université of Genève), Dr. Laurent Groc (Bordeaux University).
- NCMIR, National Center for Microscopy and Imaging Research (San Diego, CA, USA),
- Dr. Thomas Sudhof, Premio Nobel en Fisiología y Medicina, 2014 (Stanford University, USA), Robert Renden (University of Nevada).

3.7. Area de Onco-Hematología

a. Antecedentes del Área

El cáncer representa en la actualidad la segunda causa de mortalidad en el mundo desarrollado, exclusivamente por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Los recientes esfuerzos de secuenciación masiva mediante consorcios transnacionales (Proyecto Atlas del Genoma del Cáncer) junto con la aplicación de diversas tecnologías "ómicas" han puesto de manifiesto una gran variedad de alteraciones moleculares involucradas en la tumorogénesis. Esta explosión de información ha definido una plétora de mutaciones en nuevos genes involucrados en vías de señalización cuya contribución relativa al fenotipo tumoral

era desconocida. En contraste con la complejidad de estos mecanismos de iniciación, mantenimiento y diseminación de las células tumorales, se han definido las improntas comunes del fenotipo tumoral, como (1) las señales de proliferación sostenida, (2) la evasión los mecanismos de supresión del crecimiento, (3) la adquisición de la inmortalidad replicativa, (4) evasión de los mecanismos de apoptosis, (5) inducción de la angiogénesis y (6) la adquisición del fenotipo invasivo y metastásico. Recientemente se han añadido otras como: (7) la alteración del metabolismo energético y (8) la evasión de la inmunovigilancia. Y se han completado con dos características facilitadoras y perpetuadoras de este fenotipo como la inestabilidad genómica y el microambiente pro-inflamatorio. A pesar de su común identidad en diferentes tipos de cáncer, existe una enorme diversidad en cuanto a la etiopatogenia, fenotipo y manifestaciones clínicas. Esa extraordinaria complejidad hace que el tratamiento del cáncer sea uno de los mayores retos de la medicina actual por diversos motivos. En primer lugar por el aumento de su incidencia, probablemente en relación a la mejora en pruebas diagnósticas pero también por el envejecimiento poblacional y factores ambientales. En segundo término por el enorme coste económico y social que representa, debido a que el desarrollo de nuevos tratamientos en muchos casos ha conseguido prolongar la vida de los pacientes, pero también la incertidumbre sobre el desenlace final con el consiguiente coste emocional para el paciente y para las familias. Además el desarrollo de los nuevos tratamientos conlleva un incremento exponencial en el coste económico que en muchos casos lleva a desigualdades en su aplicación-incluso en países desarrollados- y a la necesidad de racionalizar los tratamientos con parámetros de coste-eficacia. En este sentido el desarrollo de biomarcadores y otros elementos que permiten avanzar hacia una medicina personalizada, constituyen una necesidad para que el sistema sea sostenible

La investigación en cáncer cuenta con la máxima prioridad en los planes estratégicos de I+D+i europeos, nacionales, y de la Comunidad Foral de Navarra. El área de Cáncer del IdiSNA se sustenta en tres pilares fundamentales, los centros Hospitalarios que integran el IdiSNA, el CHN y la CUN (fundamentalmente los Servicios y Departamentos de Oncología y Radioterapia, Hematología o Anatomía Patológica) y por otra parte los grupos de investigación integrados en el CIMA y la UN. Junto a ello las unidades centrales de diagnóstico genético y molecular, bioinformática y genómica y proteómica son un una parte esencial para el

desarrollo del área de Oncología del IdiSNA. En esta área de investigación conviven grupos consolidados y emergentes dedicados a la investigación clínica, traslacional y básica en Oncología. Varios de los grupos de investigación tanto clínicos como preclínicos son referentes internacionales en sus respectivas temáticas de investigación (como es el caso del mieloma múltiple o en inmunoterapia de tumores). La colaboración entre dichos grupos es muy intensa en especial en los últimos 10 años. Además, varios IPs del área de cáncer son líderes de diversos grupos de trabajo clínicos cooperativos nacionales o europeos, de diversos programas de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC), o de sociedades científicas relacionadas con el cáncer. Este liderazgo aporta un gran valor añadido a las actividades del IdiSNA en su conjunto, y la consolidada actividad investigadora traslacional de estos grupos ofrece una de las principales garantías de éxito de esta área dentro del Instituto.

b. Hipótesis de trabajo

El trabajo desarrollado por los investigadores del área de oncología se basa en las siguientes hipótesis

a) La detección precoz de estas enfermedades en su fase preclínica y su tratamiento personalizado cuando ya han aparecido las manifestaciones clínicas disminuirá significativamente su morbilidad y su mortalidad y, consecuentemente, su impacto sanitario, por ello uno de los objetivos fundamentales será el desarrollo de métodos de screening.

b) El tratamiento personalizado, basado en la identificación de marcadores pronósticos y predictivos mejorará la eficacia de los tratamientos y por tanto la duración y la calidad de vida de los pacientes.

c) El conocimiento de los mecanismos patogenéticos de las enfermedades tumorales es clave para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

c. Objetivos

El objetivo principal del Área es lograr un centro integral de cáncer que abarque desde investigaciones punteras en el campo de la etiopatogenia de estas enfermedades (mecanismos celulares y moleculares de desarrollo, metástasis y resistencia, nuevos marcadores pronóstico y de monitorización evolutiva, modelos

animales, etc.), pasando por la prevención primaria y secundaria, hasta los avances terapéuticos más relevantes con especial atención a ensayos fase I/II y a programas de calidad de vida y cuidados paliativos.

Son objetivos prioritarios

a) Conseguir un entorno de investigación de excelencia en cáncer que pueda competir en igualdad de condiciones con otros centros de cánceres nacionales o internacionales.

b) Promover sinergias entre laboratorios clínicos, traslacionales y básicos que permitan un estudio multidisciplinar del cáncer abordando los siguientes aspectos:

- Diseñar, desarrollar y validar nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas, predictivas de respuesta al tratamiento
- Determinar marcadores de enfermedad mínima residual que sirvan para personalizar el manejo clínico del paciente con cáncer
- Identificar mecanismos moleculares básicos implicadas en la patogénesis de los distintos tumores
- Poner a punto instalaciones técnicas y diagnósticas que apliquen nuevos marcadores en el tratamiento de pacientes con cáncer.
- Generar el conocimiento que permita el diseño y la aplicación de nuevas terapias antitumorales y acelerar su traslación a la clínica.
- Identificar, aislar y caracterizar genética y funcionalmente las células madre de origen de los diferentes tumores (cancer stem cells).
- Descubrimiento, desarrollo y optimización de inmunoterapias del cáncer.
- Generar modelos animales experimentales que desarrollan tumores que recapitulan las características principales de los cánceres humanos, con el fin de estudiar la patogenia tumoral y testar nuevas terapias dirigidas in vivo

- Promover interacciones con otros centros nacionales e internacionales dedicados a cáncer, así como con la industria farmacéutica.
- Formar personal sanitario e investigador a todos los niveles (técnico, graduado, postdoctoral), en aspectos clínicos, moleculares, traslacionales y básicos del cáncer.
- Desarrollo de una Unidad de ensayos Fase I/II como centro de referencia regional y nacional.
- Desarrollo de Unidades de referencia de tratamiento integral así como de diagnóstico genético del cáncer
- Potenciar los cuidados paliativos y las investigaciones y programas de calidad de vida.
- Desarrollar biobancos de muestras tumorales obtenidas de pacientes de los que se dispongan datos clínico-patológicos.
- Estudio de la eficacia de protocolos de prevención, cribaje y diagnóstico precoz del cáncer
- Estimular la divulgación relacionada con el campo de la investigación oncológica.

d. Líneas de investigación

Las principales líneas de investigación del área de Onco-Hematologia son las siguientes

a) Investigación sobre mecanismos etiopatogénicos en cáncer. En esta sección se agrupan aquellos investigadores que se ocupan de proyectos de oncología molecular básica (ciclo celular, transducción de señales mediada por oncoproteína, oncogenes, modelos animales, mecanismos epigenéticos del cáncer etc.). El resultado de estos estudios en cualquier caso pueden tener una aplicación final al enfermo.

b) Investigación clínica en cáncer. Los grupos que trabajan en esta sección se encuentran localizados fundamentalmente en los centros hospitalarios (CHN y CUN). Estos grupos tienen experiencia contrastada en: 1. Biología

celular y molecular de Hemopatías y Tumores sólidos; 2. Citogenética molecular Onco-Hematologica; 3. Terapia celular, inmunoterapia y trasplante; 4. Nuevas terapéuticas en hemopatías y en tumores sólidos esporádicos (mama, pulmón, colorrectal, tumores de cabeza y cuello, tumores pediátricos); 5. Estudios genéticos de predisposición familiar de tumores prevalentes como mama, ovario y colon, entre otros; 7. Estudios de consejo genético y estudios preventivos; 8. Investigación en cuidados paliativos.

c) Investigación traslacional en cáncer. En esta área se incluyen grupos con una clara trayectoria de traslación en cáncer. Se agrupan aquí grupos de investigación en Patología Molecular/Anatomía Patológica neoplásica/Nuevos marcadores diagnósticos y predictivos de las neoplasias, grupos que trabajan en inmunología y cáncer, así como grupos que se encargan del desarrollo preclínico de biomarcadores y nuevas terapias en cáncer.

e. Metodología de trabajo

La Metodología de trabajo está fundamentada en una serie de principios que permitirán el desarrollo de los distintos proyectos incrementando la colaboración entre los grupos del área y con otras áreas

a) Colaboración estrecha entre los investigadores básicos, pre-clínicos y clínicos que trabajan en el CHN, la CUN y en los diferentes laboratorios del CIB, CIMA, ICS y de la UN, y que conforman una importante masa crítica con unos objetivos científicos comunes

b) Disponibilidad de muestras de neoplasias hematológicas y tumores sólidos crio-preservadas en el Biobanco del Servicio Navarro de Salud, Servicios de Genética y en el Biobanco de la Universidad de Navarra

c) Disponibilidad de más de 30 líneas de ratones modificados genéticamente que permiten el estudio de numerosas enfermedades neoplásicas in vivo

d) Acceso a tecnología sofisticada disponible en servicios centrales y aplicable a los diferentes proyectos, tales como sistemas de análisis de imagen no invasivos aplicados a modelos animales (PET, TAC, ecografía);

unidad de análisis morfológico e inmunohistoquímico; unidades de genómica, proteómica y bio-informática; unidad de secuenciación; unidad de citometría de flujo y sorting celular; laboratorio de retro, adenos y lentivirus

e) La existencia de una Unidad de Calidad de Vida en la que participan los profesionales de la Unidad de Calidad de Vida de la EORTC y el Departamento de estadística del Servicio Navarro de Salud, así como una Unidad de Cuidados Paliativos en la CUN con gran actividad investigadora y que ha establecido un grupo interdisciplinar en el Instituto Cultura y Sociedad (ICS) de la Universidad de Navarra (Programa ATLANTES)

f) Participación en estudios pre-clínicos cuyos objetivos son determinar y validar fármacos y biomarcadores de respuesta y/o toxicidad en variados modelos de enfermedad

g) Desarrollo de ensayos clínicos promovidos por investigadores propios del IIS

h) Estudios de aplicación de marcadores pronósticos y diagnósticos en pacientes con cáncer

i) Ensayos clínicos en distintas fases (I, II y III) promovidos por la industria farmacéutica en el tratamiento de pacientes oncológicos

j) Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I

k) Un aspecto adicional de particular interés es la aplicación directa al tratamiento del paciente de los aspectos relacionados con el estudio de Calidad de Vida de forma que se evalúa la situación de estos pacientes y se ofrecen pautas de mejora de su Calidad de Vida.

f. Análisis DAFO

Debilidades

- Situación geográfica y comunicaciones de Pamplona.
- Ausencia de una política regional de centros de referencia.
- Pocas oportunidades para la carrera investigadora intrahospitalaria.

- Tamaño de los grupos bastante limitado en parte como consecuencia de la escasez de recursos económicos de larga duración.
- Diversificación excesiva en las temáticas de investigación
- Alto coste de nuevas tecnologías que han de ser incorporadas o actualizadas.
- Espacio limitado que dificulta la incorporación de nuevos grupos de investigación
- Rigidez en la contratación de personal debido a los escasos incentivos existentes
- Dificultad en la incorporación de científicos extranjeros
- Pérdida de científicos jóvenes que se trasladan a otras instituciones
- Exagerado aumento en la cantidad de trabajo burocrático, sin que exista un aumento paralelo de soporte administrativo
- Baja capacidad de obtener fondos a través de donaciones, a pesar del alto impacto social de la enfermedad
- Excesiva duplicidad en equipamientos con pobre aprovechamiento y limitada experiencia por parte de los grupos

Amenazas

- Creciente nivel de competitividad desde otros centros nacionales de investigación con mayor apoyo institucional
- El nivel de la Oncología y Hematología española son altos, y están creándose centros monográficos
- Ausencia de programas de incorporación de científicos prometedores o de alto nivel en la Comunidad Foral de Navarra
- Falta de apoyo institucional para estabilizar personal técnico altamente cualificado
- Pérdida de personal técnico e investigador hacia grandes ciudades

- Escasa interacción entre entidades público-privadas
- Limitada colaboración con la empresa con escasos estímulos a nivel regional

Fortalezas

- La existencia de centros de investigación en la Comunidad Foral como CIMA y NAVARRA-BIOMED
- Ser un modelo real de investigación traslacional con investigadores y médicos implicados en proyectos traslacionales
- Personal científico altamente cualificado y con reputación internacional
- Oferta de servicios a la comunidad académica, hospitalaria y privada
- Capacidad coordinadora en redes nacionales de investigación en cáncer (RTICC)
- Excelente capacidad de obtención de fondos en convocatorias competitivas
- Generación de tecnología y patentes
- Ser un referente nacional e internacional en algunas enfermedades oncológicas
- Personal y equipamiento competitivos en el área de inmunoterapia del cáncer

Oportunidades

- La construcción de las nuevas instalaciones asociadas al CHN y a la UN
- La proximidad a Francia y los programas transpirenaicos.
- Extender los estudios preclínicos a la práctica clínica.
- Interés de compañías farmacéuticas y Biotech de participar en el área de cáncer (Cluster de Oncología).

- Convocatorias del programa Horizonte 2020 relacionadas con la Oncología.

g. Actuaciones a desarrollar

La actividad del programa de Oncología se centrará en el desarrollo de tres líneas de investigación que agrupan actualmente la actividad científica y que se potenciarán a lo largo de los próximos 5 años

a) Investigación sobre mecanismos etiopatogénicos en cáncer. En esta sección se agrupan aquellos investigadores que se ocupan de proyectos de oncología molecular básica (ciclo celular, transducción de señales mediada por oncoproteína, oncogenes, modelos animales, mecanismos epigenéticos del cáncer etc.). El resultado de estos estudios en cualquier caso pueden tener una aplicación final al enfermo.

b) Investigación clínica en cáncer. Los grupos que trabajan en esta sección se encuentran localizados fundamentalmente en los centros hospitalarios. Estos grupos tienen experiencia contrastada en: 1. Biología celular y molecular de Hemopatías y tumores sólidos; 2. Citogenética molecular Onco-Hematologicas; 3. Terapia celular, inmunoterapia y trasplante; 4. Nuevas terapéuticas en hemopatías y en tumores sólidos esporádicos (mama, pulmón, colorrectal, tumores de cabeza y cuello, tumores pediátricos); 5. Estudios genéticos de predisposición familiar de tumores prevalentes como mama, ovario y colon, entre otros; 7. Estudios de consejo genético y estudios preventivos; 8. Investigación en cuidados paliativos; 9. Investigación sobre implicaciones sociales del cáncer

c) Investigación traslacional en cáncer. En esta área se incluyen grupos con una clara trayectoria de traslación en cáncer. Se agrupan aquí grupos de investigación en Patología Molecular/Anatomía Patológica neoplásica/Nuevos marcadores diagnósticos y predictivos de las neoplasias, grupos que trabajan en inmunología y cáncer, así como grupos que se encargan del desarrollo preclínico de biomarcadores y nuevas terapias en cáncer.

Aunque en la actualidad existen un porcentaje de proyectos colaborativos superior al 20%, los esfuerzos se centrarán en incrementar estas colaboraciones y principalmente en estimular colaboraciones entre los grupos básicos y clínicos y entre los dos centros Hospitalarios permitiendo incrementar el mayor reclutamiento de pacientes tanto en estudios como en ensayos clínicos.

h. Relaciones de investigación básica/clínica/salud pública del área

El Área de Oncología promoverá las sinergias entre laboratorios clínicos, traslacionales y básicos que permitan un estudio multidisciplinar del cáncer abordando aspectos como el diseño desarrollo y validación de nuevas herramientas y marcadores de enfermedad que mejoren el diagnóstico, pronóstico y evaluación de respuesta al tratamiento.

i. Contribuciones del Area al SNS a través de mejoras de la práctica clínica

Entre los objetivos del Área de Oncología del IdiSNA está favorecer la trasferencia de los avances científicos y técnicos a la práctica clínica para lo cual las principales contribuciones serán la elaboración de guías clínicas y documentos de consenso junto con el desarrollo de ensayos clínicos que permitan establecer evidencias clínicas de nuevas terapias

j. Necesidades de formación

Para desarrollar la investigación traslacional propuesta en el Á ea de Oncología es preciso forjar equipos de investigadores clínicos y básicos capaces de compartir un sistema de estudio de los problemas médico-sanitarios oncológicos que posibilite trasladar de manera efectiva las aportaciones de la ciencia biológica a la realidad asistencial de los pacientes. Para ello es preciso desarrollar un plan de formación con los siguientes objetivos específicos: 1. Dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación que indague en los fundamentos de la patología oncológica; 2. Dotar a los investigadores básicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada al avance diagnóstico y terapéutico de los tumores; 3. Estimular en los investigadores clínicos y básicos el trabajo en equipo desarrollando proyectos cooperativos; y 4. Estimular en los investigadores clínicos y los

investigadores básicos la transferencia de los resultados de su investigación cooperativa al sistema sanitario, para su evaluación y aplicación ulterior.

Para el desarrollo de dicho plan se han dispuesto diversos instrumentos que incluyen ciclos de conferencias, programas de intercambio y formación de investigadores, y programas de master con distintas periodicidades. El programa de intercambio de investigadores incluye estancias de corta duración (1 a 4 semanas) de investigadores del área en centros ajenos al suyo propio (los investigadores básicos en centros clínicos, y los investigadores clínicos en centros básicos), con el objetivo de intervenir directamente en la investigación de un proyecto cooperativo en el que participan su propio centro y el centro receptor.

k. Evaluación científica

La evaluación de las actividades del Área incluirá 4 tipos de índices: de producción científica, de financiación, de transferencia y de formación. Los índices de producción científica se centrarán en las publicaciones efectuadas en revistas científicas, los de financiación en los proyectos competitivos conseguidos, los de transferencia en las patentes y contratos con empresas que se efectúen, así como en las guías de práctica clínica que se elaboren, y los de formación en las tesis doctorales, máster y fin de grado investigador que se dirijan.

Para el primer período de 5 años las previsiones del área son las siguientes: De forma global, los indicadores propuestos se basan en:

- Incrementar la productividad tanto en dinero obtenido, patentes y publicaciones en al menos un 5% con respecto al obtenido a lo largo de los 5 años previos.
- Junto a ello específicamente un porcentaje superior al 20% de los proyectos, publicaciones y patentes deberán generarse mediante la colaboración de dos o más grupos del IdiSNA
- Incrementar el número de ensayos clínicos en más de un 10% con respecto al quinquenio previo y en el caso de ensayos multicentricos, al menos el 5% deberán ser liderados por investigadores del IdiSNA
- Incrementar el impacto medio de las publicaciones en un 5%

l. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del área se efectuará a través de publicaciones científicas pertenecientes al primer cuartil de los campos de actividad de la misma, y a través de presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales de los ámbitos temáticos propios del área.

m. Potencial investigador y traslacional

El potencial investigador se fundamenta en un total de 21 grupos de investigación y más de 150 investigadores implicados en la investigación en cáncer. El área de Cáncer del IdiSNA se ha caracterizado por una intensa actividad investigadora de primer nivel, y también un alto grado de traslacionalidad. Con respecto a la actividad investigadora, debe destacarse el liderazgo dentro de nuestro país en áreas como la Oncología molecular o la Hemato-Oncología. Investigadores del área de Oncología participan en la RTICC como coordinadores de diferentes plataformas horizontales o verticales, y además actúan de coordinadores de diversas plataformas clínicas nacionales encargadas de la homogenización de tratamientos antineoplásicos. El alto grado de actividad traslacional de esta área se manifiesta, entre otras actividades, por la participación en consorcios nacionales e internacionales dedicados a la monitorización de Enfermedad Minima Residual y el diagnóstico genético en grupos cooperativos nacionales, preservación de muestras, o desarrollo de ensayos clínicos. Respecto a este último aspecto, es notable el dinamismo de los servicios de Oncología y Hematología que incluye la realización de ensayos clínicos basados en datos generados en los laboratorios de investigación; actuamos como centro de referencia para varias multinacionales en el desarrollo preclínico y clínico de sus moléculas de ese modo, gracias a la actividad conjunta entre grupos de la CUN y del CIMA se han llevado a la clínica fármacos o combinaciones de los mismos, y algunos de estos estudios han motivado el registro por la FDA y EMEA de esas combinaciones.

En su conjunto, el potencial investigador del Área de Oncología y su traslacionalidad se fundamenta en los siguientes aspectos:

- Colaboración estrecha entre los investigadores básicos, pre-clínicos y clínicos que trabajan en el CHN, la CUN, y en los diferentes laboratorios del NAVARRABIOMED, CIMA y de la UN y que conforman una importante masa crítica con unos objetivos científicos comunes

- Disponibilidad de muestras de neoplasias hematológicas y tumores sólidos crio-preservadas en el Biobanco del Servicio Navarro de Salud, Servicios de Genética y en el Biobanco de la UN

- Disponibilidad de más de 30 líneas de ratones modificados genéticamente que permiten el estudio de numerosas enfermedades neoplásicas *in vivo*

- Acceso a tecnología sofisticada disponible en servicios centrales y aplicable a los diferentes proyectos, tales como sistemas de análisis de imagen no invasivos aplicados a modelos animales (PET, TAC, ecografía); unidad de análisis morfológico e inmunohistoquímico; unidades de genómica, proteómica y bio-informática; unidad de secuenciación; unidad de citometría de flujo y sorting celular; laboratorio de retro, adenos y lentivirus

- La existencia de una Unidad de Calidad de Vida en la que participan los profesionales de la Unidad de Calidad de Vida de la EORTC y el Departamento de estadística del Servicio Navarro de Salud, así como una Unidad de Cuidados Paliativos en la CUN con gran actividad investigadora

- Participación en estudios pre-clínicos cuyos objetivos son determinar y validar fármacos y biomarcadores de respuesta y/o toxicidad en variados modelos de enfermedad

- Desarrollo de ensayos clínicos promovidos por investigadores propios del IdiSNA.

- Estudios de aplicación de marcadores pronósticos y diagnósticos en pacientes con cáncer

- Ensayos clínicos en distintas fases (I, II y III) promovidos por la industria farmacéutica en el tratamiento de pacientes oncológicos

- Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I

- Un aspecto adicional de particular interés es la aplicación directa al tratamiento del paciente de los aspectos relacionados con el estudio de Calidad de Vida de forma que se evalúa la situación de estos pacientes y se ofrecen pautas de mejora de su Calidad de Vida.

n. Relaciones multidisciplinares y programas de colaboración

Dentro del área de Oncología se encuentran incluidos grupos de investigación con una amplia actividad colaborativa tanto intramural, como con grupos externos nacionales e internacionales. Nuestras relaciones externas se basan en diversos tipos de interacciones mantenidas con otros centros, grupos académicos o laboratorios de I+D y que incluyen:

a) Relaciones de nuestras Unidades Técnicas y Clínicas. Todas nuestras unidades proporcionan servicios a clientes externos. Como consecuencia de ello, tenemos interacciones con un gran número de centros de investigación, hospitales y compañías.

b) Colaboración con Grupos Cooperativos. Los Servicios clínicos de Oncología y Hematología colaboran y lideran proyectos de investigación dentro de los consorcios más importante a nivel nacional (GIECAM, Cáncer de Cabeza y Cuello, PETHEMA, GELTAMO, GEM…) e internacional (EHMN, IMWG).

c) Relaciones con redes científicas nacionales e internacionales. La RTICC, iniciativa promovida por el Instituto de Salud Carlos III, tiene por finalidad fomentar los avances en la investigación y tratamientos del cáncer cooperando y compartiendo recursos con los mejores laboratorios básicos, traslacionales y clínicos de España. Además, varios grupos de investigación han participado en consorcios internacionales entre los que figuran proyectos pan-europeos, redes europeas de investigación de enfermedades hematológicas (Dr. J. San Miguel) tales como Biomed-1 en enfermedad mínima residual, Euroflow o European Leukemia Net.

d) Relaciones con el sistema europeo de I+D y con entidades privadas. Grupos de investigación integrados en esta área del Instituto de Investigaciones Sanitarias tienen una relación constante y fluida con varias compañías biofarmacéuticas tanto nacionales como internacionales, y con

investigadores extranjeros. Estas interacciones suponen la existencia de proyectos de investigación conjuntos dentro del VII programa marco, participación en otros programas de I+D internacionales (NIH, IMF, MMRF), asesorías y ensayos clínicos.

Los grupos de investigación del Área de Oncología participan en proyectos multinacionales e internacionales de investigación y que incluyen además de los descritos anteriormente:

a) Participación como Grupos de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Biobancos

b) Programa CONSOLIDER

c) Participación en el Comité Científico del proyecto BIBLIOPRO (de creación de biblioteca de escalas de medida en Salud) proyecto perteneciente al CIBER de Salud Pública, coordinado desde el IMIM (Instituto Municipal de Investigación Médica) de Barcelona

d) Grupo Europeo de Trasplante de Médula Osea (EBMT). Participación en el Chronic Leukemia Working Party

e) Grupo Internacional para el estudio del linfoma: Colaboración con Dr. Pierre Brousset (INSERM), Toulouse, France.

f) Participación en los grupos de trabajo de la EORTC

3.8. Área de Salud de Mental

a. Antecedentes del Área

La investigación en Salud Mental es el exponente de una las áreas de mayor desarrollo en la investigación a nivel internacional en las últimas décadas. Su desarrollo en nuestra Comunidad Foral no es reciente y se acreditan líneas de investigaciones continuadas y persistentes, con publicaciones anuales, desde 1995 en la Línea de Psicosis, desde 2001 en la línea de Psiquiatría del niño y del adolescente, desde 1998 en la línea de psicosis y depresión y neuroimagen, y desde 2009 en la línea de Neuropsicología del daño cerebral. Este trabajo en el

Área de Salud Mental se enmarca dentro de las líneas estratégicas prioritarias de I+D+I que viene teniendo el Servicio Navarro de Salud desde hace años.

Han sido retos importantes en cada una de las líneas la búsqueda de factores etiopatogenéticos de los trastornos estudiados, su correcta evaluación y caracterización clínica y/o neurocognitiva, la detección precoz de las enfermedades en sus inicios para la planificación de un adecuado tratamiento y la prevención de su potencial cronicidad, así como la mejora de la eficacia de los tratamientos y terapias

b. Objetivos

Objetivos Generales

El objetivo principal del área de Salud Mental es promover la creación de una estructura que permita y facilite el desarrollo de las líneas de investigación existentes, su integración funcional transversal en lo que concierne a metodologías, intereses, factibilidad y aplicabilidad, y el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan incrementar la masa crítica de investigadores en el área.

a) Consolidación de un Área en Salud Mental de excelencia a nivel de investigación traslacional y clínica. A este respecto se potenciarán los estudios etiológicos sobre el modelo de interacción genético-ambiental y los estudios de neuroimagen de los trastornos estudiados en las líneas descritas.

b) Incremento del liderazgo y la participación en proyectos financiados sobre las líneas del Área.

c) Incremento de la masa crítica de investigadores en las líneas de Psiquiatría de la Infancia y de Daño cerebral.

d) Generar nuevos grupos emergentes y asociados en el Área de Salud Mental y potenciar a los emergentes.

e) Incremento del personal predoctoral y Postdoctoral asociados a las líneas de investigación.

f) Incremento en la realización de tesis doctorales, así como facilitación de estancias formativas de los becarios en centros de relevancia internacional

g) Incremento de la participación en Foros de especialistas en las respectivas líneas de investigación

h) Potenciación de la formación de postgrado e incorporación de nuevos profesionales a las líneas de investigación. Fomentar la relación con la UN y la UPNA a todos los niveles relacionados con la investigación.

i) Incremento de la productividad científica mediante la potenciación de grupos emergentes y asociados y el apoyo a los consolidados. Apoyo en investigación desde los primeros años de la residencia en las especialidades de Salud Mental.

j) Potenciar el trabajo en red a nivel internacional y nacional estableciendo relaciones de investigación estables centradas en las líneas de investigación

Objetivos específicos

Uno de los principales objetivos estratégicos específicos de esta área es el desarrollo de una investigación de excelencia desde la perspectiva clínica y traslacional que permita obtener indicadores de resultados que afiancen y mejoren los actuales.

Se pretende potenciar la colaboración entre las líneas de investigación públicas y privadas para conseguir un adecuado aprovechamiento de sinergias en el planteamiento de hipótesis, elaboración de protocolos y explotación de resultados.

Además, se pretende que las líneas de investigación avancen individualmente en el campo de etiopatogenia, prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de los trastornos mentales, y específicamente en 4 grandes áreas:

Línea investigación en Psicosis (Fases iniciales y pacientes crónicos: Caracterización clínica y neurocognitiva y respuesta a los tratamientos farmacológicos).

El objetivo de la línea investigación en Psicosis es mantener e incrementar la productividad científica alcanzada en los últimos años que como grupo consolidado viene teniendo desde hace más de 20 años. A este respecto nos planteamos el poder desarrollar potenciar las 5 sub-líneas ahora en curso para que se asegure la continuidad de los dos investigadores principales (Dres Manuel J. Cuesta y Victor Peralta).

1. En la sub-línea de investigación fenomenológica nos plateamos como objetivo la tipificación de las alteraciones neuromotoras de las psicosis que son alteraciones habitualmente estudiadas por muy pocos grupos a nivel internacional pero que tienen importancia en la orientación de la investigación neurobiológica y en la capacidad predictiva del funcionamiento neuro-cognitivo y psicosocial de las psicosis.

2. Otro objetivo importante que abordaremos en los próximos años es la caracterización neurobiológica de los fenotipos tanto clínicos como neuromotores por medio del análisis de sus correlatos genéticos, de neuroimagen estructural y de rendimientos cognitivos. Nos planteamos continuar con la aproximación dimensional a las manifestaciones clínicas de las psicosis que tan buenos rendimientos nos ha proporcionado frente a la mayoría de los estudios que se realizan mediante una aproximación categorial.

3. Como sub-línea de investigación fenomenológica también mantenemos la investigación sobre la conciencia de enfermedad en las psicosis y se pretenden caracterizar patrones longitudinales y sus relaciones con los correlatos clínicos, cognitivos y de funcionamiento a largo plazo.

4. En la investigación neurocognitiva nos planteamos la validación y estandarización de una entrevista clínica de evaluación de funcionamiento cognitivo en la población con Psicosis.

5. Además, continuaremos con la explotación de las muestras de primeros y segundos episodios que se han ido recogiendo en dos estudios

multicéntricos a nivel nacional y cuyo módulo de neurocognición coordina uno de los IPs (Dr. Manuel J. Cuesta)

Línea de investigación en Psicosis y depresión: Neuroimagen, genética y deterioro cognitivo.

El objetivo de esta línea es continuar aplicando combinadamente técnicas neuroimagen (funcional y estructural), marcadores genéticos, neurofisiológicos (Actividad Oscilatoria Cortical) e instrumentos neuropsicológicos al estudio de aspectos fisiopatológicos, pronósticos y de respuesta al tratamiento en trastornos psicóticos del adulto y en la depresión involutiva.

Línea de investigación Psiquiatría del niño y del adolescente (Etiopatogenia, Evaluación y Respuesta terapéutica).

El objetivo de esta línea es mantener y desarrollar las 2 sublíneas principales de investigación en el área de Psiquiatría del niño y del adolescente: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y Enfermedad Bipolar en niños y adolescentes.

Línea de investigación Daño cerebral (Evaluación e intervención rehabilitadora). Las líneas de trabajo e investigación que se plantean en este grupo son:

1. Elaborar protocolos consensuados sobre evaluación en daño cerebral
2. Desarrollo y implementación de un protocolo de evaluación e funciones ejecutivas
3. Elaborar un cuestionario de evaluación de alteraciones cognitivas, emocionales y conductuales en el DCA
4. Desarrollar un instrumento de evaluación de funciones ejecutivas en realidad virtual
5. Desarrollar un instrumento de evaluación de memoria en realidad virtual
6. Estudio de la afectación del procesamiento emocional en daño cerebral
7. Valoración de la cognición social en daño cerebral adquirido

c. Hipótesis

Línea investigación en Psicosis

- En la sub-línea de investigación fenomenológica planteamos que las alteraciones neuromotoras de las Psicosis son mayores predictores de funcionamiento neurocognitivo y psicosocial de las Psicosis que las propias alteraciones psicopatológicas.

- Las alteraciones neuromotores por su mayor proximidad al substrato neurobiológico tendrán correlatos específicos en neuroimagen estructural de ganglios basales. Y la cuantificación o dimensionalidad de dichas alteraciones se asociará mejor que su categorización con dichas alteraciones en neuroimagen estructural.

- La falta de conciencia de enfermedad en las Psicosis es un rasgo longitud que depende de factores premórbidos y que influyen en el funcionamiento a largo plazo de los pacientes.

- La evaluación clínica de los rendimientos cognitivos demostrará una elevada validez concurrente con la evaluación neuropsicológica clásica por medio de testes estandarizados en la población con Psicosis.

- El ajuste premórbido de los pacientes con un primer episodio de psicosis influirá en los rendimientos cognitivos desde el inicio de la enfermedad psicótica.

Línea de investigación en Psicosis y depresión: Neuroimagen, genética y deterioro cognitivo

1. En la psicosis del adulto nuestra hipótesis es que existen patrones disfuncionales de la actividad funcional de regiones cerebrales interrelacionadas que se corresponden específicamente con la esquizofrenia y son parcialmente modificables por el tratamiento antipsicótico.

2. En la depresión en el anciano nuestra hipótesis es que existen marcadores genéticos y de neuroimagen que predicen el deterioro cognitivo de la depresión.

Línea de investigación Psiquiatría del niño y del adolescente (Etiopatogenia, Evaluación y Respuesta terapéutica)

Las hipótesis de futuro que consideran este grupo son:

- En el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Desarrollo de marcadores genéticos y clínicos predictores de respuesta o no respuesta al tratamiento y de mala tolerabilidad a la mediación, y de evolución del propio trastorno y la comorbilidad.
- Enfermedad Bipolar en niños y adolescentes. Estudio de la estabilidad diagnóstica de pacientes diagnosticados en Enfermedad Bipolar antes de los 18 años. Estudio de las diferencias en neuroimagen estructural y funcional en pacientes con psicosis afectiva (depresión ó enfermedad bipolar con síntomas psicóticos) y psicosis no afectiva de inicio en la adolescencia.

Línea de investigación Daño cerebral (Evaluación e intervención rehabilitadora).

1. Las hipótesis que se plantean de futuro son:
2. Los métodos de evaluación en realidad virtual poseen más validez ecológica que los test de "papel y lápiz" clásicos
3. El conjunto de funciones ejecutivas es vago e impreciso y podemos establecer los diferentes procesos implicados en un adecuado funcionamiento ejecutivo
4. En el daño cerebral adquirido se ve afectada la cognición social
5. En el daño cerebral adquirido se ve afectado el procesamiento emocional

d. Análisis DAFO

Debilidades

- Grupos pequeños de investigación
- Ausencia de plataformas o de espacios de comunicación entre investigadores

- Investigación muy formalizada en algunos trastornos mentales dejando fuera otros trastornos mentales de alta prevalencia y gran repercusión clínica y funcional
- Ausencia de tradición en la investigación de evaluación de resultados clínicos
- Continuidad de las líneas de investigación. La incorporación de nuevos investigadores es lenta y no está asegurada la continuidad de algunos grupos.
- Ausencia de incentivos para la investigación en los servicios sanitarios públicos
- Colaboración mejorable con otros centros nacionales e internacionales
- Pocos proyectos financiados por agencias de prestigio reconocido

Amenazas

- Pérdida de financiación en convocatorias competitivas para algunas líneas por el aumento de la potencia de los Centros internacionales y nacionales concurrentes.
- Dificultades para atraer a nuevos investigadores al sistema público por no estar directamente vinculado con unidades de investigación específicas y/o con centros universitarios.
- Ausencia de programas de captación de nuevos investigadores.
- Falta de apoyo institucional
- Dificultades para el mantenimiento del personal contratado
- Atomización y/o dispersión de los investigadores con pérdida de la continuidad de las líneas de investigación.

Fortalezas

- Presencia de investigadores que acreditan una larga experiencia en investigación sobre trastornos mentales.

- Presencia de grupos multidisciplinares.
- Infraestructura necesaria no muy costosa.
- Buen soporte para la investigación. Adecuadas Fundaciones tanto públicas como privadas con soporte administrativo y de gestión de proyectos, asesoría metodológica y estadística.
- Convocatorias de becas de investigación a nivel de Navarra.
- Incentivaciones para la liberación de carga asistencial en los investigadores.

Oportunidades

- El propio desarrollo del nuevo IdiSNA en Navarra
- Plataformas de ayuda a la investigación cooperativa
- Creación de espacios de trabajo para investigadores
- Impulso y estímulo de la investigación desde las respectivas empresas pública y privada.
- Vinculación del sistema sanitario público a la vida universitaria

e. Metodología

Línea investigación en Psicosis

- Desarrollo de protocolos específicos para la búsqueda y remisión de convocatorias para su financiación.
- Entrenamiento a nuevos investigadores en los instrumentos de evaluación clínica, neurocognitiva y neuromotora.
- Colaboración multidisciplinar con investigadores en genética básica, neuroimagen. Ingeniería y procesamiento de datos en base a las hipótesis de trabajo.
- Creación de nuevas bases de datos polivalentes para su explotación estadística. Actualmente se dispone de numerosas bases de datos de pacientes constituidas y otras en constitución actualmente: Base con

Psicosis (n=660); Pacientes con primeros episodios no expuestos previamente a medicación antipsicótica (N=100); Pacientes con evaluación neurocognitiva amplia y entrevista clínica neurocognitiva (n=90); seguimiento de pacientes con Psicosis y hermano sano a 10 años (n=36 y 36); pacientes con un primer episodio psicótico, hermanos sanos y controles (n=50, 25 y 25); Pacientes con un primer episodio psicótico y controles sanos (n=540 y 440) y pacientes con un segundo episodio psicótico (En desarrollo, actualmente n=330).

Línea de investigación en Psicosis y depresión: Neuroimagen, genética y deterioro cognitivo

Se dispone de una muestra recogida de más de 200 pacientes adultos con Psicosis del espectro de la esquizofrenia (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo) estudiados psicopatológicamente. En todos ellos se han realizado genotipado para el estudio de SNP´s (Single Nucleotid Polimorphism). Ampliando esta muestra queremos seguir realizando los estudios de AOC, SNP´s y un batería de test neuropsicológicos que incluye tanto pruebas estandarizadas como de diseño experimental original.

Se está ampliando la muestra de pacientes con depresión involutiva incluidos en un proyecto financiado por el FIS. En este estudio se pretende detectar parámetros de neuroimagen estructural y funcional, así como marcadores genéticos que predigan el curso de la depresión con especial énfasis en el deterioro cognitivo.

Línea Psiquiatría del niño y del adolescente

Se dispone de una muestra recogida de al menos 400 pacientes con TDAH seguidos a lo largo de varios años, en los que se están revisando retrospectivamente sus características clínicas y fenomenológicas en el momento del diagnóstico, así como datos sobre tratamientos previos y retraso en el diagnóstico. Estos pacientes están siendo seguidos en el tiempo, y principalmente clasificados en respondedores, respondedores parciales y no respondedores, y realizando estudios genéticos de SNP´s (Single Nucleotid Polimorphism), y GWAS (Genome-Wide Association), VNTR (Variación en el número de copias) y Expresión Genómica. La hipótesis es que algunos genes podrían estar asociados a una peor respuesta a metilfenidato o a atomoxetina, o a una peor evolución según la comorbilidad.

En los estudios de Expresión Genómica buscamos genes que se expresen de forma diferente en pacientes con TDAH versus Bipolares, que pueden tener características clínicas difíciles de distinguir.

También se está estudiando una muestra de 70 pacientes con enfermedad Bipolar diagnosticada en la infancia o adolescencia y seguido durante una mediana de 4 años. El objetivo es estudiar la estabilidad diagnóstica de estos pacientes, ver factores asociados a una buena o males respuesta, y ver la evolución de los casos "dudosos", que tenían una diagnóstico de Trastorno Bipolar no especificado en la evaluación basal, y ver cuantos se convierten en Bipolar-1, Bipolar-2 o continúan como no especificado, y cuantos tienen remisión de síntomas en el tiempo.

f. Actuaciones a desarrollar

Proyectos de investigación en curso

1. Línea investigación en Psicosis

   - Determinantes clínicos y neurobiológicos de segundos episodios de esquizofrenia. Estudio longitudinal de primeros episodios psicóticos.
   - Estudio de las alteraciones motoras en pacientes con psicosis de inicio reciente, sus hermanos sanos y controles en Navarra: relación con las alteraciones cognitivas, de neuroimagen y del metabolismo del hierro.
   - Transmisión de fenotipos categoriales y dimensionales de los trastornos psicóticos y afectivos en familias nucleares con más de un miembro afecto
   - Estudio de aplicabilidad clínica de un modelo predictivo de recaídas en primeros episodios de esquizofrenia.
   - El funcionamiento cognitivo y psicosocial en las psicosis, evaluado mediante la entre vista clínica semi-estructurada (Cognitive assessment interview): Su valor predictivo y estudio de los perfiles genotípicos asociados al déficit cognitivo.

2. Línea de investigación en Psicosis y depresión: Neuroimagen, genética y deterioro cognitivo

    - Evaluación de la eficacia de tolcapona como potenciador cognitivo en la esquizofrenia, en función del genotipo para el polimorfismo rs4680
    - Función de circuitos cerebrales de la cognición temporal en la esquizofrenia y su relación con la atención y funciones ejecutivas. Estudio de Meta-análisis de neuroimagen funcional mediante estimación de la probabilidad de activación (ALE).
    - Estudio Observacional de Cohortes Prospectivo de pacientes con síntomas persistentes de Esquizofrenia para describir el curso y la carga de la enfermedad.
    - Reducción del Síndrome metabólico en Navarra-Spain (RESMENA-S) mediante una estrategia multidisciplinar e innovadora, basada en la crononutrición y la educación nutricional, junto con un control dietético y psicológico
    - A Doubled-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dossage Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Armodafinil Treatment (150 and 200 mg/day) as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depression Associated With Bipolar I Disorder.
    - Prevención de la depresión en personas de edad avanzada: factores de investigación clínica.
    - Prevención de la depresión en personas de edad avanzada: factores de investigación clínica.

3. Línea de investigación Psiquiatría del niño y del adolescente (Etiopatogenia, Evaluación y Respuesta terapeútica).

Actualmente tenemos un proyecto con la Fundación Caja Navarra (CAN), de estudio de marcadores clínicos y genéticos asociados a la respuesta al tratamiento en TDAH.

Potencialmente queremos buscar marcadores genéticos que se puedan utilizar en la clínica para predecir la respuesta al tratamiento, y evitar le metodología actual que es de prueba-error, ahorrando tiempo, dinero y repercusiones clínicas negativas a los pacientes y a sus padres.

4. Línea de investigación Daño cerebral (Evaluación e intervención rehabilitadora).

   - Actualmente estamos investigando sobre métodos fiables de evaluación de problemas mnésicos en daño cerebral.
   - Estamos colaborando con "Nesplora" en fase ya de desarrollo de un test en realidad virtual para la evaluación de funciones ejecutivas.
   - Estamos colaborando en el desarrollo de una prueba en realidad virtual para evaluación de problemas de memoria (DIMEMO).
   - Hemos comenzado a desarrollar un modelo teórico y de evaluación de la cognición social en daño cerebral.

Proyectos en fase de iniciación y diseño

Este tema se está trabajando actualmente en las reuniones del grupo de investigadores del área de Salud Mental del IdiSNA. Se pretende vincularse con las plataformas transversales del propio IdiSNA así como la búsqueda de proyectos cooperativos coyunturales con otros grupos para el establecimiento de nuevas líneas de investigación.

g. Relaciones de investigación básica-clínica-salud publica

Línea investigación en Psicosis

- Se trabaja de forma multidisciplinar con el equipo básico del Laboratorio de Genética del Departamento de Antropología de la Universidad de Barcelona (Dra Lourdes Fañanás).

- Varios miembros del equipo participan activamente en Grupos Técnicos de trabajo de la Dirección de Salud Mental y del CHN para el desarrollo de protocolos asistenciales y generación de indicadores de efectividad y calidad clínica para los trastornos mentales graves entre los que se incluyen las Psicosis.

h. Actuaciones a desarrollar

- Se están iniciando reuniones periódicas entre los diferentes investigadores de las líneas que están redundando en un mayor conocimiento de los desarrollos de cada una y que llevaran a posibles colaboraciones centradas en hipótesis concretas que resulten en publicaciones de impacto
- Se pretende organizar sesiones clínicas de investigadores del Área de Salud Mental en la que se presenten y discuten los trabajos de cada una de las líneas para aportar comentarios de mejora y sinergias de trabajo.
- También invitar a investigadores de otros grupos del IdiSNA y externos al instituto con la finalidad de establecer líneas nuevas de desarrollo en investigación de Salud Mental.

Cronograma de las actuaciones

Durante el primer y segundo año, los objetivos fundamentales son la consecución de rendimientos similares a los previos de cada línea con un incremento de los rendimientos de un 5% anual. Se potenciará la preparación de nuevos proyectos colaborativos para remitir a convocatorias regionales y nacionales para cada línea de investigación en función de la carga previamente adquirida por cada grupo.

Además, se establecerá una estrategia de potenciación de grupos dirigida a que el grupo actual emergente consiga pasar a consolidado y que del Grupo 1 de Psicosis pueda derivarse un nuevo grupo emergente. También se iniciará una fase de captación de posibles nuevos grupos asociados en áreas de alto impacto epidemiológico y clínico, como los suicidios.

Los tres años siguientes se centrarán en la explotación de resultados y en potenciar los posibles nuevos grupos asociados y/o emergentes de los profesionales de la Red de Salud Mental de Navarra, así como del Departamento de Psiquiatría de la

CUN para que puedan incorporarse al Área de Salud Mental con objetivo específico de que sean de componentes mixtos (públicos y privados).

i. Contribución del Área al SNS a través de mejoras en la práctica clínica

1. **Línea investigación en Psicosis**

   - Los IPs (Dres. Cuesta y Peralta) han participado en el desarrollo de la nueva clasificación americana de los trastornos mentales (DSM 5) como expertos en el área de Psicosis. (Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders, fifth Edition, American Psychiatric Association, 2013, p. 899).

   - El IP (Dr. MJ Cuesta) participa como evaluador habitual en agencias estatales de evaluación de proyectos de investigación (ANEP, ISCII).

   - Los IPs (Dres. Cuesta y Peralta) son revisores habituales en las revistas de mayor impacto del área de Psiquiatría.

   - El IP (Dr. V Peralta) lideró el desarrollo del Plan Estratégico de Salud Mental de Navarra (2012-2016) desde su cargo de Director de Salud Mental de Navarra.

2. **Línea de investigación en Psicosis y depresión: Neuroimagen, genética y deterioro cognitivo**

   - F. Ortuño es miembro del comité de expertos de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Ha participado en el proyecto en curso "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España" coordinado por el Ministerio de Sanidad y la Sociedad Española de Medicina Interna. (El objetivo fundamental del proyecto es disminuir la utilización de intervenciones médicas innecesarias).

   - F. Ortuño es evaluador habitual de las agencias Instituto de la Salud Carlos III, Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía, Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información del Gobierno de Canarias y del organismo aleman de intercambio académico: Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD).

- F. Ortuño es revisor de la revista Neuroimage la revista de mayor impacto de imagen cerebral, así como de las revistas del grupo editorial Elsevier de Psiquiatría (Biological Psychiatry, Psychiatry Research, Schizophrenia Research, Revista de Psiquiatría y Salud Mental), del grupo editorial Springer (European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience) y del grupo Frontiers (Frontiers in Psychiatry, section Neuropsychiatric Imaging and Stimulation, Child and Neurodevelopmental Psychiatry).

3. **Línea de investigación Psiquiatría del niño y del Adolescente (Etiopatogenia, Evaluación y Respuesta terapeútica)**

- El IP (César Soutullo) ha participado como experto en la elaboración de la Guía de Práctica Clínica del SNS del TDAH. Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud.

- 2008-2010 Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia para el conjunto del Sistema Nacional de Salud. Colaboración como experto en la Guía de Práctica Clínica para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en población infanto-juvenil. Coordinador: Dr. José Angel Alda (Barcelona).

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, Coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d´Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Cataluña; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/18

- También ha participado como experto evaluador externo en la Guía de Práctica Clínica del SNS de Depresión en niños y adolescentes

- Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud.

- 2008-2010 Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia para el conjunto del Sistema Nacional de Salud. Colaboración como Revisor externo en la Guía de Práctica Clínica de Depresión en Niños y Adolescentes. Coordinador: Dr. José Mazaira (Santiago). Grupo de Trabajo sobre la Depresión Mayor en el Niño y en el Adolescente. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en el Niño y en el Adolescente. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalia-t Nº 2008/00. http://www.guiasalud.es/egpc/depresion_infancia/completa/apartado00/autoria.html

- Es miembro de European ADHD Guidelines Group (EAGG) de la red Europea EUNETHYDIS (Red Europea de TDAH), desde Marzo 2013. http://www.eunethydiseagg.com

4. Línea de investigación Daño cerebral (Evaluación e intervención rehabilitadora)

- Javier Tirapu Ustárroz ha impartido más de 400 conferencias, ponencias y cursos de divulgación sobre temas de neurociencia.

- Cuenta con 8 libros relacionados con la neuropsicología.

- Asimismo, es miembro del comité científico y revisor de 10 revistas científicas y director del área de neuropsicología de revista de neurología.

- Es profesor en 12 master sobre neuropsicología y neurología conductual en España e Iberoamérica.

- Co-director del master sobre neuropsicología de la Universidad Pablo de Olavide y del Master sobre trastornos del Espectro Autista.

- Coautor del documento de consenso sobre adicciones y neurociencia de la Sociedad Española de Toxicomanías.

- Nombrado consultor experto para el plan de demencias de la Generalitat de Cataluña.

- Es premio nacional de Neurociencia Clínica otorgado por el Consorcio Nacional de Neuropsicología en 2012.
- Sus estudios se han centrado preferentemente en el estudio de la neuropsicología del cortex prefrontal y en aspectos como la inteligencia, la conciencia, las funciones ejecutivas, las emociones y el cerebro social.

j. Necesidades de formación

Las necesidades de formación son comunes a las 4 líneas de investigación y se planifican a varios niveles.

Primeramente una formación común a nivel de formación sanitaria especializada para los residentes.

En segundo nivel desde las Comisiones de Formación Continuada del Servicio Navarro de Salud, de la CUN y desde el Departamento de Salud.

Y en tercer lugar desde los propios equipos de investigación con procedimientos internos para la formación de nuevos miembros en relación a los proyectos de investigación específicos en los que se incorporen.

Se quiere promocionar la movilidad del personal investigador con la finalidad de aprendizaje de nuevas técnicas y protocolos de investigación en centros internacionales de regencia y para establecer redes de investigación con otros centros.

k. Evaluación Científica

La evaluación científica del Área de Salud Mental se basará en los indicadores de calidad científica de los grupos de investigación más comúnmente admitidos:

1. Número y calidad de las publicaciones científicas (factor de impacto de los artículos, publicación en revistas con revisión por pares, publicación de revisiones y/o capítulos de libros y libros).
2. Capacidad de financiación en la obtención de proyectos en convocatorias públicas y/o privadas.

3. Plan de incorporación de nuevos investigadores al grupo y su formación.

4. Colaboración en el desarrollo de las guías de práctica clínica, de cursos de formación en investigación, realización de tesis doctorales y proyectos de investigación de máster y de fin de grado.

Para el primer período de 5 años las previsiones del Área de Salud Mental son las siguientes: Publicación de 30 artículos científicos en revistas con revisión por pares con un factor impacto medio superior a 1. Y de éstos conseguir que al menos 20 estén dentro del primer cuartil de la especialidad. Asimismo, se plantea la obtención de al menos 2 proyectos de investigación del Plan Nacional y 2 del Plan regional del financiado por el Gobierno de Navarra. Se plantea la realización de 7 tesis doctorales.

f. Difusión de los resultados

Participación en foros internacionales y nacionales de discusión y presentación de resultados.

Participación en las plataformas del Instituto que habilite para la difusión de las investigaciones.

g Programas de colaboración

La trayectoria de algunas de las líneas de investigación del área de Salud Mental ha hecho que se hayan llevado a cabo estudios colaborativos con otros centros nacionales e internacionales. En concreto dos líneas de investigación han mantenido colaboración con el Instituto de Psiquiatría de Londres con resultados de publicaciones conjuntas. Otra línea de investigación sobre TDAH mantiene colaboraciones continuas en publicaciones con centros del Reino Unido y europeos. Se han realizado también estudios en colaboración con grupos de Sudamérica.

Actualmente se mantiene la colaboración en dos proyectos FIS consecutivos de coordinación sobre una red de Primeros y Segundos episodios psicóticos con una participación de más de 15 centros a nivel nacional (Proyecto PEPs) y se colaboró

activamente con una red RETICS específica de trastornos mentales hasta su disolución.

3.9. Área de Terapias Avanzadas e Innovación Diagnóstica

a. Antecedentes del área

El área de terapias avanzadas e innovación diagnóstica (ATAID) está compuesto por grupos que trabajan con el objetivo de conseguir que las tecnologías más avanzadas y las terapias más innovadoras se conviertan en una realidad en la práctica diaria de la medicina en nuestra Comunidad, aportando soluciones a pacientes con enfermedades que actualmente carecen de cura o su tratamiento no es el adecuado.

ATAID engloba grupos con características muy diferentes cuya labor dentro del Instituto es además de realizar su investigación en temas específicos utilizando las tecnologías más avanzada es colaborar con el resto de las áreas con el fin de introducir nuevas estrategias terapéuticas y métodos de diagnósticos en todos los campos.

La inmunoterapia se ha convertido en los últimos años en la gran esperanza en el tratamiento del cáncer. Los últimos resultados obtenidos en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer utilizando anticuerpos monoclonales capaces de desbloquear la respuesta inmune han colocado a la inmunoterapia en el primer lugar en cuanto a su potencial terapéutico para combatir el cáncer así como en otro tipo de enfermedades como las enfermedades infecciosas crónicas. Por otro lado el desarrollo de vacunas tanto profilácticas como terapéuticas sigue constituyendo una necesidad para el control de numerosas enfermedades infecciosas responsables de un gran porcentaje de los fallecimientos a nivel mundial y de manera particular en los Países en desarrollo. Contamos con la participación de grupos punteros en el campo de la inmunoterapia con numerosas colaboraciones nacionales e internacionales. Los grupos de inmunoterapia de CIMA y NAVARRABIOMED junto con los grupos de terapia génica, celular y nanoterapia han iniciado en los últimos años trabajos en colaboración para el desarrollo de estas terapias en nuestra comunidad.

Dentro de las terapias avanzadas nos encontramos los medicamentos provenientes de la terapia génica y la terapia celular, ambas terapias de desarrollo muy reciente pero con resultados muy prometedores, pueden en algunos ámbitos revolucionar la medicina del futuro. Algunas enfermedades hereditarias monogénicas como la hemofilia, inmunodeficiencias severas, o enfermedades metabólicas raras pueden tener solución en un futuro cercano gracias a la terapia génica. Por otro lado la terapia celular adoptiva ha obtenido en los últimos años éxitos espectaculares en el tratamiento de enfermedades tan dispares como la leucemia o la artrosis. El ATAID del IdiSNA cuenta con varios grupos implicados en el desarrollo y la aplicación de novedosas estrategias basadas en la terapia génica y celular para diferentes enfermedades actualmente sin cura, más concretamente el tratamiento de enfermedades osteoarticulares, regeneración ósea o disfunción eréctil. El trabajo de estos grupos se lleva a cabo en el marco de consorcios internacionales principalmente a nivel europeo. Más concretamente el primer ensayo clínico a nivel mundial de terapia Génica para una enfermedad metabólica hereditaria hepática se ha realizado en nuestra comunidad gracias a la creación de un equipo multidisciplinar en la que participan distintos centros y con financiación europea.

La utilización de nanopartículas para la vehiculización de fármacos es una de las estrategias más novedosas e interesantes para aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad de estos, además de permitir realizar terapias más dirigidas. Varios grupos del área de terapias avanzadas trabajan en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas y en su caracterización.

La medicina nuclear ofrece la posibilidad de la aplicación de la física de radiaciones a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. El grupo de medicina nuclear del ATAID, formado por investigadores de prestigio internacional tiene la capacidad de sintetizar y aplicar hasta 17 tipos de radiofármacos. Por otro lado cuenta con la tecnología diagnóstica más avanzada, como el PET-TAC, que permite detectar lesiones tumorales de reducido tamaño prácticamente imposibles de identificar.

El ATAID cuanta además con grupos punteros y de reconocido prestigio internacional en la aplicación de nuevas técnicas quirúrgicas y la utilización de los últimos avances tecnológicos para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

ATAID cuenta con grupos de cirugía especializados en diferentes campos. En concreto contamos con un grupo pionero en la utilización de implantes para la mejora de la audición, compuesto por miembros de los departamentos de Otorrinolaringología de la CUN y del CHN y que han realizado importantes contribuciones en telemedicina y robótica en cirugía del oído gracias al trabajo conjunto

El grupo de cirugía ortopédica y traumatología cuenta con una gran experiencia e importantes aportaciones al campo.

La cirugía continúa siendo hoy en día la primera línea de tratamiento y en algunos casos la única para el tratamiento de diferentes tipos de tumores. ATAID cuenta con grupos pioneros en la aplicación de nuevas técnicas quirúrgicas en el tratamiento de tumores del sistema digestivo, urinario o tumores ginecológicos.

En los últimos años se han constatado la importancia de la alimentación tanto en la prevención como en el tratamiento de diversas enfermedades. El desarrollo de alimentos funcionales que contienen compuestos bioactivos es un capo de muy reciente desarrollo pero con un gran potencial terapéutico y profiláctico. ATAID cuenta con un grupo con grandes contribuciones en este campo.

La identificación de nuevos biomarcadores es de gran utilidad en diagnóstico y estudio de la progresión de la enfermedad. Este campo ha sufrido un claro avance gracias al desarrollo tecnológico en el campo del "ómicas". La presencia de grupos expertos en proteómica y genómica en ATAID es esencial para el progreso de nuevos métodos de diagnóstico, contamos con dos grupos que trabajan en estrecha colaboración un grupo consolidados en CIMA de la UN y un grupo emergente en NAVARRABIOMED.

De incuestionable importancia para esta área de investigación es el grupo UN-CIMA LAB Diagnostics, cuyo objetivo es integrar y potenciar los diferentes tipos de diagnóstico genético e inmunofenotípico en neoplasias hematológicas, tumores sólidos y patología constitucional. El grupo cuenta con un gran número de especialistas no sólo en diagnóstico genético, sino también en la identificación de pacientes que se pueden beneficiar del efecto terapéutico de un determinado fármaco.

El AITD cuenta además con un potente grupo de investigación en Farmacometría y Farmacología de Sistemas integrado por expertos en farmacocinética, desarrollo

de nuevos medicamentos, y análisis de sistemas biológicos. El objetivo que se persigue es la elaboración de modelos matemáticos que permitan predecir la respuesta (tanto de eficacia como de seguridad) asociada al medicamento desde el inicio de su desarrollo a su uso en la práctica clínica.

Finalmente, uno de los pilares de esta área es la unidad Central de Ensayos Clínicos (UCEC) cuyo objetivo es integrar la investigación clínica en la actividad asistencial habitual. Su estructura y dotación tecnológica unida a un equipo de profesionales cualificados le permiten asumir la puesta en marcha de ensayos clínicos de alto nivel, lo cual facilita al paciente el acceso a nuevos fármacos y tratamientos. La Unidad está concebida como una estructura centralizada que da soporte de gestión a todos los grupos de médicos de investigación.

b. Hipótesis de trabajo

La hipótesis de trabajo que guía nuestra Área es que solo mediante un estrecha colaboración entre los grupos que forman parte del área y un dialogo constante con los grupos pertenecientes a otras áreas del IdiSNA lograremos avanzar en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y nuevos métodos de diagnóstico. El objetivo principal del área es lograr que la aplicación de los avances terapéuticos y en diagnóstico más relevantes se convierta en una realidad en nuestra Comunidad. Nuestra Área tiene además como objetivo participar activamente en el desarrollo de estas terapias desde la prueba de concepto en animales hasta ensayos fase I/II.

c. Objetivos

Los objetivos generales del área son los siguientes

a) Impulsar el desarrollo de los grupos emergentes del área para favorecer su consolidación.

b) Fomentar la incorporación de nuevos grupos emergentes formado por Investigadores clínicos jóvenes de excelencia.

c) Impulsar el desarrollo y la aplicación en la práctica clínica de nuevas terapias y nuevos métodos diagnósticos. En particular aquellas desarrolladas dentro del área

d) Posibilitar el acceso equitativo de la población a potenciales nuevos tratamientos.

e) Fomentar la participación de los clínicos en el desarrollo de las terapias al tiempo que la investigación más básica se hace eco de las necesidades clínicas

f) Realizar el desarrollo de las nuevas terapias en colaboración con empresas con el objetivo de incrementar el tejido empresarial asociado a la biomedicina de nuestra región, generando riqueza a partir del conocimiento.

g) Potenciar las sinergias entre las distintas áreas de forma particular con aquellas relacionados con las terapias avanzadas.

h) Promover el enfoque traslacional de la investigación, facilitando los instrumentos de apoyo comunes para la producción y aplicación de medicamentos de terapias avanzadas, de acuerdo a los requisitos de las agencias reguladoras.

i) Fomentar la incorporación de últimos avances tecnológicos en el campo del diagnóstico.

j) Impulsar la puesta en marcha de sistemas de producción de fármacos de terapias avanzadas en grado clínico.

d. Metodología de trabajo

El Programa de desarrollo de Terapias Avanzadas cuenta con 9 grupos consolidados, 6 grupos asociados y 2 grupos emergentes. El objetivo de estos grupos es el desarrollo de nuevas terapias y en su optimización haciendo uso de los más innovadores desarrollos tecnológicos y de los más recientes conocimientos de las bases moleculares de las enfermedades. Las líneas de investigación principales son inmunoterapia, terapia génica y celular, nanotecnología, farmacología y farmacodinámica, funcionalización de alimentos, innovación en técnicas quirúrgicas y Medicina Nuclear. La aplicación de las terapia avanzada cubre un gran número de patologías, ginecológicas, urológicas, óseas, auditivas, cáncer, enfermedades de origen genético, etc.

Programa de Innovación diagnóstica. El programa de innovación diagnóstica cuenta con 2 grupos consolidados, 2 grupos asociados y 1 grupo emergente. El objetivo de estos grupos es el desarrollo de nuevas métodos de diagnóstico

haciendo uso de los más innovadores desarrollos tecnológicos y de los más recientes conocimientos de las bases moleculares de las enfermedades. Las líneas de investigación principales son diagnóstico genético, aplicaciones proteómicas al diagnóstico y Medicina Nuclear.

Herramientas para lograr nuestros objetivos:

- Reuniones semestrales de los grupos pertenecientes a ATAID con el objetivo de fomentar la colaboración entre los distintos grupos.
- Organización de un Workshop anual donde se expondrán los últimos avances alcanzados por los distintos grupos.
- Fomentar la realización de ensayos clínicos con tecnología o productos desarrollados por los grupos del área.
- Impulsar el desarrollo y la aplicación en la práctica clínica de nuevas terapias y nuevos métodos diagnósticos. En particular aquellas desarrolladas dentro del área.
- Lograr la participación de los grupos en proyectos Internacionales.
- Aumentar la capacidad de atraer recursos de convocatorias públicas y privadas.
- Aumentar la calidad y el número de publicaciones.
- Propiciar la generación de compañías spin-off biotecnológicas

En la figura 1, se ha representado de manera esquemática la línea de trabajo que va a seguir el Área de Terapia avanzadas e innovación diagnóstica.

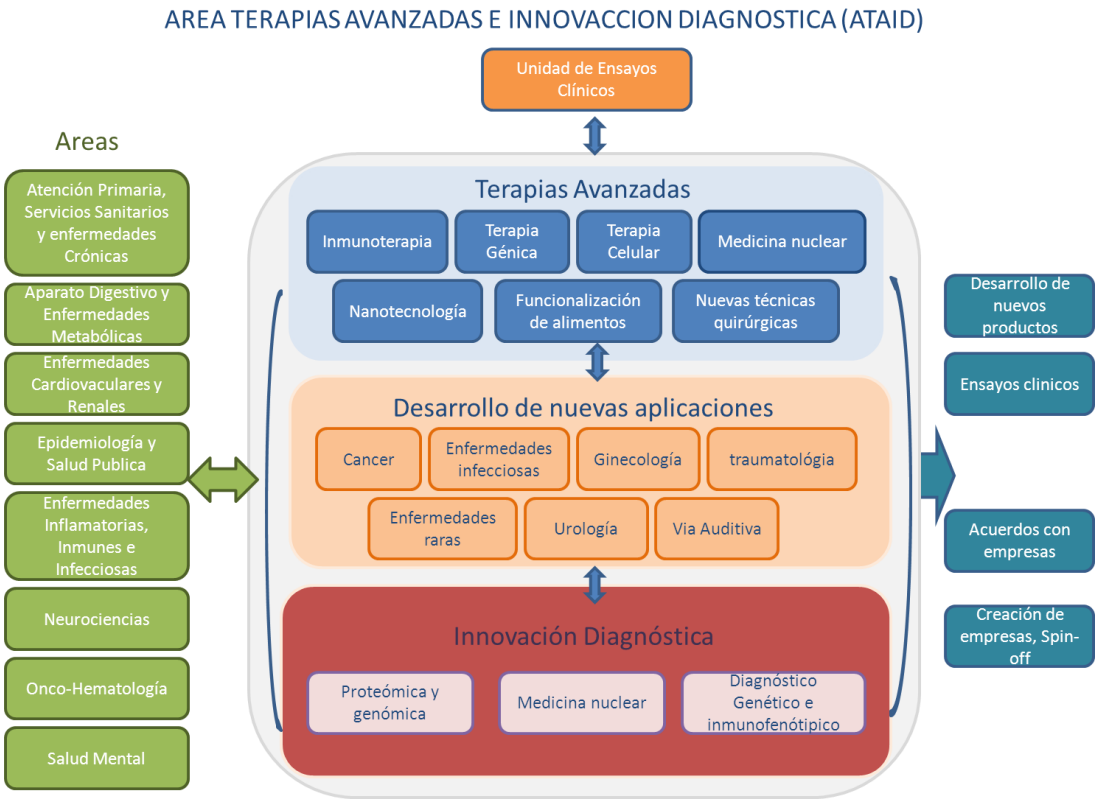


Figura 1. Representación esquemática de las interacciones entre los grupos que componen ATAID. Interacciones con otras áreas y objetivos a conseguir mediante el trabajo en colaboración de los grupos.

e. Actuaciones a desarrollar

En primer lugar ATAID tiene como misión principales consolidar las colaboraciones ya existentes entre los grupos del Área, grupos de inmunoterapia, grupos proteómica los grupos de investigación en la vía auditiva, implantes auditivos; de manera particular aquellas colaboraciones en las que estén implicadas grupos emergentes con el objetivo de lograr su consolidación. En segundo lugar trabajaremos en lograr nuevas colaboraciones entre los distintos grupos del área. Para ello todos los investigadores de los grupos del área se reunirán cada tres meses y mostraran brevemente sus líneas de trabajo. De estas reuniones saldrán grupos de trabajo más funcionales que se reunirán con mayor frecuencia para definir las líneas de colaboración de forma concreta.

Por otro lado, dadas las características del área con una clara disposición a la colaboración y al servicio, durante el primero año se consolidaran las colaboraciones ya existentes con otras áreas del Instituto como el Área de Aparato Digestivo y Enfermedades Metabólicas, Área de Enfermedades Cardiovasculares y Renales, Área de Enfermedades Inflamatorias, Área de Enfermedades Inmunes e Infecciosas, Área de Neurociencias y Área de Onco-Hematología. Además se iniciarán reuniones con nuevos grupos de estas áreas y con grupos de otras áreas para iniciar nuevas colaboraciones.

Estas colaboraciones tienen como objetivo dar lugar en los años siguientes a nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico. Por otro lado, la búsqueda de sinergias entre distintos grupos y áreas nos permitirá optimizar el uso de recursos y ser más competitivos a la hora de presentarse en convocatorias de financiación públicas Nacionales y Europeas.

f. Análisis DAFO

Debilidades

- Recursos económicos limitados debido principalmente a la situación económica general.
- Aislamiento, dificultad de acceso de la Comunidad Foral de Navarra en relación a otras regiones.
- En algunos casos concretos escasa infraestructura y tecnología puntera.
- Alto coste de nuevas tecnologías que han de ser incorporadas o actualizadas.
- No contamos con sistemas de producción a gran escala ni en condiciones de uso clínico para determinados agentes terapéuticos (vectores virales).
- Escasa interacción entre entidades público-privadas.
- Ausencia de una política regional de centros de referencia.
- Dificultad en la incorporación de los científicos extranjeros.

- Pérdida de científicos jóvenes que se trasladan a otras instituciones.

Amenazas

- Competencia con grupos de calidad a nivel nacional e internacional
- Estar fuera del marco de los Institutos de Investigación y de los Centros de Excelencia de Investigación.
- Falta de apoyo de las Instituciones Regionales.
- Cierto agotamiento del campo y necesidad de innovación continua
- Elevado coste de los proyectos sobre todo cuando se intentan llevar a la Clínica
- Dificultades de mantener personal estable

Fortalezas

- El área ATAID cuenta con investigadores de prestigio internacional líderes en sus áreas.
- Entorno Académico y Clínico adecuado
- Prestigio de los grupos de investigación.
- Acceso a profesionales de diversos ámbitos
- Animalario con capacidad de estabular animales de diferentes especies animales, en particular primates no humanos.
- Disponiblidad de Biobanco
- Excelente capacidad de obtención de fondos en convocatorias competitivas.
- Generación de tecnología y patentes.
- Participación en Comités Editoriales y de Evaluación de Proyectos Nacionales e Internacionales.

g. Relaciones de investigación básica/clínica/salud pública del área

El área de Terapias Avanzadas e Innovación diagnóstica está compuesto por grupos tanto puramente básicos, pertenecientes al CIMA, la UN y al NAVARRABIOMED de la Fundación Servet así como puramente clínicos, pertenecientes a la CUN y al CHN, cuyo objetivo es como ya hemos indicado previamente es el trabajo en colaboración para el desarrollo de nuevas terapias y métodos de diagnóstico.

En varios casos los grupos están además formados por una combinación de científicos básicos y clínicos. Aunque mayoritariamente los grupos clásicos colaboran con los grupos clínicos a la hora de realizar la traslación de los resultados experimentales a la clínica. Un elemento muy importante en esta ecuación lo constituye la Unidad fase I de ensayos clínicos.

h. Contribuciones del área al SNS a través de mejoras de la práctica clínica

El grupos de terapia avanzadas contamos con varios grupos que ya han llevado a cabo ensayos clínicos en Fase I con el objetivo de analizar el perfil de seguridad y la eficacia de terapias innovadoras desarrolladas interna o externamente. En ATAID encontramos grupos pioneros en la aplicación de protocolos de terapia génica o Terapia celular en el tratamiento de diferentes enfermedades.

Por otro lado los grupos clínicos participantes en ATAID han dado lugar a numerosas contribuciones para la mejora de la práctica clínica como se puede comprobar en el número de Guías de tratamiento, elaboración de documentos de consenso, libros blancos, task-force de asociaciones científicas internacionales, etc que enumeramos a continuación.

- Azanza JR. Guía práctica de Psicofármacos, opiodes y drogas de abuso. (1ª y 2ª ed). Ediciones Roche. Madrid, 1994 y 1995.
- Azanza JR. Guía práctica de fármacos antiinfecciosos. Roche (eds). Madrid 1998.
- Perea JR, García Quetglas E, Del Pozo León JL. Guía Práctica de Antifúngicos 2004. 1ª ed. Master Line y Prodigio, S.L. Madrid. 2004.

- Azanza JR, Sádaba B, G. Quetglas E, Mensa J. Guía práctica de interacciones de los antibióticos. 1ª ed. Icono Creación y Diseño. Madrid. 2005. – ISBN: 84-934367-3-9
- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 17º ed. .(y anteriores) Masson S.A. Barcelona. 2007. – ISBN: 978-84-458-1762-9
- García Quetglas E, Azanza Perea JR, Satisteban Eslava M. Guía práctica de fármacos y cáncer. 1ª ed. Icono Creación y Diseño, S.L. Madrid. 2007. – ISBN: 978-84-935761-0-3.
- Azanza JR, Sádaba B, García Quetglas E. Guía práctica de interacciones de los fármacos antipsicóticos.1ª ed. Icono Creación y Diseño, S.L. Madrid. 2007. – ISBN: 978-84-935761-2-7.
- Sádaba B, Azanza JR. Guía práctica de fármacos e inmunidad. 3ª ed. (y anteriores) Icono Creación y Diseño, S.L. Madrid. 2007. – ISBN: 978-84-935761-1-0.
- Aldaz MI, Azanza JR. Guía práctica de fármacos y dolor. 6ª ed. .(y anteriores) MK Media, S.L. Madrid. 2012. – Depósito Legal: M-28599-2012.
- Azanza JR. Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central. 14ª ed.(y anteriores) Gumbao Relaciones Gráficas. Sant Pere de Ribes (Barcelona). 2013.
- Guía farmacológica para la asistencia primaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1988.
- Guía para el manejo de las resistencias en la infección por el VIH y de la farmacocinética de los antirretrovirales. 2ª ed. Editorial Taisa, S.L. Barcelona 2002.
- Azanza Perea JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M, Ruiz Galiana J, Sanjurjo M, Trilla A. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenteral de uso hospitalario. Rev Esp Farmacoeconomía 1997; Marzo: 35-49.

- Azanza JR, Casado JL, Deza T, Gobernado M, Hevia C, Martinez M, Mendoza B, Montero J, Muñoz H, Perez D, Quintans A, Rubini S, Sanchez M. Consenso sobre el tratamiento empírico de las infecciones en el área de urgencias hospitalarias. Rev Soc Esp de Medicina de Urgencias y Emergencias; 1998: 10 (Supl. 1): 31-37.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sanchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F, Alós JI, Alonso D, Azanza JR, Bassat Q, Blanco JL, Carcelero E, Pinazo MJ, Pujal M, Soy D.
- Características de los antimicrobianos. En: "Guía de terapéutica antimicrobiana – 2012". Ediciones Escofet Zamora, S.L. Pág: 3-212ISBN: 978-84-88825-09-4
- Mensa J, Soriano A, Linares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, Alvarez-Rocha L, Maseda E, Moreno A, Pasquau J, Gómez J, Parra J, Candel J, Azanza JR, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1): 1-84.
- Propuesta de la Sociedad Española de Medicina Nuclear (SEMN) para la aprobación de indicaciones de radiofármacos PET por la vía del uso compasivo (2009)
- Guidelines on current good Radiopharmacy Practice (cGRPP) for the small-scale preparations of radiopharmaceuticals, European Association of Nuclear Medicine (EANM). (2010)Documento de consenso SEMNIM-AEMPS sobre condiciones de uso temporal autorizado para L-Metionina (metil[11C]). (2011)
- Documento de consenso SEMNIM-AEMPS sobre condiciones de uso temporal autorizado para Colina (N-metil[11C]). (2011)
- Recomendaciones para el uso de la PET-TC con 18FDG en la Planificación Radioterápica (Consenso de la SEMNIM, SEOR y SFM) (2012)Informe CEAF sobre Implantes Cocleares. Manrique M y cols.. FIAPAS. Vol 83. Separata / 2001
- Implantes Cocleares. Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Minusvalía. Comisión de Expertos. Coordinador del Trabajo: Manrique M. Acta Otorrinolaringológica Española. Vol 53 /Pp: 305-316/ 2002.

- Control de calidad de un programa de detección, diagnóstico e intervención precoz de la hipoacusia en recién nacidos. Documento oficial de la Comisión para la detección de la hipoacusia en recién nacidos (CODEPEH). Marco J, Almenar A, Alzina V, Bixquert V, Jaúdenes M.C, Ramos A. Con la colaboración de Doménech E, Manrique M, Morera C, Moro M, Patiño I.. Acta Otorrinolaringológica Española. Vol 55 (3)/ Pp: 103-106 /2004.

- Detección precoz de la hipoacusia infantil en recién nacidos de alto riesgo. Estudio multicéntrico. Manrique M. En Anales Españoles de Pediatría. Vol 40, suppl, 59 /1994.

- Implantes Cocleares: Actualización y Revisión de Estudios Coste-Utilidad. Manrique M. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Madrid, 2003.

- Guía para la valoración integral del niño con discapacidad auditiva. Comisión de Expertos del Comité Español de Audiofonología (CEAF). Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (Ed). DL: M-54088-2007.

- Ponencia de la Sociedad Española de Otorrinolaringología. Audiología. Editorial Cyan, Madris, 2014.

- Sordera Infantil. Del Diagnostico Precoz a la Inclusión Educativa. Guía práctica para el abordaje interdisciplinar. Cribado con otoemisiones. Madrid, confederación Española de Familias de Personas Sordas – FIAPAS.

- Comisión Asesora Técnica de apoyo al Programa de Detección Precoz de Hipoacusias en el Periodo Neonatal (Orden Foral 170/1998).

Por otro lado miembros del área ocupan puesto de gran responsabilidad donde deben tomar importantes decisiones en cuanto a la investigación básica y clínica de nuestro sistema científico y sanitario.

- Coordinación General de la Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos ISCII,

- Miembro del PI Committee del Human Proteome Project.

- Miembro del Executive Council de la European Proteomics Association.

- Miembro del Executive Council de la Human Proteome Organization.
- Grupo de Modelado y Simulación de la Agencia Europea de Medicamentos
- Consejo científico asesor del consorcio europeo "Kinetics for Drug Discovery" o "K4DD", financiado por la unión europea
- "Group leader" del consorcio europeo DDMoRe "Drug Disease Models Resource" con la finalidad de proporcionar a la comunidad científica una infra-estructura que facilite la incorporación del análisis cuantitativo (modelado y simulación) al desarrollo de medicamentos y uso en clínica.
- Member of the Board, Radiopharmacy Committee, EANM
- Member of Task Force on Legislation, EANM) Recomendaciones para el uso de la PET-TC con 18FDG en la Planificación Radioterápica (Consenso de la SEMNIM, SEOR y SFM)
- Miembro Comisión Nacional de Radiofarmacia
- Miembro Comisión Nacional de Medicina Nuclear
- Miembro Grupo de Trabajo de Neuroimagen, SEMNIM, y SEN.
- Member of the Neuroimaging Committee, EANM
- Miembro de la Junta Directiva de la SEMNIM.
- Miembro del Grupo de Trabajo de Endocrinología Nuclear, SEMNIM
- Miembro del European Alzheimer's Disease Consortium (EADC)

i. Necesidades de formación

Para la planificación estratégica del desarrollo del recurso humano debemos realizar en primer lugar un diagnóstico de necesidades de formación que tiene nuestro área y elaborar en base a ello un proyecto educativo para los miembros del área y otras área, particularmente los más noveles.

Atendiendo a la gran diversidad de técnicas y conocimientos con los que contamos del área solo se formaran de maneara exhaustiva aquellas personas que vayan a trabajar en campos o proyectos muy específicos, al resto de investigadores colaboradores se les ofrecerá unas nociones básicas para que puedan valorar la potencialidad de los distintos grupos y posibilidades de establecer colaboraciones.

Para ello organizaremos a lo largo del año workshops o cursos específicos que determinaremos de acuerdo a las necesidades que se harán evidentes tras un primer diagnóstico.

j. Evaluación científica

La evaluación científica se basará en los 4 parámetros normalmente utilizados para evaluar la calidad científica de los grupos de investigación:

5. Número y calidad de las publicaciones científicas (peer revieww, revisiones, libros).
6. Capacidad de financiación, obtención de proyectos en convocatorias públicas pero también capacidad de establecer contratos con empresas.
7. Formación, Tesis doctorales, formación de personal técnico
8. Capacidad de generar conocimiento potencialmente transferible, patentes acuerdos de explotación con compañías
9. Transferencia en las patentes y contratos con empresas que se efectúen, así como en las guías de práctica clínica que se elaboren y los de formación en las tesis doctorales, máster y fin de grado investigador que se dirijan.

Para el primer período de 5 años las previsiones del área son las siguientes: Publicación de 30 artículos en revistas con un factor impacto medio superior o igual a 5; consecución de al menos 2 proyectos del programa "Horizon 2020" de la Unión Europea y 8 proyectos del Plan Nacional; obtención de 2 patentes, 2 contratos con empresas y participación en 5 guía de práctica clínica; y dirección de 5 tesis, 5 trabajos de máster y 5 trabajos de fin de grado investigador.

k. Difusión de los resultados

La difusión de los resultados del área se efectuará a través de publicaciones científicas preferiblemente en revistas de alto impacto, y a través de presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales.

l. Programas de colaboraciones

El ATAID está formado por investigadores básicos y clínicos ubicados en los diferentes Centros que forman parte del IdiSNA. Desde el punto de vista estructural, el área está compuesta por 9 grupos consolidados, 2 grupos emergentes y 6 grupos asociados en los que se agrupan un total de 90 investigadores. La categorización de los grupos se ha efectuado según los criterios al uso del ISCIII para los Institutos de Investigación Sanitaria, y su adscripción temática se ha realizado a partir del análisis de su trayectoria investigadora y/o de sus recursos para la investigación en los temas propuestos. Conviene mencionar, que varios de los grupos son referentes nacionales e internacionales en sus respectivos ámbitos de investigación, y forman parte de organizaciones nacionales (redes temáticas del ISCIII) e internacionales (consorcios europeos del 7º Programa Marco de la UE) de investigación con reconocimiento oficial.

Con respecto a la actividad investigadora, debe destacarse el liderazgo dentro de nuestro país en áreas como la Terapia génica y celular, la Nanotecnología o la Medicina Nuclear. Los primeros ensayos clínicos de Terapia génica en vuestro país se realizaron en la Comunidad Foral de Navarra. Hay que añadir también que el primer ensayo clínico en terapia génica europeo para una enfermedad metabólica rara se está realizando en nuestra comunidad.

El alto grado de actividad traslacional de esta área se manifiesta, en la presencia de investigadores expertos en la evaluación de Ensayos Clínicos a solicitud de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, La Unidad de Investigación Clínica/Servicio de Farmacología Clínica dispone de una estructura física específica dedicada a la realización de ensayos clínicos en fase I y estudios de bioequivalencia. Investigadores del área de oncología participan en la RTICC como coordinadores de diferentes plataformas horizontales o verticales, y además actúan de coordinadores de diversas plataformas clínicas nacionales encargadas de la homogenización de tratamientos antineoplásicos. Entre otras

actividades, investigadores del área participan en consorcios nacionales e internacionales dedicados a la monitorización de Enfermedad Mínima Residual y el diagnóstico genético en grupos cooperativos nacionales, preservación de muestras, o desarrollo de ensayos clínicos. Respecto a este último aspecto, es notable el dinamismo de los servicios de Oncología y Hematología que incluye la realización de ensayos clínicos basados en datos generados en los laboratorios de investigación. Investigadores del área actúan también como centro de referencia para varias multinacionales en el desarrollo preclínico y clínico de sus moléculas de ese modo, gracias a la actividad conjunta entre grupos de la CUN y del CIMA se han llevado a la clínica fármacos o combinaciones de los mismos, y algunos de estos estudios han motivado el registro de esas combinaciones por la FDA y EMEA.

En su conjunto, el potencial investigador del ATAID se fundamenta en los siguientes aspectos:

- Colaboración estrecha entre los investigadores básicos, pre-clínicos y clínicos que trabajan en el CHN, la CUN y en los diferentes laboratorios del CIB, CIMA y de la UN, y que conforman una importante masa crítica con unos objetivos científicos comunes.
- Disponibilidad de numerosos modelos animales donde realizar estudios de eficacia terapéutica y determinación de la toxicidad de un determinado agente terapéutico.
- Acceso a tecnología sofisticada disponible en servicios centrales y aplicable a los diferentes proyectos, tales como sistemas de análisis de imagen no invasivos aplicados a modelos animales (PET, TAC, ecografía); unidad de análisis morfológico e inmunohistoquímico; unidades de genómica, proteómica y bio-informática; unidad de secuenciación; unidad de citometría de flujo y sorting celular; laboratorio de vectores virales.
- Escáner de haz cónico
- Desarrollo de ensayos clínicos promovidos por investigadores propios del IdiSNA
- Estudios de identificación de biomarcadores con claro valor diagnóstico.
- Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I

Colaboraciones con Centros Nacionales.

Hospital Universitario La Fe, Universidad de Málaga, Hospital Virgen de la Nieves de Granada, Hospital Universitario de la Laguna, Hospital, Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Ramón y Cajal de Madrid, Hospital Central de Asturias, Hospital Do Meixoeiro de Vigo, Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Hospital Cruces de Baracaldo, Hospital Virgen de la Macarena de Sevilla, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Fundación Jiménez Diaz de Madrid, Hospital Reina Sofía de Córdoba; Hospital de Basurto de Bilbao, Hospital General de Alicante, Hospital Infanta Cristina de Badajoz, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, Hospital de León, Hospital Clinic de Barcelona..

Colaboraciones con centros extranjeros.

Vanderbilt University, Nashville, USA; University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA; Queensland University of Technology, Brisbane, Australia; Wurzburg University, Wurzburg, Germany; University of Heidelberg and DKFZ, Heidelberg, Germany,;Ospedalle San Rafaelle, Milan, Italy, Imperial College of London, London, UK; University of Glasgow, Glasgow, UK; Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; Brussels University, Brussels, Belgium, Institut Pasteur, Paris, Hopital Purpan, Batiment Dieulafoy, Toulouse, France; Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen und Ohrenkrankheiten, Inselspital, Bern, Switzerland; AZ St. Augustinus, Oosterveldlaan 24, Antwerp, Belgium; Universitaetsklinik für Hals-Nasen und Ohrenheilkunde und Poliklinik, Killianstrasse 6, Freiburg, Germany; Hopital Beaujon, Clichy, France; Hopital Gui de Chauliac, Montpellier, France; University of Parma, Italy; Thessaliniki University Hospital, Dept of ENT, Thessaloniki, Greece; Hôpital Avicenne, Paris; Hôpital Trousseau, Paris, France; Hopital Gui de Chauliac, Montpellier, France; Hôpital Bretonneau, Tours, France; Brescia Spedali Civili, Brescia, Italia; The Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Kajetany /Warsaw, Poland.

Los grupos de investigación del ATAID participan en proyectos multinacionales e internacionales de investigación y que incluyen además de los descritos anteriormente:

- Programa CONSOLIDER
- Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformaticos del ISCIII
- Programa de trabajo ProteoRed. Plataforma de servicios en proteómica.
- Participación activa en el Proyecto PROTEOMA HUMANO.
- Varios Proyectos Europeos.Red Temática de Sistemas de Liberación de Moléculas Activas (http://www.redslma.com/promotores.html).
- Comité de Gestión en representación de España de la Acción COST TD 1004 "Theragnostics Imaging And Therapy: An Action To Develop Novel Nanosized Systems For Imaging-Guided Drug Delivery".
- International collaborative groups:
- Preservation of residual hearing and benefits of electro-acoustic stimulation with the Nucleus Hybrid-L Cochlear Implant System
- Spread of Excitation (SOE). Relation with Etiology of Deafness & Residual Hearing
- Evaluation of enhanced NRT Features of Research Platform 8 and System 4 usabilitiy and fuctionality.
- Qualification of Educational Staff Working with Hearing Impaired Children (QESWHIC). Nº 106055-CP-1-2002-1-DE-COMENIUS-C21
- Bilateral Paediatric Forum Consensus Statement
- Auditory Brainstem Implantation in Children and non-NF2 patients: a consensus statement

3.10. Área de Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias

a. Antecedentes del Área

Actualmente la Bioingeniería y la Biotecnología Sanitaria se usan en la prevención, diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades conocidas o nuevas. Entre sus objetivos se encuentran el desarrollo de nuevas terapias y la investigación y

desarrollo de productos y servicios que sirvan para mejorar la calidad de vida de los sujetos.

La biotecnología sanitaria es capaz de proporcionar a los pacientes una gran variedad de soluciones nuevas, tales como: soluciones terapéuticas y clínicas únicas, centralizadas y personalizadas para enfermedades y dolencias específicas, mejores propuestas terapéuticas y una mayor eficacia clínica.

Las nuevas técnicas de fabricación, escáneres y análisis de imágenes, computación, biomateriales y sensores hacen necesaria la creación de equipos interdisciplinares en la investigación en salud para ofrecer soluciones tecnológicas avanzadas. Así, el área de Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias está formada por investigadores de diferentes campos de la ingeniería o ciencias básicas con experiencia suficiente para aplicar avances en ingeniería electrónica, telecomunicación o mecánica en el diseño de nuevas tecnologías, con mejores sistemas de control y adaptación, que permitan a los pacientes gozar de una mejor calidad de vida e integración en la sociedad.

El incremento en la esperanza de vida y la mayor tasa de recuperación tras accidentes, derivado de los avances médicos, están originando un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas que requieren de atenciones especializadas debido a deterioros neurológicos y de movilidad. Por ello, es necesaria una redefinición de los sistemas tradicionales de rehabilitación y prestación de servicios de atención a las personas cuando la discapacidad asoma en su recorrido vital.

La investigación de esta área se centra en cuatro líneas principales desarrolladas cuatro grupos:

1. Medicina Personalizada
2. Bioingeniería
3. Imagen Médica
4. Técnicas y tecnologías para la mejora de la calidad de vida y servicios asistenciales

El equipo investigador del Área es multidisciplinar e incluye personal docente e investigador de la UPNA, UN, NavarraBiomed y clínicos que desarrollan su actividad asistencial en el CHN y la CUN.

b. *Objetivos*

Objetivos generales

El objetivo principal del área de Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias es promover la creación de una estructura que permita el desarrollo de las líneas de investigación existentes, su integración funcional transversal en lo que concierne a metodologías y aplicabilidad en el Sistema Sanitario de Navarra. Por otro lado, se impulsará el desarrollo de nuevas líneas de investigación que permitan incrementar la colaboración entre investigadores de la UPNA y el personal investigador clínico.

a) Impulsar la creación de líneas de investigación de excelencia.
b) Incremento del liderazgo y la participación en proyectos financiados sobre las líneas del Área.
c) Potenciar y consolidar las líneas de investigación de los grupos emergentes del Área.
d) Incremento del personal Pre-doctoral y Post-doctoral asociados a las líneas de investigación.
e) Incremento en la realización de tesis doctorales, así como facilitación de estancias formativas de los becarios en centros de relevancia internacional.
f) Fomentar la colaboración con el CHN y la CUN en todos los niveles relacionados con la investigación.
g) Incremento de la productividad científica mediante la potenciación a los grupos emergentes y asociados y el apoyo a los grupos consolidados.
h) Potenciar el trabajo en red a nivel internacional y nacional, estableciendo relaciones de investigación estables centradas en las líneas de investigación del Área.

Objetivos específicos

Uno de los objetivos estratégicos específicos es el desarrollo de una investigación de excelencia, potenciando la colaboración con otras Áreas y grupos del IdiSNA.

Se favorecerá de manera especial la integración de personal investigador con actividad asistencial dentro de las líneas de investigación del Área.

Además, cada grupo de investigación que compone el área tendrá sus propios objetivos específicos:

Grupo de Medicina Personalizada

El objetivo principal de esta línea de investigación es mantener e incrementar la elevada productividad científica alcanzada en los últimos 10 años como grupo de investigación dentro de la UPNA. En particular, se trata de centrar la investigación en las siguientes sub-líneas fundamentales, con aplicación directa en problemas de Oncología, Neurología y Ómica.

1. Fusión y agregación de información. Se pretenden desarrollar herramientas apropiadas para la fusión de información dentro de estudios específicos de medicina personalizada, teniendo en cuenta en particular la incertidumbre inherente a los datos en muchos de estos casos.

2. Clasificación. El objetivo que se plantea es desarrollar algoritmos de clasificación adaptados a los datos específicos de cada problema mediante el uso de funciones de agregación o funciones que consideren características relevantes de los datos, como sus direcciones de variación, teniendo en cuenta la incertidumbre o falta de información que pueda estar presente.

3. Minería de datos y Big data. Esta sub-línea pretende desarrollar algoritmos capaces de extraer conocimientos a partir de los datos obtenidos por los investigadores clínicos, de forma que además este conocimiento pueda servir para llevar a cabo predicciones dentro de procesos de, por ejemplo, categorización de pacientes o identificación de características de procesos patológicos, que son inherentes a la medicina personalizada.

4. Aprendizaje y Aprendizaje profundo. En este caso el objetivo es desarrollar sistemas automáticos que, a partir de los algoritmos y técnicas

desarrollados en las líneas anteriores, puedan automatizar los procesos de obtención de soluciones en problemas de oncología, neurología u ómica.

Grupo de Bioingeniería

El objetivo de esta línea se centra no sólo en mantener el nivel de excelencia a nivel del campo de la Ingeniería Biomédica, sino también en potenciar la transferencia de conocimiento y tecnología a la clínica. Así aparecen las siguientes sub-líneas:

1. Investigación en electromiografía y fisiología muscular. Se pretende desarrollar técnicas para el análisis, modelado, simulación y clasificación automática de señales de electromiografía (EMG) intramuscular y de superficie, así como procedimientos para medir y mejorar la calidad de estas señales y cancelar la línea de base. La experiencia de investigadores de esta área servirá para diseñar instrumentación para la extracción de señales EMG de forma invasiva y no invasiva. Además, se continuarán realizando estudios fisiológicos del sistema neuromuscular a partir de señales de EMG de distintos tipos.

2. Desarrollo de biosensores. En los últimos años, varios investigadores del área han trabajado en el desarrollo de instrumentos analíticos que transforman procesos biológicos en señales eléctricas u ópticas y permiten su cuantificación. La especificidad, alta sensibilidad, capacidad de respuesta que implica un tiempo corto de análisis, capacidad de inclusión en sistemas integrados, facilidad de automatización, versatilidad y bajo coste de los dispositivos diseñados hacen pensar que está será una sub-línea con un gran potencial de desarrollo. Así, se incidirá en la investigación y desarrollo de nuevos biosensores. En particular, en sensores para la detección de biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas y la medición de biomarcadores en aliento humano.

3. Uso de nano-partículas y nano-estructuras de sistemas biológicos como biomarcadores. Se pretende usar compuestos de plantas sobre nanopartículas y superficies nanoestructuradas para diversas aplicaciones

biomédicas incluyendo detección precoz de biomarcadores de estrés oxidativo.

Grupo de Imagen Médica

El grupo de imagen médica nace con un doble carácter, el primero más básico en el cual se pretenden explorar nuevas modalidades de imagen y su aplicación a la medicina, y otro más aplicado. La heterogeneidad en los perfiles de los miembros del grupo permite establecer estrategias mixtas para el desarrollo de una investigación de excelencia. Las líneas de investigación del grupo se centran en:

1. Desde punto de vista más aplicado el grupo trabaja sobre modalidades de imagen ya consolidadas y se presenta como una línea transversal a diversas áreas del IdiSNA en la que se desarrollan técnicas novedosas de imagen y herramientas de análisis manteniendo el foco en su traslación a la aplicación clínica. Los trabajos desarrollados en los últimos años son de calidad investigadora contrastada: demuestran la capacidad del grupo para optimizar y poner en marcha protocolos de adquisición, así como para dar solución a problemas reales mediante algoritmos de imagen que van desde técnicas para detección de tejido cicatrizado en resonancia del corazón, hasta la cuantificación y clasificación de grasa, la detección de tumores hasta trabajos de imagen funcional o de perfusión entre otros. El grupo seguirá trabajando en estas tareas específicas con la vocación de ampliar el área de trabajo en busca de nuevas sinergias dentro del instituto.

2. Otro de los objetivos estratégicos es la investigación en tecnologías emergentes como son la imagen de teraherzios o imagen hiperespectral para la determinación cuantitativa y cualitativa de material biológico. Se trata de una línea de investigación más básica en la que se han desarrollado trabajos de calidad incluyendo áreas afines y que pretender consolidarse en el ámbito de la aplicación médica.

Grupo de Técnicas y Tecnologías para la mejora de la calidad de vida y servicios asistenciales.

Este grupo tiene un carácter multidisciplinar y los investigadores de la UPNA cuentan con una dilatada experiencia en aplicar soluciones tecnológicas a problemas planteados por personal clínico de los Servicios de Salud de Navarra. Con la creación de este grupo se pretende fomentar esta colaboración, integrando tanto a nuevos clínicos como a personal investigador de la UPNA, creando líneas de investigación excelentes cuyos resultados tengan una aplicación directa en la práctica clínica.

Uno de los principales objetivos estratégicos es desarrollar soluciones tecnológicas que sirvan tanto de ayuda al diagnóstico como para mejorar protocolos de rehabilitación, seguimiento y monitorización de actividades de la vida diaria en personas mayores o con discapacidad. Por otro lado, se pretende mejorar también la gestión de los servicios asistenciales mediante modelos de simulación. Estudiar el impacto de uso de nuevas tecnologías y protocolos de gestión también está contemplado entre los objetivos del grupo.

Como líneas estratégicas específicas del grupo aparecen:

1. Desarrollo de métodos multimodales para entender y recuperar movimiento. En particular, se pretende estudiar y caracterizar la coherencia cortico-muscular (CMC) ya que esta medida es, por el momento, la única que permite evaluar la comunicación del sistema nervioso periférico con el central. Las oscilaciones medidas en el electroencefalograma relacionadas con esta coherencia no son las más prominentes de la señal cerebral, que ya de por sí tiene una baja relación señal-ruido. Por eso, es necesario encontrar métodos de optimización y validación de esta medida.

2. Fusión y tratamiento de datos proporcionados por diferentes tipos de sensores para estudiar patrones de movimiento alterados relacionados con enfermedades neurodegenerativas o asociadas al envejecimiento. Parte del grupo de los investigadores de esta área tienen experiencia en el estudio de señales biomecánicas relacionadas con la fragilidad y predicción del riesgo de caída, hospitalización, muerte y grado de fragilidad. Se pretende utilizar métodos de selección de características, y de predicción y clasificación de patrones, para determinar riesgo de personas mayores de caída, hospitalización y muerte. Conocidos esos

parámetros el personal sanitario podrá establecer protocolos clínicos para minimizar ese riesgo.

3. Desarrollo y aplicación de métodos de la investigación y gestión de operaciones a problemas de organización y planificación de servicios de salud. Los servicios de salud son sistemas complejos inmersos habitualmente en un entorno altamente estocástico y en el que interactúan un número elevado de agentes (pacientes, profesionales de la salud, equipamiento especializado, instalaciones, etc.). La simulación es una de las herramientas cuantitativas más potentes para el análisis de sistemas complejos, habitualmente en combinación con otras técnicas estadísticas y de optimización. Por ello, también es una de las técnicas más utilizadas para la resolución de problemas de planificación y gestión de recursos sanitarios.

4. Desarrollo de sistemas de localización y seguimiento de pacientes, personal sanitario y equipamiento móvil en entornos hospitalarios y asistenciales. Con esta sub-línea de trabajo se pretende mejorar la eficiencia del sistema y favorecer la movilidad en grandes entornos de, por ejemplo, personas mayores.

5. Diseño de nuevos sistemas que permitan la telemonitorización de pacientes crónicos. Se pretende mejorar la calidad de vida de enfermos crónicos integrando nuevos dispositivos inalámbricos de medida, de parámetros biomédicos y fisiológicos, en sistemas de monitorización y teleasistencia. Además, se intenta que los datos proporcionados por los sistemas o dispositivos de diagnóstico diseñados puedan aparecer en sistema de historia clínica electrónica.

6. Cuantificación del impacto, tanto económico como en la gestión de los recursos del Sistema Navarro de Salud, que supone adoptar soluciones de tecnológicas, telemonitorización, uso de nuevos dispositivos o cambio en los protocolos de actuación clínica.

c. *Hipótesis de trabajo*

La hipótesis de trabajo que guiará las actividades del Área de Bioingeniería y Biotecnologías Sanitarias es que es posible resolver problemas de salud, ya sea mejorando la precisión del diagnóstico, profundizando en el conocimiento de las enfermedades usando datos ya existentes y personalizando las terapias prescritas, proporcionando la capacidad de pronosticar la evolución de una enfermedad con su tratamiento, o corrigiendo la causa original de algunas patologías.

Se pretende desarrollar nuevos biosensores o sensores para la detección de biomarcadores de diferentes patologías crónicas o enfermedades neurodegenerativas. Esto también permitirá caracterizar y validar biomarcadores que permitan un diagnostico precoz y seguimiento de los pacientes.

Se explorarán nuevas modalidades de imagen y su aplicación a la medicina. Por otro lado, se pretende desarrollar nuevos algoritmos de detección de bordes, segmentación y análisis de texturas y características en imágenes de diferente tipo y que permitan una identificación automática de zonas consideradas relevantes por los clínicos.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre los años 2000 y 2050 se duplicará el número de personas de más de 60 años. El envejecimiento ya es uno de los retos más importantes para nuestra sociedad: el año 2050, 1 de cada 5 personas tendrá más de 60 años. Así se pretende ofrecer soluciones para la salud y el bienestar de estas personas en áreas como aplicaciones móviles, robots asistenciales, nuevas herramientas de diagnóstico. En particular, se considera la identificación de acumulaciones de marcadores biológicos en imágenes del cerebro que resultan de utilidad en el estudio de enfermedades neurodegenerativas. Además, el uso de diferentes tipos de sensores para determinar la capacidad funcional de personas mayores, estudiando la relación entre patrones de movimiento alterados y fases tempranas de enfermedades neurodegenerativas.

Se desarrollarán modelos de simulación de sistemas complejos que evolucionan en el tiempo (dinámicos) y presentan la característica de incertidumbre (estocásticos) para optimizar la dimensión de los recursos en los Servicios Sanitarios o analizar la

gestión de los mismos. Se propondrán nuevas estrategias para el despliegue de nuevos servicios de Salud basados en TIC. Además, se estudiará la repercusión económica que supone, por ejemplo, adoptar una solución tecnológica u otra con el objetivo de disminuir el gasto sanitario sin que eso repercuta en la calidad asistencial.

d. *Metodología*

Dado que uno de los objetivos del Área es desarrollar investigación y conocimiento transferible a la práctica clínica, la metodología a aplicar puede resumirse en:

a) Identificación y estudio de requerimientos de los sistemas, tecnologías o algoritmos a desarrollar.
b) Desarrollo de prototipos según las necesidades del usuario final o de los objetivos planteados.
c) Validación de los prototipos, algoritmos y procesos desarrollados.
d) Tests clínicos de validación y protocolos de implementación clínica.
e) Optimización de los prototipos desarrollados.
f) Test de usabilidad.
g) Estudio del impacto económico y de gestión que puede tener, en la práctica clínica, adoptar las soluciones desarrolladas.

e. *Análisis DAFO*

Debilidades

- Falta de protocolos e infraestructura para compartir datos en red entre investigadores.
- Ausencia de plataformas de comunicación entre investigadores del Sistema Sanitario y la UPNA.
- Bajos incentivos profesionales/académicos en la parte médica del Área.
- Número limitado de investigadores en la parte médica de los equipos.
- Falta de estabilización del personal investigador.

- Escaso apoyo administrativo y técnico para la investigación lo que genera una sobrecarga de trabajo burocrático.

Amenazas

- Pérdida de financiación en convocatorias competitivas por el aumento de la potencia y número de grupos internacionales y nacionales concurrentes
- Atomización de los investigadores con pérdida de la continuidad de las líneas de investigación
- Dificultad para encontrar colaboradores en disciplinas médicas interesados en la investigación
- Limitaciones para incrementar y renovar la plantilla de investigadores.
- Procesos de certificación de dispositivos médicos sanitarios demasiado largos y costosos.

Fortalezas

- Presencia de investigadores con un curriculum relevante y elevada productividad científica.
- Carácter multidisciplinar de los miembros del Área.
- Experiencia en liderar proyectos nacionales y europeos.
- Experiencia en transferencia del conocimiento y creación de empresas de base tecnológicas. Orientación a desarrollos comerciales.
- Disponer de laboratorios bien equipados para desarrollar nuevas tecnologías.
- Relación consolidada con otros grupos de investigación del área en varias Universidades españolas y extranjeras
- Implicación de los profesores en el Máster de Ingeniería Biomédica de la UPNA o en la dirección de trabajos directamente relacionados con la Bioingeniería y la Biotecnología.

Oportunidades

- Establecer relaciones permanentes con grupos clínicos del IdiSNA.
- Posibilidad de identificar necesidades el Sistema Sanitario de Navarra para desarrollar nuevos protocolos o tecnologías.
- Posibilidad de concurrir a proyectos europeos y nacionales.

- Consorcios promovidos por el Campus Iberus.
- El tamaño y estructura del Servicio Navarro de Salud, que lo convierten en ideal para hacer pruebas pilotos en el uso de nuevas tecnologías o protocolos clínicos.
- Implantación de los Grado de Ingeniería Biomédica, Biotecnología, Ciencia de datos prevista para el próximo curso académico (2018-19).

f. Actuaciones a desarrollar

Durante los dos primeros años la actividad principal será consolidar los grupos de trabajo del Área y reforzar la incorporación de personal clínico a las mismas. Se diseñarán estrategias para iniciar proyectos colaborativos entre cada una de las líneas del área. La actividad del Área también estará centrada en continuar o finalizar los proyectos en curso.

Una vez establecidas las bases y diseñada una estrategia conjunta, durante los tres años siguientes se elaborarán nuevas propuestas conjuntas para concurrir tanto a convocatorias internacionales como H2020 o Sudoe como a convocatorias que favorecen la colaboración entre empresas y entidades de investigación con los proyectos Retos-Colaboración.

A continuación, se detallan algunos proyectos ya iniciados:

- SENSMOV: Sistemas tic de evaluación de la movilidad y rehabilitación para personas con discapacidad neurológica. Fecha de inicio: 01-sep-2017
- Investigación industrial para el estudio y evaluación de un nuevo dispositivo biosensor capaz de identificar miRNAs asociados a artritis reumatoide. (miRNA-VALOR). Fecha de inicio: 01-jul-2017.
- NANOSEN Sensores de fibra óptica ultrasensibles utilizando nanorecubrimientos sensibles. Fecha de inicio: 17-feb-2017.
- BIOPTSENS: Sistema portátil para la detección rápida de biomarcadores asociados a la enfermedad de Alzheimer. (PC023-024 BIPOTSENS). Fecha de inicio: 01-ene-2017.

- Sensores fotónicos integrados en plataforma microfluidica para la medida de contaminantes prioritarios en agua. (TEC2016-79367-C2-2-R). Fecha de inicio: 30-dic-2016.
- Sensores de alto rendimiento para la medición de muestras biomédicas y medioambientales. (2016/PI012 EXCELSEN). Fecha de inicio: 14-oct-2016
- AsthmaTIC: investigación y diseño de un equipo portátil de medición de biomarcadores en aliento humano. (0011-1365-2016-000078). Fecha de inicio: 01-jul-2016
- Fabricación de biosensores ópticos para la detección de micro-ARN asociados a la enfermedad de Huntington. (64/2015). Fecha de inicio: 06-dic-2015.
- Estimación de la estructura de la unidad motora a partir de registros de electromiografia de barrido (scanning-EMG) y electromiografia de superficie de alta densidad (HD-sEMG).
- Lógica difusa y soft computing. Fecha de inicio: 01-jul-2017.
- Fusión de información basada en el solapamiento entre datos y monotonías generalizadas para el diseño y la mejora de algoritmos en problemas de soft computing. Fecha de inicio: 30-dic-2016.
- Desarrollo de historias clínicas en máquinas eólicas: Monitorización, análisis, diagnóstico y tratamiento. Fecha de inicio: 01-jul-2016.
- Representación cartográfica de enfermedades y su aplicación al estudio de patrones espacio-temporales de incidencia y mortalidad por cáncer. Fecha de inicio: 01-ene-2015.
- Desigualdades sociales en salud: estudio de la evolución temporal del patrón geográfico de mortalidad e incidencia en áreas pequeñas. Fecha de inicio: 15-oct-2014.
- H2020-SCC-2016/17-774094. "STARDUST" Holistic and Integrated Urban Modelfor Smart Cities. Fecha de inicio: 01-oct-2017.
- Antenas basadas en metamateriales para comunicaciones más allá de 5G. Fecha de inicio: 01-mar-2017.
- Implementación de Entornos Contextuales Interactivos para el Transporte Ferroviario de pasajeros apoyados en la Internet de las cosas y técnicas de Sof Computing. Fecha de inicio: 01-ene-2017.
- Efecto de los sistemas de financiación en la calidad de la salud mental en España: REFINEMENT-ESPAÑA. Fecha de inicio: 01-ene-2016.

- Decisiones racionales y bienestar social: Fundamentos y aplicaciones. Fecha de inicio: 01-ene-2016.
- Interacción ubicua basada en la mirada para dispositivos móviles. Fecha de inicio: 01-ene-2015.
- Investigación y gestión de operaciones para la mejora de la calidad y la eficiencia de los servicios de salud. Simulación y optimización de sistemas complejos. Fecha de inicio: 30-dic-2016
- Desarrollo de modelos de mejora de la eficiencia del sistema sanitario público. Aplicación al servicio de urgencias hospitalarias del Complejo Hospitalario de Navarra. Fecha de inicio: 28-dic-2015
- Operations Research Applied to Health Services. Fecha de inicio: 01-oct-2015
- Vías de oxidación de aminoácidos como origen de las especies de nitrógeno reactivo en plantas crecidas con amonio y su relación con la señalización en la respuesta vegetal (AGL2014-52369-P).

Algunos proyectos en fase de inicio o diseño tienen como objetivo:

- Determinar la generación del potencial eléctrico en el músculo a partir de registros de EMG de superficie con estimulación eléctrica transcutánea.
- Caracterizar la fatiga muscular a partir de señales de EMG de superficie con estimulación eléctrica transcutánea.
- Determinar nuevos parámetros para cuantificar el "jitter" fisiológico a partir de trenes de potenciales de acción de unidad motora.
- Mejora de las prestaciones en la técnica de scanning-EMG: extracción de varios trenes a partir de descomposición e la señal EMG (multi-scanning), eliminación de la aguja de referencia, mejoras mecánicas del aparato para aumentar su ergonomía y facilitar su uso, etc.
- Utilizar la técnica de scanning-EMG en aplicaciones clínicas: estudios de neuropatías, miopatías, sarcopenia, etc.
- SENSOELA: diagnóstico y pronóstico temprano de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- Usar compuestos de plantas en la modulación de la producción del óxido nítrico y el estrés oxidativo.
- Utilizar nanopartículas y superficies nanoestructuradas en la detección precoz de enfermedades.

- Diseñar BCI con re-alimentación para pacientes que hayan sufrido un ictus, de manera que se pueda acelerar y mejorar su recuperación.

g. *Relaciones de investigación básica/clínica/salud pública del Área*

Las relaciones de investigación tienen su base en la transversalidad de los programas y la multidisciplinariedad de los investigadores del Área. Como se ha indicado previamente, el objetivo común es el desarrollo de nuevas terapias, productos y servicios tecnológicos que contribuyan en la mejora del Sistema Navarro de Salud.

Los investigadores están distribuidos en cuatro grupos interrelacionados que incluyen personal docente e investigador de la UPNA, UN, NavarraBiomed y del CHN y la CUN. Además, en los últimos años se han establecido vínculos de colaboración entre la UPNA y distintos servicios del CHN y de la CUN. Esto garantiza que la investigación y la clínica formen parte de una organización común orientada a aplicar soluciones innovadoras y tecnológicas a problemas asistenciales o clínicos.

Los grupos del Área cuentan con una amplia e intensa experiencia investigadora que se han plasmado en proyectos que fomentan, principalmente, la cooperación tecnológico-sanitaria. Fruto de esta experiencia se han desarrollado soluciones tecnológicas que sirven tanto de ayuda al diagnóstico como de mejora de protocolos clínicos y de gestión.

h. Necesidades de formación

Para el impulso de la investigación propuesta en el área, debido a la gran diversidad de técnicas y conocimientos, debemos planificar las necesidades de formación de manera efectiva. Para ello organizaremos a lo largo del año seminarios, cursos específicos, programas de intercambio y workshops que

determinaremos de acuerdo a las necesidades que se harán evidentes tras un primer diagnóstico.

En este primer diagnóstico los objetivos serán los siguientes:

a) Dotar al personal clínico del conocimiento y las habilidades precisas para utilizar las distintas tecnologías que se disponen en los grupos que conforman el área.
b) Realizar un sistema de estudio de los problemas médico-sanitarios que posibilite trasladar las aportaciones de la Bioingeniería a la realidad asistencial clínico-sanitaria.
c) Estimular en los investigadores la transferencia de los resultados de su investigación cooperativa al sistema sanitario, para su evaluación y aplicación posterior.
d) Promocionar la movilidad de personal investigador para que aprenda nuevas técnicas y protocolos de investigación en centros internacionales de referencia.
e) Establecer redes y colaboraciones estables con centros de excelencia internacional en el ámbito del Área.

i. Evaluación científica

La evaluación de las actividades del Área incluirá los indicadores usados normalmente para evaluar la actividad investigadora:

a) Índices de producción científica, es decir, publicaciones en revistas científicas indexadas en el JCR.
b) Índices de financiación, obtención de proyectos de investigación en convocatorias competitivas regionales, nacionales o internacionales.
c) Índices de formación: dirección de trabajos de Tesis Doctoral, Fin de Máster y Fin de Grado.
d) Índices de transferencia: obtención de contratos con empresas, patentes, redacción de guías de prácticas de las tecnologías desarrolladas.

En la evaluación del primer quinquenio, se tendrá como objetivo incrementar un 50% la actividad conjunta de los grupos emergentes y mantener las publicaciones del grupo consolidado. Con respecto a la financiación, se prevé la obtención de 5

proyectos del Plan Nacional de I+D+i y 2 proyectos de la Unión Europea "Horizonte 2020".

En el ámbito de la formación, se pretende aumentar en un 40% las direcciones de Tesis Doctorales y trabajos de Fin de Grado o de fin de Master. Por último, se pretende firmar al menos 5 contratos con empresas para proyectos de investigación y desarrollo y la obtención de al menos una patente.

j. Difusión de los resultados

Con el fin de dar a conocer los resultados obtenidos, la difusión de los resultados se efectuará principalmente a través de publicaciones científicas pertenecientes al primer y segundo cuartil en los ámbitos temáticos propios del Área.

Además, también se presentarán en congresos científicos nacionales e internacionales y se participará en jornadas y reuniones divulgativas o informativas.

k. Relaciones multidisciplinares y programas de colaboración

Para establecer una colaboración entre los investigadores del Área, investigadores de otras áreas del IdiSNA y personal clínico de los Servicios del CHN y la CUN se impulsará la realización de seminarios conjuntos. Se buscará compartir recursos y compartir conocimiento complementario.

Algunas de estas colaboraciones ya se venían realizando, aunque sin ningún apoyo institucional. Así, investigadores el Área han colaborado, por ejemplo, con los Servicios de Dermatología, Neurología, Neumología, Salud Mental, Oftalmología, Cardiología, Geriatría, Medicina Física y Rehabilitación, Alergología o Urgencias del CHN.

Se trabajará para mantener la colaboración ya existente con grupos internacionales de prestigio en el Área. Algunos de los grupos con los que se colabora a nivel nacional o internacional son los siguientes:

- Unidad de Telemedicina del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.

- Grupo de Sistemas Distribuidos del Departamento de Arquitectura y Tecnología de Computadores de la UPV-EHU.
- Unidad de Telemedicina del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.
- Grupo Computational modelling group Institute for Complex Systems Simulations. Responsible. Sally Brailsford. University of Southampton.
- Centre for Healthcare Operations Improvement and Research (CHOIR). Responsable: Erwin Hans. University of Twente.
- Health Modelling Centre Cymru (hmc²). Responsible: Paul Harper. University of Cardiff.
- Centre for Management Studies of Instituto Superior Técnico (CEG-IST), University of Lisboa.
- Grupo SCI2S. Responsable Paco Herrea. Universidad de Granada.
- Grupo KERMIT. Responsable Bernard De Baets. Universidad de Gante.
- Pedro Melo-Pinto, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- Servicio de Geriatría Hospital de Getafe. Responsable: Leocadio Rodríguez Mañas.
- Centro de Estudios, Investigación y Medicina del Deporte. Responsable: Esteban Gorostiaga Ayestarán. Navarra.
- Grupo Biomedical Signals and Systems. Responsable: Peter Veltink. Univeristy of Twente.
- Laboratory of Movement Analysis and Measurement (LMAM). Institute of Bioengineering, Interinstitutional Center of Translational Biomechanics. School of Engineering (STI). Responsable: Kamiar Aminian. Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL).
- Machine Learning department. Responsible: Klaus Müller. Technische Univerität. Berlin.
- Institute of Neural Engineering. Responsable: Reinhold Scherer. Graz University of Technology.
- Department of Neurology Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences. Investigador: Vadim Nikulin. Leipzig.

Destacar también que algunos investigadores del Área son investigadores-colaboradores del Centro de Investigación Biomédica en Red, en concreto de CIBER-FES.