Memoria 2004

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Instituto
de Salud
Carlos III

Memoria 2004

Instituto
de Salud
Carlos III

Memoria
2004

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Instituto
de Salud
Carlos III

Edita: Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Sanidad y Consumo

NIPO: 354-05-004-2
Depósito Legal: M-48454-2005

Imprime: Rumagraf, S.A.
Avda. de Pedro Díez, 25. 28019 Madrid

O.T. 40999

Índice

Introducción 5
Estructura organizativa 9

DIRECCIÓN 15
Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria 17
Unidad de Cooperación y Salud Internacional 34

SECRETARÍA GENERAL 39
Área de Recursos Humanos 42
Área de Contratación 52
Área de Convenios 54
Área de Gestión Económica y Financiera 55
Área de Investigación Intramural y Oficina de Transferencia de Resultados (OTRI) . 59
Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación 2004 67
Museo de Sanidad 68

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA 71
Programa de Recursos Humanos y Difusión de la Investigación 78
Programa de Fomento de la Investigación 98

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE FORMACIÓN Y DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN 123
Escuela Nacional de Sanidad 125
Escuela Nacional de Medicina del Trabajo 137
Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud 162

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE CENTROS NACIONALES DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIOS APLICADOS A LA SALUD PÚBLICA 173
Centro Nacional de Epidemiología 182
Centro Nacional de Microbiología 223
Centro Nacional de Sanidad Ambiental 369
Centro Nacional de Medicina Tropical 393
Instituto de Investigación sobre Enfermedades Raras (IIER) 401
Centro Asociado de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) 427
Centro Asociado de Investigación sobre Evolución y Comportamiento Humanos 453

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 477

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III (CNIO) 501

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III (CNIC) 557

FUNDACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y SALUD INTERNACIONAL CARLOS III (CSAI) .. 593

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS (CIEN) 613

SIGLAS Y ACRÓNIMOS 617

Introducción

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) se rige por la Ley General de Sanidad 14/86 de 25 de abril, como órgano de apoyo científico-técnico al Ministerio de Sanidad y Consumo y a los servicios de salud de las Comunidades Autónomas (CC.AA.), y por la Ley 16/2003 de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. Como Organismo Público de Investigación, se rige por lo dispuesto en la Ley 13/86 de 14 de abril, de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, y en su estatuto, aprobado por RD 375/2001, BOE de 6 de abril.

Como Organismo Público de Investigación y *Como órgano de apoyo científico-técnico* al servicio del Sistema Nacional de Salud, tiene la responsabilidad de fomentar la investigación extramural en biomedicina y ciencias de la salud, a través de la planificación y priorización del Fondo de Investigación Sanitaria en el marco del Plan Nacional de I+D+I. Además debe contribuir a la vertebración de la investigación en el Sistema Nacional de Salud y de su conexión con el resto del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, mediante la asociación entre los distintos centros de investigación, la acreditación de institutos, el establecimiento de redes de investigación, y todo ello con el fin de concentrar la investigación en los objetivos previstos del citado plan, e impulsar la investigación traslacional de calidad.

Adicionalmente, el Instituto gestiona los programas del Plan Nacional, que tiene asignados, contribuyendo a la definición de sus objetivos, colaborando en las tareas de evaluación y seguimiento de los mismos, y asesorando en materia de investigación científica e innovación tecnológica a los organismos dependientes de la Administración del Estado y de las Comunidades Autónomas

Además la pertenencia de España a la UE requiere la contribución de la institución en la construcción del Espacio Europeo de Investigación, para lo que resulta necesario potenciar, el trabajo en red, la investigación de calidad, e incrementar la masa crítica de investigadores, todo lo cual posee como principal objetivo, aumentar la eficacia y eficiencia de los importantes recursos destinados a tal fin, y en definitiva incrementar la competitividad y el nivel de innovación en el territorio de la UE.

Cumplir con estas responsabilidades, en el momento actual, plantea una serie de retos que se deben afrontar a lo largo de esta legislatura, para situar a la investigación biomédica y sanitaria que se realiza en España, en el lugar que realmente le corresponde.

Coincidiendo con el inicio de un nuevo período, se ha llevado a cabo un análisis de la organización, y se ha podido comprobar un empobrecimiento gradual de los recursos humanos (una vez descontado el traslado de personal a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, a la Agencia Española de Alimentación, y la trasferencia a la Comunidad de Madrid, del Hospital Carlos III); igualmente se ha podido constatar una inadecuación, insuficiencia y obsolescencia de las instalaciones, fundamentalmente en el "Campus de Majadahonda". En lo que se refiere a la política presupuestaria, resulta necesario dirigirla hacia dos objetivos fundamentales, como son la SUFICIENCIA, y la ESTABILIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA FINANCIERA.

Además, la estructura del Organismo debe acomodarse a las necesidades actuales, siendo sus objetivos:

— Situar todas las unidades que realizan prestaciones de servicios entendidas de un modo amplio bajo un único órgano directivo.

— Agrupar todas las unidades que se encuentran funcionalmente trabajando en red con el Organismo, bajo una misma y única referencia organizativa.

— Contemplar adecuadamente desde el punto de vista organizativo las relaciones con las Administraciones Territoriales y con la Unión Europea.

— Generar una Unidad responsable de la investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa para dar cobertura organizativa a este campo de investigación de carácter estratégico.

— Potenciar el FIS como elemento esencial para el fomento de la investigación biomédica y sanitaria.

Durante la presente legislatura, se pretende llevar a cabo toda una serie de estrategias, que permitan impulsar cada una de las áreas de conocimiento existentes en el Instituto, así como una adecuada incorporación y desarrollo de las de nueva creación.

El ISCIII es un organismo fuertemente centralizado, y en consecuencia burocratizado, con procesos de gestión extremadamente lentos y complejos. La Dirección del ISCIII se propone realizar una modificación de los modos de funcionamiento del mismo, para que, sin merma del cumplimiento de la legalidad, se facilite la labor de técnicos e investigadores de manera que se aumente su eficacia y eficiencia.

En el área de prestación de servicios de salud pública, se pretende realizar una evaluación científico-técnica de la actividad intramural desarrollada, tomando como punto de partida la última auditoría realizada en 1997-1998, sobre la que basar la planificación estratégica del Instituto, así como los planes de mejora que permitan la prestación de mejores servicios en esta área de gran importancia para el Sistema Nacional de Salud. Para ello se pondrá en marcha una Unidad de Calidad y Planificación.

En el ámbito de la investigación biomédica extramural, fundamentalmente se llevarán a cabo tres grandes acciones: La consolidación y financiación de estructuras de investigación en red; la acreditación de Institutos de Investigación Sanitaria y la incorporación de recursos humanos de investigación al Sistema Nacional de Salud (investigadores, personal de apoyo técnico, formación de personal sanitario una vez finalizado el período de residencia, consolidación de los contratos de investigadores del Fondo de Investigación Sanitaria-FIS, etc.). En todas estas acciones recibirá una atención prioritaria, el enfoque traslacional de las actividades propuestas.

En lo que se refiere a la investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa, las acciones a realizar serán: el impuso a las iniciativas adoptadas por algunas Comunidades Autónomas para el fomento de la investigación en esta área, la formación de investigadores, la priorización de esta línea específica en las convocatorias FIS, la creación y puesta en marcha del Banco Nacional de Líneas Celulares, la constitución y puesta en marcha de la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y utilización de células y tejidos humanos.

Con respecto a las Fundaciones adscritas al ISCIII y cuya actividad se centra en la labor investigadora, se potenciará su consolidación como centros de referencia tanto a nivel nacional como internacional, potenciándose en su seno, la investigación biomédica traslacional. Para ello, se procederá a la creación de Comités Internacionales de Expertos, que evaluarán los resultados obtenidos en los programas de investigación y orientarán sobre nuevas líneas para el futuro.

En el ámbito de la formación en salud pública, administración sanitaria y medicina del trabajo, se desarrollarán las estrategias necesarias para que la Escuela Nacional de Sanidad y la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo se incorporen al denominado “espacio europeo para la educación superior”.

En lo que se refiere a la actividad internacional del Instituto, y a través de la futura Subdirección General de Programas Internacionales de Investigación y Relaciones Institucionales, se desarrollará, entre otras, una política proactiva con el objeto de incrementar la participación de los investigadores (tanto del Instituto como del Sistema Nacional de Salud) en las distintas convocatorias de los Programas de la UE, relacionados con su área de competencia.

En definitiva, se trata de situar a lo largo de la presente legislatura, al Instituto de Salud Carlos III en la vanguardia de la investigación biomédica y sanitaria en España y de utilizarlo como instrumento esencial en la coordinación y potenciación de dicha investigación al servicio de las necesidades del SNS, facilitando la integración del mismo con el resto de agentes que componen el Sistema Español de Ciencia y Tecnología.

Todas estas acciones se desarrollarán junto con la actividad diaria del Instituto, contando siempre con su excelente equipo humano, sin cuya colaboración y dedicación, nada de todo lo anterior sería posible.

FRANCISCO GRACIA NAVARRO
Director del Instituto de Salud Carlos III

Estructura organizativa

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) fue creado en la Ley 14/1986 General de Sanidad de 25 de abril, constituyéndose como órgano de apoyo científico-técnico del Departamento de Sanidad y Consumo de la Administración del Estado y de los distintos Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas (CC.AA.). Por la Ley 13/1986 de 14 de abril de Fomento y Coordinación General de la Investigación Sanitaria y Técnica, el ISCIII se rige como Organismo Público de Investigación.

El Real Decreto 375/2001 de 6 de abril del Ministerio de la Presidencia, publicado en Boletín Oficial del Estado de 27 de abril, aprueba el Estatuto del ISCIII, en el que se detallan los Órganos de Dirección.

La Orden de 27 de diciembre de 2001 sobre creación de centros en el Instituto de Salud Carlos III, publicado en Boletín Oficial del Estado de 11 de enero de 2002, que establece los siguientes centros: (1) Centro Nacional de Microbiología, (2) Centro Nacional de Sanidad Ambiental, (3) Centro Nacional de Alimentación, (4) Centro Nacional de Medicina Tropical, (5) Centro Nacional de Epidemiología, (6) Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras, (7) Escuela Nacional de Sanidad, (8) Escuela Nacional de Medicina del Trabajo y (9) Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.

El 5 de febrero de 2002 se firma un convenio de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y la Universidad Complutense de Madrid, por el que se crea en el Instituto el Centro Asociado de Investigación sobre Evolución y Comportamiento Humano, que dirige el Dr. Juan Luis Arsuaga.

El 13 de febrero de 2002 se firma un convenio de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y la Universidad Complutense de Madrid, por el que se crea en el Instituto el Centro Asociado de Investigación sobre Anomalías Congénitas, que dirige la Dra. M.ª Luisa Martínez Frías.

El 30 de abril de 2002 se firma en el Palacio de la Moncloa, el Protocolo de Intenciones para la creación de un Centro en Red de Investigación de Enfermedades Neurológicas (CIEN), para el estudio de estas patologías de gran prevalencia en nuestra sociedad.

En BOE de 26 de julio de 2002 se publica el RD 709/2002 de 19 de julio, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y en el mismo se adscribe el Centro Nacional de Alimentación del Instituto, a la citada Agencia.

En BOE de 3 de agosto de 2002 se publica el RD 840/2002 de 2 de agosto por el que se modifica y desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, desaparece la Secretaría Técnica y la Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos, creándose la Secretaría General, que asume las funciones de las Subdirecciones Generales anteriormente citadas.

Además el Instituto de Salud Carlos III se rige por la Ley 16/2003 de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, Capítulos III "De los profesionales", IV "De la investigación", VIII "De la Salud Pública", y el Real Decreto 1555/2004 de 25 de junio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Mediante la ORDEN SCO/3158/2003 de 7 de noviembre, se crea el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. En esta nueva Unidad, se articulan las funciones del Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras, y del Centro Asociado de Investigación sobre Anomalías Congénitas.

Órganos de Dirección

Los Órganos de Dirección del ISCIII son:

- El Consejo Rector
- El Director

El Consejo Rector está compuesto de la forma siguiente:

- Presidenta: Ministra de Sanidad y Consumo.
- Vicepresidente: Secretario General de Sanidad.
- Vocales:

  Seis Vocales, con categoría de Director General en representación de los Ministerios de Educación, Cultura y Deporte, de Ciencia y Tecnología, de Agricultura Pesca y Alimentación, de Medio Ambiente y de Asuntos Exteriores. Uno de los dos representantes del Ministerio de Ciencia y Tecnología será el Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

  Cuatro Vocales, en representación de las Comunidades Autónomas.

  Tres Vocales, designados por la Ministra de Sanidad y Consumo: dos, entre profesionales de reconocido prestigio y uno, con categoría de Director General, en representación de la Subsecretaría.
- Secretario: el Director del Instituto de Salud Carlos III.

CORRESPONDE AL CONSEJO RECTOR:

- Conocer y asesorar sobre las líneas y criterios de actuación del Instituto.
- Conocer e informar el anteproyecto de presupuestos y la memoria anual del Organismo.
- Supervisar la gestión desarrollada por el Instituto sin perjuicio de las competencias del Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Conocerá y será informado por el Director del Instituto del plan y programa anual de actividades y del estado de ejecución presupuestaria.
- Aprobar las propuestas de creación o participación en el capital de sociedades mercantiles a que se refiere el artículo 4.b) del presente Estatuto (que dice: *Crear o participar en sociedades mercantiles cuyo objetivo sea la realización de actividades de investigación y/o formación con instituciones de carácter público o privado*).

El Director

El Director del Instituto, es nombrado y separado mediante Real Decreto acordado en Consejo de Ministros, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo.

SUS FUNCIONES SON:

1. Ostentar la representación del Organismo.
2. Programar, dirigir o coordinar las actividades del Instituto que sean necesarias para el desarrollo de sus funciones.
3. Ejercer la dirección del Organismo y de su personal, en los términos previstos en las disposiciones vigentes.
4. Aprobar el anteproyecto de presupuesto anual de gastos e ingresos, así como la rendición de cuentas del Organismo.
5. Aprobar los gastos y ordenar los pagos, así como proponer las modificaciones presupuestarias que sean pertinentes.
6. La coordinación de las relaciones internacionales y de los programas y proyectos que se lleven a cabo con centros de otros países, en coordinación con la Subsecretaría del

Departamento y sin perjuicio de las atribuciones que tiene asignadas el Ministerio de Asuntos Exteriores.

7. Elaborar las memorias anuales de actividades.
8. Celebrar toda clase de actos, convenios y contratos en nombre del Organismo.
9. Proponer a la Ministra, de acuerdo con la legislación vigente, la concesión de condecoraciones y el reconocimiento como asesores científicos, a título honorífico, a profesionales de reconocido prestigio en el campo de investigación en ciencias de la salud, dándose cuenta de ello, al Consejo Rector.
10. Desempeñar cuantas otras funciones se le atribuyan por norma legal o reglamentaria.

ESTRUCTURA

El Instituto de Salud Carlos III mediante Real Decreto 1555/2004, de 25 de junio, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, queda adscrito al mismo, a través de la titular del departamento. Los órganos responsables inmediatos dependientes del Director, en las competencias que se les asignan, son las siguientes unidades con nivel orgánico de Subdirección General:

- Secretaría General. Responsable, D. Tomás Fraile Santos a partir del 1 de agosto (hasta 18 de julio, D.ª Pilar Medela Godás). Las funciones principales son: la coordinación, de las funciones de administración general del Instituto; la gestión de los recursos humanos, la administrativa, la financiera y la de régimen interior; y le corresponde la sustitución del Director del Instituto en casos de vacante, ausencia o enfermedad. Asimismo, se encargará de la coordinación e interrelación de los diversos centros del instituto y de las Fundaciones en las que participe; las relaciones institucionales; la promoción, gestión y evaluación de la investigación intramural; la difusión e imagen corporativa y la gestión del Museo de la Sanidad.
- Subdirección General de Investigación Sanitaria. Responsable, D. Manuel Carrasco Mallén. Sus funciones son la promoción, gestión y evaluación de la investigación extramural en ciencias de la salud; la coordinación de las actividades de investigación en ciencias de la salud en relación con el Plan de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica.
- Subdirección General de Formación y Difusión de la Investigación. Responsable hasta 30 de septiembre, D.ª Elena Nelly Garcí-López Hernández. Sus funciones son la formación continuada y permanente del personal de los cuerpos superior y medios al servicio de las Administraciones sanitarias del Estado; la promoción y colaboración en el desarrollo de estudios en el ámbito de la gestión de servicios y de la salud pública, el desarrollo de los recursos y funciones atribuidos al Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo y a la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, a la que se le asignarán los programas docente-asistenciales que se le encomienden, con arreglo a lo establecido en la disposición adicional segunda de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales y la coordinación de la Escuela Nacional de Sanidad y de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud, que asume la dirección y coordinación de todas las bibliotecas del Instituto.
- Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados. Responsable desde 19 de febrero, D. Carlos Jorge Domingo Fernández. Sus funciones son la coordinación de los Centros Nacionales de Epidemiología, de Sanidad Ambiental, de Microbiología, de Medicina Tropical y el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Asimismo asume las funciones relativas a las competencias que en evaluación de productos sanitarios tiene encomendadas el Instituto. Igualmente depende de esta unidad, el Centro Asociado de Investigación sobre Evolución y Comportamiento Humano.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Responsable hasta 31 de marzo, D. José Luis de Sancho Martín. Sus funciones son, la evaluación de tecnología sanitarias que per-

mita fundamentar técnicamente la selección, incorporación y difusión en el sistema sanitario español, en coordinación con la Dirección General de Planificación Sanitaria; la identificación e informe de las tecnologías nuevas y establecidas que necesitan evaluación; el establecimiento sobre bases científicas, del impacto médico, económico, ético y social, determinados por el uso de diferentes tecnologías; la producción, revisión, evaluación y sintetización de la información científica en cuanto a su impacto médico, económico, social y ético, tanto en tecnologías nuevas como en las existentes; la contribución a la adecuada formación de los profesionales sanitarios para lograr la correcta utilización de la tecnología; el fomento de la coordinación de la evaluación socioeconómica de la tecnología médica en España y el desarrollo de proyectos internacionales en relación con la evaluación de tecnología sanitaria.

FUNDACIONES

Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO), siendo su Director D. Mariano Barbacid Montalbán.

Fundación Instituto de Investigación Cardiovascular Carlos III, siendo Consultor Ejecutivo hasta 24 de junio, D. Salvador Moncada. A partir de 19 de julio ostenta el cargo de Director Gerente D. Francisco de Paula Rodríguez Perea.

Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III, siendo su Director General, D. José Luis Puerta López-Cózar.

Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas. A partir de 9 de diciembre, ostenta el cargo de Director Gerente D. Julián Pérez Gil.

LA ESTRUCTURA DIRECTIVA, a partir de la publicación del RD 1087/2003 de 29 de agosto, se resume a continuación:

Dirección

- Unidad de Coordinación con las Comunidades Autónomas
- Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria
- Unidad de Cooperación y Salud Internacional

Secretaría General

- Servicio de Prevención de Riesgos Laborales
- Oficina de Información
- Museo de la Sanidad
- Oficina para la Transferencia de los Resultados de Investigación (OTRI)

S.G. Investigación Sanitaria

- Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

S.G. de Formación y Difusión de la Investigación

- Escuela Nacional de Sanidad
- Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud
- Escuela Nacional de Medicina del Trabajo

S.G. de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública

- Centro Nacional de Epidemiología
- C.N. Microbiología
- C.N. de Sanidad Ambiental
- Instituto de Investigación sobre Enfermedades Raras
- C.N. de Medicina Tropical
- Centro Asociado de Investigación sobre Evolución y Comportamiento Humano

Fundaciones

- Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III
- Fundación Centro de Investigación Cardiovascular Carlos III
- Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III
- Fundación Centro en Red de Investigación sobre Enfermedades Neurológicas

DIRECCIÓN

Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria

Introducción

La Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria (UCIS) se crea en Febrero de 2001 con las misiones de integrar y desarrollar el potencial existente en tecnologías de la información y comunicaciones; disperso, hasta entonces, en diferentes unidades del Instituto.

La visión estratégica que supuso la creación de la UCIS se sustenta en tres grandes líneas de actuación:

- Proporcionar el necesario soporte tecnológico a los servicios del Instituto en sus ámbito de relación internos y externos.
- Investigación y desarrollo de proyectos de innovación tecnológica en las áreas de telemedicina, bioinformática y sociedad de la información.
- La docencia en estas materias facilitando su incorporación al Sistema Sanitario.

La UCIS al perseguir el cumplimiento de sus funciones se enmarca, por un lado, con la complejidad y diversidad de las unidades del Instituto y, por otro, con el posicionamiento de liderazgo del Instituto en su ámbito funcional.

Así toma en cuenta:

- El continuo crecimiento en la demanda de servicios y expectativas de uso frente a los recursos disponibles.
- La coordinación tecnológica centralizada frente a la diversidad de necesidades.
- El rápido cambio tecnológico y la necesidad de planificar cuando y como abordarlo.
- La necesaria aplicación de tecnologías de seguridad.
- La necesidad de mejorar las comunicaciones y a menor coste.
- La innovación frente al necesario desarrollo y mantenimiento de proyectos establecidos.

1. Investigación

Actividades desarrolladas en 2004 por las distintas Áreas de la Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria:

A) Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información

El Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información tiene como misión promover y desarrollar proyectos y estudios de Investigación, Desarrollo e Innovación en el campo de las nuevas tecnologías de la Información y las Comunicaciones aplicadas al sector salud.

Además coordina el Departamento de Informática Sanitaria de la Escuela Nacional de Sanidad.

Resultados de actividad

- Proyectos en activo durante el año 2004: 4.
- Financiación externa total año 2004: 350.000 €.
- Finalización con éxito del *Proyecto WIDENET* (Offering world-wide Services through an International Network on HealRecords) financiado por la Comisión Europea a través del Programa IST del 5.º Programa Marco de Investigación y Desarrollo (2001-2004).

Proyectos en ejecución y de futuro

En ejecución:

- *AIRMED II (2003 - 2005)*. Contrato de Colaboración entre la Fundación Vodafone y el Instituto de Salud Carlos III.

  Dentro del Convenio se han desarrollado los siguientes proyectos de investigación:

  — Tele-Monitorización para diagnóstico de patologías del sueño.
  — Seguimiento y control de pacientes cardiacos.
  — Seguimiento y control de pacientes crónicos respiratorios.
  — Hospitalización a domicilio.
  — Prevención del envejecimiento.
  — Modelos y arquitecturas de servicios telemedicina móvil personal.

- Participación en el *estudio OECD* sobre "Knowledge Intensive Services Activities - KISAs Healthcare".
- Participación en la *"Red Temática en Ingeniería Biomédica"* (Inbiomed) Programa Nacional DPI del Plan Nacional de I+D+I (2000-2004).
- Miembro del *Comité Técnico de Normalización* AEN/CTN 133/SC2 "Hogar Digital", colaborando en los siguientes grupos de trabajo:

  — GT1 Services and Service Providers.
  — GT5 Customer Equipment A/V and Appliances.
  — GT7 User Interfaces.
  — GT8 Consumer Issuies.
  — GT11 Iniciativas nacionales.

De futuro:

- Participación en la Propuesta proyecto "ERA-Net *e*Health para la convocatoria del 6.º Programa Marco de la Unión Europea.
- Continuación del Proyecto de Red Temática de Grupos de investigación Cooperativa "Nuevos Modelos de Presentación de Servicios Sanitario Utilizando Telemedicina. Investigación en Servicios de Salud Basados en Telemedicina". FIS (G03/117).
- Continuación del estudio OECD sobre "Knowledge Intensive Services Activities - KISAs Healthcare".

- Continuación de Programa AIRMED II (2003 - 2005). Contrato de Colaboración entre la Fundación Vodafone y el Instituto de Salud Carlos III.
- Investigación sobre normas, protección y compatibilidad electromagnética para el uso seguro de sistemas de telemedicina en entornos domiciliarios.
- Desarrollo de la tesis doctoral "Compatibilidad Electrónica y Seguridad en Aplicaciones de Redes Personales Sin Hilos para Biotelemetría" de D.ª Victoria Ramos González.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

RED de TELEMEDICINA (Investigación Cooperativa "Nuevos Modelos de Presentación de Servicios Sanitario Utilizando Telemedicina. Investigación en Servicios de Salud Basados en Telemedicina" (2003-2005). FIS (G03/117). Nuestro grupo, como coordinador de la Red, es el responsable de todas las acciones relacionadas con la Gestión y Coordinación de la Red, así como de Difusión.

Además se han realizado las siguientes actividades principales:

- Modelado de Servicios usando métodos formales (UML, ARIS).
- Diseño del Servicio para asistencia geriátrica y soporte a la Terapia para desacostumbrar al tabaco.
- Contribución a la definición de la arquitectura y los estándares de la plataforma basada en middleware.
- Contribución al desarrollo de las aplicaciones de cuidado personal para enfermos crónicos y ancianos.
- Contribución al desarrollo conceptual de las aplicaciones de tabaquismo y asma.
- Realización de la primera versión de la aplicación web antitabaco. Realización del manual de usuario.
- Revisión de informes sobre "Estado del arte de la metodología de evaluación de los servicios de telemedicina y e-Salud".
- Contribución a las discusiones sobre metodología para la evaluación de los nuevos servicios basados en telemedicina.
- Estudio y evaluación de gestores de documentación para su posible uso por los integrantes de la Red.

B) Área de Bioinformática y Salud Pública

La actividad desarrollada por el Área de Bioinformática y Salud Pública en el transcurso del año 2004 se enmarca en dos líneas de trabajo.

— **Informática Biomédica:** Investigación y desarrollo de herramientas informáticas para integrar información clínica y genética y facilitar el avance de la medicina genómica y su aplicación en Salud Pública.

— **Bioinformática y Microarrays en Salud Pública:** Investigación y desarrollo de nuevas tecnologías para la obtención y el análisis de información genética en estudios de Salud Pública, principalmente en el área de la microbiología.

Resultados de actividad

- Financiación obtenida para el año 2004: 409.155,00 €.
- N.º de Proyectos solicitados: 2.
- N.º de Proyectos concedidos: 1.
- N.º de Proyectos pendientes de resolución: 0.
- N.º de Redes solicitadas: 1.
- N.º de Redes concedidas: 1.
- N.º de Proyectos y Redes en ejecución: 10.

Proyectos en ejecución y de futuro

En ejecución:

Proyectos y Redes Internacionales

- RED DE EXCELENCIA (NoE) INFOBIOMED - STRUCTURING BIOMEDICAL INFORMATICS IN EUROPE TO SUPPORT INDIVIDUALIZED HEALTHCARE. Financiada por la Unión Europea, en el 6.º Programa Marco. Programa Information Society Technologies (IST). Duración desde enero de 2004 a diciembre de 2006.
- INFOGENMED - A VIRTUAL LABORATORY FOR ACCESSING AND INTEGRATING GENETIC AND MEDICAL INFORMATION FOR HEALTH APLICATIONS. Proyecto de Investigación financiado por la Unión Europea, incluido en el 5.º Programa Marco. Programa Information Society Technologies (IST). Duración desde septiembre de 2002 a septiembre-2004.
- RED IBEROAMERICANA DE BIOINFORMÁTICA. Red financiada por CYTED 2004-2007.
- RED IBEROAMERICANA DE INFORMÁTICA MÉDICA Y TELEMEDICINA. Financiada por CYTED. 2000-2004.

Proyectos y Convenios Nacionales

- NODO DE FORMACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE BIOINFORMÁTICA. El ISCIII ha suscrito un convenio de colaboración con la Universidad Pompeu Fabra, financiado por Genoma España. Años 2004-2007.
- DETECCIÓN DE AGRESIVOS BIOLÓGICOS MEDIANTE TECNOLOGÍA DE DNA MICROARRAYS. Convenio financiado por el Ministerio de Defensa, años 2002-2004.
- ACCESO E INTEGRACIÓN VIRTUAL DE BASES DE DATOS MÉDICAS Y GENÉTICAS - MEDGENBASE. Financiado por el Plan Nacional I+D. Duración: septiembre 2002-septiembre 2005.
- BIB-GEN- ACCESO A LA INFORMACIÓN SOBRE EL GENOMA, PARA BIBLIOTECARIOS. Caracterización de un Cuerpo de Conocimientos y Habilidades sobre Genómica, Bioinformática y sus Aplicaciones Clínicas, dirigido a la formación de bibliotecarios y documentalistas en Ciencias de la Salud. Concedido por el Instituto de Salud Carlos III. Duración del proyecto: septiembre 2002 - septiembre 2004.
- BIKMAS - MÓDULO DE GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO PARA EL PORTAL CORPORATIVO DEL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. Proyecto concedido por el Instituto de Salud Carlos III. Duración del proyecto, septiembre 2001- junio 2005.

De futuro:

- BEYOND-THE-HORIZON. Acción coordinada financiada por los programas Information Society Technologies / Future and Emerging Technologies de la Comisión Europea. Coordinación del Área Temática "Bio-Inspired Information and Communication Technologies". Duración del proyecto: 2005-2006.
- "SYMBIOMatics. Synergies in Medical Informatics and Bioinformatics" ERA-Net Pilot. Duración del proyecto: 2005-2006.
- RADIMAN (Rare Diseases Information Manager) - STREP solicitado a la Comisión Europea.
- ONTOMINEBASE - Proyecto solicitado al Plan Nacional de I+D.
- Continuar con las redes y proyectos activos en 2005.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

- COORDINACIÓN DE LA RED TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA DE INFORMÁTICA BIOMÉDICA. "INBIOMED - Plataforma de Almacenamiento, Integración y análisis de Datos Clínicos, Genéticos, Epidemiológicos e Imágenes orientada a la Investigación sobre Patologías". Red financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria - FIS, años 2003-2005.

2. Formación

A) Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información

Resultados de actividad

- Encuentro de Telemedicina, Salud y Futuro en la Escuela de Verano de Salud Pública. Lazareto de Mahón (Septiembre 2004).
- Actividades en base al acuerdo colaboración de la ENS con John Hopkins University.

  — Prof. Robert Lawrence. Visita a la ENS. 5-9 Diciembre 2004.

  — Taller: "The Internet-Based Master of Public Health of JH Bloomberg School of Public Health" y Conferencia: " Health and Human Rights".

- Participación y coordinación del Modulo de Telemedicina dentro de la VI Edición Master Internacional de Medicina Humanitaria (12-14 Febrero 2004).
- Participación en el gabinete de trabajo para el estudio de la implantación de cursos online en la Escuela Nacional de Sanidad.
- Curso de Telemedicina. Hospital de la Princesa de Madrid desde el 24 de Noviembre al 4 de Diciembre del 2003. (30 horas lectivas). Diseño del curso y coordinación técnica.
- Colaboración en el Master en Alta Dirección Sanitaria Bearing Point. Curso 2004-2005. Valladolid. Junio 2004.
- Seminario sobre tecnologías para desarrollo de sistemas software distribuidos (Corba/ Web Services). Universidad Politécnica de Valencia. Mayo 2004.

- Curso de Introducción al modelado de procesos asistenciales con ARIS Web Designer. Hospitales Universitarios "Virgen del Rocío". Sevilla (Junio 2004).
- Participación en el Curso Superior en Dirección de Organizaciones Sanitarias de la Universidad Carlos III. (8 de junio).
- Curso Experto. Gobierno y Gestión de los Servicios Sanitarios: Visión Autonómica en el Hospital de Valdecilla. Santander (18-19 junio).
- Telemedicina en España: Hacia la Sanidad del Siglo XXI. Cursos de Verano 2004, El Escorial. Universidad Complutense de Madrid (Junio-Julio 2004).
- Curso de Innovación Tecnológica en atención sanitaria: Desde la telemedicina a la e-Salud. Universidad Internacional de Andalucía. Málaga (Julio 2004).
- Curso de Diseño Web Avanzado. ENS - Instituto de Salud Carlos III (Sept-Oct. 2004).
- Tecnologías móviles e inalámbricas y discapacidad. Nuevas oportunidades de la movilidad para la personas dependientes. e-Mobility (Noviembre 2004).
- Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2004). Universidad de Santiago de Compostela (11-13 de Noviembre 2004).
- XI Jornadas de Humanismo y Medicina. Nuevas Tecnologías y el Humanismo Médico. Fundación para la Humanización de la Medicina. ENS. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (18-19 de Noviembre 2004).

Proyectos en ejecución y de futuro

- Organización y Coordinación del Curso sobre Historia clínica electrónica (abril 2005) ENS.
- Organización y Coordinación del Curso sobre Gestión de Nuevas Tecnologías en Sanidad (junio 2005) ENS.
- Organización y Coordinación del Curso sobre Técnicas y herramientas de modelado para servicios sanitarios (octubre 2005) ENS.
- Desarrollo por e-learning del Curso de Historia Clínica Electrónica en formato "on-Line". ENS.
- Participación en el grupo de trabajo sobre Formación On-line de la ENS.
- Participación y coordinación del Modulo de Telemedicina dentro de la VII Edición Master Internacional de Medicina Humanitaria (intervenciones en Salud en la Acción Humanitaria). (Enero 2005).

B) Área de Bioinformática y Salud Pública

Resultado de actividad

- N.º de cursos organizados por el Área: 9.
- N.º de cursos en los que ha participado el Área: 14.
- N.º de horas impartidas: 108.

Proyectos en ejecución y de futuro

En ejecución

- Curso Teórico-Práctico de microarrays. Impartido en Majadahonda para el Ministerio de Defensa. Febrero 2004, con una duración de 12 horas lectivas.
- Seminario "Micromatrices de Material Biológico: Tecnologías y Aplicaciones". Impartido para el Ministerio de Defensa. Actividad de SIRABAD. Febrero 2004, con una duración de 2 horas lectivas.
- Curso de la Red INBIOMED "La Aplicación de las Nuevas Tecnologías al Estudio de las Enfermedades Mentales. Esquizofrenia". Impartido en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela. Marzo de 2004, 2 horas lectivas.
- IV Jornada de Telemedicina e Informática Médica CYTED-CEDIMAT. "Desarrollos de la Informática Biomédica para facilitar la Medicina Genómica". Impartido en Santo Domingo (República Dominicana) el 1 de Mayo de 2004. 2 horas lectivas.
- Curso: "Marcadores Moleculares en Microbiología". Título de la clase: "Bioinformática y Biochips en Microbiología Molecular". Impartido en el Centro Nacional de Microbiología el 10 de Junio de 2004, 1 hora lectiva.
- Curso de Verano en Ronda: "Bioinformática". Título de la clase: "Bioinformática: Aplicaciones en Medicina". Impartido el 12 de julio de 2004 en la Universidad de Málaga, 2 horas lectivas.
- Profesor en la actividad docente: "Avances Genéticos: Un Tema a Debate". Impartido en la Universidad de Oviedo (Cursos de Verano) el 16 de julio de 2004, con una duración de 3 horas lectivas.
- Curso de Especialista Universitario en Bioinformática: "Bases de Datos Bioquímicas". Universidad de las Islas Baleares - Fundación Universidad Empresa (Palma de Mallorca) durante los días 8 y 9 de septiembre de 2004, impartición de 7 horas lectivas.
- Tutorial "Human Genome Information for Librarians". En el congreso de EAHIL (European Association for Health Information and Libraries). Impartido en Santander el 22 de septiembre 2004, con una duración de 4 horas lectivas.
- Curso de "Informática Biomédica" de la Escuela Nacional de Sanidad en colaboración con la red INBIOMED, que tuvo lugar en septiembre de 2004, con duración de 25 horas lectivas.
- Curso: "Microarrays de ADN, Tecnologías y Aplicaciones en Salud". Impartido en la Escuela Nacional de Sanidad en noviembre de 2004, con una duración de 25 horas lectivas.
- Curso para la Red INERGEN: "Bioinformática en Genética Humana". Impartido en Barcelona (Instituto de Bioquímica Clínica), Madrid (Fundación Jiménez Díaz) y Palma de Mallorca (Hospital Son Dureta), en los meses de junio, octubre y diciembre de 2004 respectivamente, con una duración de 10 horas lectivas cada uno.

De futuro

- Continuación de los cursos "Bioinformática en Genética Humana" para la red temática INERGEN.
- Cursos en la programación docente 2005 de la Escuela Nacional de Sanidad "Introducción a la Bioinformática y Genómica para profesionales de la salud". "La informática aplicada al estudio de enfermedades complejas", "Curso teórico-práctico de microarrays en diagnóstico microbiológico".
- Curso Verano "Informática Biomédica" en Julio en Poio (Pontevedra) con la Red temática INBIOMED, Universidad de La Coruña y Fundación Alfredo Brañas.

3. Prestación de servicios

Resultados de actividad

En base al Plan de Sistemas 2004 (plan anual de inversión en proyectos y equipamiento) se ha actuado especialmente en la implantación real de aplicaciones, infraestructura tecnológica y procedimientos organizativos para que las funciones operativas básicas del Instituto queden cubiertas.

Destacando como acciones más importantes llevadas a cabo:

Planificación, coordinación, seguimiento y gestión de los recursos en tecnologías de la información y comunicaciones:

- Actualización tecnológica del parque de equipos y múltiples componentes adicionales de hardware y software y equipamiento especial para proyectos de investigación y laboratorios, realizando la instalación nueva de 192 PC´s. y 47 impresoras.
- Renovación de la electrónica de red de los tres Campus, para adaptarla a las nuevas funcionalidades y garantía de servicios. Se ha implantado nueva infraestructura de comunicaciones que conecta los tres Campus del Instituto de Salud Carlos III, RedIris, el Ministerio de Sanidad y Consumo y el Instituto Nacional del Consumo.
- Implantación del correo electrónico vía web para uso externo (red de alertas), actualización de las centrales telefónicas de los tres Campus, y enlace con la red corporativa del Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Actualización del parque de servidores centrales.

Desarrollo de proyectos informáticos que faciliten la realización de las funciones de todas las unidades que conforman el Instituto de Salud Carlos III, tanto en su ámbito interno como hacia el sistema sanitario:

Se pone en marcha el nuevo dominio registrado por el Instituto, dedicado exclusivamente a las redes temáticas de investigación cooperativa "retics.net" y alojamiento Web de redes temáticas y el desarrollo e implantación de diversos proyectos como apoyo a las funciones de las diversas unidades del Instituto:

- Sistema Interactivo de Investigación Biomédica.
- Implantación del sistema de gestión docente.
- Puesta en funcionamiento de la nueva aplicación para la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Desarrollo y adaptación a nuevos procedimientos de aplicaciones de gestión económico-financiera (inventario, contratación, cajas pagadoras y control de ingresos).
- Sistema para la gestión de subvenciones del FIS a través de Internet.
- Biblioteca Virtual en Salud.
- Sistema de Información para la evaluación de tecnologías sanitarias

Servicios de apoyo al diagnóstico y a la investigación a través del laboratorio de bioinformática y microarrays y función de soporte en análisis de datos mediante herramientas informáticas.

- Incorporación de herramientas de análisis de datos e imágenes biomédicas.
- Contratación de licencias corporativas del producto estadístico SAS y la del producto SPSS en red para uso por parte de todas las unidades, así como licencias de uso docente para la Escuela Nacional de Sanidad.

- Consolidación del servicio central de bioinformática y microarrays del ISCIII, que incluye: Laboratorio para fabricación y revelado de microarrays, soporte técnico en bioinformática y servicios de análisis y minería de datos de investigación biomédica.
- Detección de agresivos biológicos empleando tecnología de biochips. Proyecto financiado por el Ministerio de Defensa. 2000-2005.

Servicio de Soporte a Usuarios

El Centro de Soporte a Usuarios ha gestionado un total de 6033 notificaciones de incidencias que generaron la distribución de intervenciones que sigue:

Servicio UCIS	N.º de incidencias
Proyectos	151
Soporte Tecnológico	1.284
Soporte Usuarios en Chamartín	2.156
Soporte Usuarios en Majadahonda	1.990
Telefonía	451
Todos	1
TOTAL GENERAL	**6.033**

Servicios de Gestión de Expedientes de Gasto

La UCIS ha gestionado en 2004 los siguientes expedientes:

Plan de Sistemas 2004	N.º de expedientes
Capítulo II General Unidades	 24 25
Total Capítulo II	1.226.069,34 €
Capítulo VI General Unidades	 9 21
Total Capítulo VI	582.831,13 €
TOTAL GENERAL	**1.808.900,47 €**

Proyectos en ejecución y de futuro

Arquitectura de Sistemas

- **Actualización y ampliación de electrónica de red de campus.**
  La nueva tecnología implantada, equipos Catalyst de Cisco, es el estándar de facto usado en entornos académicos y hospitalarios lo que nos brinda nuevas posibilidades de compatibilidad e integración de servicios.

- **Adecuación de electrónica de red de cabecera para Megalan Intercampus y conexión a Red Iris a 100 Mb.**
  Correspondiente a la electrónica necesaria para los Centros.
- **Servidores para concentración de servicios corporativos.**

  — Servidor de impresoras.
  — Servidor de aplicaciones en modo Terminal con software Citrix.
  — Servidor para montar una web espejo de la OPS para Europa.
  — Servidor de Intranet del ISCIII.
  — Servidor para laboratorio de bioinformática.
  — Servidores para servicios web interno y externo sobre nuevo software de gestión de contenidos.

- **Renovación de software antivirus.**
  Dado el incremento continuado de estos ataques a los sistemas de información del Instituto es preciso continuar la arquitectura del sistema de protección iniciada en año 2004 que incluye una capa adicional para alcanzar una defensa más estructurada y completa.

Proyectos de futuro

Promoción del uso de las TIC en Investigación Biomédica

A través de un nuevo portal interactivo, se facilitara información sobre los diferentes servicios que realiza el Instituto de Salud Carlos III para la investigación biomédica, información docente, convocatorias, actividades científicas, información sanitaria, proyectos de investigación, información técnica.

Se desarrollaran los siguientes servicios:

- *Sistema de Información para la gestión de la investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias.*
  Su objetivo es realizar a traves de internet todo el procedimiento de gestión para la solicitud de subvenciones, financiación de proyectos así como la evaluación y seguimiento de los proyectos de investigación.
- *Servicios electrónicos de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.*
  Su objetivo es avanzar en la disponibilidad de documentación y bibliografía en ciencias de la salud para su uso por los profesionales sanitarios, comunidad científica y alumnos de ciencias de la salud.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

- A través del portal retics.net se ofrecerá la información de todas las redes temáticas de investigación cooperativa, así como alojamiento de su información y aplicaciones.
- Se proveerán herramientas de trabajo colaborativo para facilitar el trabajo de los diferentes grupos de investigación.
- Sistema Interactivo de Investigación Biomédica (SIIB).
- Es necesario implantar a nivel del Estado Español, un mecanismo que permita la Gestión y Difusión del Conocimiento en el Área de la Investigación biomédica y que dote, a la comunidad científica, de mecanismos para compartir y difundir la información generada por los distintos proyectos de investigación en cada una de las Comunidades Autónomas y los Organismos e instituciones allí ubicados.

Proyecto de Teleformación

- Implantación de cursos a través de la red y mediante herramientas de e-learning para formación flexible y a distancia usando medios electrónicos.

Creación de Infraestructuras:

- Implantación de Sistema de Videoconferencia IP en las sedes de Chamartín y Majadahonda.
- Implantación de redes multimedia con tecnología móvil en las instalaciones de la Escuela Nacional de Sanidad.

Servicios de Telecomunicaciones

Con fecha 30 de Junio de han prorrogado los contratos suscritos continuando el proyecto plurianual de prestación de servicios avanzados de telecomunicaciones de voz y datos a los centros directivos del Ministerio de Sanidad y Consumo, en 2004 se ha realizado la puesta en funcionamiento de diversos servicios que mejoran significativamente las telecomunicaciones en el Instituto.

En concreto, en lo que se refiere a la red corporativa de voz, se han ampliado las centrales telefónicas para adecuarlas al servicios de llamadas simultáneas solicitado para el Instituto, así mismo permite conectar la red de telefonía fija con la móvil reduciendo de una forma importante los costes de tráfico.

También se encuentra operativo el plan de numeración disponiendo cada extensión interna del Instituto de numero directo externo.

En cuanto a telefonía móvil este se convierte en una extensión más de la red. Las llamadas producidas entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y sus organismos son llamadas internas.

La red corporativa de transmisión de datos y la red de servicios integrada está permitiendo ya que la conexión entre campus este garantizada: tanto en cuanto a velocidad como en seguridad, dentro del importante marco tecnológico general resultado de haber quedado finalmente construido el anillo Megalan.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

Se gestiona y mantiene el dominio ***retics.net*** y se ha implementado un servidor en este dominio para facilitar el alojamiento de las webs en aquellas redes que lo han solicitado.

- InBioMed.
- RedTeleMedicina.
- Resitra.
- Ebatrag.
- Evitar.

4. Diversos

A) Área de Investigación en Telemedicina y Sociedad de la Información

Publicaciones

- J. L. Monteagudo; C. Hernández. "Estándares para la historia clínica electrónica". De la Historia clínica a la historia de salud electrónica" Informe SEIS. pp. 193-228 Diciembre 2003.
- Ramos, V; Alonso, J.I.; Franco, C.; Mellado, F.; Pérez, M.; Plaza, J.F. "Informe sobre la situación de la tecnología basada en el estándar IEEE 802.11 y todas sus variantes (Wi-Fi)". Ed. Alonso. Colegio Oficial de Ingenieros de Telecomunicación C.O.I.T. ISBN 84-931582-8-3. Madrid. (Septiembre 2004).
- J. L. Monteagudo, "Gestión del cambio. Cap. 14. El marco de las nuevas Tecnologías". *Claves para la Gestión Clínica*. Dra. Lola Ruiz Iglesias (Ed.) pp. . 498-515. McGraw Hill Interamericana. 2004 (ISBN: 84-486-0536-5).
- J. L. Monteagudo, "Telemedicina". *Manual de Informática Médica*. pp. 233-252. Caduceo Multimedia. Barcelona 2004. S.L. ISBN: 84933481-0-4.
- J. L. Monteagudo, "Estándares Europeos y Regularización de la Telemedicina". Telemedicina. Aplicaciones y Nuevas Tecnologías. pp. 31-38. Ed. Sociedad Gallega de Telemedicina 2004. ISBN: 84-607-9963-8.
- José Luis Monteagudo; Juan Reig. "E-Health and the Elderly: A New Range of Services". The IPTS Report. Sevilla, Febrero 2004, pp. 46-53.
- José Luis Monteagudo; Carlos Hernández; F. García-López. "Metodología de introducción de servicios de e-Salud para el seguimiento y control de pacientes crónicos". Rev Esp Salud Pública, Vol. 78, N.º 5; pp. 571-581 (2004).
- José Luis Monteagudo. "Tecnologías de la Información y Comunicaciones". Educación Médica. Vol7, Supl. 1, Enero Marzo 2004. pp. 15-22.
- N, González-Páramo; P, G.ª-Santesmases." Fomento de la I+D e Impulso a la Innovación en el campo de la Telemedicina: el caso del Reino Unido". Fundación Informática Médica - Informedica Journal. (En prensa).
- M. Pascual; C.H. Salvador; A. Muñoz; M.A. González; J. Márquez; L. Sosa; M.A. Cavero; I. Fernández; J.L. Monteagudo. "Technical evaluation of a GSM and Internet services-based system for ambulatory follow-up of cardiac patients". IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. (aceptado para publicación).
- Victoria Ramos González, Jorge García Pérez, Oscar Moreno Gil, Natalia González-Páramo Mendicuti, José Luís Monteagudo Peña." Telemetría Clínica basada en Redes Inalámbricas: Normas y Procedimientos Metodológicos de Verificación". Actas del XXI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. Mérida (13-15 Noviembre de 2003).
- Jorge García Pérez, Natalia González Páramo, M. Torres González, P. García Santesmases." Prevention Home Care for Elderly People Telemonitoring System". Actas del X Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering. Health in the Information Society. MEDICON 2004, Ischia-Italy (31 Julio-5 Agosto de 2004).
- Victoria Ramos González y José Luis Monteagudo Peña. "Electromagnetic compatibility (EMC) assesment for home telemedicine". Actas del X Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering. Health in the Information Society. MEDICON 2004. Ischia-Italy (31 Julio-5 Agosto de 2004).
- Pilar García- Santesmases, Jorge García, Natalia González Páramo, Mercedes Torres." Aplicaciones de Telemedicina para el Cuidado y Seguimiento de Pacientes Geriátricos". Actas

del XV Congreso de la Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud (Calass 2004) - Bucarest, Rumania (22-25 de Septiembre 2004).

- Victoria Ramos y José Luis Monteagudo." La gestión de frecuencias en entornos sanitarios". Actas del IX Congreso Nacional de Internet, Telecomunicaciones y Movilidad, Madrid. (Febrero 2004).

Participación en Congresos, Seminarios y otras actividades científicas

- Mesa Redonda. I Congreso del Periódico de la OMC (29 de mayo).
- Conferencia de la OPEN Source. Málaga (18-20 Febrero).
- Monteagudo Peña, José Luis, Miembro del Comité Científico del Inforsalud 2004.
- Monteagudo Peña, José Luis, Miembro del Comité Científico del Informed 2004 (Barcelona).
- Jornada Técnica "Salud y Derechos Humanos: Evaluando y Protegiendo la Salud de Grupos Vulnerables" impartida por el profesor Robert Lawrence de la Universidad Jonh Hopkins. ENS - Instituto de Salud Carlos III (Diciembre 2003). 25 Asistentes.
- Jornada Técnica Telemedicina Móvil para pacientes crónicos y personas mayores Proyecto AIRMED (Escuela Nacional de Sanidad, Fundación Vodafone). Febrero 2004.
- Seminario "Discapacidad e Integración: La senda de la tecnología". Burgos (Marzo 2004).
- Taller de Trabajo "Los Modelos de Cuidados Personales y Actividades de Servicios Intensivos en Conocimiento. KISA (OCDE). ENS - Instituto de Salud Carlos III. Madrid (Mayo 2004). 20 Asistentes.
- Taller de Trabajo sobre "Interoperabilidad para eSalud". Bruselas (1, 2 y 3 de Junio 2004).
- Taller de Trabajo "Los Modelos de Cuidados Personales y Actividades de Servicios Intensivos en Conocimiento. KISA (OCDE). Barcelona (Junio 2004). 20 Asistentes.
- Taller de Trabajo "Los Modelos de Cuidados Personales y Actividades de Servicios Intensivos en Conocimiento. KISA (OCDE). IPTS Sevilla (Junio 2004). 20 Asistentes.
- 10.ª Jornadas de Informática Sanitaria en Andalucía. Benalmádena. Málaga (Junio 2004).

Otras actividades

- Participación en la realización del CD (II) sobre Historia Clínica Electrónica editado por PROREC España.
- Participación en la realización del Informe de Discapacidad de Vodafone.
- Asistencia y participación en la Conferencia Interministerial y Exhibición e-Health 2004. Irlanda (Mayo 2004).
- Asistencia a la Reunión oficial de la OCDE sobre "Exploring the Role of Knowledge Intensive Service Activities (KISA) and Healthcare and Telemedicine". París (Diciembre 2003).
- Participación en la Jornada de Debate: *"Redes Temáticas de Investigaciones Cooperativa. Un Modelo de Investigación y Gestión"*. CNIO (ISCIII).
- Concesión del premio e-Mobility al Área, que se otorga a la Institución u Organismo Público que haya desarrollado o contribuido al desarrollo de aplicaciones móviles e inalámbricas que hayan ayudado a mejorar las condiciones de vida de los ciudadanos.
- Presentación de los resultados de la Red de Telemedicina del primer año ante la Comisión Científico-Técnica del Consejo Interterritorial. Logroño.
- Redinbio. Asistencia y participación a las Jornadas de la Red Temática de ingeniería Biomédica (1, 2 y 3 de diciembre de 2004).

- Miembro del Tribunal de las Tesis Doctorales siguientes:

  — García Olaya, Ángel. *Arquitectura multi-acceso de telemedicina para el cuidado compartido de pacientes diabéticos*. Universidad Politécnica de Madrid.
  — Hernández Salvador, Carlos. Modelo de Historia Clínica Electrónica para Teleconsulta Médica. Universidad Politécnica de Madrid.

Soporte de la Red de Telemedicina

- Mantenimiento de la "web" de la Red de Telemedicina *(http://redtelemedicina.retics.net)* que sirve como nexo y punto de unión de todos los participantes de la Red, así como repositorio de toda la información importante relacionada con esta Red.
- Mantenimiento de la FTP de la Red de Telemedicina (ftp://redtelemedicina.retics.net/Nodos/) en donde los integrantes de la Red cuelgan la información que, posteriormente, es volcada a la Web.

B) Área de Bioinformática y Salud Pública

Otras actividades

- Participación en el Comité de expertos de FECYT sobre "e-ciencia en España".
- Participación en el Comité de Alto Nivel del Plan Nacional de I+D para evaluación de proyectos del Programa TSSI (Tecnologías y Servicios para la Sociedad de la Información).
- Participación en el grupo de expertos "IST-Life" de la Comisión Europea.
- Participación en el grupo HEALTHGRID para la elaboración de un White Paper sobre tecnologías grid en salud.
- Asesoría al Ministerio de Defensa sobre Redes de laboratorios de bioseguridad.
- Análisis estadístico y minería de datos para grupos del CNM.
- Colaboración con grupos del CNM en el Laboratorio de microarrays.

Resultados de actividad

- N.º de publicaciones: 21.
- N.º de conferencias impartidas: 7.
- N.º comunicaciones orales a congresos: 17.
- N.º de posters a congresos: 6.
- Participaciones en comités científicos: 4.
- Otras participaciones en reuniones de interés: 7.
- Organización de Jornadas y Congresos: 4.

Publicaciones:

- Maojo, V., Martín-Sánchez, F. Public Health Implications of Bioinformatics. Yearbook of Medical Informatics 2004. 137-143 /Schattauer / 2004.
- Martín-Sánchez, F. et al. "Synergy between Research in Medical Informatics and Bioinformatics. Facilitating Genomic Medicine for Future Healthcare". Journal of Biomedical Informatics. 2004. 37(1):30-42.
- V. Maojo, F. Martín-Sánchez. "Bioinformatics: Toward New Directions for Public Health". Methods of Information in Medicine. 43 (3) / 208-214 / 2004 / Schattauer.
- Martín-Sánchez, F.; Maojo, V.; López-Campos, G. Integrating Genomics into Health Information Systems. Yearbook of Medical Informatics, 2004. 37-48 / Schattauer / 2004.
- López-Campos, G; García-Albert, L; Martín-Sánchez, F; García-Saiz, A. "Bioinformatics Analysis of HIV peptide microarrays". Tissue Antigens. 64 (4) / 427-427 / 2004.
- José M. Barreiro, Fernando Martín Sánchez, Víctor Maojo, Ferran Sanz (editores). "Biological and Medical Data Analysis". Springer Serie LNCS 3337 / 2004.
- José Luís Oliveira, Gaspar Dias, Ilídio Oliveira, Patricia Rocha, Isabel Hermosilla, Javier Vicente, Inmaculada Spiteri, Fernando Martín Sánchez, Antonio Sousa Pereira. "DiseaseCard: A Web-Based Tool for the Collaborative Integration of Genetic and Medical Information". Biological and Medical Data Analysis. Springer / 2004.
- Víctor Maojo, Fernando Martín-Sánchez, José María Barreiro, Carlos Díaz, and Ferran Sanz. "Biomedical Informatics: From Past Experiences to the Infobiomed Network of Excellence". Biological and Medical Data Análisis. 418-426 / Springer / 2004.
- Martín Sánchez, Fernando; López Alonso, Victoria; Sánchez Merino, Juan P. "Definiendo la Informática Biomédica: Objetivos y Líneas de Investigación". Informática Biomédica. Recopilación de ponencias de la jornada científica celebrada en Madrid, Octubre 2003. 13-19 / INBIOMED / 2004.
- Martín Sánchez, Fernando; López Alonso, Victoria; Sánchez Merino, Juan P. "Bioinformática: Técnicas y Métodos para el Tratamiento de la Información Genética". Informática Biomédica. Recopilación de ponencias de la jornada científica celebrada en Madrid, Octubre 2003. 67-74 / INBIOMED / 2004.
- Fernando Martín Sánchez y Victoria López Alonso (editores). Informática Biomédica. Recopilación de ponencias de la jornada científica celebrada en Madrid, Octubre 2003.
- V. López Alonso, J.P. Sánchez, I. Liébana, I. Hermosilla, F. Martín-Sánchez. "A Platform for the Integration and Sharing of Genetic, Clinical and Epidemiological Data oriented to Biomedical Research". 4th IEEE International Symposium on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2004). 222-226 / IEEE Computer Society Press / Mayo 2004.
- Sanz, F.; Díaz, C.; Martín-Sánchez, F.; Bonis, J. "European Support to Biomedical Informatics Development: in Pursue of Genomic Medicine". 4th IEEE International Symposium on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2004). IEEE Computer Society Press / Mayo 2004.
- García-Remesal, M., Maojo, V.; Billhardt, H.; Crespo, J.; Alonso-Calvo, R.; Pérez, D.; Romero, B.;. A.; Martín-Sánchez, F.; Sousa, A. ARMEDA II: "Supporting Genomic Medicine through the Integration of Medical and Genetic Databases". 4th IEEE International Symposium on BioInformatics and BioEngineering (BIBE 2004). IEEE Computer Society Press / Mayo 2004.
- Yarte del Toro, A.; Carretero Vaquer, T.; Prieto Conejero, R.; Pelayo de Santiago, I.; Primo Peña, E.; Martín-Sánchez, F. Las Bibliotecas de Ciencias de la Salud y la Información Científica sobre el Genoma Humano. Revista Española de Documentación Científica. 2004.
- Martín-Sánchez, F.; Pelayo de Santiago, I.; Carretero Vaquer, T.; Yarde del Toro, A. "Tecnologías de Información y Comunicación para la Formación de Documentalistas en Genómica Médica". El Profesional de la Información. 13 (4) / 284-290 / 2004.
- Fernando Martín Sánchez, Victoria López Alonso, Juan Pedro Sánchez Merino, Israel Liébana Marcos. Especial INBIOMED, Red de Investigación en Informática Biomédica. "Red Temática de Investigación Cooperativa en Informática Biomédica, INBIOMED". I + S Informática y Salud. 46 / 7-13 / abril 2004.

- Montserrat Robles, Juan Miguel García-Gómez, Victoria López, Fernando Martín Sánchez, et. al. Especial INBIOMED, Red de Investigación en Informática Biomédica. "Formación en Informática Biomédica. Red INBIOMED". INBIOMED". I + S Informática y Salud. 46 / 41-42/ abril 2044.
- Guillermo López, Inma Spiteri, Fernando Martín. "Bioinformática y Biochips, Aplicaciones en Salud". En Bioinformática. n.º 12 / 133-144 / 2004. Editado por la Fundación Alfredo Brañas.
- White Paper: Miquel Huguet et al. FECYT - "e-ciencia en España". Nov. 2004. Capítulo "Aplicaciones en Biomedicina y Ciencias de la Salud".
- White Paper: M. Cannataro, P. Veltri, G. Aloisio, S. Fiore, M Mirto, N. Maglaveras, I. Chouvarda, V. Koutkias, A. Malousi, V. López, I. Oliveira, J.P. Sánchez, F. Martín-Sánchez. "Opportunity 5 - Genomic Medicine Grid". Healthgrid - A Summary. A joint White Paper form the Healthgrid Association and Cisco Systems. Coordinators: Ilídio C. Oliveira, Juan Pedro Sánchez, Victoria López. Nov. 2004.

Conferencias impartidas:

- "Aplicaciones Presentes y Futuras de la Biotecnología en la Medicina". II Jornadas de Biotecnología y Sociedad. Universidad Pontificia de Salamanca. Majadahonda (Madrid). Marzo 2004.
- "Results of the BIOINFOMED study". European Commission Workshop on Biomedical Informatics and Collaboration with the Research Infrastructure Projects. Bruselas (Bélgica). Marzo 2004.
- "Microarray Tecnologies Applied in Clinical Microbiological Diagnosis: Identifying Respiratory Viruses". EUROBIOCHIPS 2004. Hamburgo (Alemania). Junio 2004.
- "Actividades de la Unión Europea relacionadas con la aplicación de las TIC en Salud". V Jornadas sobre Administración Electrónica (organizadas por el INAP". Peñíscola (Castellón). Junio 2004.
- "Procesado, Gestión y Análisis de la Imagen Médica Digital". Jornadas Científicas "IMAGEN MÉDICA". Universidade da Coruña. Junio 2004.
- "Nuestro Genoma, Nuevas Tecnologías, Nueva Medicina". IV Semana de la Ciencia. Madrid. Noviembre 2004.
- "INBIOMED: Plataforma de almacenamiento, integración y análisis de datos clínicos, genéticos, epidemiológicos e imágenes, orientada a la investigación sobre patologías. "Imágenes y Señales Biomédicas". VII Congreso Nacional de Informática de la Salud. INFORSALUD 2004. (Sesión Científica Bioinformática).

Participación en comités científicos:

- Comité Científico del Congreso Mundial de Informática Médica - MEDINFO 2004. Noviembre. San Francisco. EEUU.
- Comité Científico del Congreso IMIA EUROMISE 2004. Abril, Praga, Republica Checa.
- Comité Científico del Congreso HealthGrid 2004. Clermont-Ferrand, Francia. Enero 2004.
- Comité Científico del Congreso de la SEIS INFORSALUD 2004. Madrid, marzo 2004.

Organización de congresos

- Coordinación del 1st International Symposium on Biological and Medical Data Analysis. ISBMDA'04, Barcelona 2004.
- Coordinación 1st International Symposium on Research in Biomedical Informatics. BIOINFORSALUD. Barcelona 2004.
- Comité organizador del X Congreso Nacional de Informática Médica INFORMED'2004. Barcelona, noviembre 2004.
- Coordinación del Ciclo de Conferencias "Procesado, Gestión y Análisis de la Imagen Médica Digital". Celebrado en la Facultad de Informática de la Universidad de la Coruña. Organizado por el laboratorio RNSA del Departamento de Tecnología de la Información y las Comunicaciones y el Centro de Informática Médica y Diagnóstico Radiológico. Junio-2004.

Actividades de futuro

- Participación en Workshops y paneles en los congresos más importantes del año en Biotecnología: BIO 2005 (Filadelfia, Junio), e Informática Biomédica: -MIE 2005 (Ginebra, Septiembre) y -AMIA 2005 (Washington, Octubre).
- Editor invitado de un número especial de la revista IEEE "Transactions in Information Technology in Biomedicine" sobre Informática Biomédica.
- Organización del congreso ISBMDA 2005 en Aveiro (Portugal).

Otras actividades

- Participación en la Red "Basic Surveillance Network", European Comisión, Estocolmo Septiembre de 2003.
- Apoyo al WP14 de Network for Prevention and Control of Zoonoses (MED-VET-NET), European Comission, París Octubre de 2003.

Unidad de Cooperación y Salud Internacional

Presupuesto

El presupuesto de gastos del ISCIII para 2004 presentaba dos Conceptos dedicados a actividades internacionales:

- Concepto 484: Convenios con entidades sin fines de lucro, dotado con 6.220.580 €;
- Concepto 791: Convenios con centros de investigación, programas y organismos internacionales, dotado con 114.480 €.

Recursos humanos

La unidad contó con una Consejera Técnica (nivel 29), una auxiliar administrativa (nivel 14) y una Directora de Programas (nivel 26).

Actividades

- Promoción y seguimiento, en colaboración con la Subdirección general de relaciones internacionales del Ministerio de Sanidad y Consumo, de todas las actividades internacionales del ISCIII, incluyendo informes, proyectos, convenios, participación en reuniones científicas, grupos de trabajo internacionales, comités de expertos, organizaciones internacionales, visitas.
- Secretaría de la Comisión Nacional Organizadora del Bicentenario de la Real Expedición Filantrópica de Francisco Xavier Balmis para llevar la vacuna de la viruela a América e Islas Filipinas, creada por RD211/2003 de 21 de febrero (BOE 28 febrero) y seguimiento de las actividades llevadas a cabo por la citada comisión: Actos divulgativos, reuniones científicas, exposiciones, publicaciones, conferencias, artículos de divulgación, premios conmemorativos.

Proyectos Internacionales

Se recogen en la información correspondiente a los distintos Centros.

Actividades formativas internacionales

Se recogen en la información correspondiente a los distintos Centros.

Libros publicados

"Las vacunas doscientos años después de Balmis", Instituto de Salud Carlos III 2004. Libro conmemorativo de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna que tuvo lugar entre 1803 y 1810.

Convenios

Universidad Johns Hopkins, EE.UU.
Universidad de San Carlos de Guatemala.
Universidad de El Salvador.
Universidad de Valparaíso, Chile.
Universidad Mc Gill, Montreal, Australia.
Royal Adelaida Institute, Montreal, Australia.
Instituto Lleras Acosta, Bogotá, Colombia.
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de Guinea Ecuatorial.
Organización Panamericana de la Salud.

Centros Colaboradores de la OMS

Leishmanias.
Gripe.
Epidemiología clínica de enfermedades medioambientales.
Salud Maternoinfantil.

Participación en Programas y redes internacionales

ALASS: Asociación Latina de Análisis de Sistemas de Salud.

EuroScan: Red Europea de información sobre tecnologías sanitarias nuevas y emergentes.

ECRI: Agencia internacional para evaluación de Tecnologías, sin ánimo de lucro e independiente.

EPIET: Programa europeo de formación en Epidemiología Aplicada de Campo, de la UE.

INHATA: Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

TDR: Programa especial de investigación y formación en Enfermedades Tropicales de la OMS, de naturaleza global e independiente para combatir las principales enfermedades de los pobres y los desfavorecidos.

TropEd: Red europea para la enseñanza de la medicina tropical.

TropMedEurop: Asociación de Institutos y Escuelas de Medicina Tropical de Europa.

Tephinet: Programa Internacional de Epidemiología Aplicada de Campo.

Visitas internacionales recibidas

Profesionales de enfermería italianos, 26 de enero.
Director General de la Organización Mundial de la Salud, Dr. JW Lee,17 febrero.
Delegación Rumana sobre Vigilancia Epidemiológica, 5-8 julio.
Delegación del Ministerio de Salud de Bulgaria, 19 julio.
Delegación del Ministerio de Sanidad de China, 5 de noviembre.

Comités de expertos y Grupos de Trabajo

Organización Mundial de la Salud

Programa de investigación en enfermedades tropicales "Tropical Disease Research" (TDR).
Programa de vigilancia para el control de brotes e intoxicaciones alimentarias.
Comité Científico Síndrome Aceite Tóxico.
Programa de inmunización en la Región Europea.
Vigilancia y epidemiología de la Tuberculosis en la Región Europea.
Programa Mediterráneo de control de zoonosis.
Infancia y Ambiente: Plan de acción en salud para Europa (CEHAPE).
Grupo de "Preparación para epidemias deliberadas".

Unión Europea

Acción Concertada sobre seroconversión a SIDA y muerte en Europa: CASCADE.
Ambiente europeo y estrategia de salud.
Atlas de Mortalidad por Cáncer en Europa.
Comité Editorial del Boletín Eurosurveillance.
Comité de la Red de Seguridad en Salud.
Comité de productos médicos veterinarios.
Comité directivo EuroTB (tuberculosis).
Comité sobre pruebas de sensibilidad a antimicrobianos: EUCAST.
Consejo Regional sobre paternidad y planificación familiar: IPPF.
Conferencia Europea de Promoción y Educación.
Enfermedades Raras EUROBIOBANK.
Enfermeras y salud: Reunión del Sur de Europa/ Mediterráneo: ARISTA 3.
Esquema Europeo de Vigilancia de la gripe: EISS.
Grupo Ad Hoc sobre evaluación de riesgos ambientales.
Grupo de armonización, estandardización y acreditación en medidas de calidad de aire y emisiones: QA./QC.
Grupo de calidad de vida para personas mayores.
Grupo de epidemiología de las zoonosis .
Grupo de equivalencias.

Grupo de escalas de medida unificadas para Parkinson: UPDRS.
Grupo de expertos sobre SARS.
Grupo de Intercomparación de gases.
Grupo de investigación en Enfermería INVESTEN.
Grupo de trabajo de Biotecnología de la EMEA.
Grupo de trabajo sobre el uso prudente de antibióticos en humanos.
Grupo europeo de encefalopatías transmisibles.
Grupo europeo para infecciones por *Legionella*: EWGLI.
Grupo europeo para la enfermedad de Parkinson SPES/SCOPA.
Grupo eSalud.
Grupo sobre "Ataques con agentes biológicos".
Grupo Técnico CEN/TEC 264 WG 14.
Grupo Técnico CEN/TC 264/WG 15.
Grupo Técnico CEN/TC 264/WG 21.
Indicadores de Salud Ambiental.
Indicadores de Salud en Cáncer en Europa: EUROCHIP.
Intercambio de información redes enfermedades transmisibles.
Nuevos ambientes de trabajo.
Plan de acción de la UE para las Enfermedades Raras.
Proyecto MOBI-DEV.
Proyecto WIIDENET.
Red europea de excelencia MED-VET-net.
Red europea de infección meningocócica: EUMEN net.
Red europea de *Listeria*: LISTER net.
Red europea entre actores de salud y comunidades africanas para la prevención del VHI-SIDA y otras enfermedades transmisibles.
Red europea para enfermedades víricas importadas: ENIVID.
Red de laboratorios para actuaciones relacionadas con la Seguridad en cuestiones de Salud
Red de vigilancia de infecciones por *Salmonella:* ENTER-net.
Red de vigilancia epidemiológica y control de las enfermedades transmisibles.
Vigilancia de brotes transmitidos por alimentos.
Vigilancia europea de Infecciones de Transmisión Sexual: ESSTI.
Vigilancia de VIH y de Hepatitis C en consumidores de drogas por vía parenteral.

OCDE

Grupo Productos Químicos, Pesticidas y Biotecnología.
Grupo Tecnologías nuevas y emergentes relacionadas con la salud.

SECRETARÍA GENERAL

Introducción

Responsable, D.ª Pilar Medela Godás (Desde 01/01/04 a 18/07/04) y D. Tomas Fraile Santos (Desde 01/08/04 hasta la fecha).

La función esencial de la Secretaría General es el apoyo administrativo y la prestación de servicios a la organización del Instituto.

En el ejercicio 2004 ha correspondido a la Secretaría General, el ejercicio de las siguientes funciones:

- Las de administración general del Instituto.
- La gestión de personal y de los servicios generales del organismo.
- La gestión económica-financiera y presupuestaria.
- La gestión de régimen interior, de patrimonio, de las obras e infraestructuras y de los servicios técnicos de mantenimiento.
- La difusión e imagen corporativa del Instituto.
- El impulso en la utilización de las nuevas tecnologías por los órganos del Instituto, que permita la tramitación telemática; así mismo, impulsar el uso de las nuevas tecnologías en la cooperación con otras Administraciones Públicas y organismos internacionales y supranacionales.
- El informe de los proyectos de disposiciones normativas y las relaciones y coordinación, en relación con la tramitación de disposiciones normativas, con las Unidades o Centros del Instituto y con los demás órganos del Departamento Ministerial.
- La tramitación de las propuestas de los proyectos de convenios y acuerdos en las materias que competen al Instituto.
- La dirección y coordinación de la actividad de transferencia de los resultados de la investigación a través de la Oficina de Transferencia de los Resultados de Investigación.
- La planificación, coordinación, seguimiento, gestión y evaluación de la investigación intramural del Instituto.
- Las actuaciones relacionadas con la promoción y protección de la salud laboral que sean competencia del Instituto, de acuerdo con la Ley 31/1995, de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales.
- La gestión del Museo de Sanidad.

La Secretaría General, actúa como coordinador entre el Instituto y las Fundaciones en las que el mismo participa, en el ejercicio de la actividad derivada del cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 129.3 de la Ley 47/2003, de 26 de noviembre, General Presupuestaria.

La memoria que sigue es una descripción de las actividades llevadas a cabo durante el año 2004 por la Secretaría General del Instituto, en las siguientes áreas.

- Área de Recursos Humanos.
- Área de Contratación y Asuntos Generales.
- Área de Gestión Económica y Financiera.
- Área de Convenios.
- Área de Investigación Intramural y Oficina de Transferencia de Resultados.

Área de Recursos Humanos

Actividad 2004

La Secretaría General, tiene a su cargo la política de personal y su gestión. La evolución del personal fijo, durante los últimos años, ha sido la siguiente:

EVOLUCIÓN DEL PERSONAL FIJO: FUNCIONARIOS Y LABORALES

	Personal funcionario	Personal laboral			Total	Diferencia interanual	
1998	751	913			1.664		
1999	661	876	–90	–37	1.537	–127	nota (1)
2000	695	749	34	–127	1.444	–93	nota (1)
2001	684	716	–11	–33	1.400	–44	
2002	688	656	4	–60	1.344	–56	
2003	593	553	–95	–103	1.146	–198	nota (2)
2004	476	327	–117	–226	803	–343	nota (3)

nota (1) Transferencia a la Agencia del Medicamento nota (1) — 81 Transferencia a la Agencia Medicamento (81 funcionarios) 87 Transferencia a la Agencia Medicamento (87 laborales)

nota (2) Transferencia a la Agencia Alimentaria — 169 Transferencia a la Agencia de Seguridad Alimentaria (78 funcionarios y 91 laborales)

nota (3) Transferencia a la Comunidad de Madrid (CIC) — 354 Transferencia a la Comunidad de Madrid (CIC) (128 funcionarios y 226 laborales)

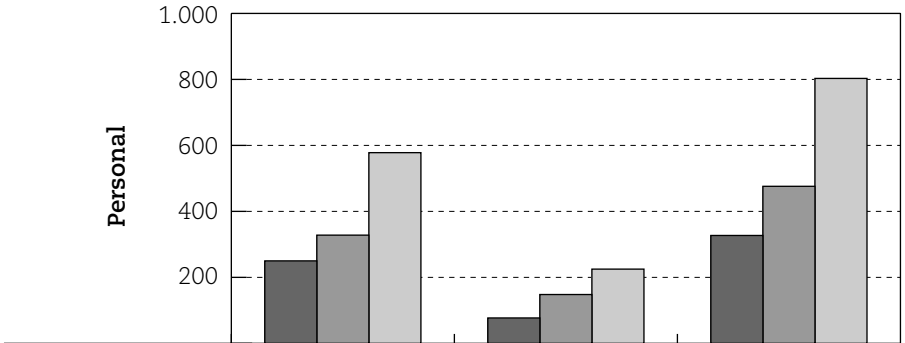
Además de este personal fijo, el Instituto cuenta con personal laboral temporal contratado para la realización de proyectos de investigación, así como con becarios en fase de formación. La evolución de estos efectivos se refleja en el cuadro siguiente:

EVOLUCIÓN DE PERSONAL LABORAL (TEMPORAL) PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DEL NÚMERO DE BECARIOS AÑO 2004

Año	Personal laboral para proyectos de investigación	Becarios	Total
1996	13	101	114
1997	26	123	149
1998	66	173	239
1999	70	190	260
2000	84	192	276
2001	66	194	260
2002	97	206	303
2003	127	176	303
2004	104	158	262

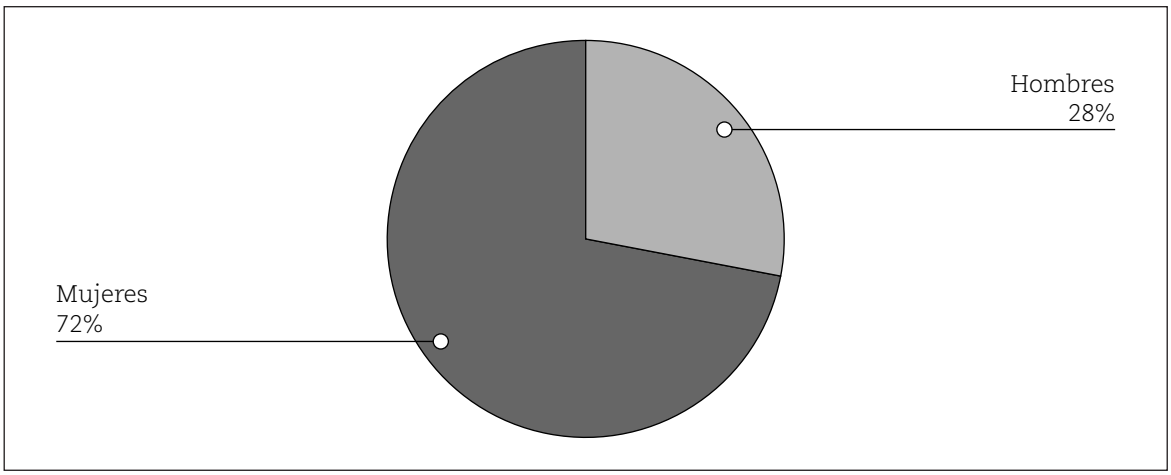
Lo anterior ha conformado una estructura del personal *fijo* que, durante 2004 responde a las siguientes características:

FUNCIONARIOS Y LABORALES POR SEXO. AÑO 2004



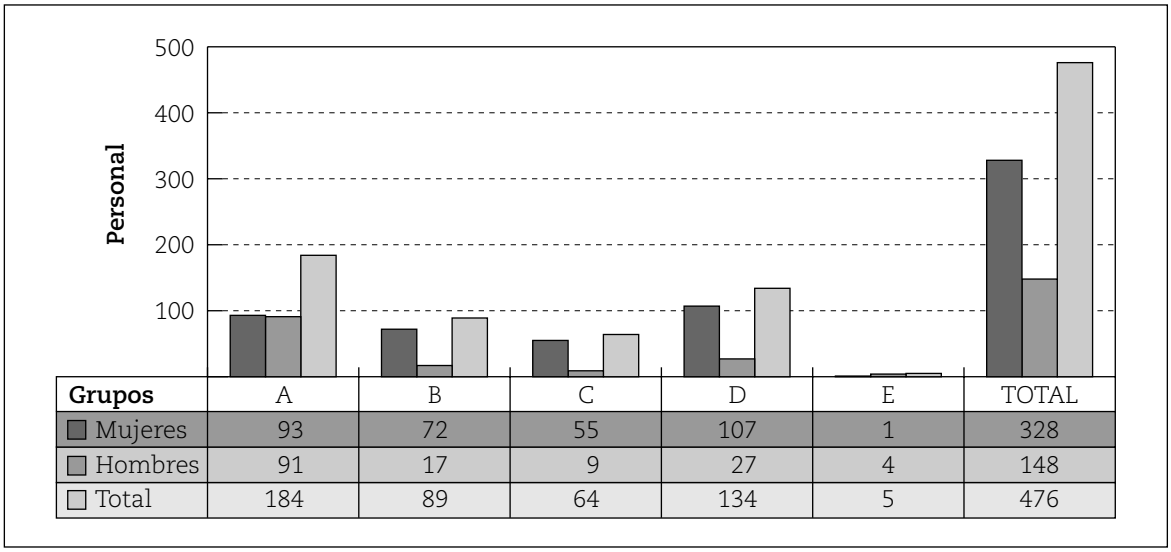
Sexo	Mujeres	Hombres	TOTAL
Laborales	250	77	327
Funcionarios	328	148	476
TOTAL	578	225	803

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS. AÑO 2004



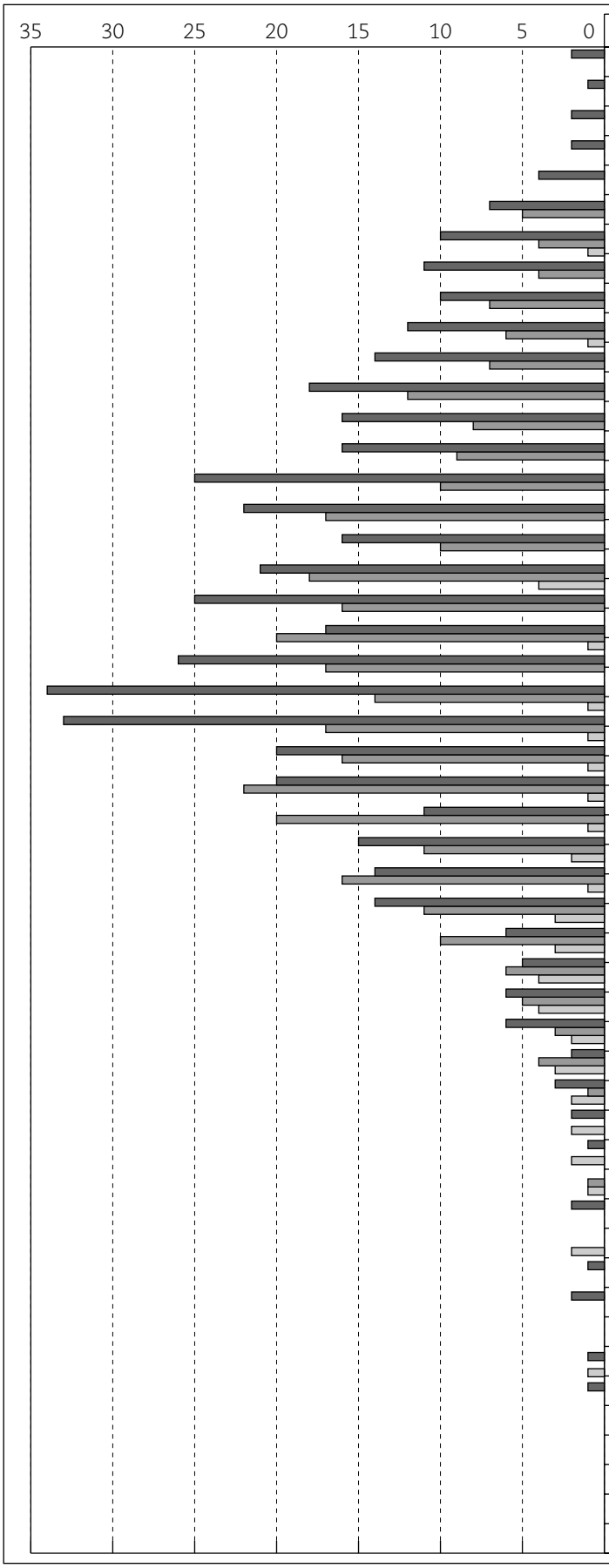
El gráfico que sigue combina distribución por sexo y grupo de pertenencia, del personal funcionario.

FUNCIONARIOS POR SEXO Y GRUPO. AÑO 2004

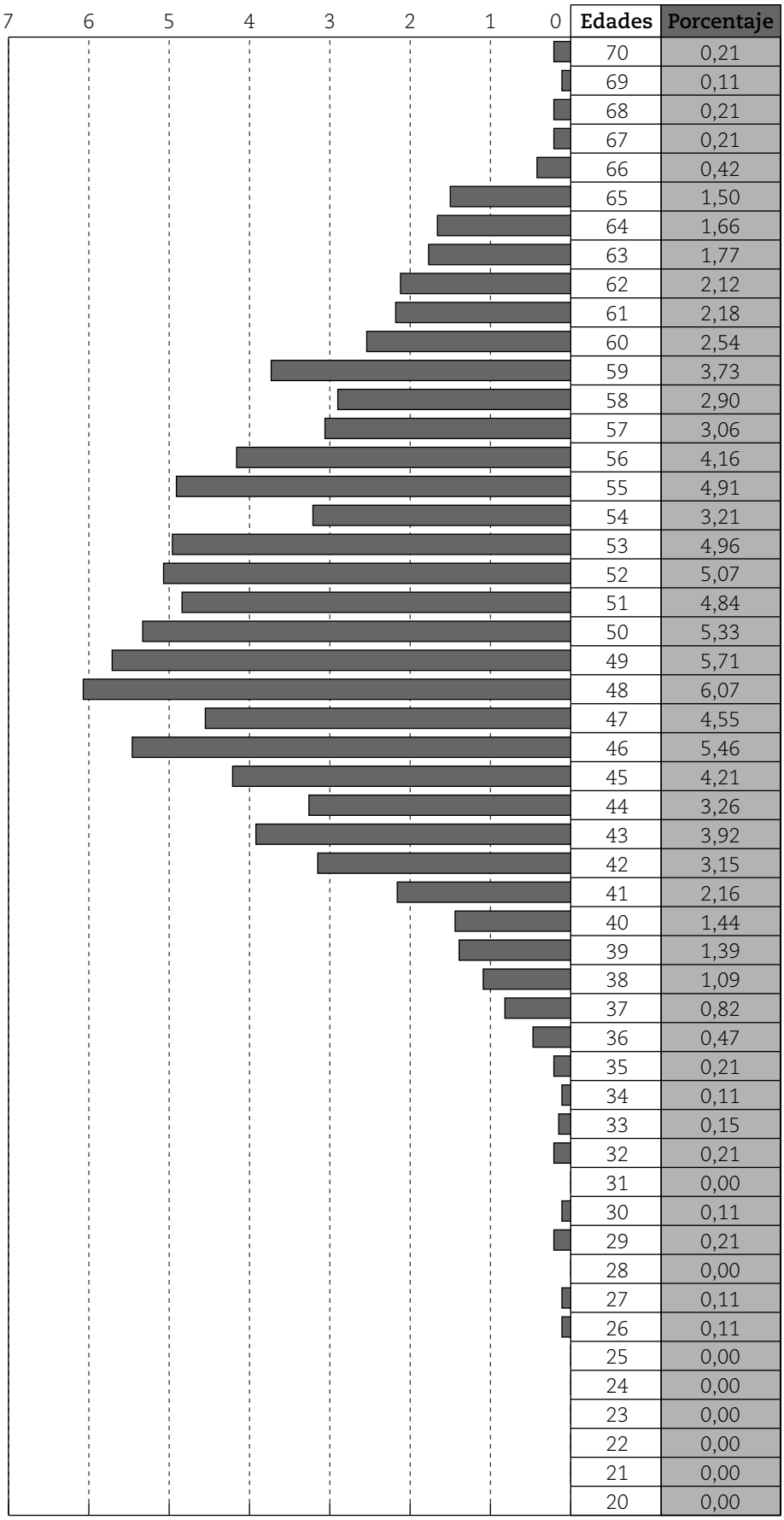


Grupos	A	B	C	D	E	TOTAL
Mujeres	93	72	55	107	1	328
Hombres	91	17	9	27	4	148
Total	184	89	64	134	5	476

DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE LOS COLECTIVOS DE PERSONAL. AÑO 2004



Edades	Funcio.	Lab. Fijos	Lab. Temp.
70	2		
69	1		
68	2		
67	2		
66	4		
65	7	5	
64	10	4	1
63	11	4	
62	10	7	
61	12	6	1
60	14	7	
59	18	12	
58	16	8	
57	16	9	
56	25	10	
55	22	17	
54	16	10	
53	21	18	4
52	25	16	
51	17	20	1
50	26	17	
49	34	14	1
48	33	17	1
47	20	16	1
46	20	22	1
45	11	20	1
44	15	11	2
43	14	16	1
42	14	11	3
41	6	10	3
40	5	6	4
39	6	5	4
38	6	3	2
37	2	4	3
36	3	1	2
35	2		2
34	1		2
33		1	1
32	2		
31			2
30	1		
29	2		
28			
27	1		1
26	1		
25			
24			
23			
22			
21			
20			

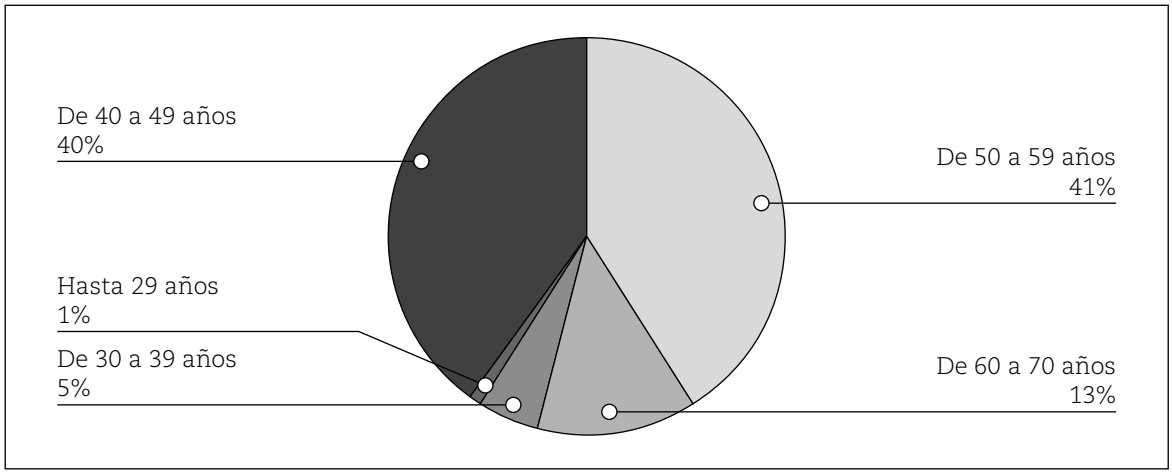


Edades	Porcentaje
70	0,21
69	0,11
68	0,21
67	0,21
66	0,42
65	1,50
64	1,66
63	1,77
62	2,12
61	2,18
60	2,54
59	3,73
58	2,90
57	3,06
56	4,16
55	4,91
54	3,21
53	4,96
52	5,07
51	4,84
50	5,33
49	5,71
48	6,07
47	4,55
46	5,46
45	4,21
44	3,26
43	3,92
42	3,15
41	2,16
40	1,44
39	1,39
38	1,09
37	0,82
36	0,47
35	0,21
34	0,11
33	0,15
32	0,21
31	0,00
30	0,11
29	0,21
28	0,00
27	0,11
26	0,11
25	0,00
24	0,00
23	0,00
22	0,00
21	0,00
20	0,00

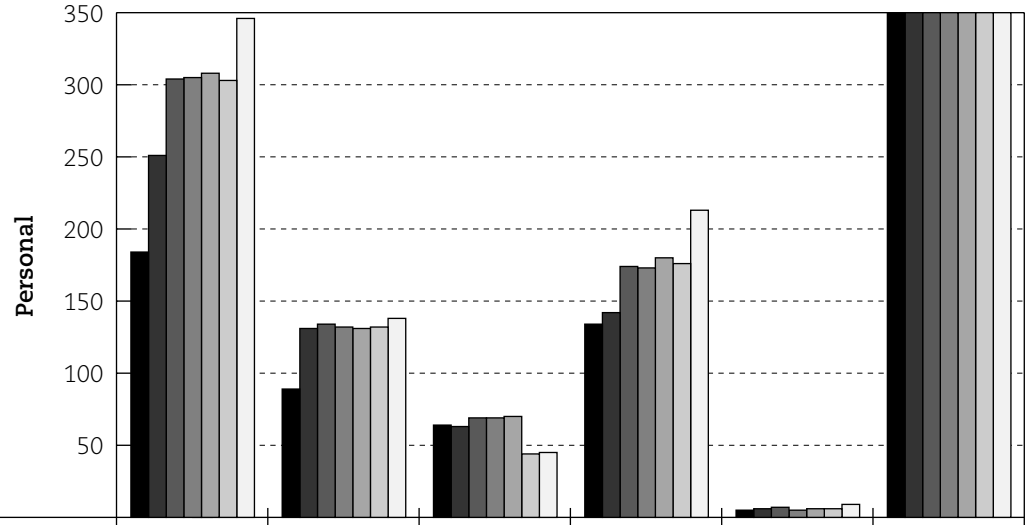
— En los cuadros de distribución por edades, se observan unos promedios de edad muy similares en los dos colectivos (ligeramente superior de las edades 48 y 49 en el de los funcionarios; así como ligeramente superior de las edades 46, 45 y 51 en el de los laborales).

— Aproximadamente el 82,10% de la plantilla tiene una edad comprendida entre los 40 y los 60 años.

Edades	Porcentaje
Hasta los 29 años	0,63
De 30 a 39 años	4,56
De 40 a 49 años	39,93
De 50 a 59 años	42,17
De 60 a 70 años	12,71

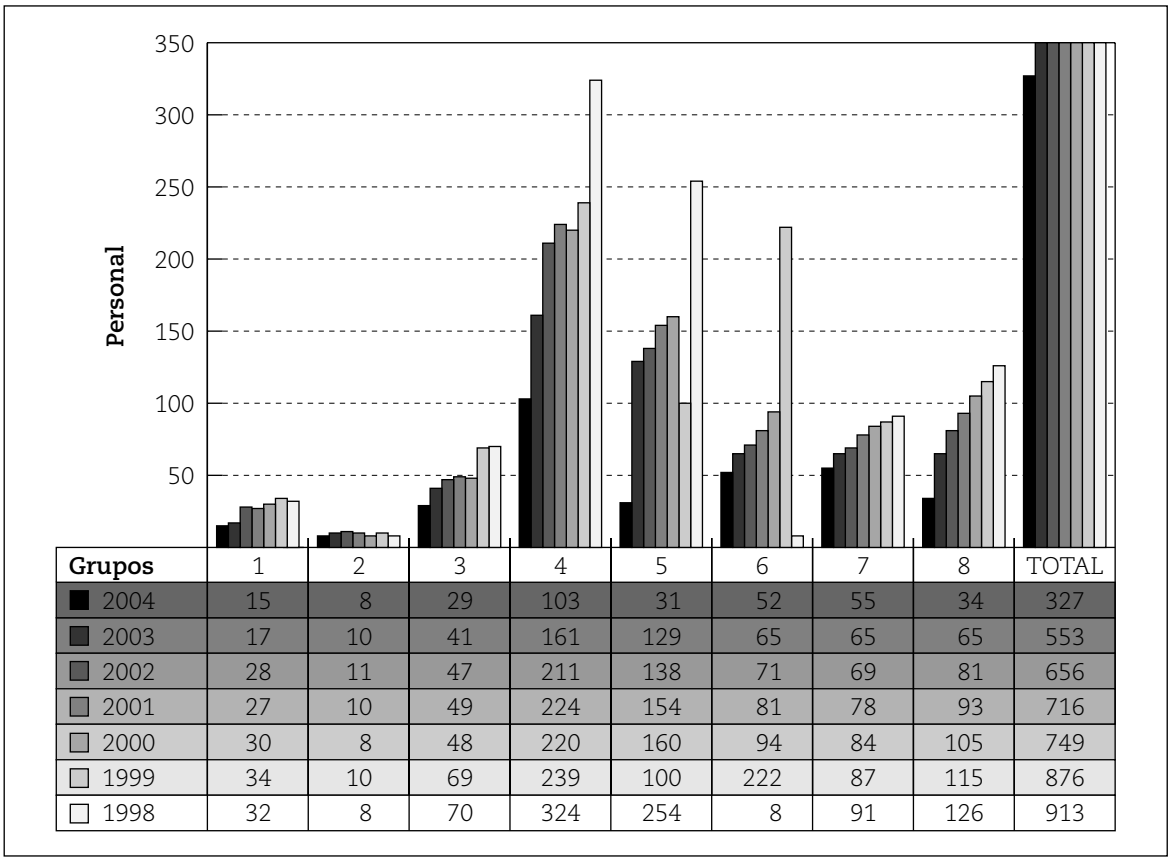


FUNCIONARIOS.
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS.
AÑOS 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 Y 2004



Grupos	A	B	C	D	E	TOTAL
2004	184	89	64	134	5	476
2003	251	131	63	142	6	593
2002	304	134	69	174	7	688
2001	305	132	69	173	5	684
2000	308	131	70	180	6	695
1999	303	132	44	176	6	661
1998	346	138	45	213	9	751

LABORALES.
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS.
AÑOS 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 Y 2004



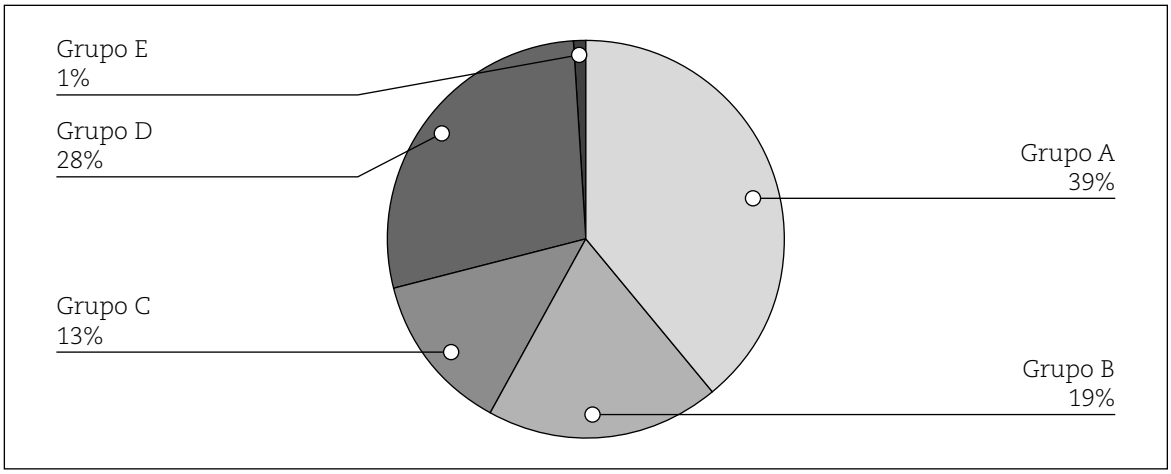
Grupos	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL
2004	15	8	29	103	31	52	55	34	327
2003	17	10	41	161	129	65	65	65	553
2002	28	11	47	211	138	71	69	81	656
2001	27	10	49	224	154	81	78	93	716
2000	30	8	48	220	160	94	84	105	749
1999	34	10	69	239	100	222	87	115	876
1998	32	8	70	324	254	8	91	126	913

De todo lo anterior, pueden extraerse varias conclusiones:

— El personal fijo está repartido, sobre un total de 803 efectivos, prácticamente el 60% de personal funcionario frente al 40% de personal laboral. Muy cerca de las tres cuartas partes es personal del sexo femenino (72%).

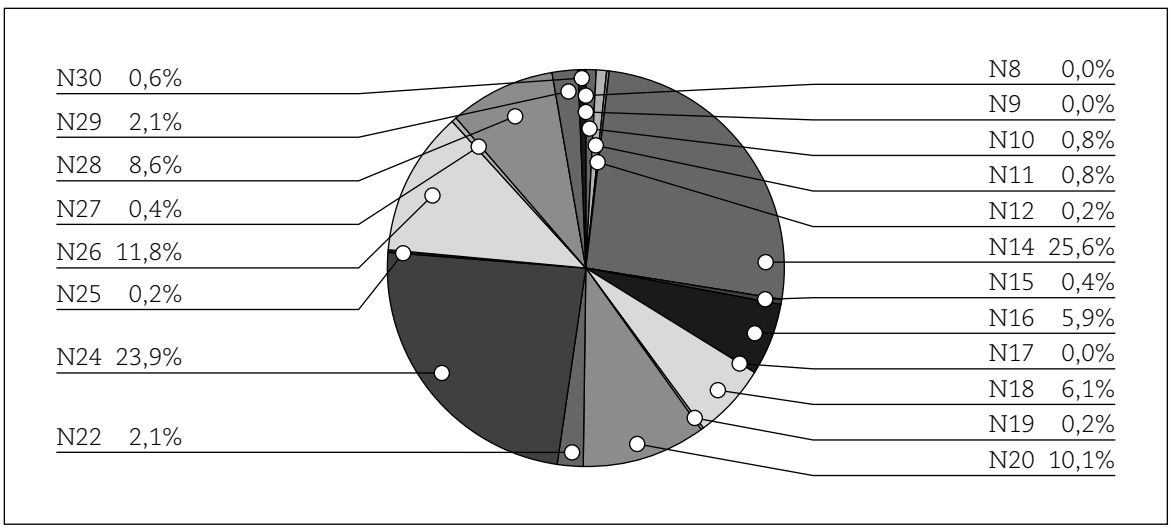
— Entre el personal funcionario y por grupos, la mayor parte del personal es del grupo A (39%), con una presencia importante de personal del grupo D (28%). El 19% pertenece al grupo B, el 13% al Grupo C, siendo apenas del 1% los funcionarios del Grupo E.

FUNCIONAROS POR GRUPOS. AÑO 2004



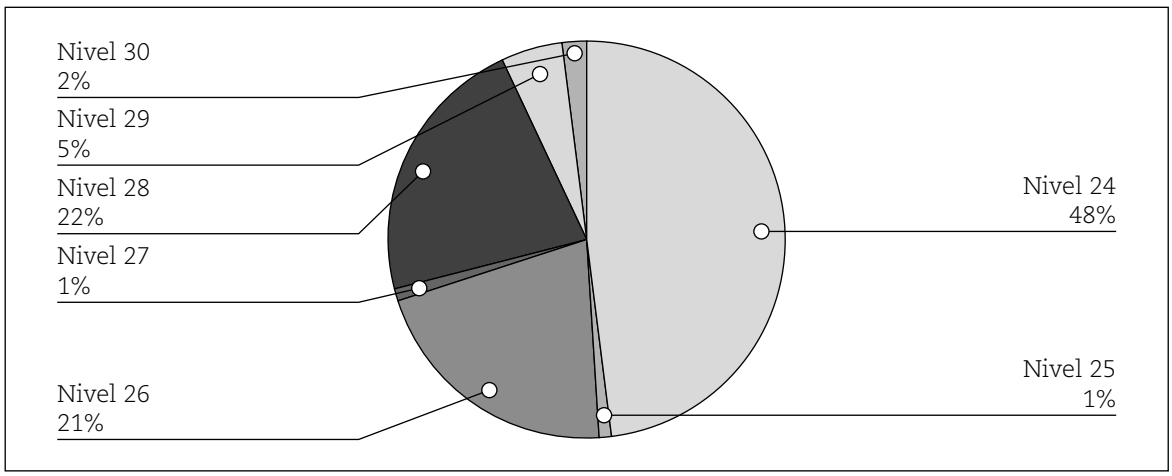
— Por niveles, el 25,6 de los funcionarios tiene el nivel 14 y el 23,9% el nivel 24

FUNCIONAROS. POR NIVELES. AÑO 2004



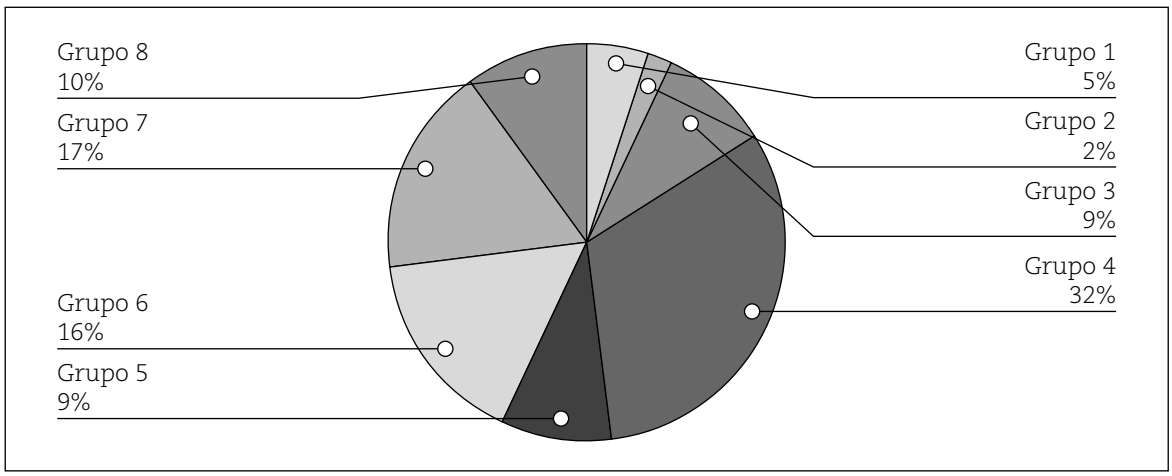
— El 48% de los funcionarios del grupo A tiene un nivel 24

FUNCIONAROS. GRUPO A. POR NIVELES. AÑO 2004



— En cuanto al personal laboral fijo, la distribución por grupos se encuentra muy concentrada en el grupo 4 (32%), siguiendo en porcentaje los grupos 6 y 7 (con 16% y 17%, respectivamente) y en el grupo 1 se encuentra el 5 % de ese personal.

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.
LABORALES. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS. AÑO 2004



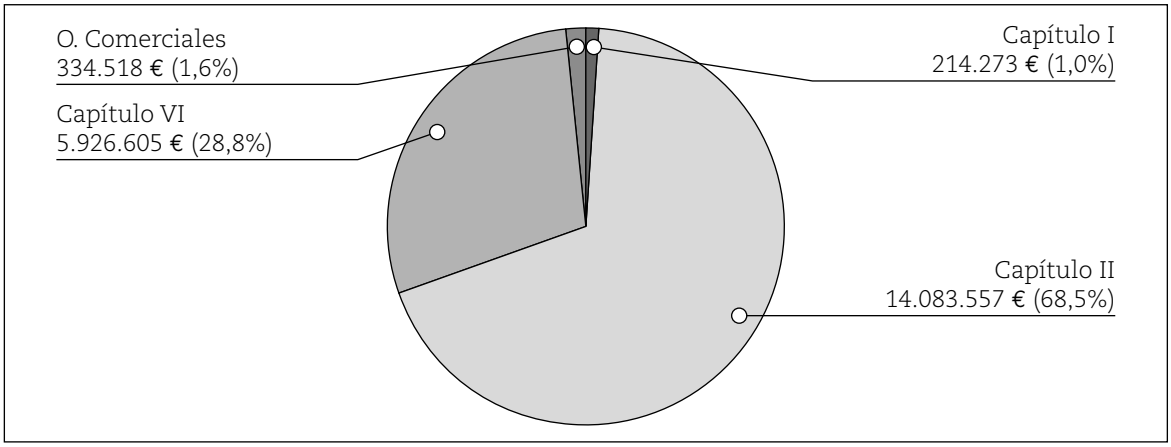
Área de Contratación

En ésta área se gestiona la contratación de bienes, servicios, contratos de asistencia y consultoría correspondientes a la ejecución del presupuesto y parte del gasto de operaciones comerciales.

El volumen total de expedientes de contratación del año 2004 se corresponde con la siguiente distribución:

EXPEDIENTES DE CONTRATACIÓN

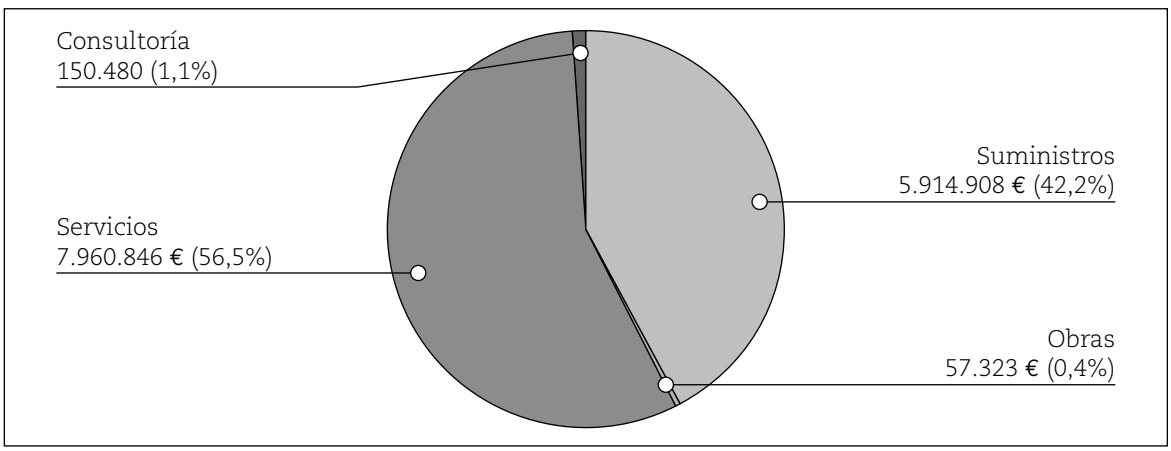
Capítulo I	Capítulo II	Capítulo VI	O. Comerciales	TOTAL
214.273 €	14.083.557 €	5.926.605 €	334.518 €	20.558.953 €



CAPÍTULO II. GASTOS CORRIENTES EN BIENES Y SERVICIOS

Suministros	Obras	Servicios	Consultoría
5.914.908 €	57.323 €	7.960.846 €	150.480 €

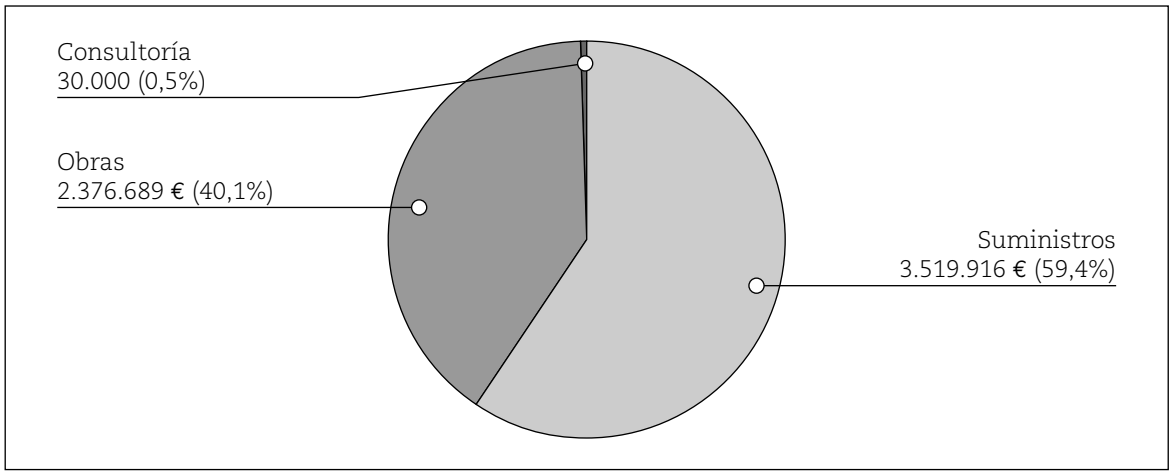
- **Tipos de Contratos**



CAPÍTULO VI. INVERSIONES REALES

Suministros	Obras	Consultoría
3.519.916 €	2.376.689 €	30.000 €

- **Tipos de Contratos**

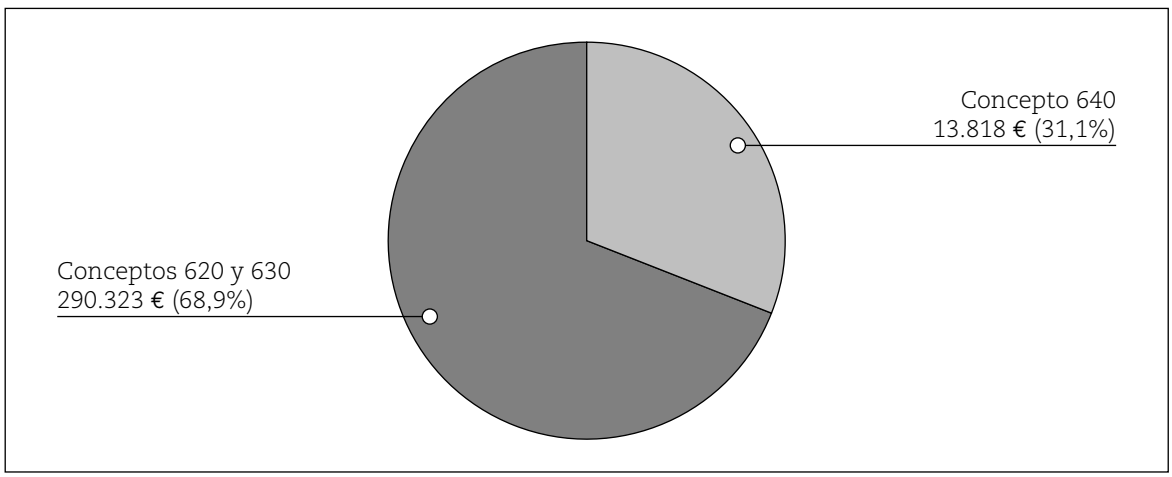


PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

620: Inversión nueva asociada al funcionamiento de los servicios.
640: Gastos de inversiones de carácter inmaterial

Concepto 640	Conceptos 620 y 630
130.818 €	290.323 €

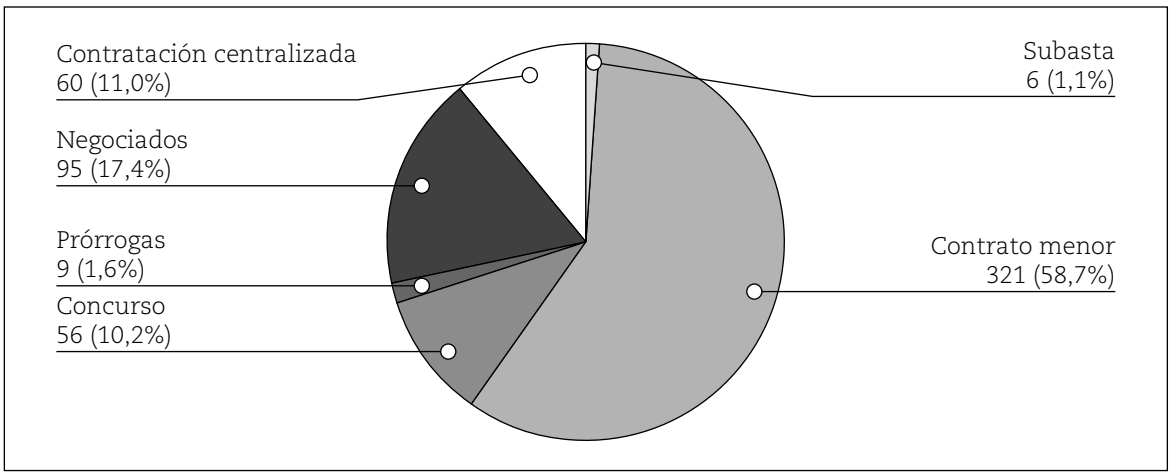
- **Tipo de Contrato**



PROCEDIMIENTOS TRAMITADOS

Tipo de expediente	N.º expedientes tramitados	Importe
Subasta	6	1.189.307 €
Contrato menor	321	3.355.340 €
Concurso	56	10.515.018 €
Prórrogas	9	617.443 €
Negociados	95	4.001.897 €
Contratación centralizada	60	879.948 €
TOTAL	**547**	**20.558.953 €**

- **Tipo de Procedimiento**



Área de Convenios

Convenios firmados en 2004

	Ingresos	Gastos	Sin ingresos ni gastos	Totales
Contratos pivados	20		3	23
Convenios institucionales	43	15	7	65
Convenios Com. Autónomas	7	3	1	11
Convenios inst. extranjeras	1	5	4	10
TOTALES	**71**	**23**	**15**	**109**

Por su importancia económica y/o científica se destacan:

OBJETO: Análisis de muestras de la red EMEP/CAMP.
INSTITUCIÓN FIRMANTE: DG Calidad y evaluación ambiental.
IMPORTE: ingresos: 2.000.000 euros.

OBJETO: Cesión del konw how y las licencias de patente.

INSTITUCIÓN FIRMANTE: Centocor.

IMPORTE: ingresos: 1.500.000 DUS.

OBJETO: Actividades de investigación, control epidemiológico y formación.

INSTITUCIÓN FIRMANTE: DG Salud Pública.

IMPORTE: ingresos: 555.231,51 euros.

OBJETO: Creación de un Centro de investigación medicina regenerativa y desarrollo de líneas de investigación con células madre.

INSTITUCIÓN FIRMANTE: CA Cataluña.

IMPORTE: gastos: 9.000.000 euros (cinco años).

OBJETO: Creación de un Centro de investigación medicina regenerativa y desarrollo de lineas de investigación con células madre.

INSTITUCIÓN FIRMANTE: CA Andalucía.

IMPORTE: gastos: 9.000.000 euros (cinco años).

Área de Gestión Económica y Financiera

Presupuesto 2004

Estado comparativo

Gastos

En el ejercicio 2004 se integran los dos programas de gasto en uno sólo, el Programa 542H "Investigación Sanitaria" y, se simplifica el número de conceptos, refundiendo aquellos que tienen la misma finalidad.

				(miles de euros)
Capítulo	2003	2004	Variaciones	%
1	37.400,90	29.357,41	–8.043,49	–21,51
2	11.847,93	14.170,81	2.322,88	19,61
4	43.595,71	48.696,54	5.100,83	11,70
6	11.293,94	13.364,04	2.070,10	18,33
7	112.635,48	115.039,18	2.403,70	2,13
8	196,29	225,20	28,91	14,73
TOTAL	**216.970,25**	**220.853,18**	**3.882,93**	**1,79**

El detalle de las variaciones y sus causas el que sigue:

Capítulo 1 "Gastos de Personal"

Variaciones: –8.043,49:

Consecuencia del traspaso a la Comunidad de Madrid del Hospital Carlos III mediante el Real Decreto 603/2003, de 23 de mayo (BOE de 27 de mayo). La comparación en términos homogéneos arrojaría un incremento del 10,5 % en relación con el año anterior.

Capítulo 2 "Gastos corrientes en bienes y servicios"

Variaciones: 2.322,88 miles de euros:

- 877,68 miles de euros: Ajuste con baja en el Capítulo 1 y alta en el Capítulo 2 para el pago de colaboraciones externas en la actividad docente desarrollada por el Organismo.
- 1.445,20 miles de euros: Incremento necesario para atender las necesidades de gasto que se generan en este capítulo.

Capítulo 4 "Transferencias corrientes"

Variaciones: 5.100,83 miles de euros:

El detalle del incremento de los capítulos 4 y 7 por líneas de actuación se presenta en cuadro independiente.

Capítulo 6 "Inversiones reales"

Variaciones: 2.070,10 miles de euros.

- 109,93 Inversión nueva.
- 149,20 Inversión de reposición.
- 1.810,97 Gastos de ejecución de proyectos y convenios de investigación.

Capítulo 7 "Transferencias de capital"

Variaciones: 2.403,70 miles de euros.

Ver resumen al que se hace referencia en el apartado dedicado al capítulo 4.

Capítulo 8 "Activos Financieros"

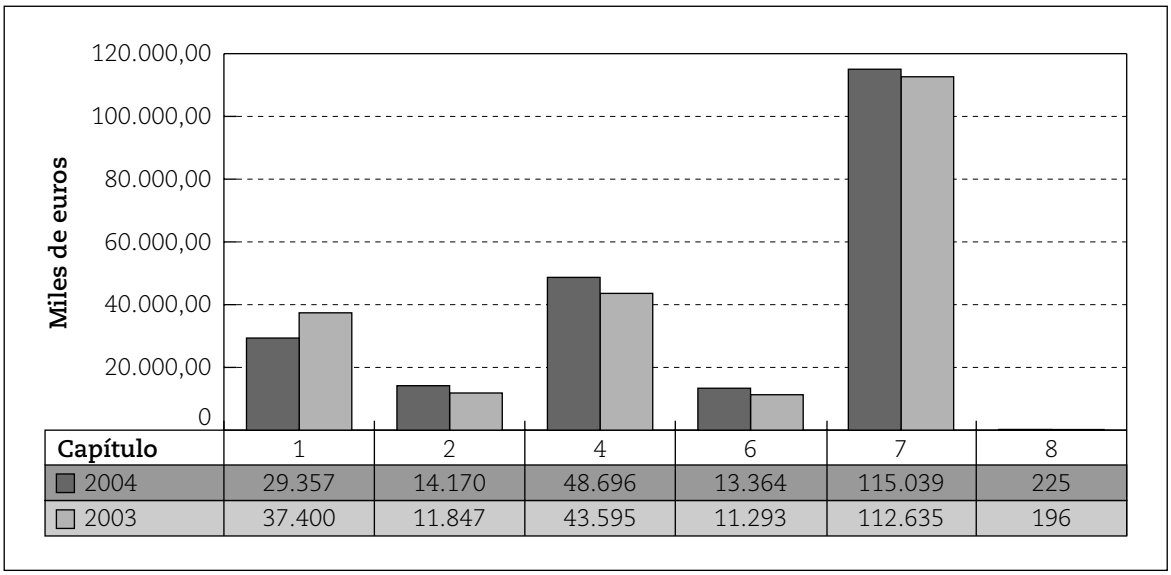
Variaciones: 28,91 miles de euros.

Incremento destinado a la concesión de anticipos reintegrables al personal de plantilla.

RESUMEN CAPÍTULOS 4 Y 7

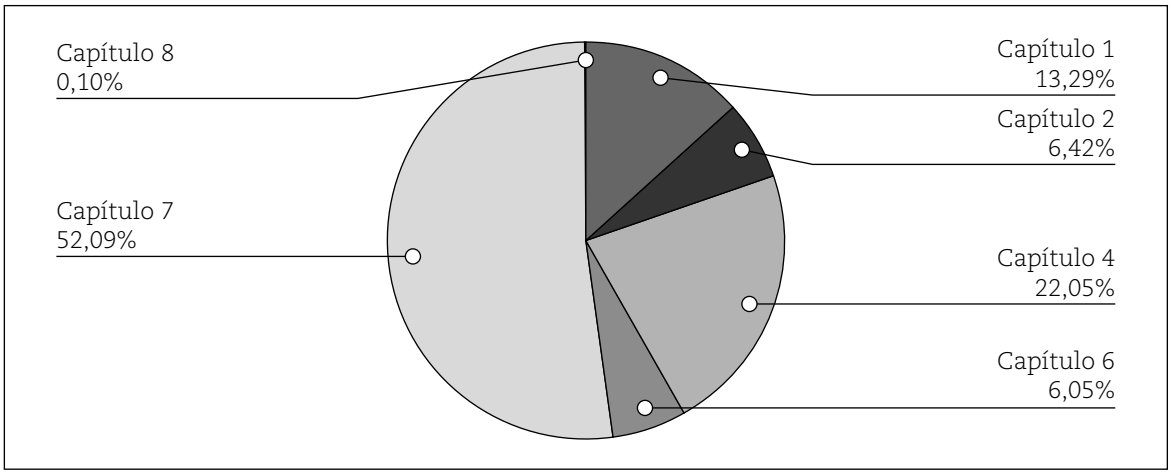
	2003	2004	Variaciones	%
Fundaciones vinculadas y ajenas	43.652,71	41.372,97	–2.279,74	–5,22
Fomento investigación I+D+I	99.276,21	105.736,40	6.460,19	6,51
Fomento Investigación intramural	2.320,68	2.448,32	127,64	5,50
Tecnologías sanitarias	0,00	420,00	420,00	
Programas internacionales	633,37	666,98	33,61	5,31
Convenios con entidades sin fines de lucro	3.206,10	6.220,58	3.014,48	94,02
Becas de cooperación con otros países	0,00	210,35	210,35	
Uso racional medicamento	7.142,12	6.660,12	–482,00	–6,75
TOTAL CAPÍTULOS 4 Y 7	**156.231,19**	**163.735,73**	**7.504,54**	**4,80**

ESTADO COMPARATIVO 2003-2004



Capítulo	1	2	4	6	7	8
2004	29.357	14.170	48.696	13.364	115.039	225
2003	37.400	11.847	43.595	11.293	112.635	196

PRESUPUESTO 2004



INGRESOS

				(miles de euros)
Capítulo	**2003**	**2004**	**Variaciones**	**%**
3	2.003,81	911,00	–1.092,81	–54,54
4	86.153,16	86.148,96	–4,20	0,00
5	12.669,34	5.310,00	–7.359,34	–58,09
7	115.947,65	128.403,22	12.455,57	10,74
8	196,29	80,00	-116,29	–59,24
TOTAL	**216.970,25**	**220.853,15**	**3.882,93**	**1,79**

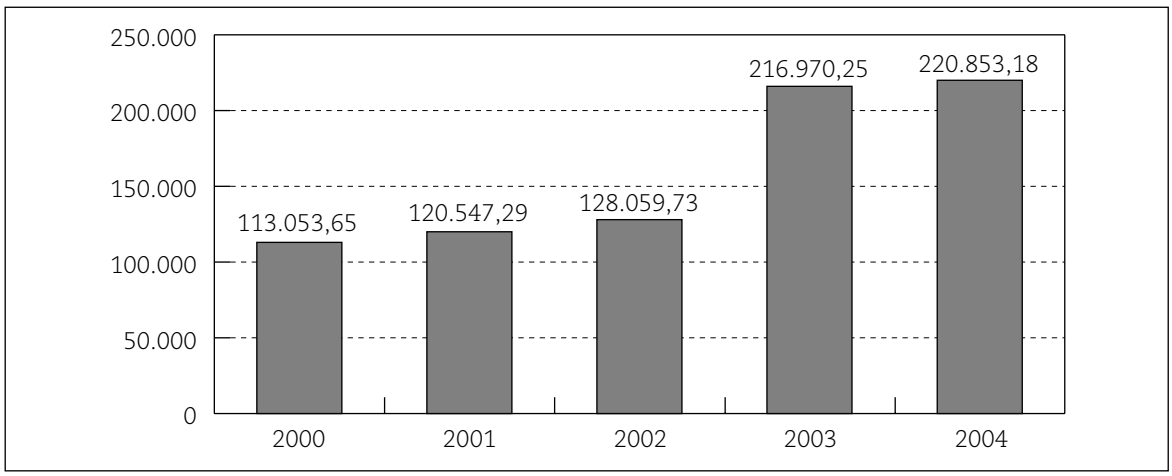
En la tabla siguiente se muestra el origen de la financiación del Presupuesto de gastos:

Concepto	2003	2004	Diferencia	%
Capítulo 3 "Tasas, precios públicos y otros ingresos"	2003,81	911,00	–1.092,81	–54,54
400 "Transferencias corrientes. Del Departamento"	68.231,93	68.227,96	–3,97	–0,01
472 "Transferencias corrientes. De Empresas"	17.921,23	17.921,00	–0,23	0,00
Capítulo 5 "Ingresos patrimoniales"	12.669,34	5.310,00	–7.359,34	–58,09
700 "Transferencias de capital. Del Departamento"	37.646,96	41.603,22	3.956,26	10,51
772 "Transferencias de capital. De Empresas"	78.300,69	78.300,00	–0,69	0,00
790 "Fondo Europeo de Desarrollo Regional	0,00	7.000,00	7.000,00	
782 "Subvenciones a la investigación	0,00	1.500,00	1.500,00	
8	196,29	80	–116,29	–59,24
TOTAL	**216.970,25**	**220.853,18**	**3.882,93**	**1,79**

Por tanto, en el ejercicio 2004, la financiación de las **operaciones no financieras** es la que sigue:

Transferencias del Departamento:	49,75%
Transferencias de Empresas:	43,58%
Apelación a fondos "líquidos":	2,40%
Ingresos por prestación de servicios:	0,42%
Otros:	3,85%

EVOLUCIÓN PRESUPUESTO 2000-2004



Área de Investigación Intramural y Oficina de Transferencia de Resultados (OTRI)

Programa Intramural año 2004

Proyectos de Investigación

La convocatoria de proyectos intramurales a realizar en el año 2004 se hace pública por Resolución 276O/03 de 25 de noviembre. Este año, la convocatoria se plantea para aquellas propuestas que versando sobre las líneas prioritarias, sean presentadas por grupos de investigadores de diferentes Centros o Unidades del Instituto, abarcando distintos aspectos multidisciplinares y que aunen la investigación básica y aplicada.

Los programas considerados como prioritarios en esta convocatoria son los siguientes:

1. Programa infecciones respiratorias:

   — Subprograma: gripe y RS.
   — Subprograma: SARS.

2. Programa Enfermedades Raras y patógenos relacionados con el medioambiente.
3. Programa de Enfermedades Tropicales.
4. Programa de atención integrada de protección a la infancia: infecciones parasitarias, virológicas y bacteriológicas
5. Programa de infecciones entéricas de etiología vírica.

Becas del Programa de Investigación y Formación del Instituto de Salud Carlos III

Resolución de 5 de julio de 2004, del Instituto de Salud Carlos III, publicada en el BOE del 26 de julio.

- Convocatoria de 35 becas.

  Estos becarios, se incorporan a centros y unidades del propio ISCIII. Las condiciones de las becas vienen determinadas en la convocatoria por la que se incorpora el becario y las mejoras que se producen en años posteriores se aplican a todos los becarios vigentes. Según la titulación académica, en el ISCIII se reconocen cuatro niveles de becarios: a) técnicos, b) diplomados universitarios o ingenieros técnicos, c) licenciados y d) doctores o especialistas.

- Convocatoria de 5 becas del Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC)

  Estas becas tienen como objetivo actualizar, perfeccionar y formar al personal en actividades de vigilancia epidemiológica y Epidemiología aplicada, de interés para el Sistema sanitario, mediante estancias en el Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC) en el Instituto de Salud Carlos III con el fin de que a su regreso sirvan de facilitadores y promotores de estos conocimientos en su ámbito de influencia.

- En esta misma convocatoria, se convocan las Ayudas para la financiación de Acciones Formativas para becarios. Tienen derecho a estas ayudas todos los becarios que se formen en centros del ISCIII. Dentro de estas ayudas, se contemplan:

  a) Las estancias breves en España y extranjero.
  b) Ayudas a la financiación de tasas de enseñanza reglada, cursos especializados, asistencias a congresos.
  c) Ayudas a la financiación de tesis doctorales.

Convocatorias de Becas Asociadas a Proyectos

Se hace pública la Orden SCO/3842/2004 de 10 de noviembre, BOE 23 de noviembre de 2004, por la que se establecen las Bases Reguladoras para la convocatoria y concesión de becas asociadas a proyectos de investigación en el Instituto de Salud Carlos III.

Las becas asociadas a proyectos de investigación se convocan de forma continuada desde el propio Instituto de Salud Carlos III, a medida que los investigadores obtienen fondos para la realización de proyectos o convenios, en los que se contempla la incorporación de un becario. Las condiciones de estas becas pueden presentar diferencias notables, muchas veces como consecuencia del proyecto o del convenio al que están asociadas.

Los becarios que disfrutan de este tipo becas, pueden igualmente optar a las Ayudas para la financiación de Acciones formativas para becarios.

Otras convocatorias de Becas

Becas FINNOVA

Programa de becas para la preparación de especialistas, procedentes de la formación profesional, en actividades innovadoras y sectores de futuro en colaboración con universidades y organismos públicos de investigación. Estas becas se regulan mediante una orden y han sido convocadas para el año 2004 en el BOCM por la Orden 9035/2003, de 12 de noviembre (BOCM 18/11/03).

Programa de Gestión de becarios

La gestión de los becarios que realizan su actividad en el Instituto de Salud Carlos III se realiza según el **"Programa de Gestión de Becarios del Instituto de Salud Carlos III"** publicado por Resolución del Director 36/01 de 24 de enero de 2001. Este Programa tiene como objetivo garantizar la formación de calidad de los becarios y poner los medios necesarios para que esta tarea pueda llevarse a cabo.

Así mismo, este Programa regula el órgano de participación de becarios, la **Comisión de Becarios**, que actúa como medio de diálogo con el propio ISCIII y sus estamentos directivos. Esta Comisión fue constituida en marzo de 1998, como "Foro de encuentro entre los becarios y la Comisión de Investigación del ISCIII, para revisar los problemas comunes, hacer un seguimiento de los programas de formación y realizar propuestas de actividades dirigidas al colectivo de becarios.

Los becarios, tanto los del Programa de Investigación y Formación del Instituto de Salud Carlos III, como los que tienen becas Asociadas a proyectos o convenios, y becas de otras convocatorias, disponen de un **Seguro de accidentes y un seguro de asistencia sanitaria**, financiado por el propio ISCIII.

Con fecha 27 de mayo de 2004, se solicitó la inscripción del Programa de Investigación y Formación Intramural del ISCIII en el Registro de Becas de Investigación creado por el RD 1326/2003, de 24 de Octubre, por el que se aprueba el **Estatuto del Becario**. El 29 de Octubre de 2004, la solicitud fue aprobada por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología. La inscripción de este Programa supone que los becarios que han superado las pruebas del DEA, o están en posesión del título de Doctor, puedan ser dados de alta en el Régimen de Seguridad Social.

Resultados de la actividad

a) Gestión de proyectos de investigación

En la convocatoria de proyectos del año 2004, han sido concedidos 12 proyectos, 8 de ellos en la modalidad de proyectos individuales y 4 proyectos coordinados, lo que ha supuesto una financiación total para este año de 759.652 €.

Las renovaciones de los proyectos intramurales concedidos en las convocatorias 2002 y 2003 han supuesto para el 2004 un presupuesto de 254.908 €.

La tabla 1 muestra el número de proyectos vigentes durante el año 2004 y la procedencia de su financiación.

TABLA 1. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS EN EL AÑO 2004

Centro	Financiación intramural	Financiación externa					TOTAL
		FIPSE	CAM	MCYT	UE	Otros	
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	1		1	1	1		**4**
Instituto de Investigación de Enfermedades Raras					1		**1**
Centro Nacional de Alimentación					1	2	**3**
Centro Nacional de Epidemiología	2	4					**6**
Centro Nacional de Medicina Tropical	8						**8**
Centro Nacional de Microbiología	46	6	6	19	17	4	**98**
Centro Nacional de Sanidad Ambiental			1		1	4	**6**
Unidades adscritas a Dirección				1	3		**4**
TOTAL	**57**	**10**	**8**	**21**	**24**	**10**	**130**

La tabla 2 muestra la evolución en el número de proyectos activos en el ISCIII, en el período 2001.2004 y su distribución por años y origen de financiación.

TABLA 2. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS 2001-2004

	Finan-ciación intramural				Financiación externa																							
					FIPSE				CAM				MCYT				UE				OTROS				TOTAL			
Centro	01	02	03	04	01	02	03	04	01	02	03	04	01	02	03	04	01	02	03	04	01	02	03	04	01	02	03	04
AETS	3	2	3	1							1	1		1	1	1			1	1	1				4	3	6	4
CISATER		1	1																			1				21	1	
IIER																				1								1
CNA	2	1	2											1	1		2	3	3	1			1	2	4	5	7	3
CNE	5	3	7	2	6	8	6	4										5				1			11	17	13	6
CNMT	1	2	8	8		1																			1	3	8	8
CNM	36	36	45	46	8	11	9	6	2	8	6	6	11	18	20	19	10	19	17	17	2	7	5	4	69	99	102	98
CNSA									1	2		1		2	1		2	2	2	1			2	4	3	6	5	6
ENMT	1		2															3							1	3	2	
ENS		1	1			1	1										1	1	1			2			1	5	3	
BNCS			3																								3	
UD (*)	1	2	2		2									1	1	1	2	1	4	3					4	5	7	4
UPS (**)			1																								1	
SGIS															1										1		1	
TOTAL	**49**	**48**	**75**	**57**	**16**	**21**	**16**	**10**	**3**	**10**	**7**	**8**	**11**	**23**	**25**	**21**	**17**	**35**	**28**	**24**	**3**	**11**	**8**	**10**	**99**	**148**	**159**	**130**

(*) Unidades adscritas a Dirección: Unidad de Coordinación Informática y Telemedicina.
(**) Unidad de Productos Sanitarios.

b) Gestión de becas

Durante el año 2004, el número total de becarios que han realizado su actividad en los Centros del Instituto ha sido de 158. De éstos, 82 han sido financiados por el Instituto (30 de nueva incorporación del Programa Intramural, 5 de ellos adscritos al Programa de Epidemiología Aplicada de Campo y 47 provienen de convocatorias anteriores).

El número total de becarios asociados a proyectos de investigación y convenios ha sido de 40, de los cuales 12 han sido financiados por el Instituto y 28 con financiación externa.

Los becarios con financiación de otras agencias financiadoras han sido 36 (3 BEFI, 8 MCyT, y 13 del FIS) y, también durante el año 2004 se han incorporado 12 becas del Programa FINNOVA cofinanciado por la Comunidad de Madrid, incluidos en el número total de becarios.

GRÁFICO 1. EVOLUCIÓN DE BECAS EN EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Número total de becarios (2001 a 2004)

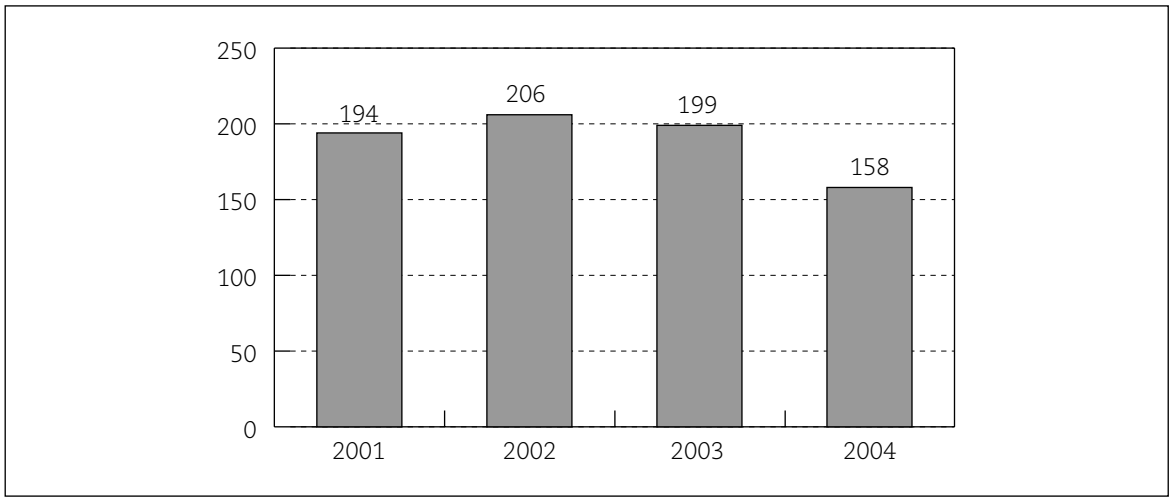


GRÁFICO 2. TIPOS DE BECAS EN EL ISCIII (2001-2004)

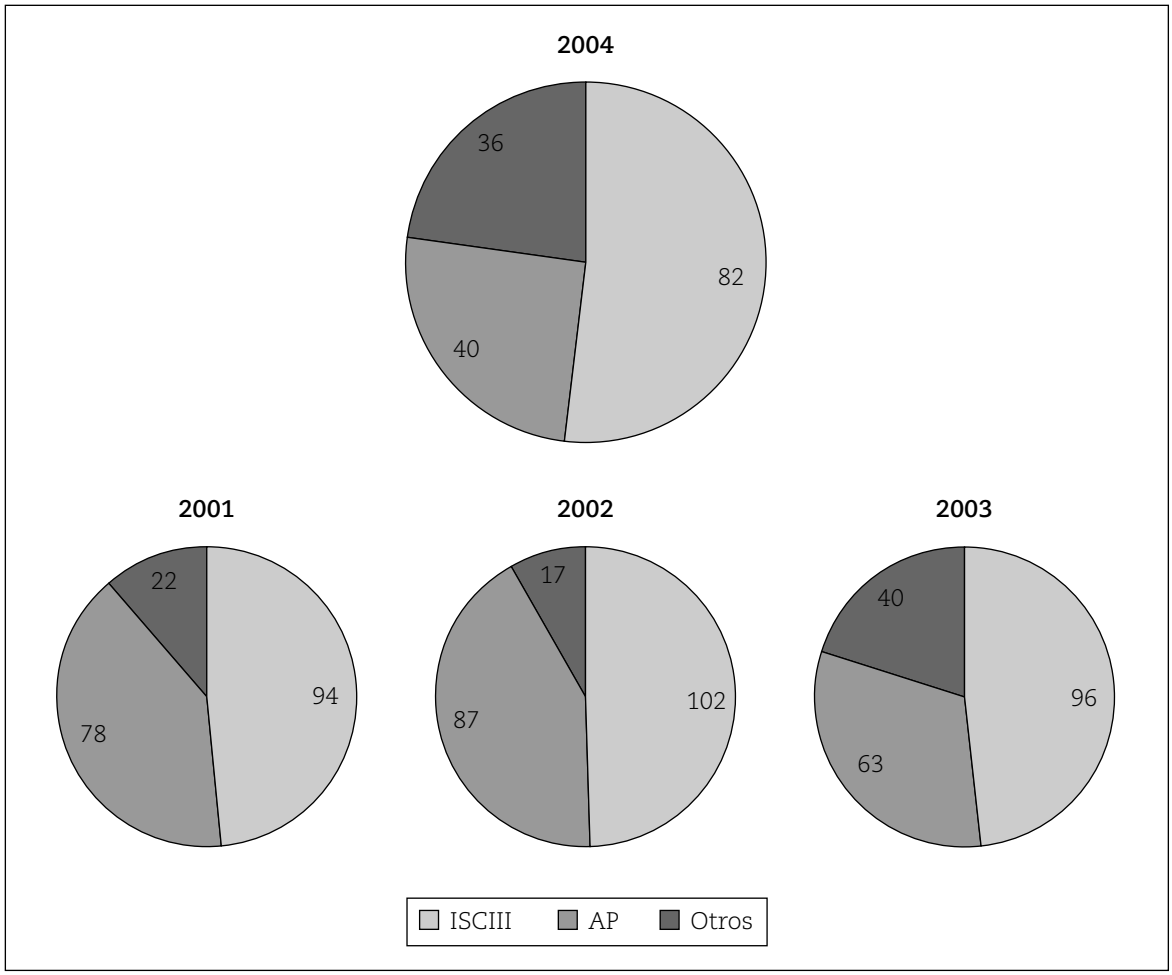
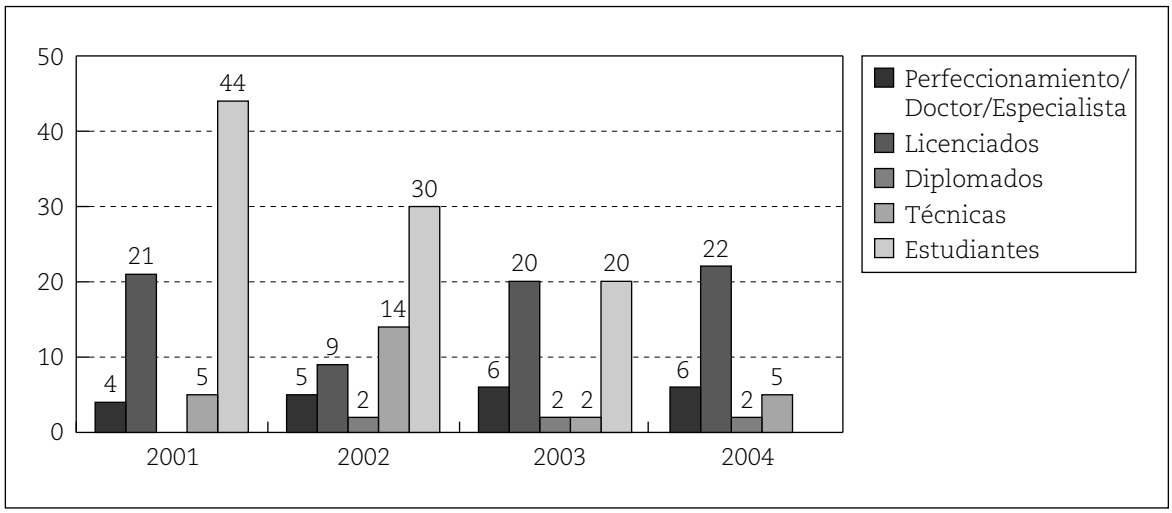


GRÁFICO 3. EVOLUCIÓN DE LAS CONVOCATORIAS DE BECAS INTRAMURALES EN EL ISCIII



c) Gestión del Programa a las Ayudas para la financiación de Acciones Formativas para becarios

Se han concedido 50 ayudas, desglosadas como a continuación se detalla:

A) Tres estancias breves en España y extranjero, como se detallan a continuación:

Centro	Duración	Centro/estancia	País
CNM	1 mes	CSIC de Barcelona	España
CNM	3 meses	Universidad de Utrech	Holanda
CNM	6 meses	Imperial College	Reino Unido

B) Ayudas a la financiación de tasas de enseñanza reglada de tercer ciclo: 34, cuatro cursos especializados y cinco asistencias a congresos

C) Dos Ayudas a la financiación de tesis doctorales (becas cuarto año

D) Premio a la mejor Tesis Doctoral defendida en el año 2003 (la convocatoria del premio se realiza y resuelve en el año 2004):

Becario: Martín Galiano, Antonio Javier

Título: *"Caracterización genética de la atpasa f0f1 de streptococcus pneumoniae. blanco de acción de antimicrobianos"*

Director de Tesis: Adela González de la Campa

E) Premio a la mejor Publicación Científica del año 2003: *(la convocatoria del premio se realiza y resuelve en el año 2004):*

Becario: Oliva Martínez, José Luis

Título: "The cyclopentenone 15-deoxy-d12, 14-prostaglandin j2 binds to and activates"

Autores: Oliva JL, Perez-Sala D, Castrillo A, Martinez N, Canada FJ, Bosca L, Rojas JM.

La tabla muestra la evolución en el número de tesis defendidas por becarios en el período 2001-2004.

TESIS DEFENDIDAS 2001-2004

Año	CNA	CNE	CNM	CNSA	ENS	Total
2001			6		2	8
2002	1		4	2		7
2003			8			8
2004	1	1	7	1		10
TOTAL	**2**	**1**	**25**	**3**	**2**	**33**

d) Contratos de investigadores

La ejecución de los proyectos de investigación y convenios con otras instituciones públicas o privadas, así como con financiación del propio Instituto, lleva consigo la incorporación de personal contratado.

El ISCIII, como Organismo Público de Investigación, tiene la potestad de contratar personal investigador y personal científico técnico en aplicación de la Ley de Fomento y Coordinación de la Investigación Científica y Técnica. Las gráficas muestran la evolución en el número de contratados a lo largo de los años 2001-2004, con financiación propia y financiación externa.

GRÁFICO 4. INCORPORACIÓN DE INVESTIGADORES EN EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Financiación Intramural. Años 2001-2004

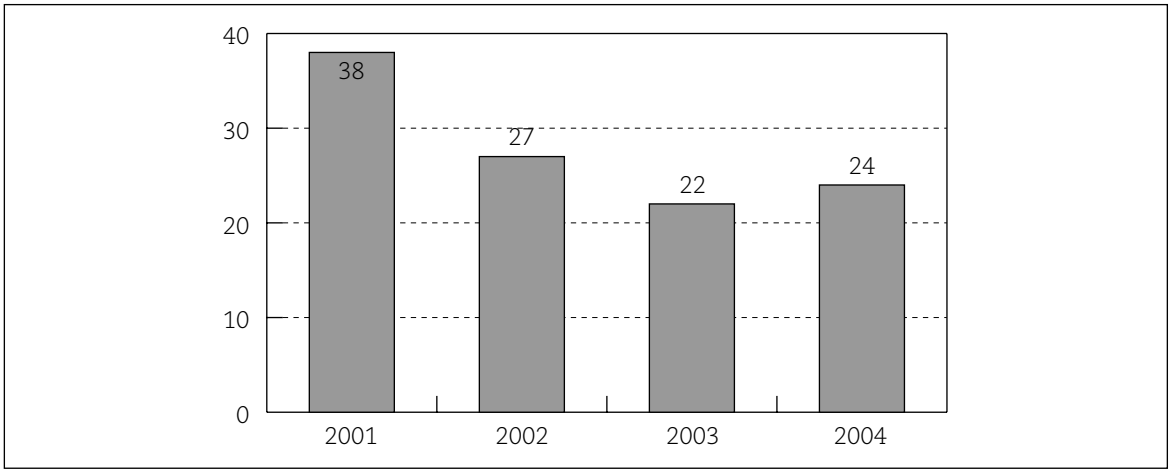
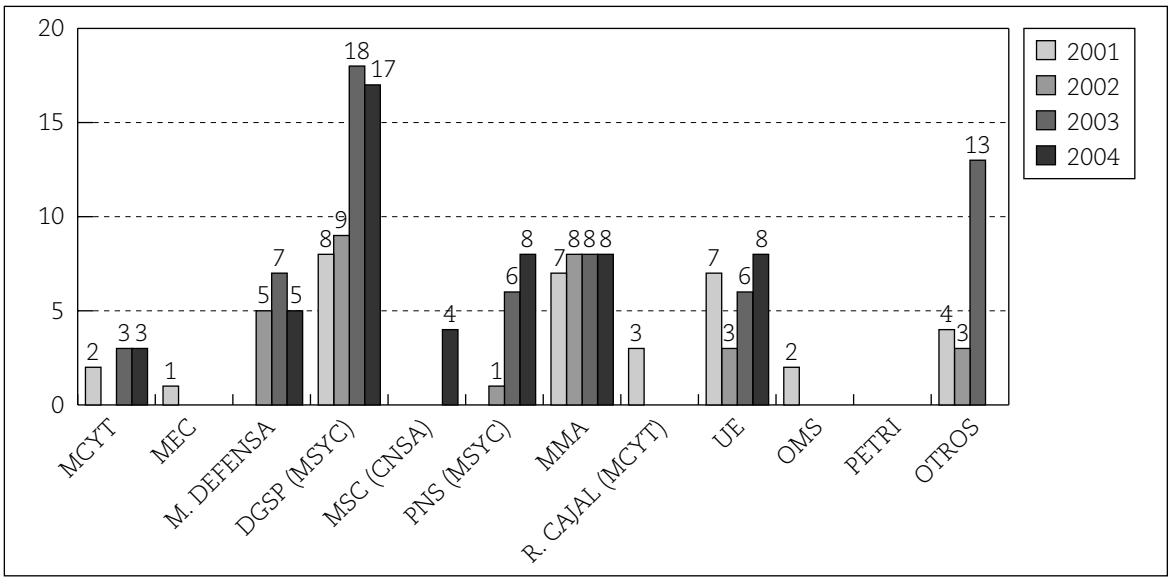


GRÁFICO 5. INCORPORACIÓN DE INVESTIGADORES EN EL INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Financiación externa. Años 2001-2004



e) Participaciones en Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

Los investigadores del ISCIII participan en la convocatoria de Redes temáticas de Investigación cooperativa, convocada por la Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III. Estos proyectos aunque son realizados en los centros del ISCIII, son gestionados por la Fundación CSAI.

Con cargo a estos proyectos en red, se han incorporado al ISCIII 53 contratados durante el año 2004 (de ellos, 36 titulados superiores, 7 titulados medios y 10 técnicos de laboratorio). Así mismo, durante este año, se han incorporado a estos proyectos un total de 15 becarios (6 postdoctorales, 4 predoctorales, y 5 técnicos de laboratorio).

Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación 2004

La Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI) es una unidad de interfaz cuyo objetivo fundamental es hacer llegar al Sistema Nacional de Salud, operadores del sector y a la sociedad en general, los conocimientos y capacidades del Instituto así como detectar las necesidades y demanda de los distintos sectores relacionados con la Salud.

Desde el 24/04/96, está registrada en el Libro Registro creado al efecto en la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología con n.º 42.

Funciones	Actividades	Descripción	N.º
Intermediación del Sistema Ciencia Tecnología Empresa	• Integración en el *"Programa de Comercialización"* de la Comunidad de Madrid	Creación de un mercado tecnológico regional	
	• Contratos de Transferencia Tecnológica Transnacional		1
Protección de los resultados de investigación	• Seguimiento de la tramitación de marcas europeas.		3
	• Seguimiento de la tramitación de solicitud de patentes.		1
	• Presentación de solicitudes de patentes en 2004.		2
Gestión de Conocimiento	• Realización del proyecto *"Implantación de un sistema de gestión de conocimiento en el ISCIII: Identificación del Capital Intelectual"*	Creación de una aplicación informática GESCON que interrelaciona las bases de datos de facultativos, servicios y proyectos de investigación disponibles en la OTRI	
Identificación de la oferta científica y tecnológica	**Componentes:**		
	• Grupos de Investigación		48
	• Investigadores		211
	• Proyectos de Investigación con financiación pública externa.	Activos y finalizados en los cinco años anteriores a diciembre 2004	406
	• Servicios Técnicos	Incluye determinaciones analíticas, oferta docente y de asesoría especializada.	99
	• Oferta Tecnológica	Resultados de investigación que tras serles aplicada la Metodología TIME se han considerado transferibles.	4

Museo de Sanidad

El Museo de Sanidad, tiene por objeto guardar la Historia de la Sanidad de España con finalidad docente, vocación de investigación, tributo a los Sanitarios Ilustres y la intención fundamental de promocionar la salud a través de la educación sanitaria.

Innovaciones

Este año se han catalogado las colecciones bibliográficas históricas del Hospital del Rey, del Instituto Nacional de Medicina del Trabajo y diversas privadas, lo que ha permitido incrementar el fondo bibliográfico en más de 2.000 volúmenes, hasta superar los 3.000.

Se ha continuado el estudio de los microfilmes del Archivo de Simancas correspondientes a la Junta Suprema de Sanidad y del Archivo de Indias relativas a la Expedición de Balmis, para lo cual se adquirió una nueva microfilmadora.

Y además se han iniciado las obras de ampliación del Museo en el Pabellón 13.

Resultado de actividad

El Museo ha cumplido su noveno año.

La Galería Iconográfica se ha mejorado con la renovación de todas las gráficas de mortalidad, incorporando todos los datos disponibles del siglo XX.

Se ha proseguido ordenando el Archivo de Historias Clínicas del Hospital del Rey.

Se han seguido recibiendo objetos de valor histórico, 23 en total que se han inventariado e incorporado a los fondos, que ya suman 326 objetos, estando pendientes de traslado los fondos del Centro de Sanidad Exterior de Palma de Mallorca y de Mahón.

Se ha colaborado a la publicación de dos libros en relación con la Commemoración de la Real Expedición Filantrópica de Balmis; “Las vacunas doscientos años después de Balmis” del Instituto de Salud “Carlos III”, iniciándose su distribución y el libro de homenaje (todavía en prensa) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Se continúa colaborando en la Exposición sobre Balmis, del Museo “El Domus” de la Coruña, que se ha trasladado este año a Valencia. Y se ha proporcionado información a los participantes en la “ruta Quetzal”.

Se ha colaborado a la Exposición del “Proyecto Solidario y de Concienciación Social - Héroes Cotidianos”, que el Ayuntamiento de Amsterdam ha organizado con el Ministerio, en San Fernando (Cádiz) y Sevilla en el mes de septiembre.

Y se participó en el libro “Historia de la Medicina del Trabajo” editado por la Fundación Mapfre.

Se ha proseguido la recopilación de documentos históricos por la Sección de Heurística Sanitaria.

El inventario bibliográfico consta de:

Libros:	3.232
Revistas:	1.337
Repertorios de Legislación:	166
B.O.E. y Disp. Oficiales:	624

B.O.E. (microfilms de 1711 a 1936)

Archivo de Simancas (Junta Suprema de Sanidad)

Archivo de Indias (Expedición de Balmis)

Se ha continuado la formación del fichero biográfico de Sanitarios Ilustres, que consta de 345 fichas.

Se han recibido 73 visitas programadas, que suman mas de 1500 visitantes, lo que supone un incremento con respecto al último año y además, múltiples individuales. En gran parte consecuencia de varios artículos periodísticos y de reportajes televisivos.

Se han atendido numerosas consultas, se han realizado asesoramientos en diversos temas y se han facilitado múltiples Catálogos y libros, algunos directamente y otros a través de la Oficina de Información.

Además se colabora en varios trabajos de investigación y preparación de tesis doctorales

El Museo está conectado a Internet, estando actualmente en marcha su renovación: Visita: htpp: *www.isciii.es*.

Proyecto para el futuro

Impulsar el Museo a través de nuevas adquisiciones, relaciones, visitas, publicidad, etc.

CUADRO COMPARATIVO DE ACTIVIDADES 2001-2004

Año	2001	2002	2003	2004
Cuadros expuestos	853	853	855	855
Fondos de objetos	269	271	303	326
Fondos bibliográficos	760	1.067	2.321	3.232
Visitas guiadas (grupos)	58	71	70	73
Publicaciones	1	3	1	3 colab.

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN SANITARIA

Introducción

La investigación biomédica y sanitaria que financia el Instituto de Salud Carlos III, a través del FIS está incluida en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007, instrumento de política científica y tecnológica de la Administración General del Estado, que impulsa la coordinación con las Comunidades Autónomas y la sinergia con los Fondos Estructurales y el Programa Marco de la UE. El VI Programa Marco de la Unión Europea se caracteriza entre otros elementos por la *creación de redes de centros de excelencia científica y creación de centros virtuales, la ejecución de proyectos integrados de investigación, la definición de un enfoque europeo sobre las infraestructuras de investigación, apertura e integración del espacio científico y tecnológico europeo y la apertura mutua de los programas nacionales.*

De acuerdo al Estatuto del Instituto de Salud Carlos III corresponde a la Subdirección General de Investigación Sanitaria la promoción y fomento de la investigación biomédica y en ciencias de la salud, en el ámbito de las competencias del Instituto, a través de las siguientes acciones y programas:

1. La promoción, gestión y evaluación de la investigación extramural en ciencias de la salud, a través del Fondo de Investigación Sanitaria.
2. La coordinación de las actividades de investigación en ciencias de la salud, en relación con el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica y con los Programas Marco de Investigación y Desarrollo de la Unión Europea, sin perjuicio de las competencias de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología.
3. Acciones que favorezcan y consoliden la investigación en el Sistema Nacional de Salud, incluyendo la investigación en evaluación de tecnologías sanitarias, la investigación en enfermería y otras acciones que se consideren relevantes para ese fin.
4. La coordinación de los centros y unidades de Investigación del Sistema Nacional de Salud, así como la de otros centros y unidades asociadas al Instituto de Salud Carlos III, y la gestión de un sistema de acreditación de la investigación.

Los programas de la Subdirección General de Investigación Sanitaria son los siguientes:

1. PROGRAMA DE RECURSOS HUMANOS Y DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.
2. PROGRAMA DE FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

1. Programa de Recursos Humanos y Difusión de la Investigación

Tiene como objetivo la potenciación de los recursos humanos en I+D+I en el SNS así como la divulgación y difusión de los resultados de la investigación biomédica.

Este Programa tiene las siguientes actividades:

Becas de formación en investigación (BEFI)

Su objeto es desarrollar la formación de investigadores que sirvan de nexo de unión entre la investigación básica, clínica y epidemiológica en el campo de la investigación biomédica.

Becas de ampliación de estudios (BAE)

Su objeto es potenciar la formación y capacidad investigadora de los profesionales del SNS, mediante la subvención para cubrir los gastos de viajes y estancias en instituciones nacionales o extranjeras, que permitan la incorporación al SNS de procedimientos asistenciales o de investigación y posibiliten una constante actualización de la acción sanitaria.

Becas de Gestión de Investigación

Su objeto es promover la formación en los distintos ámbitos de la gestión de la investigación, incluyendo la coordinación, seguimiento y evaluación de las ayudas y programas de investigación biomédica.

Contratos de investigadores

Su objeto es incrementar, mediante la cofinanciación con los centros, los recursos humanos de calidad en los grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud, incorporando a los mismos los conocimientos y la experiencia adquirida en instituciones nacionales y extranjeras por Doctores y otros profesionales con acreditada trayectoria investigadora en Biomedicina.

Esta convocatoria llevará unida la financiación de un proyecto de investigación para el investigador seleccionado.

Además por parte del Instituto de Salud Carlos III se ha creado un fichero de datos de carácter personal **(Registro de investigadores biomédicos)** para facilitar la incorporación de investigadores a los diferentes Centros del Sistema Nacional de Salud.

Contratos de apoyo a la investigación

Su objeto es ofrecer otras modalidades de cofinanciación para contratar aquellos recursos y servicios de apoyo a la investigación que los centros necesiten de acuerdo a sus necesidades.

Ayudas para contratar profesionales sanitarios que hayan finalizado el período de Formación Sanitaria Especializada

Su objetivo es contratar profesionales sanitarios a través de la cofinanciación con las Sociedades Científicas, Universidades, Fundaciones, Hospitales, Atención Primaria con el fin de completar la formación de profesionales sanitarios que hayan terminado el período de Formación Sanitaria Especializada regulado para Médicos, Farmacéuticos, Químicos, Biólogos, Psicólogos Clínicos y Radiofísicos Hospitalarios, mediante el desarrollo de un plan de formación en investigación biomédica básica orientada, clínica o en salud pública y en servicios de salud, en centros de acreditada capacidad investigadora, bajo la dirección y tutela de un grupo de investigadores.

Acciones especiales

Su objeto es contribuir a la más amplia difusión de las innovaciones científicas y técnicas en el campo biomédico, de acuerdo a las directrices del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007, a través de la financiación de reuniones científicas, publicaciones científicas y publicaciones científicas periódicas españolas en diferentes soportes.

2. Programa de Fomento de la Investigación

Tiene como objetivo fomentar la investigación científica en disciplinas biomédicas para así contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud, en coordinación con los objetivos y criterios establecidos en el Plan Nacional de I+D+I 2004-2007.

Este Programa tiene las siguientes actividades:

Proyectos de investigación

Su objeto es promover, en el ámbito de las ciencias de la salud, investigación de carácter básico, clínico, clínico-experimental y de salud pública en las instituciones de Sistema Nacional de Salud, en Universidades y en Organismos Públicos de Investigación, para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud. Las prioridades de financiación en el Programa Nacional de Biomedicina se orientan fundamentalmente hacia el Subprograma Nacional de Investigación Clínica en enfermedades, ensayos, epidemiología, salud pública y servicios de salud. Y también se financian propuestas de los Subprogramas Nacionales de Investigación Básica en mecanismos de enfermedad y nuevas estrategias y modelos terapéuticos y de Investigación Farmacéutica en descubrimiento, desarrollo y evaluación de medicamentos, siempre que tengan una orientación hacia el paciente o la enfermedad, siendo requisito necesario para su financiación la participación en los mismo de investigadores pertenecientes a Centros del Sistema Nacional de Salud con el objeto de desarrollar una estrategia que aproxime la investigación básica, clínica y aplicada y potencie el concepto del Hospital como centro de investigación.

Investigación Evaluativa de Tecnologías Sanitarias

La Evaluación de las Tecnologías Sanitarias ha venido configurándose en los últimos años como una disciplina fundamental y estratégica para el desarrollo y mantenimiento de los Servicios de Salud a través del logro de un uso más efectivo y eficiente de los recursos sanitarios disponibles.

Su misión es proporcionar información fiable, sintética y clara para la toma de decisiones en los diferentes niveles profesionales, administrativos y políticos que operan en el Sistema Nacional de Salud. El logro de tal misión depende de la realización de estudios e investigaciones dirigidas a responder preguntas especificas que el propio SNS se haya planteado en el ejercicio de sus funciones planificadoras, reguladoras y asistenciales.

En este sentido, a lo largo de los últimos años se ha desarrollado en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud un proceso de identificación y priorización de tecnologías evaluables. El resultado de ese proceso ha sido una lista priorizada de tecnologías sanitarias, asociadas en determinados casos a condiciones clínicas específicas, sobre las que existen incertidumbres que se materializan en preguntas concretas de investigación

de orientación evaluativa que se incluyen en esta convocatoria. Así el objeto de esta acción es promover y fomentar la generación de información y conocimiento relevantes relativos a tecnologías sanitarias de interés para el Sistema Nacional de Salud a través de la financiación de proyectos específicos de investigación de carácter evaluativo.

Redes de investigación

El objeto de esta acción es la creación de redes de investigación cooperativa de Centros y grupos de Investigación Biomédica que posean una importante masa crítica de científicos que sean de tipo multidisciplinario y participados por distintas instituciones estatales y autonómicas, con el objetivo de realizar proyectos de investigación cooperativa de interés general. Las redes se constituyen por la asociación de Centros y Grupos de investigación de diferentes Administraciones, Instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público o privado con líneas y objetivos de investigación común con el objeto de promover la complementariedad de actuaciones compartiendo objetivos y recursos. Con esta tipología de redes se pretende la creación de esquemas de cooperación científica más potentes que permitan alcanzar objetivos que difícilmente podrían plantearse en un contexto de ejecución más restringido.

La creación de redes de investigación prioriza la investigación de calidad como un todo, desde la investigación básica a la de salud pública. Igualmente se prima la participación de grupos emergentes como integrantes de la red. Se pretende aumentar la masa crítica y la rentabilidad en aquellas áreas prioritarias en el Plan Nacional, en el ámbito sanitario.

Investigación en Enfermería (INVESTEN)

El objeto de esta acción es desarrollar una estrategia que organice y facilite la investigación en enfermería. Esta estrategia se fundamenta en fomentar la Integración de la investigación de enfermería en la práctica clínica diaria y como elemento para su desarrollo; en colaborar en el diseño, formulación y ejecución de las políticas para el desarrollo de la investigación en Enfermería; en asesorar, tanto a los profesionales interesados en investigar, como a las agencias o instituciones públicas y privadas que lo soliciten; en realizar formación en Investigación para los profesionales interesados en la investigación en enfermería, en estrecha relación con las estructuras existentes; en difundir los recursos, actividades, bases de datos bibliográficos, resultados de investigación, etc; y en desarrollar las funciones de coordinación desarrollo, agrupando los proyectos (existentes y nuevos) en grupos y líneas de investigación, promocionando el desarrollo de nuevos proyectos en los temas establecidos.

Todas estas acciones se deben completar en un futuro, cuando se finalice el mapa de la investigación biomédica, con una acción de apoyo a los Grupos Consolidados, considerados como grupos con calidad, liderazgo y relevancia en sus aportaciones así como por su composición mínima, coherencia, estabilidad y capacidad científica. Se debería realizar una Evaluación externa e independiente de las actividades realizadas en los cinco años anteriores como máximo, completada con una Evaluación in situ de los grupos y asegurar, si procede una financiación a cinco años.

3. Programa de Formación

El Fondo de Investigación Sanitaria se ha convertido en el Departamento de Metodología y Gestión de la Investigación de la Escuela Nacional de Sanidad. Con ello se pretende introducir y fomentar las distintas metodologías de la Investigación y formas de gestión de la mis-

ma: bioinformática, epidemiología clínica, gestión de la investigación, etc, en el Sistema Nacional de Salud, a través de diferentes actividades formativas.

4. Mapa de la Investigación Biomédica

La actualización del Mapa de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud, a través del Instituto de Salud Carlos III, es un objetivo del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007.

Este Mapa describe las áreas temáticas y la distribución de las actividades de I+D+I por Centros del SNS y otras instituciones públicas de investigación biomédica, conteniendo indicadores, producción y resultados de dichas actividades en España.

Se puede consultar en la Web del Instituto de Salud Carlos III (Subdirección General de Investigación Sanitaria):

http://193.147.240.216/webs/MapaBiomedico2002/Index.htm

5. Programa de Evaluación

Con fecha 1 de septiembre de 2004, las Comisiones Técnicas de Evaluación se han adaptado a las prioridades del actual Plan Nacional de I+D+I con la siguiente estructura:

1. Comisión Técnica de Evaluación de Cáncer.
2. Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Cardiovasculares.
3. Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Neurológicas y Mentales.
4. Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Infecciosas y SIDA.
5. Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Genéticas y Modelos de Enfermedad.
6. Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Respiratorias.
7. Comisión Técnica de Evaluación de Otras Enfermedades Crónicas e Inflamación.
8. Comisión Técnica de Evaluación de Investigación en Epidemiología, Salud Pública y Salud Ocupacional.
9. Comisión Técnica de Evaluación de Investigación en Servicios de Salud, Tecnologías Sanitarias y Telemedicina.
10. Comisión Técnica de Evaluación de Recursos Humanos
11. Comisión Técnica de Evaluación post-financiación de las actividades.

Las Comisiones Técnicas de Evaluación están compuestas por un Presidente con dos Adjuntos y varios miembros que constituyen el respectivo

1) Programa de Recursos Humanos y Difusión de la Investigación

A) Becas

Becas de Formación en Investigación (BEFI)

Su objetivo es la formación de investigadores en el campo biomédico, mediante el desarrollo de un programa de actividades teórico-práctico, que incluya la realización de un plan de investigación básica, clínica o en Salud Pública, en centros de acreditada capacidad investigadora bajo la dirección y tutela de un grupo consolidado de investigación. Las acciones incluidas en esta modalidad pretenden, asimismo, favorecer la dimensión multidisciplinar de la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud. El programa tendrá una duración de un año, prorrogable por períodos anuales hasta un máximo de cuatro.

En el año 2004 no ha habido convocatoria y se han concedido 176 prorrogas con un coste total de 2.442,06 miles de euros.

Las Licenciaturas más frecuentes son las correspondientes a las licenciaturas de Biológicas (49,44%), Medicina (22,15%) y Farmacia (13,06%).

Un 90% de las becas se lleva a cabo en España. Las CC.AA. con mayor número de becarios activos son Madrid (42,05,%), Cataluña (21,02%), resto de Países Europeos y Estados Unidos (9,09%), Andalucía (7,95%) y la Comunidad Valenciana (6,25%).

Los Centros de destino con mayor número de becarios activos son: el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, La Fundación Jiménez Díaz, el Hospital Gregorio Marañón y el Hospital Valle de Hebrón.

El 63% de las becas activas las desarrollan mujeres.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Biología			87	1.202,72
Farmacia			23	290,05
Medicina			39	650,04
Psicología			1	5,20
Químicas			14	178,25
Veterinaria			2	31,23
Otros			10	84,57
TOTAL			**176**	**2.442,06**

NOTA:

Los que están en España cobran 1.301,10 euros mensuales.

Los del extranjero 1.951,67 más ayuda familiar, si corresponde, y seguro obligatorio de 601 euros anuales.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			165	2.162,83
Otros países europeos				
Países de América del Norte			11*	279,23
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**176**	**2.442,06**

* En 2003 había 9 becas en USA. En 2004 hay 11 por cambios de centros durante el período de vigencia de las becas.

NOTA:
Los que están en España cobran 1.301,10 euros mensuales.
Los del extranjero 1.951,67 más ayuda familiar, si corresponde, y seguro obligatorio de 601 euros anuales.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía			14	166,54
Aragón				
Asturias (Principado de)			6	62,45
Baleares (Islas)				
Canarias				
Cantabria				
Castilla y León			4	52,04
Castilla-La Mancha				
Cataluña			37	528,25
Comunidad Valenciana			11	162,64
Extremadura				
Galicia			6	70,26
Madrid (Comunidad de)			74	935,49
Murcia (Región de)			1	15,61
Navarra (Comunidad Foral)			7	68,96
País Vasco				
Rioja (La)				
No regionalizado			16	379,82
TOTAL			**176**	**2.442,06**

NOTA:
Los que están en España cobran 1.301,10 euros mensuales.
Los del extranjero 1.951,67 más ayuda familiar, si corresponde, y seguro obligatorio de 601 euros anuales.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos*	Gasto ejecutado (miles de euros)
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas			11	163,94
Fundación Jiménez Díaz			8	104,09
Hospital Gregorio Marañón			8	109,29
Hospital Valle de Hebrón			8	124,91
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa			6	72,86
Hospital Ramón y Cajal			6	67,66
Centro Nacional de Biotecnología			5	62,45
Inst. de Inv. Biomédicas August Pi i Sunyer			5	78,07
Hospital Puerta de Hierro			5	53,35
Centro de Regulación Genómica			5	67,66
Hospital Germans Trias i Pujol			5	59,85
Facultad de Medicina de Pamplona			5	37,73
Otros			99	1.440,22
TOTAL			**176**	**2.442,06**

* Las cantidades están calculadas dependiendo de los meses de cada contrato.

NOTA:
Los que están en España cobran 1.301,10 euros mensuales.
Los del extranjero 1.951,67 más ayuda familiar, si corresponde, y seguro obligatorio de 601 euros anuales.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer			111	63
Hombre			65	37
TOTAL			**176**	**100**

NOTA:
Los que están en España cobran 1.301,10 euros mensuales.
Los del extranjero 1.951,67 más ayuda familiar, si corresponde, y seguro obligatorio de 601 euros anuales.

Becas de Ampliación de Estudios (BAE)

El objetivo de este programa es actualizar y perfeccionar la formación del personal del Sistema Nacional de Salud en técnicas o procedimientos asistenciales o de investigación biomédica, de interés para el Sistema, mediante estancias en instituciones nacionales o extranjeras. La duración de la beca es de 1 a 24 meses.

En el año 2004 no ha habido convocatoria y se han concedido 12 prorrogas con un coste total de 167,24 miles de euros.

El 91,66% son médicos, el 83,33% están realizando la beca en América del Norte y tanto el porcentaje de hombres y mujeres es del 50%.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Medicina			11	147,23
Biología				
Enfermería			1	20,01
TOTAL			**12**	**167,24**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			2	9,53
Otros países europeos				
Países de América del Norte			10	157,71
Países de América del Sur y Central				
Otros				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**12**	**167,24**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Center for Evaluative Clinical Sciences			1	15,23
Departament of Radiology			1	12,19
Duke University Medical Center			1	5,08
Facultad de Ciencias de Enfermería			1	20,01
Facultad de Medicina Social y Preventiva			1	22,96
Hammersmith Hospital			1	7,61
Hospital Necker-Enfants Malades			1	1,91
Huntsman Cancer Institute			1	20,30
Indiana University School of Medicine			1	17,77
John Moran Eye Center			1	20,30
Laboratory of Mucosal Inmunology			2	23,88
TOTAL			**12**	**167,24**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer			6	50
Hombre			6	50
TOTAL			**12**	**100**

Becas de Formación en Gestión de la Investigación (BEGIN)

El objetivo de este programa es la formación en los distintos ámbitos de la gestión de la investigación, incluyendo la coordinación, seguimiento y evaluación de las ayudas y programas de investigación biomédica, mediante actividades a desarrollar en la Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III.

La realización del programa de actividades tendrá una duración de un año, prorrogable por períodos anuales hasta un máximo de cuatro, si la evaluación de la memoria anual sobre los resultados de las actividades desarrolladas por el becario resultara favorable.

En el año 2004 no ha habido convocatoria y se han concedido 14 prorrogas con un coste total de 205,57 miles de euros.

En esta convocatoria el mayor número de solicitudes se concentró en Diplomados en Enfermería.

El mayor número de becas activas se ha concentrado en Diplomados en Enfermería y en Licenciados en Derecho (21,43%).

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Psicología			1	15,61
Derecho			3	40,33
Filología			1	15,61
Documentación y Biblioteconomía			2	24,72
Historia				
Biología			1	15,61
Químicas				
Geografía e Historia				
Diplomatura Enfermería			3	46,84
Diplomatura Informática				
Diplomatura en Trabajo Social			1	15,61
Diplomatura Estadística			2	31,23
Farmacia				
TOTAL			**14**	**205,57**

NOTA:

2 renuncias en el mes de septiembre. Activos a diciembre 2004 = 12.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			14	205,57
Otros países europeos				
Países de América del Norte				
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**14**	**205,57**

NOTA:

2 renuncias en el mes de septiembre. Activos a diciembre 2004 = 12.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Madrid (Comunidad de)			14	205,57
TOTAL			**14**	**205,57**

NOTA:

2 renuncias en el mes de septiembre. Activos a diciembre 2004 = 12.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII)			14	205,57
Otros centros				
TOTAL			**14**	**205,57**

NOTA:

2 renuncias en el mes de septiembre. Activos a diciembre 2004 = 12.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer			11	79
Hombre			3	21
TOTAL			**14**	**100**

NOTA:

2 renuncias en el mes de septiembre. Activos a diciembre 2004 = 12.

Becas Extramurales ISCIII

El objetivo de esta acción es fomentar el desarrollo de la investigación en Ciencias de la Salud y propiciar la apertura del Instituto de Salud Carlos III al Sistema Nacional de I+D y al Sistema Nacional de Salud mediante la integración en Centros Sanitarios y de Investigación y en los Centros y unidades del Instituto de Salud Carlos III de profesionales que, a través de procesos formativos y de investigación, contribuyan al desarrollo de los mismos. La vertiente

extramural de esta convocatoria es gestionada por el FIS. Se distinguen las siguientes modalidades de becas: becas para doctores o para personal que haya finalizado la Formación Sanitaria Especializada; becas para para licenciados; becas para diplomados o ingenieros técnicos, y becas para titulados en Formación

Durante el 2004 se concedieron 3 prorrogas por un importe de 15,32 miles de euros.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Biología			2	10,53
Farmacia			1	4,79
TOTAL			**3**	**15,32**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 204		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			3	15,32
Otros países europeos				
Países de América del Norte				
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**3**	**15,32**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía			2	10,53
Aragón				
Asturias (Principado de)				
Baleares (Islas)				
Canarias				
Cantabria				
Castilla y León				
Castilla-La Mancha				
Cataluña				
Comunidad Valenciana				
Extremadura				
Galicia				
Madrid (Comunidad de)			1	4,79
Murcia (Región de)				
Navarra (Comunidad Foral)				
País Vasco				
Rioja (La)				
No regionalizado				
TOTAL			**3**	**15,32**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Hosp. Clínico San Cecilio Granada			1	4,79
Hosp. Univ. La Princesa Madrid			1	4,79
Hosp. Virgen del Rocío Sevilla			1	5,74
TOTAL			**3**	**15,32**

B) Contratos de Investigación

Contratos de Investigación del SNS

Por séptimo año consecutivo se convoca este programa con el objetivo de incrementar los recursos humanos de calidad en los grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud, incorporando a los mismos los conocimientos y la experiencia adquirida en instituciones nacionales y extranjeras por Doctores y otros profesionales con acreditada trayectoria investigadora en Biomedicina y Ciencias de la Salud. Se pretende dotar a las unidades y grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud del componente multidisciplinario que requiere el actual estado del conocimiento y la creación de nuevos grupos de investigación biomédica y en Ciencias de la Salud, en el ámbito de la investigación básica orientada, clínica, y en salud pública. Los contenidos temáticos de las ayudas que se convocan son los que se recogen en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007, concretamente en el área de Biomedicina (teniendo una especial prioridad la investigación en genómica y proteómica), en el área Sociosanitaria y en la acción estratégica de Telemedicina.

Al igual que en la convocatoria 2003 se introduce la financiación de un proyecto de investigación de duración de tres años (42.070 € máximo), junto al contrato por un valor de 37.262 € anuales, la homologación de las retribuciones de los contratos vigentes (anualmente la dotación inicial se deberá incrementar en el porcentaje de subida que se aplique para cada año al personal de la Administración General del Estado) y la oferta de una herramienta (Registro de Investigadores Biomédicos) para facilitar el contacto entre hospitales y candidatos.

Al igual que el resto de convocatorias, los contratos se sitúan en un horizonte temporal de tres años, en consonancia con las acciones contractuales al uso en materia de investigación científica y desarrollo tecnológico. No obstante, la convocatoria admite la posibilidad de continuidad de las ayudas hasta un máximo de seis años.

El número de solicitudes en la presente convocatoria es de 180, superior al recibido en anteriores convocatorias. El número de contratos activos en el 2004 es de 221, con 46 nuevas concesiones.

Los profesionales que más han solicitado este tipo de contratos son los licenciados en Biología, al igual que en años anteriores. En éste último año fue un 45,65% tanto en el número de solicitudes como en el de concesiones. y un 20,19 de índice de éxito. El área de Químicas ha aumentado respecto al año 2002 en el número de concesiones, con un 19,57% y un índice de éxito de un 45%.

Todos estos 221 contratos desarrollan su actividad en centros de España, con una financiación, incluidos los proyectos de investigación de la presente convocatoria, de 7.257,74 miles de euros.

Las Comunidades Autónomas de destino más frecuentadas son, en primer lugar Madrid, seguida de Cataluña, Andalucía y la Comunidad Valenciana.

El porcentaje de hombres con contratos activos, respecto a las mujeres es de un 53%

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Biología	104	21	117	3.755,87
Medicina	22	8	40	1.238,36
Farmacia	20	9	30	1.093,26
Químicas	16	3	23	726,13
Físicas	1	1	1	51,73
Psicología	1		1	19,77
Veterinaria			3	59,32
Otros	16	4	6	313,30
TOTAL	**180**	**46**	**221**	**7.257,74**

NOTA:

En los 46 contratos de la convocatoria 04/, se reflejan los importes de la anualidad de un año y la total del proyecto de 3 años.

En el resto de los activos sólo se arrastra la cuantía anual del contrato.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea	180	46	221	7.257,74
Otros países europeos				
Países de América del Norte				
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL	**180**	**46**	**221**	**7.257,74**

NOTA:

En los 46 contratos de la convocatoria 04/, se reflejan los importes de la anualidad de un año y la total del proyecto de 3 años.

En el resto de los activos sólo se arrastra la cuantía anual del contrato.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía	19	5	24	803,94
Aragón	4		6	145,40
Asturias (Principado de)	4	1	4	115,06
Baleares (Islas)	1	1	2	89,72
Canarias			2	48,85
Cantabria			5	126,20
Castilla y León	9	2	11	362,72
Castilla-La Mancha			2	48,85
Cataluña	52	14	55	1.889,35
Comunidad Valenciana	18	4	19	621,39
Extremadura			1	19,77
Galicia	5	2	12	365,09
Madrid (Comunidad de)	55	16	65	2.269,95
Murcia (Región de)	1		5	107,59
Navarra (Comunidad Foral)	5	1	3	118,79
País Vasco	7		5	125,06
Rioja (La)				
No regionalizado				
TOTAL	**180**	**46**	**221**	**7.257,74**

NOTA:

En los 46 contratos de la convocatoria 04/, se reflejan los importes de la anualidad de un año y la total del proyecto de 3 años.

En el resto de los activos sólo se arrastra la cuantía anual del contrato.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Hospital de la Princesa	5	2	4	177,53
Instituto Municipal de Investigación Médica	5	2	9	299,73
Instituto Inv. Hospital Santa Cruz y San Pablo	4	2	5	177,65
Hospital 12 de Octubre	4	2	8	285,34
Fundación Jiménez Díaz	9	2	7	254,77
Hospital Valle de Hebrón	6	2	11	339,62
Hospital Clínico San Carlos	5	2	4	178,41
Hospital Ramón y Cajal	5	2	8	262,44
Fundación Centro Nal. de Inv. Oncológicas	8	2	4	169,09
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	20	2	9	292,86
Otros centros	109	26	152	4.820,30
TOTAL	**180**	**46**	**221**	**7.257,74**

NOTA:

En los 46 contratos de la convocatoria 04/, se reflejan los importes de la anualidad de un año y la total del proyecto de 3 años.

En el resto de los activos sólo se arrastra la cuantía anual del contrato.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer	115	23	104	47
Hombre	65	23	117	53
TOTAL	**180**	**46**	**221**	**100**

Contratos para Profesionales Sanitarios que hayan finalizado el período de formación sanitaria especializada (MIR)

El objetivo de la presente convocatoria es completar la formación de profesionales sanitarios que hayan terminado el período de Formación Sanitaria Especializada regulado para Médicos, Farmacéuticos, Químicos, Biólogos, Psicólogos Clínicos y Radiofísicos Hospitalarios, mediante el desarrollo de un plan de formación en investigación biomédica básica orientada, clínica o en Salud Pública, en centros de acreditada capacidad investigadora, bajo la dirección y tutela de un grupo de investigación. Las ayudas concedidas en esta Con-

vocatoria se acogen a la formulación laboral de contratos de prácticas en formación, con un horizonte temporal, de tres años.

Se pretende favorecer las capacidades investigadoras de los futuros profesionales sanitarios del Sistema Nacional de Salud, así como favorecer la dimensión multidisciplinar de la actividad investigadora -investigación Básica orientada, Clínica y en Salud Pública- y la necesaria interacción entre las mismas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Este nuevo proceso que se inicia daría lugar a la creación de un programa de carácter estatal para formar Investigadores en Ciencias de la Salud, equivalente a algunos programas de países de nuestro entorno, que pueda proporcionar un valor añadido curricular a los profesionales sanitarios con alta cualificación clínica y en investigación para la dotación los diversos Centros y áreas de Conocimiento vinculadas al Sistema Nacional de Salud.

Se concedieron 60 contratos de las 141 solicitudes, estas cifras. El total de contratos activos es de 129 con un coste total de 2.816,21 miles de euros.

En cuanto al sexo, las mujeres han presentado mayor número de solicitudes (63,82%), en el total de activos, por primera vez el índice de mujeres es superior al de varones, 55% frente al 45% de varones.

En la distribución por disciplinas destaca medicina con más del 80% del total de solicitudes (84,39%), concesiones (83,33%), activos (84,49%).

Entre las CC.AA., destaca la Comunidad de Madrid, Cataluña y Andalucía por el número de solicitudes (32,62, 29,07 y 12,76%, respectivamente) y por el número de concesiones (38,33, 28,33 y 11,66%, respectivamente).

En la distribución por centros receptores de estos contratos destacan, Ramón y Cajal (10,07%), La Paz y el hospital Valle de Hebrón (6,97% respectivamente).

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Biología	7	4	11	240,62
Medicina	119	50	109	2.379,89
Farmacia	9	3	6	130,90
Químicas	3	2	2	43,20
Psicología	3	1	1	21,60
TOTAL	**141**	**60**	**129**	**2.816,21**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			129	2.816,21
Otros países europeos				
Países de América del Norte				
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**129**	**2.816,21**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía	18	7	14	305,42
Aragón	1	1	2	43,63
Asturias (Principado de)			1	22,03
Baleares (Islas)	1			
Canarias	3	1	1	21,60
Cantabria	2	1	1	21,60
Castilla y León	4	2	3	65,23
Castilla-La Mancha	1			
Cataluña	41	17	39	851,90
Comunidad Valenciana	8	4	7	152,50
Extremadura				
Galicia	8	2	4	87,26
Madrid (Comunidad de)	46	23	50	1.091,66
Murcia (Región de)	1		3	66,10
Navarra (Comunidad Foral)	1		2	44,06
País Vasco	6	2	2	43,20
Rioja (La)				
No regionalizado				
TOTAL	**141**	**60**	**129**	**2.816,21**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona	16	7	7	151,20
Hospital Ramón y Cajal	12	7	13	283,39
Hospital Valle de Hebrón	6	4	9	196,56
Hospital La Paz	11	3	9	196,99
Hospital 12 de Octubre	3	3	7	152,93
Hospital La Fe	5	3	3	64,80
Instituto Inv. Hospital Santa Cruz y San Pablo	10	3	3	64,80
Hospital Reina Sofía	3	2	4	87,26
Hospital Puerta de Hierro	4	2	3	65,23
Hospital Virgen de la Victoria	4	2	2	43,20
Hospital Gregorio Marañón	4	2	4	87,26
Hospital General de Alicante	1	1	2	43,63
Complejo Hospitalario Juan Canalejo	2	1	1	21,60
Otros	60	20	62	1.357,34
TOTAL	**141**	**60**	**129**	**2.816,21**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer	90	37	71	55
Hombre	51	23	58	45
TOTAL	**141**	**60**	**129**	**100**

Contratos de apoyo a la investigación

El objetivo de este programa, que se convocó en el 2001, es ofrecer ayudas a las Entidades e Instituciones sanitarias en el ámbito del Sistema Nacional de Salud para contratar aquellos recursos humanos y/o prestación de servicios técnicos relacionados con los fines de la investigación que los centros requieran, de acuerdo a sus necesidades, en régimen de cofinanciación. Se pretende dotar a las unidades y grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud de recursos humanos y servicios de apoyo que requiere el actual estado del conocimiento, siempre y cuando tengan un carácter de utilización compartido por grupos de investigadores a través de las Unidades de apoyo a la Investigación o estructuras organizativas similares.

Durante el 2004 se han concedido las 37 prorrogas de la convocatoria 2001.

En el concepto de recursos humanos y servicios de apoyo que se oferta potencialmente se incluye el personal técnico de apoyo a la investigación con titulación superior, media o de formación profesional contratado de acuerdo a la legislación laboral y los servicios externos que se precisen de forma continuada mediante la realización de convenios y/o contratos de servicios. Están excluídas las actividades administrativas y de gestión

La incorporación de los candidatos a los centros y entidades beneficiarias se formaliza bien por medio de contratos de trabajo por obra y servicio determinado, cuya duración será de tres años, suscrito entre el candidato y el centro beneficiario o por medio de un contrato de servicios o convenio de colaboración de acuerdo a la legislación vigente.

El Fondo de Investigación Sanitaria financia el 50 por 100 y el centro contratante el 50 por 100 restante de la cantidad global propuesta por el Centro solicitante para cada contrato, independientemente de su modalidad, de acuerdo a las cantidades que sean de aplicación en cada caso según la titulación, o de los precios de mercado existentes en el caso de contratos de servicios. En cualquier caso la cantidad máxima que financia el Fondo de Investigación Sanitaria será de 18,03 miles de euros anuales por ayuda. Los contratos de trabajo que suscritos al amparo de este programa tienen una duración de tres años. El valor máximo de concesiones de ayudas no superará los 36,06 miles de euros por cada entidad beneficiaria. En Centros de dilatada experiencia investigadora de acuerdo a las ayudas concedidas por el Fondo de Investigación Sanitaria esta cantidad podía ser superior, con un tope máximo de 90,15 miles de euros por Centro.

De los 43 contratos concedidos en la convocatoria 2001, se concedieron 41 prorrogas en el 2002 y 39 para el 2003 y 37 en el 2004. El importe concedido en esta anualidad fue de 481,42 miles de euros.

El mayor número de contratos esta concentrados en licenciados en Biológicas, y en las CC.AA. de Cataluña (40,54%), Madrid (18,91%), Andalucía y Comunidad Valenciana con el 10,8%

Los Centros con mayor número de concesiones son el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo y el Hospital Valle de Hebrón de Barcelona, el Hospital La Paz de Madrid y el Hospital Reina Sofía de Córdoba.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ÁREAS ANEP. AÑO 2004

Área ANEP	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Dpdo. Enfermería-ATS			2	24,27
Dpdo. otros			6	81,84
Dpdo. Técnico Laboratorio			5	47,61
Biología			13	173,95
Farmacia			2	27,95
Medicina			4	50,49
Químicas			1	15,03
Veterinaria			1	16,53
Informática			1	18,03
Ingeniería			1	12,02
Matemáticas exactas			1	13,71
TOTAL			**37**	**481,42**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR PAÍS DE DESTINO. AÑO 2004

Destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Países de la Unión Europea			37	481,42
Otros países europeos				
Países de América del Norte				
Países de América del Sur y Central				
África				
Asia y Australia				
TOTAL			**37**	**481,42**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía			4	54,09
Aragón				
Asturias (Principado de)			1	18,03
Baleares (Islas)			2	35,99
Canarias				
Cantabria			1	9,02
Castilla y León			3	42,16
Castilla-La Mancha				
Cataluña			15	190,02
Comunidad Valenciana			4	37,46
Extremadura				
Galicia				
Madrid (Comunidad de)			7	94,66
Murcia (Región de)				
Navarra (Comunidad Foral)				
País Vasco				
Rioja (La)				
No regionalizado				
TOTAL			**37**	**481,42**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Hospital Valle de Hebrón			3	31,25
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo			3	41,58
Hospital Reina Sofía			3	36,06
Hospital La Paz			3	36,06
Hospital Gregorio Marañón			1	9,02
Hospital Clínico Universitario Valladolid			2	25,33
Hospital Germans Trias i Pujol			2	19,83
Instituto Municipal de Invest. Médica			2	27,22
Hospital La Fe			2	19,66
Inst. de Inv. Biomédicas August Pi i Sunyer			2	36,06
Otros centros			14	199,35
TOTAL			**37**	**481,42**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR SEXO. AÑO 2004

Sexo	Año 2004			
	Convocatoria		Ejercicio económico	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	% activos
Mujer			30	81
Hombre			7	19
TOTAL			**37**	**100**

C) Acciones especiales

El objetivo de estas ayudas era contribuir a la más amplia difusión de las innovaciones científicas y técnicas en el campo biomédico, de acuerdo a las directrices del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007, de forma especial en lo que se refiere a las acciones estratégicas de genómica y proteómica.

Durante el 2004 se concedieron 9 prorrogas, pertenecientes a la convocatoria 2003 y fueron dirigidas a la cofinanciación de: Publicaciones científicas, publicaciones científicas no periódicas y acciones formativas en investigación, por un importe de 97,40 miles de euros.

La distribución territorial de las ayudas se concentró en Madrid, Andalucía, Cataluña y Castilla y León.

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL ORGANISMO DE DESTINO. AÑO 2004

Comunidad Autónoma	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Andalucía			1	9,00
Aragón				
Asturias (Principado de)				
Baleares (Islas)				
Canarias				
Cantabria				
Castilla y León			1	12,50
Castilla-La Mancha				
Cataluña			1	5,20
Comunidad Valenciana				
Extremadura				
Galicia				
Madrid (Comunidad de)			6	70,70
Murcia (Región de)				
Navarra (Comunidad Foral)				
País Vasco				
Rioja (La)				
No regionalizado				
TOTAL			**9**	**97,40**

DISTRIBUCIÓN DE ACCIONES POR ORGANISMO/CENTRO DE DESTINO. AÑO 2004

Organismo/centro de destino	Convocatoria 2004		Ejercicio económico 2004	
	Solicitantes	Concesiones	Total activos	Gasto ejecutado (miles de euros)
Arán Ediciones, S.L.			1	12,00
Fundación Index			1	9,00
Socidrogalcohol			1	5,20
Sociedad Anatómica Española			1	12,50
Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral			1	11,30
Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica			1	15,00
Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial			1	11,40
Sociedad Española de Microbiología			1	6,00
Sociedad Española de Neurocirugía			1	15,00
TOTAL			**9**	**97,40**

2) Programa de Fomento de la Investigación

A) Proyectos de Investigación

Programa de Promoción de la Investigación Biomédica

El Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) para el período 2004-2007, donde se integra la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, detalla en el ámbito de su gestión los agentes ejecutores, las modalidades de participación e instrumentos financieros y fiscales aplicables. Entre las áreas y programas prioritarios que recoge el Plan Nacional se encuentra el área de Ciencias de la Vida donde se ubican el Programa Nacional de Biomedicina y el Programa Nacional de Tecnologías para la Salud y el Bienestar.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, es una de las unidades gestoras a la que corresponde la gestión de los Programa Nacionales de Biomedicina y de Tecnologías para la Salud y el Bienestar, motivo de esta convocatoria.

Los objetivos principales del Programa Nacional de Biomedicina son:

1) Profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades.
2) Promover la investigación clínica, el desarrollo de nuevas modalidades de diagnóstico y tratamiento, y el estudio de la salud pública y de los sistemas de salud.
3) Implantar herramientas terapéuticas y diagnósticas racionales capaces de paliar la patología y la sintomatología asociada.

Durante 2004 se han solicitado 2.744 por un importe de 224.035,09 miles de € se concedido 741 proyectos de investigación, por un importe de 43.816,77 miles de €. El índice de éxito en número de proyectos concedidos ha sido el 20% y en cuantía el 19,55%. La media por proyecto ha sido de 59,13 miles de €.

Junto con esta convocatoria también se reflejan los 42 recursos de reposición de la convocatoria 2003 resueltos durante este año, por un importe de 1.972,89 miles de €.

La clasificación de los proyectos de la convocatoria 2004 (741 aprobados), distribuidos por Áreas Temáticas están reflejados en la siguiente tabla:

Áreas temáticas	Solicitado		Aprobado	
	Número	Importe (miles de euros)	Número	Importe (miles de euros)
Cáncer	312	31.564,28	75	6.068,46
Enfermedades cardiovasculares	291	21.546,34	103	5.037,46
Enfermedades crónicas e inflamación	353	29.143,88	99	5.689,34
Enfer. genéticas y mod. de enfermedad	258	33.224,34	87	7.021,79
Enfermedades infecciosas y SIDA	319	22.555,91	57	2.847,78
Enfermedades neurológicas y mentales	455	39.523,18	109	7.620,76
Enfermedades respiratorias	122	7.791,34	45	2.038,56
Epid., Salud Pública y Ocupacional	307	20.010,98	80	4.102,68
S. de S., Tecnol. Sanitarias y Telemedicina	327	18.674,85	86	3.389,94
TOTAL	**2.744**	**224.035,09**	**741**	**43.816,77**

* Incluido los gastos de gestión del 15%.

El mayor número de proyectos solicitados han sido en las Áreas Temáticas de Enfermedades Neurológicas y Mentales (16,59%), seguida de Servicios de Salud, Tecnologías Sanitarias y Telemedicina (11,92%) y de Enfermedades Infecciosas y Sida (11,62%).

Los mejores índices de éxito obtenidos son los correspondientes a las Áreas Temáticas de Enfermedades Respiratorias (36,88%), Enfermedades Cardiovasculares (35,39%) y Enfermedades Genéticas y Modelos de Enfermedad (33,72%).

Teniendo en cuenta los 42 recursos resueltos durante esta convocatoria 2004, el número de proyectos total subvencionado es de 783 por un importe de 45.789,67 miles de €.

Las entidades solicitantes fueron el Sistema Nacional de Salud (53,77%), las Universidades (21,15%) y los Organismos Públicos de Investigación (7,02%). El 18,24% restante se distribuye en otras entidades.

La distribución territorial, de lo concedido, es similar a la de otros años predominando las CC AA de Cataluña (33,33% de los proyectos y 35,94% de la cuantía) Madrid (21,46% de proyectos y 20,57% de cuantía) Andalucía (11,50% de proyectos y 9,81% de cuantía) y la Comunidad Valenciana (6,51% de proyectos y 6,19% de cuantía).

DISTRIBUCIÓN DE PROYECTOS DE I+D POR COMUNIDAD AUTÓNOMA

Comunidad Autónoma	Solicitado			Aprobado		
	Número	Importe (miles de euros)		Número	Importe (miles de euros)	
		Subvención	Préstamo		Subvención	Préstamo
Andalucía	350	23.842,94		90	4.495,05	
Aragón	50	3.492,33		22	1.118,26	
Asturias (Principado de)	47	2.586,73		16	775,68	
Baleares (Islas)	46	2.557,95		18	764,87	
Canarias	58	4.756,56		10	731,98	
Cantabria	41	3.039,53		13	805,58	
Castilla y León	128	11.779,83		41	2.909,89	
Castilla-La Mancha	29	2.055,51		6	390,31	
Cataluña	841	68.446,14		261	16.452,45	
Comunidad Valenciana	240	20.033,18		51	2.838,43	
Extremadura	26	1.826,30		9	388,37	
Galicia	103	9.017,92		23	1.433,26	
Madrid (Comunidad de)	594	54.980,54		168	9.417,76	
Murcia (Región de)	51	3.536,62		10	354,87	
Navarra (Comunidad Foral)	58	5.605,01		19	1.703,15	
País Vasco	120	9.088,42		26	1.209,79	
Rioja (La)	4	320,31				
No regionalizado						
TOTAL	**2.786**	**226.965,83**		**783**	**45.789,67**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.
* Están incluidos 42 recursos de la convocatoria 03/.

DISTRIBUCIÓN DE PROYECTOS DE I+D POR COMUNIDAD AUTÓNOMA

Entidad	Solicitado			Aprobado		
	Número	Importe (miles de euros)		Número	Importe (miles de euros)	
		Subvención	Préstamo		Subvención	Préstamo
Escuelas de Salud	13	823,66		8	400,60	
Facultades de Medicina	160	16.159,08		42	3.107,65	
OPI	191	22.207,07		65	5.089,81	
Otros	495	45.101,60		150	10.190,82	
Resto Universidad	429	39.566,25		115	7.266,24	
SNS-Atención Especializada	1.321	95.045,31		347	17.833,39	
SNS-Atención Primaria	50	1.828,84		15	592,77	
SNS-Entidades Gestoras	127	6.234,01		41	1.308,39	
TOTAL	**2.786**	**226.965,83**		**783**	**45.789,67**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.
* Están incluidos 42 recursos de la convocatoria 03/.

DISTRIBUCIÓN DE PROYECTOS DE I+D POR ÁREAS TEMÁTICAS. CONVOCATORIA GENERAL PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2004

Áreas temáticas	Solicitado			Aprobado		
	Número	Importe (miles de euros)		Número	Importe (miles de euros)	
		Subvención	Préstamo		Subvención	Préstamo
Cáncer	312	31.564,28		75	6.068,46	
Enfermedades cardiovasculares	291	21.546,34		103	5.037,46	
Enfermedades crónicas e inflamación	353	29.143,88		99	5.689,34	
Enfer. genéticas y mod. de enfermedad	258	33.224,34		87	7.021,79	
Enfermedades infecciosas y SIDA	319	22.555,91		57	2.847,78	
Enfermedades neurológicas y mentales	455	39.523,18		109	7.620,76	
Enfermedades respiratorias	122	7.791,34		45	2.038,56	
Epid., Salud Pública y Ocupacional	307	20.010,98		80	4.102,68	
S. de S., Tecnol. Sanitarias y Telemedicina	327	18.674,85		86	3.389,94	
TOTAL	**2.744**	**224.035,09**		**741**	**43.816,77**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.

DISTRIBUCIÓN DE PROYECTOS DE I+D POR ÁREAS TEMÁTICAS.
RECURSOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2003

Áreas temáticas	Solicitado			Aprobado		
	Número	Importe (miles de euros)		Número	Importe (miles de euros)	
		Subvención	Préstamo		Subvención	Préstamo
Bases del diagnóstico y tratamiento		89,70		1	95,45	
Cardiovascular		141,69		2	163,88	
Enfermedades con base inmunológica		166,20		2	167,10	
Enfermedades infecciosas		309,46		2	213,16	
Epidemiología, Salud Pública y Servicios de Salud		1.750,05		25	948,47	
Ingeniería Celular, Tisular y Orgánica		59,93		1	69,28	
Investigación Socio-sanitaria y en Telemedicina		164,53		3	84,76	
Medicina Clínica II		50,81		1	56,33	
Neurología y Psiquiatría		77,63		1	84,34	
Oncología y Genética		12,28		1	12,31	
SIDA		108,48		3	77,83	
TOTAL		**2.930,75**		**42**	**1.972,89**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.

B) Investigación Evaluativa de Tecnologías Sanitarias

El objetivo de la presente convocatoria es establecer el procedimiento por el que se ha de regir la adjudicación y concesión, en régimen de concurrencia competitiva, de subvenciones destinadas a la realización de estudios e investigación en materia de evaluación de tecnologías sanitarias, de acuerdo a los objetivos marcados en el Plan Nacional de I+D+I 2004-2007 en el marco del Programa Nacional de Biomedicina y del Programa Nacional de Tecnologías para la Salud y el Bienestar.

De forma general se pretende la evaluación de la eficacia, accesibilidad, calidad y uso apropiado de las tecnologías médicas consideradas de interés por el Sistema Nacional de Salud y los Servicios de Salud que se prestan a los individuos y poblaciones.

Se considerarán objeto de esta convocatoria los proyectos de investigación evaluativa priorizada cuyos contenidos y formatos, estén referidos a temas y objetivos previamente seleccionados.

El plazo de realización de los estudios e investigaciones, objeto de subvención de esta convocatoria, será de 12 meses.

Durante 2004 se han concedido 24 proyectos, de los 108 solicitados, por un importe de 458,59 miles de €, de los 2.543,35 solicitados.

Al igual que en la convocatoria de proyectos, las CC.AA. que más han solicitado subvenciones de proyectos de Investigación de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, han sido Cataluña (19,45%), Madrid (17,60%), Comunidad Valenciana y Andalucía (15,75%).

Los mayores índices de éxitos los han obtenido Aragón (100%), País Vasco (50%) y Canarias (33,3%)

Las entidades solicitantes fueron el Sistema Nacional de Salud (65,25%), las Universidades (15,03%) y el 24,22% restante se distribuye en otras entidades.

CONVOCATORIA 2004 EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS POR COMUNIDADES AUTÓNOMA

Comunidad Autónoma	Solicitado			Aprobado		
		Importe (miles de euros)			Importe (miles de euros)	
	Número	Subvención	Préstamo	Número	Subvención	Préstamo
Andalucía	17	357,24		4	62,56	
Aragón	1	28,00		1	21,85	
Asturias (Principado de)	2	17,61				
Baleares (Islas)	2	45,88				
Canarias	3	77,17		1	21,18	
Cantabria	3	65,70				
Castilla y León	5	110,10				
Castilla-La Mancha	4	83,30		1	15,41	
Cataluña	21	491,16		6	119,03	
Comunidad Valenciana	17	347,81		4	74,29	
Extremadura						
Galicia	5	124,63		1	15,87	
Madrid (Comunidad de)	19	523,57		5	107,81	
Murcia (Región de)	5	143,52				
Navarra (Comunidad Foral)	1	31,93				
País Vasco	2	53,64		1	20,59	
Rioja (La)	1	42,10				
No regionalizado						
TOTAL	**108**	**2.543,35**		**24**	**458,59**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.

CONVOCATORIA 2004 EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS POR ENTIDADES GESTORAS

Entidad	Solicitado			Aprobado		
	Número	Importe (miles de euros)		Número	Importe (miles de euros)	
		Subvención	Préstamo		Subvención	Préstamo
Escuelas de Salud	2	40,73				
Facultades de Medicina	3	51,60				
OPI						
Otros	24	547,48		5	77,40	
Resto Universidad	13	338,80		2	46,00	
SNS-Atención Especializada	54	1.254,30		13	256,42	
SNS-Atención Primaria	2	54,81			0,00	
SNS-Entidades Gestoras	10	255,63		4	78,78	
TOTAL	**108**	**2.543,35**		**24**	**458,59**	

* Incluido los gastos de gestión del 15%.

C) Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

Justificación

La creación de *Redes Temáticas de Investigación Cooperativa* se justifica por:

- Persistencia de grandes grupos de enfermedades (cardiovasculares, neoplásicas, neurodegenerativas, infecciosas, entre otras) con altas cifras de **morbilidad, mortalidad y pérdida potencial de calidad de vida y de años productivos**.
- **Masa crítica de investigadores** reducida, con grupos de calidad pequeños, fragmentados y con un deficiente nexo entre investigadores básicos y clínicos y estructuras de investigación de las distintas instituciones del Sistema Nacional de Salud, Universidades y Organismos Públicos de Investigación.
- La aplicación de las modernas tecnologías de la comunicación, reuniendo virtualmente los distintos centros y grupos que trabajen en problemas comunes, permitirán y favorecerán el desarrollo de redes temáticas cooperativas, que organizadas en programas reticulares, compartan recursos y resultados.
- Adaptación de la política científica en biomedicina al **Programa Marco de Investigación y Desarrollo Tecnológico (2002-2006),** en el que se contemplan y potencian las denominadas redes científicas de excelencia

Objetivo

La convocatoria de **Redes Temáticas de Investigación Cooperativa tiene como objetivo** promover, identificar, reconocer y financiar, a través del Instituto de Salud Carlos III, asociaciones de centros y grupos de investigación biomédica, multidisciplinares y multiinstitucionales, para contribuir a fundamentar científicamente los programas y políticas del Sistema Nacional de Salud en las áreas prioritarias del Plan Nacional de I+D+I.

Se pretende llevar a cabo una estrategia de coordinación de la investigación aprovechando las sinergias existentes entre los diferentes centros o unidades y grupos de investigación biomédica que realizan investigación en estas áreas y la realización de proyectos y actividades de investigación cooperativa.

Los centros y grupos de investigación biomédica que acuerden asociarse, dependientes de distintas Administraciones públicas (Sistema Nacional de Salud, Universidades, OPIS, etc.) o del sector privado, y cumplan los requisitos exigidos en la Convocatoria, podrán solicitar al Instituto de Salud "Carlos III" la constitución y financiación de una red temática de investigación cooperativa asociada al Instituto de Salud "Carlos III", al amparo del Plan Nacional de I+D+I.

La creación de redes de investigación prioriza la investigación de calidad como un todo, desde la investigación básica a la de salud pública. Igualmente se prima la participación de grupos emergentes como integrantes de la red. Se pretende aumentar la masa crítica y la rentabilidad en aquellas áreas prioritarias en el Plan Nacional, en el ámbito sanitario.

Se entiende como red temática de investigación cooperativa la asociación de Centros y Grupos de investigación de diferentes Administraciones, Instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público o privado con líneas y objetivos de investigación común con el objeto de promover la complementariedad de actuaciones compartiendo objetivos y recursos. Con estas estructuras se pretende la creación de esquemas de cooperación científica más potentes que permitan alcanzar objetivos que difícilmente podrían plantearse en un contexto de ejecución más restringido.

A los efectos de esta convocatoria se entiende por:

- **Centro de Investigación**: aquella estructura organizativa que tiene como objetivo la investigación monográfica en una patología o problema de salud determinado definido de una manera amplia.

  También se considerarán Centros a los efectos de esta convocatoria las Unidades de Investigación formadas por la suma de varios grupos de investigación coordinados de un Centro determinado no monográfico, con el objetivo dirigido a la investigación monográfica en una patología o problema de salud definido de una manera amplia. Los Centros del ámbito del Sistema Nacional de Salud, con Servicios de especialidad que dispongan de unidades, áreas e institutos clínicos con actividades monográficas de I+D+I de calidad contrastada en el campo específico de la Red de investigación que se pretende constituir y con los servicios de apoyo a la investigación correspondientes podrán tener la consideración de Centro a efectos de esta Convocatoria.
- **Grupo de Investigación**: Agrupación de varios investigadores que actúan de forma coordinada bajo la dirección de un Jefe de Grupo con objetivos de investigación alrededor de temáticas muy concretas y específicas.

Existen dos **modalidades de red:**

- Red de Centros. Cada Centro o Unidad conformante de la Red estará formada al menos por tres Grupos de investigación. En ambos casos existirán líneas y objetivos de investigación comunes alrededor de una temática específica, de amplio alcance. Será necesaria la participación de Centros o Unidades de cuatro o más Comunidades Autónomas.
- Red de Grupos de investigación de diferentes Instituciones y Centros pertenecientes a varias Comunidades Autónomas y con líneas y objetivos de investigación comunes alrede-

dor de una temática específica de un alcance más concreto. Será necesaria la participación de Grupos de Investigación de cuatro o más Comunidades Autónomas.

En todos los casos la red contará, al menos, con cinco Centros en la primera modalidad o Grupos en la segunda modalidad.

Cada uno de los Centros o Grupos constituirá un nodo de la red. La red deberá contar con al menos un nodo del Sistema Nacional de Salud. La red será coordinada por un "coordinador de red" que en todo caso pertenecerá a un nodo de una institución participante del Sistema Nacional de Salud. En todos los casos participarán un mínimo de cuatro Comunidades Autónomas.

Proyecto de investigación cooperativa de interés general: Todas las redes presentan para su financiación un proyecto de investigación cooperativa de interés general de tres años de duración en el ámbito de sus objetivos de investigación que será sometido a evaluación para su financiación si procede. Este proyecto podrá contemplar todas las actividades necesarias para llevarlo a cabo y los costes de funcionamiento de la red y estará relacionado con las prioridades del Plan Nacional de I+D+I en el ámbito sanitario.

Resultados

REDES TEMÁTICAS

	Solicitadas	Financiadas	%
Redes centros	14	13	92,86
Redes grupos	210	56	26,67
Todas Redes	224	69	30,80
Redes Financiadas			
	R. Centros	**R. Grupos**	
N.º de centros (con repeticiones)	197	628	
Centros (sin repeticiones)	96	267	
Jefes de grupo (con repeticiones)	876	711	
Jefes de grupo (sin repeticiones)	843	644	
Investigadores	6.004	5.093	

PARTICIPACIÓN DE LAS COMUNIDADES AUTÓNOMAS EN ÁREAS TEMÁTICAS

Áreas temáticas	Anda-lucía	Aragón	Astu-rias	Baleares	Cana-rias	Canta-bria	Castilla y León	Castilla-La Mancha	Cata-luña	Comun. Valen-ciana	Extre-madura	Galicia	La Rioja	Madrid	Murcia	Navarra	País Vasco
Aparato digestivo	X	X			X	X	X		X	X				X	X	X	X
Aparato respiratorio	X			X	X		X		X	X				X			X
Área tecnológica	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Bioquímica, Biol. Cel.y Mol.	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	
Cardiovascular	X	X		X	X		X	X	X	X		X		X	X	X	
Enfermedades raras	X	X			X	X		X	X	X	X	X	X	X			X
Enfermería		X							X	X				X			
Geriatría	X	X	X						X								
Hematología	X		X	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X		X
Infecciosas-Microbiología	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Metabolismo y Nutrición	X	X		X		X	X		X	X		X		X		X	X
Neurología	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X
Odontoestomatología	X									X		X			X		
Oncología	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X
Psiquiatría y T. adictivos	X	X		X		X	X		X	X		X		X		X	X
Reumatología	X								X			X		X			
S. Pública, Medioambiental y Ocupacional	X	X		X			X	X	X	X	X	X		X	X		X
Serv. Salud	X	X	X		X				X					X		X	X
Trasplantes	X		X	X	X	X			X	X		X		X	X	X	X
Oftalmología	X	X					X		X	X		X		X	X		

FINANCIACIÓN REDES TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA
DISTRIBUCIÓN ANUAL POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

	N.º redes	Fase 1- año 2003	Fase 2- año 2004	Fase 3- año 2005	Total	%
Andalucía	55	4.475.870,44	4.822.937,81	4.359.902,05	13.658.710,30	8,32
Aragón	25	1.370.745,71	1.445.629,34	1.280.034,02	4.096.409,07	2,50
Asturias (Principado de)	10	620.543,39	693.423,19	577.255,59	1.891.222,17	1,15
Baleares (Islas)	16	879.560,80	922.561,26	872.219,45	2.674.341,51	1,63
Canarias	18	950.280,36	1.019.585,91	923.186,33	2.893.052,60	1,76
Cantabria	19	799.856,28	757.292,81	605.389,63	2.162.538,72	1,32
Castilla y León	23	2.694.066,30	3.040.562,12	2.866.208,40	8.600.836,82	5,24
Castilla-La Mancha	15	821.906,27	771.019,82	522.710,23	2.115.636,32	1,29
Cataluña	63	19.058.723,34	18.659.414,24	17.156.215,17	54.874.352,75	33,43
Comunidad Valenciana	46	3.818.900,10	3.932.397,71	3.694.237,75	11.445.535,56	6,97
Extremadura	6	239.922,72	242.628,12	239.828,37	722.379,21	0,44
Galicia	29	1.877.415,93	1.838.390,48	1.627.284,18	5.343.090,59	3,26
Madrid (Comunidad de)	63	15.138.304,82	14.617.713,05	12.457.324,32	42.213.342,19	25,72
Murcia	14	970.443,08	918.290,72	761.932,72	2.650.666,52	1,61
Navarra (Comunidad Foral)	18	1.533.648,49	1.597.550,15	1.384.557,99	4.515.756,63	2,75
País Vasco	27	1.430.054,86	1.394.174,22	1.231.263,50	4.055.492,58	2,47
Rioja (La)	3	72.861,86	75.544,48	68.075,30	216.481,64	0,13
TOTAL	**69**	**56.753.104,75**	**56.749.115,43**	**50.627.625,00**	**164.129.845,18**	**100,00**

Según Resolución de 29-12-2004. Para el año 2005 está pendiente de financiación una red de centros y varios nodos de redes de grupos por un importe de 6 millones de euros.

Las Comunidades Autónomas que han recibido más financiación han sido las de Cataluña y Madrid que entre ambas alcanzan el 59,15% del total. Las comunidades de Andalucía, Valencia y Castilla y León superan el 5% en cada una de ellas suponiendo en conjunto el 20,54% del total concedido a las redes. El resto de las comunidades se encuentran entre el 1,15 y el 2,75% con excepción de Extremadura y La Rioja que no alcanzan el 0,5%.

FINANCIACIÓN REDES TEMÁTICAS DE INVESTIGACIÓN COOPERATIV. DISTRIBUCIÓN ANUAL POR ÁREA TEMÁTICA

	N.º redes	Fase 1- año 2003	Fase 2- año 2004	Fase 3- año 2005	Total	%
Aparato digestivo	2	2.345.053,66	2.318.715,19	2.318.715,19	6.982.484,04	4,25
Aparato respiratorio	2	2.046.660,00	2.046.660,00	2.046.660,00	6.139.980,00	3,74
Área Tecnológica	4	2.282.358,17	2.300.584,29	2.120.410,54	6.703.353,00	4,08
Bioquímica, Biol. Celular y Molecular	5	3.112.548,26	3.112.548,23	3.084.101,43	9.309.197,92	5,67
Cardiovascular	3	5.413.207,60	5.413.207,61	5.130.399,61	15.956.814,82	9,72
Enfermedades raras	2	1.440.000,01	1.440.000,00	1.415.203,40	4.295.203,41	2,62
Enfermería	1	200.000,01	200.000,00	200.000,00	600.000,01	0,37
Geriatría	1	169.999,99	170.000,00	170.000,00	509.999,99	0,31
Hematología	4	1.575.000,00	1.574.200,59	1.456.671,88	4.605.872,47	2,81
Infecciosas - Microbiología	8	5.610.372,64	5.619.094,14	5.368.863,49	16.598.330,27	10,11
Metabolismo y Nutrición	5	5.259.134,31	5.255.267,23	5.001.926,25	15.516.327,79	9,45
Neurología	7	6.397.316,97	6.397.316,97	2.212.142,35	15.006.776,29	9,14
Odontoestomatología	1	200.000,00	200.000,00	200.000,00	600.000,00	0,37
Oftalmología	2	1.036.727,93	1.036.795,95	1.036.795,95	3.110.319,83	1,90
Oncología	5	8.493.606,48	8.493.606,49	7.831.515,20	24.818.728,17	15,12
Psiquiatría y tras. adictivos	4	2.403.999,99	2.404.000,00	2.363.963,69	7.171.963,68	4,37
Reumatología	1	166.667,01	166.667,00	166.667,00	500.001,01	0,30
S. Pública, Medioambien-tal y Ocupacional	6	3.955.441,45	3.955.441,44	3.900.563,01	11.811.445,90	7,20
Servicios de Salud	2	826.999,97	827.000,00	785.015,70	2.439.015,67	1,49
Trasplantes	4	3.818.010,30	3.818.010,30	3.818.010,31	11.454.030,91	6,98
TOTAL	**69**	**56.753.104,75**	**56.749.115,43**	**50.627.625,00**	**164.129.845,18**	**100,00**

Según Resolución de 29-12-2004. Para el año 2005 está pendiente de financiación una red de centros y varios nodos de redes de grupos por un importe de 6 millones de euros.

El Área Temática que ha recibido más financiación han sido Oncología con un 15,12% del total. Le siguen las áreas de Infecciosas, Cardiovascular, Metabolismo y Nutrición y Neurología que tienen un porcentaje de financiación superior al 9%. Las Áreas de Salud Pública, Trasplantes y Bioquímica, Biología Celular y Molecular oscilan entre un 5 y un 7%. El resto de las áreas tienen un porcentaje inferior al 5%.

D) Programa de Fomento de la Investigación en Enfermería (INVESTEN)

La Misión de la Unidad consiste en desarrollar una estrategia nacional que organice y facilite la investigación en enfermería. Esta estrategia tiene como objetivo fundamental integrar la investigación de enfermería en la práctica clínica diaria y como elementos para su desarrollo:

- el fomento de la elaboración y desarrollo de proyectos de investigación.
- el establecimiento de oportunidades formativas
- el aprovechamiento de los recursos existentes
- el desarrollo de vínculos con otros organismos financiadores
- la colaboración con otras disciplinas y con grupos internacionales.
- la colaboración en el diseño, formulación y ejecución de las políticas nacionales para el desarrollo de la investigación en Enfermería.

Funciones

- **Asesorar**: Tanto a los profesionales interesados en investigar, como a las agencias o instituciones públicas y privadas que lo soliciten
- **Formar**: En estrecha relación con las estructuras existentes
- **Difundir:** Recursos, actividades, bases de datos bibliográficos, resultados de investigación, etc.
- **Coordinar y desarrollar:** agrupando los proyectos (existentes y nuevos) en grupos y líneas de investigación y promocionando el desarrollo de nuevos proyectos en los temas establecidos.

1. Investigación

Proyectos europeos presentados para financiación:

Proyecto ERA-CARE NETWORK, aprobado en la actual convocatoria ERANET (VI Programa Marco de la Unión Europea).

Proyectos de investigación presentados y denegados o pendientes de evaluación:

Barreras de acceso al sistema sanitario percibidas por los inmigrantes que residen en la Comunidad de Madrid. Presentado en la actual convocatoria al premio "San Juan de Dios" de la Universidad Pontificia de Comillas. Denegado.

Estimación de la frecuencia de efectos adversos asociados a la práctica clínica y determinación de factores de riesgo para los mismos. Pendiente de resolución. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Septiembre de 2004

Proyectos de investigación activos en los que participan miembros de Investen-isciii:

Actitudes de los profesionales de enfermería con respecto a la investigación clínica y barreras para el uso de sus resultados en la práctica. Financiado por el FIS. PI041105.

Análisis de los factores psicosociales asociados a la prevención del síndrome de Burnout en profesionales de enfermería hospitalaria de Sevilla. Centros de desarrollo: H. Virgen Macarena y Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Exp: 26/03

Características sociodemográficas, conocimientos y conductas de riesgo en la población inmigrante que acude a las consultas de atención especializada de VIH de Madrid. Financiado por el FIS. PI 04/0873

Conocimientos y manejo del dolor crónico y agudo por parte de las enfermeras en hospitales de nivel III. Financiado por el FIS. Exp.: PI030138

Diseño y elaboración del Mapa de Procesos del Hospital Morales Meseguer. *Financiado por una beca de la Fundación Séneca (Centro de Coordinación de la Investigación)*.

Efectividad de la planificación del alta y seguimiento en atención primaria de pacientes mayores de 65. Financiado por el FIS. Número de expediente: PI 020463. 2002-05

Efectividad de una intervención de enfermería en pacientes con enfermedad cerebrovascular. FIS 02/1585

Identificación y valoración de los registros de enfermería para población igual o mayor de 65 años en atención primaria y sociosanitaria, en relación con los cuidadores principales FIS 04/2160.

Identificación y valoración de los registros de enfermería para población igual o mayor de 65 años en Atención Primaria, en relación con la Atención Domiciliaria y la Continuidad de Cuidados. Financiado por el FIS. PI040860

Identificación y valoración de los registros de enfermería para población igual o mayor de 65 años en Atención Primaria y Sociosanitaria, en relación con las caídas, incontinencia urinaria y lesiones por presión. Financiado por el FIS. PI040612

Procesos de vulnerabilidad en la vejez. Seguimiento longitudinal de los efectos ambientales y sociales. Financiado por el FIS. PI040552

Percepción de necesidades y problemas en la atención ambulatoria integrada a las personas con trastornos mentales. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco

Programa de Educación a cuidadores informales de pacientes con Ictus, para favorecer la continuidad de cuidados al alta hospitalaria. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Exp: 90/03

Proyecto EUROBIOBANK (Network of DNA, Cell and Tissue Banks for Rare Diseases). Financiado por V Programa Marco de Investigación de la UE (QLRI-CT-2002-02769).

Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (REDIAPP). FIS. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Red REPIER (Red Epidemiológica del Programa de Investigación en Enfermedades Raras). Red financiada en por la convocatoria de redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. ORDEN SCO/709/2002 de 22 de marzo. N.º de Expediente G03/123.

Red INMA (Infancia y medio Ambiente). Red financiada en por la convocatoria de redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. ORDEN SCO/709/2002 de 22 de marzo. N.º de Expediente G03/176.

Red INERGEN (Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de base genética). Red financiada en por la convocatoria de redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. ORDEN SCO/709/2002 de 22 de marzo. N.º de Expediente C03/05.

Red Temática de Investigación en Cuidados a Personas Mayores (RIMARED). *Financiado por el FIS. G03/100*

Publicaciones:

a) Artículos

Abad E, Leal J, Paredes A, García A. "Monitorización del cumplimiento del protocolo de mantenimiento de la cateterización venosa mediante el método LQAS". Enfermería Global [revista online] 2004. Nov (5) [15 pantallas]. Disponible en: http://www.um.es/eglobal/5/05d01.html

Astier Peña MP, de Val Pardo I, Gost Garde J, Silvestre Busto MC, Larrayoz Dutrey M, Chivite Izco M, Galíndez A. "Propuesta de indicadores para cuadros de mando de servicios médicos y quirúrgicos". Rev Adm Sanit 2004; 2(3): 485-507

Barderas Manchado A, Escobar Aguilar G. "Fuentes de información en enfermería: buscando la evidencia". Rev. Enfermería en Anestesia-reanimación y terapia del dolor 2004; 12:43-47.

Cabañero, MJ.; Richart, M.; Cabrero, J.; Orts, I.; Reig, A. y Tosal, B. "Fiabilidad y validez de la Escala de Satisfación Vital de Diner en una muestra de mujeres embarazadas y puérperas". Psicothema (2004); 16 (3):448-55.

Calderón C. "¿Se puede integrar la evidencia procedente de la investigación cualitativa y la cuantitativa?" *FMC* 2004;**11**:157-8.

Calderón C. "Las revisiones sistemáticas y el reto de la evaluación de la calidad en la investigación cualitativa en salud". *Aten Primaria* 2004;**34**:166-9.

Comet P, Altarribas E, Vicente MJ, Cano S, Contell JC, Duarte G, Hernández O, González E, Martín S, Vidal C, Notivol P, Navalpotro S, Egurza I. Grupo RIMARED. "Atención domiciliaria y continuidad de cuidados. Revisión de la literatura". Ref. revista: Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza 2004; 44(1):27.

Díaz Benavente M. "Estructuras de investigación en enfermería en Andalucía y perspectivas de futuro". Publicación electrónica Salud y Cuidados n.º 5. Julio, 2.003. Dirección electrónica: http://www.saludycuidados.com/numero5/invesandalucia1.html

Díaz Benavente M, Rodríguez Morilla F, Martín Leal C. "Factores de riesgo relacionados con trastornos en la conducta alimentaria, en una comunidad de escolares". Aten Primaria 31 Octubre 2003 Vol 32- N.º 7, p. 403-07

Díaz Benavente M, Martín Leal C, Jiménez JM; Maya Rincón B. "Producción científica de los profesionales de enfermería en un hospital de tercer nivel". Rev ENFERMERÍA CLÍNICA 2004;14(5):257-62

Egea B, Cano A, Jones C. "Analysis of the necessary scientific nursing situation for evidence based clinical practice in Spain" RCN International Nursing Research Conference. London: Royal College of Nursing of the United Kingdom, Cambridge. Abril 2004.

Ferrer Prelló J.L., Vico Molina M.J., Servera Mir M, Vidal Thomàs C, Hermoso Villar P, et al. "Proyecto de gestión de cuidados de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. Cuadernos de Gestión para el profesional de Atención Primaria" Volumen 10. Numero 2. Abril-junio 2004 p: 65-73

Jones C, Hidalgo R, Fuentelsaz C, Moreno T, Hernández E, Comet P, Díaz M, González R, González, Martín C, Vidal C, Orts I, Pulpón A, Abad E, Silvestre C, Calderón C, Cano A, Egea B. "Situación actual de los recursos para la investigación en enfermería en las instituciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud" Revista METAS de enfermería. Jun 2004; 7 (5):28-32.

Martín Arribas, M.ª C; I. Santiago Santos y M Posada de la Paz, Grupo Cepecale. "Exposición laboral y abortos en una cohorte de enfermeras de Castilla-León". Gaceta Sanitaria 2004 Rev Esp Salud Pública, Vol. 18 (S 3); 17.

Martín-Arribas, M.ª C; Pilar de Andrés Copa, Manuel Posada de la Paz. "Quality of life, disability and handicap in patients with toxic oil syndrome". Aceptado para si publicación en Journal of Advanced Nursing en octubre de 2004.

Martín-Arribas, M.ª C. "Implicaciones éticas de la Información genética". Metas de Enfermería dic 2004/ene 2005; 7(10): 24-26

Martín-Arribas, M.ª C. "Diseño y validación de cuestionarios". Matronas Profesión 2004; vol 5 (17): 23-29.

Martín Arribas MC, Escobar Aguilar G, Cabrera Torres E, Goberna Tricas J, Yagüe Muñoz C, Nicolás Martín C, Zaragoza Marfá A. "Preparándose para la práctica en la era de la genética: un programa educativo basado en las competencias de los profesionales de la salud", en prensa 2004.

Muñoz C.; Cabrero J.; Richart, M. Orts, MI.; Cabañero MJ. "La medición de los autocuidados: una revisión de la literatura". Enfermería Clínica, en prensa.

Silvestre Busto C. "Enfermería Hospitalaria: ¿deberíamos aumentar plantilla? Gestión Clínica y Sanitaria". 2004; 6(4): 144

Silvestre Busto C. "En el camino de la excelencia. Enfermería en anestesia-Reanimación y terapia del dolor". 2004;12: 38-42

Soria V, Pellicer E, Morales G, Candel MF, Aznar M, Pérez C, Leal J, Abad E, Carrasco M, Campillo A, Parlorio E, García T, Jiménez A, Borras E, Torrella E, Aguayo JL. "Vía clínica del carcinoma colorrectal. Elaboración a partir del análisis del proceso" Rev Calidad Asistencial, 2004; 19 (7): 446-453.

Urzainqui O, Caravaca A, Egea B, González M. "Efecto analgésico de la lactancia materna en recién nacidos a término". Revista electrónica Enfermería Global n.º 4, Mayo 2004

Zabalegui Yarnoz A, Moreno Casbas T, Souza de Almeida Souza A, Cano Arana S. "Enfermería y salud: ARISTA agenda de desarrollo". Metas de Enfermería n.º 64, Abril 2004.

Zabalegui A, Juando C, Izquierdo MD, Gual P, González-Valentín A, Gallart A, Díaz M, Corrales E, Cabrera E, Bover A, Sáenz de Ormijana A, Ramírez A, Pulpón A, López L, Jones C. "Recursos y consecuencias de cuidar a las personas mayores de 65 años: una revisión sistemática"**.** Gerokomos. Vol. 15, n.º 4, 2004

b) Libros y capítulos de libros

Abaitua Borda I.; Martín Arribas C.; Pozo V.; Posada de la Paz M. "Simple Repositories". In: World Health Organization, ed. Toxic Oil Syndrome. Ten Years of Progress. World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, 2004, pp. 17-23.

Barderas Manchado A, Escobar Aguilar G, Jones Mallada C. "Documentación y producción científica de la enfermería española". En: Salud: Enfermería y Medicina Basada en la Evidencia. Jaén: Formación Alcalá; 2004. p. 307-329.

Beneit Medina PJ, Cano Arana A, Egea Zerolo B, Hidalgo García R, Cerrillo Patiño JR, Murado Angulo P y Colomar Martínez Z. "Introducción a la Investigación". En: Cerrillo Patiño JR, Murado Angulo P. Salud basada en la evidencia: enfermería y medicina. Jaén: Formación Alcalá; 2004.

Calderón C. "La Investigación Cualitativa en Atención Primaria: aspectos teóricos y ámbitos de aplicación". En Calderón C, Conde F, Fernández de Sanmamed MJ, Monistrol O. *Curso de Introducción a la Investigación Cualitativa. Máster de Investigación en Atención Primaria*, Barcelona: semFYC. Universitat Autònoma de Barcelona. Fundació Doctor Robert, 2004.

Calderón C. "Evaluación y Presentación de la Investigación Cualitativa". En Calderón C, Conde F, Fernández de Sanmamed MJ, Monistrol O. *Curso de Introducción a la Investigación Cualitativa. Máster de Investigación en Atención Primaria*, Barcelona: semFYC. Universitat Autònoma de Barcelona. Fundació Doctor Robert, 2004.

Cano A, Egea B, Hidalgo R. Capítulo IV. "Introducción a la investigación del libro: Salud (enfermería y medicina) basada en la evidencia". Editorial: Formación Alcalá. 2004.

Terracini B; Martín Arribas C. "Ethical and social aspects". In: World Health Organization, ed. Toxic Oil Syndrome. Ten Years of Progress. World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, 2004, pp. 17-23.

Vidal Thomàs C. Bibiloni P, Cañellas Pons R. "Programa del Niño Sano". D.L. 2781-2003.

c) Presentaciones a congresos

Ponencias y comunicaciones:

Investigación cuantitativa/Investigación cualitativa. ¿Complementarias o contrapuestas? Jornadas Internacionales de Investigación Cualitativa en Salud. Barcelona, Febrero 2004

Consentimiento Informado. M.ª Concepción Martín Arribas. II Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras18-21 de Febrero, Sevilla.

Proyecto de gestión de cuidados de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. II Jornadas de presentación de nuevas experiencias de gestión en Atención Primaria. Premios SEDAP. La Toja, Pontevedra, 3-5 de marzo de 2004

La Ética en la gestión de la práctica sanitaria. M.ª Concepción Martín Arribas. III Jornadas Aragonesas de Enfermería. "Cuidando en un espacio común" Huesca, 11-13 de marzo de 2004

Human biological samples in research: ethical issues. RCN International Nursing Research Conference. Cambridge. England 21 a 24 de marzo de 2004

Occupational exposure: job strain and quality of life in nurses of the Castilla-León autonomous community. RCN International Nursing Research Conference Cambridge. England 21 a 24 de marzo de 2004

Methodological requirements in multicenter studies. RIMARED Project. RCN International Nursing Research Conference. Cambridge, 21-24 Marzo, 2004.

Analysis of the necessary scientific nursing situation for evidence based clinical practice in Spain. RCN International Nursing Research Conference. Cambridge (ENGLAND), 21-24 Marzo, 2004.

Desarrollo de la investigación de enfermería a nivel del Estado Español. Sociedad Catalano-Balear de Enfermería de la Academia de Ciencias Médicas de Catalunya y de Baleares. Barcelona, 31 de Marzo de 2004.

Incidencia de malos tratos a la mujer detectados en los servicios de urgencias. XX Congreso Nacional de Enfermería en Salud Mental. Alicante 10 al 12 de Abril del 2.004.

La investigación de los profesionales de enfermería en un contexto hospitalario. XII Simposium Internacional de Neumología, Sevilla 22 al 24 de Abril del 2.004.

Enfermería basada en la evidencia en el mundo. Trauma 2004 RS. Porto Alegre, Brasil, Abril de 2004.

Analysis of the necessary scientific nursing situation for evidence based clinical practice in Spain. RCN International Nursing Research Conference. London: Royal College of Nursing of the United Kingdom, Cambridge. Abril 2004.

Enfermería y Consejo genético. Jornada de la Asociación Española de Genética Humana. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, 8 de Mayo de 2004.

Exploration of the experience lived and the adaptation process on the ostomy person. 15th. Biennial Congress of the World Council of Enterostomal Therapist. Brasil.

Mayo 2004.

Estructuras de Investigación en Andalucía. Perspectivas de Futuro. Jornadas Nacionales de Investigación en Enfermería. H. De Valme, Sevilla, 23 de Mayo del 2.004.

Investigación hospitalaria. Jornada: estrategias y expectativas de investigación en el ámbito de la enfermería. Universitat de Lleida, 27 de Mayo de 2004.

EL consejo Genético. Mesa Redonda: El profesional no médico en el Consejo Genético VII Jornadas de actualización en Genética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Mayo 2004.

Análisis de los factores psicosociales asociados a la prevención del síndrome del burnout en los profesionales de enfermería hospitalaria. II Encuentro Forandaluz. Málaga 4 de Junio del 2004.

Implicación de los grupos de mejora de la calidad en el desarrollo de estrategias para la promoción de la investigación en Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. IV Congreso de Formación Continuada. Barcelona. Junio del 2.004

GALATEA: aplicación informática para la mejora de la calidad en la gestión del proceso de Formación Continuada. VI Congreso de Formación Continuada. Barcelona. Junio del 2.004

La satisfacción con la vida en mujeres embarazadas y puérperas de España y Ecuador. III Jornadas Internacionales de Cultura de los Cuidados y 30 Th Annual Conference of the transcultural Nursing Society, Alicante (Spain), 14-16 de junio de 2004

Care of older people: Home Care and Continuity of Care. A literature review. RIMARED Project. 12th Bienal Conference of the Workgroup of European Nurse Researchers. Lisboa 5-8 Octubre, 2004.

Evaluation of the impact of the Salamanca Conference for the development of Nursing Research. 12th Bienal Conference of the Workgroup of European Nurse Researchers. Lisboa 5-8 Octubre, 2004.

¿Están relacionadas la satisfacción del paciente y su percepción de salud? XXII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Las Palmas 5-8 de Octubre de 2004.

Cálculo de la capacidad logística de realización de consultas externas. XXII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Las Palmas 5-8 de Octubre de 2004.

Líneas prioritarias y nuevos retos de la Investigación en el área pediátrica. VI Congreso Nacional de Enfermería de la Infancia y XVI Jornadas Nacionales de Enfermería de la Infancia. Granada 20 y 21 Octubre, 2004.

Monitorización de la incidencia de caídas en hospitalización. XXII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Las Palmas. Octubre 2004.

Evaluación del servicio de continuidad de cuidados en Atención domiciliaria. 5.º Congreso de la Asociación de Enfermería Comunitaria. Murcia. 28, 29 y 30 de octubre de 2004.

Práctica enfermera basada en la evidencia. 5.º Congreso de la Asociación de Enfermería Comunitaria. Murcia. 28, 29 y 30 de octubre de 2004.

Validez de la búsqueda electrónica en bases de datos nacionales. VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla. 17- 20 de noviembre de 2004

Programa de educación a cuidadores informales de pacientes con Ictus para favorecer la continuidad de los cuidados al alta hospitalaria. VIII Encuentro Internacional de Investigación en Enfermería, Sevilla, Noviembre 2.004

Situación actual y recursos para la investigación de Enfermería en España. 1.ª Jornadas de Trabajo "Investigación de Enfermería en Asturias". Asturias 29 y 30 Noviembre, 2004.

Avaluació de les experiències d'incorporació de mediadors culturals als municipis de Mallorca. XIII Jornades de la Societat de Salut Pública de Catalunya i Balears. Barcelona, 25-26 novembre 2005. Y en 9.ª Jornada de la Societat Balear de Medicina Familiar i Comunitària. Palma de Mallorca, 13 novembre 2004.

Aproximació de la població immigrant a Mallorca mitjançant les dades de tarjeta sanitaria. XIII Jornades de la Societat de Salut Pública de Catalunya i Balears. Barcelona, 25-26 novembre 2005. Y en 9.ª Jornada de la Societat Balear de Medicina Familiar i Comunitària. Palma de Mallorca, 13 novembre 2004.

Les dificultats de comunicació amb immigrants, son molt freqüents als centres de salut? Percepció dels profesionals. XIII Jornades de la Societat de Salut Pública de Catalunya i Balears. Barcelona, 25-26 novembre 2005. Y en 9.ª Jornada de la Societat Balear de Medicina Familiar i Comunitària. Palma de Mallorca, 13 noviembre 2004.

Variabilidad en la práctica clínica sobre el mantenimiento de la permeabilidad de los catéteres venosos periféricos. VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla, 17-20 de noviembre de 2004.

La medida del autocuidado: una revisión de la literatura. VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla, 17-20 de noviembre de 2004.

Red Temática RIMARED, Diseño y elaboración del mapa de procesos del Hospital Morales Meseguer, Exploración de la experiencia vivida y del proceso de adaptación de la persona ostomizada y de las expectativas como usuario de la Unidad de Estomaterapia. Jornada de Difusión de la Investigación en la División de Enfermería. Hospital Morales Meseguer. Murcia. Diciembre 2004.

Pósteres:

Aggregated exploitation of the databases generated by the Clinical Management of Nursing Cares Program (GACELA) 2000-2002. 12th Biennial Conference of the Workgroup of European Nurses Researchers. Lisboa (Portugal),10 de septiembre de 2004.

Exploración de los datos generados por el programa de gestión asistencial de cuidados de enfermería línea abierta (gacela). Congreso anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 28 de octubre de 2004.

Efectividad de una intervención enfermera en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Resultados preliminares. VIII Encuentro de Investigación en Enfermeria. Sevilla 17-20 de noviembre 2004. Premio mejor póster científico.

Validez de la búsqueda electrónica en bases de datos nacionales. VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla, 17 - 20 de noviembre de 2004.

d) Asistencia a congresos

Jornadas internacionales de investigación cualitativa en salud. Universitat de Barcelona. 5 y 6 de Febrero de 2004.

The 2004 International Nursing Research Conference, Cambridge. UK. Marzo 2004.

II Jornadas de SCELE. De la teoría a la práctica de los cuidados. 9-11 Marzo 2004.

III Jornadas sobre Innovaciones en Enfermería. S/C de Tenerife. 15 y 16 de abril de 2004.

II Jornada Andaluza de Enfermería Neurológica. Sevilla 23 de Abril del 2.004

IV Congreso de Formación Continuada. Barcelona 2 al 4 de Junio del 2.004

XLVI Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Las Palmas de Gran Canaria. 9 al 12 de junio de 2004.

12th Biennial Conference of the Workgroup of European Nurses Researchers. Lisboa. Portugal. Septiembre de 2004.

5.º Congreso de la Asociación de Enfermería Comunitaria. Murcia. 28,29 y 30 de octubre de 2004.

Congreso anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres. Octubre de 2004.

II Jornadas de investigación de la redIAPP. Valladolid. Diciembre 2004

2. Formación

a) Organización y dirección de cursos

Diploma Superior de Métodos Cuantitativos y Cualitativos en Salud (300h). Escuela Universitaria de Fisioterapia de la Once/ISCIII. Madrid. Año 2004.

Curso básico de investigación cualitativa. ENS. Madrid. 8-11 Marzo de 2004.

Curso avanzado de investigación cualitativa. ENS. Madrid. 18-22 Octubre de 2004.

Genetic Epidemiology in Populations (20 horas). Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. 13-16 de diciembre de 2004.

Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud (CURSO ONLINE de 200 horas lectivas). En Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla Marzo a Diciembre del 2004

Curso de Introducción a la Investigación Cualitativa. Máster de Investigación en Atención Primaria, Barcelona: semFYC. Universitat Autònoma de Barcelona. Fundació Doctor Robert. 2004.

b) Formación impartida

Módulo sobre Investigación Cualitativa en el Curso de "Metodología de Investigación en Atención Primaria" organizado por la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Bilbao, Febrero-Marzo 2004.

Taller "Introducción a la lectura crítica. Investigación cualitativa". Jornadas de Actualización en Medicina de Familia semFYC-FMC. Bilbao, Febrero de 2004.

Curso/taller: Elaboración de proyectos de investigación en enfermería (50 horas). Impartiendo un total de 12 horas. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Diciembre 2003 a febrero de 2005

Diploma superior de métodos cuantitativos y cualitativos de investigación en salud: Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, Febrero-Diciembre de 2004.

Curso Básico de Investigación Cualitativa en Salud. Investén-REDICS. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Marzo 2004.

Curso de Investigación Cualitativa. Dirección General de Salud y Desarrollo Sanitario de la Consejería de Salud del Gobierno de La Rioja, Abril de 2004.

Talleres de Introducción a la Investigación Cualitativa organizados Por el Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Jornadas de Enfermería del País Vasco. Bilbao Mayo de 2004.

Curso de Investigación Cualitativa en Enfermería 2003-2004. Escuela de Enfermería de Gasteiz-Vitoria. Servicio Vasco de Salud- Osakidetza. Mayo de 2004.

Taller de Introducción a las Técnicas Cualitativas de Investigación (12 horas docentes). Departamento de Salud. Pamplona. 3-18 de Mayo de 2004 Acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud.

Curso Básico de Investigación para Enfermería Nefrológica. Fundación Hospital de Alcorcón. Mayo 2004.

VII Experto universitario en Gerontología Clínica y Social (4 horas docentes). Universidad Pública de Navarra. Pamplona. Octubre 2003/Junio 2004.

Curso Avanzado de Investigación Cualitativa. Investén-REDICS. Escuela Nacional de Sanidad, Madrid, Octubre de 2004.

Administración en enfermería. Escuela Universitaria de Enfermería. S/C de Tenerife. Octubre-noviembre 2004

Organización y funciones de los Comités Éticos Asistenciales en España. Principales problemas éticos que plantean las enfermedades raras". Curso de Actualización clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER. Escuela Nacional de Sanidad. 22-24 de Noviembre de 2004.

Diplomatura de Postgrado en Investigación Cualitativa y Participativa en Ciencias de la Salud y Sociales, 3.ª edición. Universidad Autónoma de Barcelona. Fundació Doctor Robert. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, Noviembre de 2004.

Taller "Nociones Básicas de Investigación Cualitativa" (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Investén-ISCIII. Sevilla Noviembre de 2004.

Taller de Búsquedas Bibliográficas (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en Enfermería, Sevilla. Noviembre de 2004.

Taller de Regresión Logística (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en Enfermería, Sevilla. Noviembre de 2004.

Taller de Revisiones Sistemáticas. (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en Enfermería, Sevilla. Noviembre de 2004

Taller sobre Lectura Crítica. VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla. Noviembre 2004.

Taller de preparación de proyectos (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en enfermería, Sevilla noviembre de 2004.

Taller Diseños en investigación clínica (4 horas). VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla 2004. Acreditado (0,5 créditos).

Curso de Doctorado de Investigación Cualitativa. Departamento de Sociología 2. Facultad de Ciencias Sociales y de la Comunicación. UPV/EHU. Campus de Leioa, Bilbao, Diciembre de 2004.

Tutoría en el curso: Evaluación y mejora de la calidad en la atención sanitaria (Curso a distancia). Acreditado por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud en un total de 150 horas. Departamento de Salud. Pamplona. Septiembre 2003- Diciembre 2004.

c) Coordinación y docencia de cursos no dependientes del Instituto de Salud Carlos III

Profesor colaborador de la Escuela de Enfermería de la Comunidad de Madrid. Asignatura Teoría del conocimiento. Tutorización de proyectos de investigación. 2004-2005

Taller Metodología de las publicaciones científicas. VIII Jornadas Aragonesas de Enfermería. Huesca 11 Marzo 2004.

Taller de Revisiones Sistemáticas. (4 horas). II Jornadas de SCELE. De la teoría a la práctica de los cuidados. Marzo 2004.

Taller Programa de prevención de trastornos de conducta alimentaria. II Jornadas de Trastornos de conducta alimentaria y otros aspectos de la alimentación y nutrición. Santiago de Compostela. 8 Mayo 2004

Taller Búsquedas bibliográficas. Comisión de Enfermería. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, 25 Noviembre 2004

Profesora asociada de la asignatura Enfermería Comunitaria II. Escuela de Enfermería. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. Curso 2004-05.

Curso de Introducción en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud, para médicos y enfermeras (30 horas lectivas). Celebrado en el distrito Sanitario, Riconada-Carmona-Zona- Norte. Septiembre 2.004

Curso "Talleres de Investigación". Código 04/1100. 40 horas lectivas. Sevilla. Febrero a Marzo del 2.004

CURSO ONLINE de Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud de 200 horas lectivas. http://www.huvr.investigacion-enfermeria.com

Curso SESIONES CLÍNICAS DE CUIDADOS. (40 horas lectivas). HH.UU.V.R. Sevilla. 2.004

Asignatura: Enfermería Comunitaria II. Ecología Humana. (módulo de epidemiología). Universidad Francisco de Vitoria de Madrid. 2004.

Asignatura: Teoría del conocimiento. Tutorización de proyectos de investigación. Escuela de Enfermería de la Comunidad de Madrid. 2004-2005.

Investigación en enfermería. Curso de Posgrado: Especialista Universitario en Gestión en Enfermería. Escuela Universitaria de Enfermería. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, Enero-Febrero de 2004.

Introducción a la metodología de la investigación (44 h.). Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, 7 de Mayo al 3 de Diciembre de 2004.

Formación recibida:

Evaluación de la actividad científica en el ámbito de las Ciencias de la Salud e indicadores bibliométricos para la evaluación de la producción científica (20 horas). Madrid: Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. 9-12 de febrero de 2004.

Investigación cualitativa —nivel básico—. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. 8 al 12 de marzo de 2004 (40 horas).

Desarrollo de un protocolo de revisión. Colaboración Cochrane. S/C de Tenerife. 22 y 23 de marzo 2004 (13 horas).

Evaluación para el desarrollo profesional (8 horas lectivas). 23 de Marzo del 2.004.

Curso de Escritura Científica. RIMARED. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (13h). Mayo 2004

Contabilidad Nacional. Organizado por el Instituto Nacional de Estadística. Madrid. Mayo 2004.

Curso de Revisiones Sistemáticas. Impartido en la ENS por el Instituto Joanna Briggs de Adelaida. Celebrado del 7 al 11 de Junio de 2004. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid

Seminario Monográfico para Psicólogos y pedagogos del XLVI Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Las Palmas de Gran Canaria. 11 de junio de 2004.

Introducción a la Metodología de la Investigación Clínica. (Hospital Ramón y Cajal - Madrid). Junio 2004.

Taller de revisiones sistemáticas: "Comprensive Sisytematic Review Workshop". Escuela Nacional de Sanidad. Madrid 7-10 Junio 2004

Perfil de Competencias en comunicación. N.º de código; 04/01080 de 60 horas lectivas. Sevilla del 23 Febrero al 17 de Junio del 2.004

Análisis de datos estadísticos con SAS (100h). Organizado por la Universidad Complutense de Verano de Madrid. Julio 2004.

Herramientas para la creación de sitios web: Curso de FrontPage avanzado. 12 horas. Hospital de Navarra. Pamplona. 24-27 de agosto de 2004.

Taller Seminario Interactivo: El camino de la Autodependencia (8 horas lectivas). Sevilla 4 de Septiembre del 2.004.

Curso avanzado de investigación cualitativa (40 h). Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. 18-22 de octubre de 2004.

Actualización Clínica de las Enfermedades Raras. Escuela Nacional de Sanidad. Organizado por la Red REpIER Patrocinado por la ENS y La Fundación para la Formación del OCM. 22-24 de Noviembre 2004

El desafío de las Enfermedades Genéticas en la era postgenómica. Escuela Nacional de Sanidad. Organizado por la Red INERGEN. Patrocinado por la ENS y La Fundación para la Formación del OCM. 29 de Noviembre al 1 de Diciembre de 2004

Genetic epidemiology in populations. Impartido en la ENS por M Fallin. Johns Hopkins Bloomberg School Of Public Health. Department of Epidemiology. Del 13-16 Diciembre de 2004

Título Superior de Enfermería. Universidad de Alicante.

Elaboración de guías de práctica clínica. 13 h. RIMARED, Madrid. 2004

Diploma Superior de Métodos Cuantitativos y Cualitativos en Salud (300h). Escuela Universitaria de Fisioterapia de la Once/ISCIII. Madrid. Año 2004.

Doctorado en Enfermería: Práctica y educación. Universidad de Alicante.

Diploma superior de metodología de investigación en clínica (DSMIC) (250 horas lectivas). Agencia Pedro Laín Entralgo, Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. 2004- 2005.

3. Diversos

Convenios

Convenio de Colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y el Royal Adelaide Hospital, con sede en Adelaide (Australia), para la creación de un Centro Colaborador Español del Instituto Joanna Briggs para los Cuidados de Salud Basados en el Evidencia. N.º de Expediente SIVE 1004/04

Convenio de Colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y las Comunidades Autónomas de Aragón, Cataluña y Galicia para el establecimiento de un Centro Colaborador Español del Instituto Joanna Briggs. Número de expediente SIVI 1002/04

Encuentro anual de la Unidad Investen

Comité Organizador y Científico del VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla. Noviembre 2004.

Moderador de mesa redonda VIII Encuentro de Investigación en Enfermería. Sevilla. Noviembre 2004.

Asesoría y Consultoría

Revisor FIS. Evaluador en el proceso de evaluación de proyectos de investigación de las Ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Salud y Consumo, Convocatorias 2003 y 2004.

Revisor de las siguientes publicaciones: Revista Española de Salud Pública, Gaceta Sanitaria, Atención Primaria y Enfermería Clínica

La revisión del protocolo de revisión sistemáticas *Effects of multisensory therapy on behaviour of adult clients with developmental disabilities,* en el formato exigido por el JBI y con los comentarios que se creyeron convenientes. (Ver informe de revisión del protocolo)

La revisión del protocolo de revisión sistemáticas *The Feasibility of home based care in Africa,* en el formato exigido por el JBI y con los comentarios que se creyeron convenientes. (Ver informe de revisión del protocolo)

Proyecto: "¿Conoce el paciente el contenido en sal de los alimentos?". Primer premio a la mejor comunicación en el XXV Congreso Nacional de Enfermería en Cardiología. Sevilla; Mayo 2004.

Fiabilidad de una "entrevista de enfermería para valoración preanestésica en pacientes intervenidos de catarata".

Asesoría en el análisis estadistico para la presentación y elaboración de proyectos de investigación (Índice Kappa, correlaciones, muestreo...)

Asesoramiento metodológico al Investigador Principal del proyecto "Estudio fenomenológico sobre la Planificación Anticipada de las Decisiones al final de la vida desde la perspectiva de la enfermería. Análisis de conocimiento". Financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria.

127 sesiones de ASESORAMIENTO PARA EL DISEÑO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Ponencias sobre las actividades de la Unidad en congresos y reuniones científicas

Investigación en Enfermería (Ponencia). IV Congreso Nacional de Enfermería Militar Hospital General de la Defensa. Madrid 18-21 Mayo 2004.

Investigación en Enfermería (Ponencia). Jornada: estrategias y expectativas de investigación en el ámbito de la enfermería. Universitat de Lleida, 27 de Mayo de 2004.

La investigación Enfermera en España, una realidad y nuevos retos (ponencia). II Jornadas Nacionales y I Internacionales de enfermería y docencia de la Asociación de profesores universitarios de enfermería de Extremadura (A.P.U.E.EX.).

Práctica basada en la evidencia y heridas crónicas. De la teoría a la realidad (Ponencia). V Simposio Nacional sobre Ulceras por Presión y Heridas Crónicas. Oviedo 10-13 Noviembre 2005.

Resultados de la revisión bibliográfica (Fase 2) Red temática de investigación a personas mayores (RIMA). II Jornadas de Investigación del Sector 3 de Salud. Hospital Clínico Universitario. 26 Noviembre 2004

Investigación en enfermería en el V Congreso Nacional de Enfemería en Ostomías. Pamplona. 27 de Noviembre de 2004

Investigación y recursos en el sistema sanitario. Impartido en el Hospital Universitario Gregorio Marañón. Jornada de Investigación en Enfermería. Madrid, 2 de Diciembre de 2004.

II Jornadas de investigación de la redIAPP. Valladolid. Diciembre 2004

Otras actividades:

Coordinadora del Proyecto "La continuidad de cuidados en enfermería, un instrumento de mejora en la coordinación entre niveles asistenciales", que fue finalista en la III edición de los Premios Profesor Barea en la modalidad 2 e Proyectos multientidad y presentado en las VIII Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes celebradas en Toledo. Octubre 2004

Comité Científico de la III Jornadas sobre Innovaciones en Enfermería. S/C de Tenerife. Abril 2004.

Comité organizador y ponente en las Jornadas del "Día Internacional de la enfermera". Tenerife. 12 al 14 de mayo de 2004.

Evaluadora de artículos para la revistas: Enfermería Clínica, Revista Española de Calidad Asistencial, Anales del Sistema Sanitario de Navarra.

Miembro de la Comisión Técnica de Evaluación de Proyectos de Investigación en Servicios de Salud, Tecnologías Sanitarias y Telemedicina del Fondo de Investigación Sanitaria.

Evaluadora de actividades formativas, a solicitud de la Comisión de Formación Continuada de las profesiones sanitarias de Navarra. Departamento de Salud. Pamplona. Año 2004, con una equivalencia docente de 5,5 horas.

Moderadora de grupo en las II Jornadas de investigación de la redIAPP. Valladolid. Diciembre 2004

Miembro del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Vall d'-Hebron.

Evaluadora de proyectos de investigación del FIS.

Integrante del Comité Editorial de la revista Matronas Profesión.

Directora de la revista Enfermería Clínica

Directora asociada de la revista Enfermería Clínica.

Miembro del Comité Científico de la revista electrónica NURE investigación.

Revisora del Comité Científico de la revista Enfermería Clínica.

Miembro Comité Científico II Jornada Andaluza de Enfermería Neurológica. Sevilla 23 de Abril del 2.004

Miembro del Comité Científico del XVIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Enfermería de Anestesia, Reanimación y Terapia del dolor. Murcia. 2004.

Miembro del Comité Etico de Investigación Clínica de Aragón.

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza 3 Marzo 2004

Miembro del jurado en el VI Certamen de Premios de Investigación de la Revista Metas de Enfermería. Diciembre 2004

Directora del Centro Español Centro Colaborador Español del Instituto Joanna Briggs.

Revisora del Comité Científico de la revista Enfermería Global, NT Research, ICUS and Nursing Web Journal

Panelista de la Comisión 9 de evaluación de de proyectos de investigación del FIS

Reuniones de INVESTEN:

En el año 2004 se realizaron 3 reuniones de los responsables de área, 3 reuniones del grupo entero, y una reunión del grupo entero con la Comisión Consultora.

Reuniones de RIMARED:

En el año 2004 se realizaron 5 reuniones de responsables de nodo y 2 reuniones generales de la red.

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE FORMACIÓN Y DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Escuela Nacional de Sanidad

Introducción

La Escuela Nacional de Sanidad es el cauce formativo por el que se expresa la actividad docente del Instituto de Salud Carlos III, que depende del Ministerio de Sanidad y Consumo y que pone a disposición de la docencia todos los Centros y Unidades del mismo, de reconocido prestigio internacional, entre otros, por su potencial de servicio y de investigación.

Sus funciones son la formación, perfeccionamiento y especialización del personal, tanto sanitario como no sanitario, en Salud Pública, Administración y Gestión Sanitaria, y el desarrollo de disciplinas metodológicas, ciencias sociales y económicas aplicadas a la salud (Real Decreto 375/2001 que aprueba el Estatuto del Instituto de Salud Carlos III).

El objetivo actual de esta Escuela es impulsar nuevos mecanismos de innovación pedagógica, para desarrollar distintos tipos de formación presencial, tutorial, a distancia o semipresencial, con actividades asimismo, a través de e-learning, y cursos impartidos no solo en la propia Escuela en Madrid, sino a lo largo y ancho del territorio nacional e internacional, para llegar a todos aquellos profesionales sanitarios, interesados en recibir formación de postgrado de alto nivel y de acuerdo con las demandas del Sistema Nacional de Salud, interesados en ampliar conocimientos en los múltiples ámbitos de estudio que forman parte del mundo sanitario.

Las líneas de trabajo se materializaron durante el año 2004 en:

- Formación de postgrado para capacitar en la práctica profesional de la Salud Pública y la Gestión Sanitaria.
- Desarrollar su programa de formación de acuerdo a criterios de calidad.
- Incorporar innovaciones tecnológicas (enseñanza a distancia, Internet, videoconferencia, etc.) en la formación.
- Desarrollar y coordinar la formación en Salud de las Comunidades Autónomas, Universidades y Entidades Científicas Nacionales e Internacionales.
- Poner al servicio del Sistema Nacional de Salud una oferta de profesionales de alta cualificación profesional.

La actividad docente se articuló en Maestrías, Diplomaturas Superiores, Diplomaturas de Especialización y Cursos de corta duración. Se desarrollaron actividades docentes a distancia en colaboración con la UNED y cursos fuera de la sede de la ENS en diversas CC.AA. y en países de Ibero América.

La ENS fue asimismo un foro de intercambio y debate sobre las tendencias relacionadas con la Salud Pública y la Administración de los Servicios Sanitarios. Igualmente se celebraron ciclos de seminarios y conferencias de alto nivel. Por último, la ENS prestó su colaboración para la celebración de jornadas, congresos y reuniones científicas organizadas con distintas instituciones sanitarias.

La ENS se organiza en Dirección Académica y los siguientes Departamentos Docentes:

- Programas de Salud
- Desarrollo Directivo y Gestión de Servicios Sanitarios
- Planificación y Economía de la Salud

Además de los tres Departamentos, incluidos en el Organigrama de la ENS, durante el año 2004, han realizado actividades formativas en la Escuela, los siguientes Departamentos del Instituto de Salud Carlos III:

- Agencia de Evaluación de Tecnologías y Productos Sanitarios
- Centro Nacional de Epidemiología
- Metodología y Gestión de la Investigación
- Documentación Científica
- Seguridad e Higiene de los Alimentos
- Centro Nacional de Microbiología
- Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
- Medicina Tropical y Salud Internacional
- Gestión del Conocimiento y Nuevas Tecnologías
- Metodología Docente y Gestión de la Educación en Ciencias de la Salud
- Sanidad Ambiental

La Jefatura de Estudios es una unidad funcional de apoyo a la Dirección Académica de la Escuela Nacional de Sanidad. Tiene como misión fundamental la coordinación de las acciones formativas diseñadas por los diferentes Departamentos Académicos que integran el Instituto de Salud Carlos III, así como asegurar su correcta ejecución mediante las labores de difusión y marketing, secretaría de cursos, gestión de espacios y equipamientos docentes, evaluación de actividades, certificación académica, garantía de calidad, etc.

Por otro lado, la Jefatura de Estudios es la unidad de contraste y experimentación para el análisis las nuevas metodologías docentes y su aplicación a las actividades académicas de la ENS y para la evaluación del impacto de las actividades docentes.

Actividades

1. Formación

Catálogo de actividades docentes

El catálogo de actividades docentes de la Escuela Nacional de Sanidad en el 2004, contempla el diseño y desarrollo de Maestrías, Diplomaturas Superiores y de Especialización y cursos cortos. El programa docente de cada año es ampliamente difundido y está disponible en la página web: *www.isciii.es/ens*

Asimismo la ENS organiza y colabora en la realización de otras actividades formativas externas tales como el Curso de Diplomado de Sanidad (en colaboración con las Comunidades Autónomas).

La Escuela Nacional de Sanidad coordina y acredita los cursos de Diplomados de Sanidad que se imparten.

Durante el año 2004 se han impartido, evaluado, coordinado y acreditado por la ENS, cursos en las siguientes Comunidades:

Comunidad Autónoma	Cursos
Aragón	1
Canarias	1
Castilla y León	2
Cataluña	2
Galicia	1
Madrid	1
Murcia	1
Comunidad Valenciana	3
TOTAL	**12**

Por otro lado y en colaboración con el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, se han impartido cursos del Diploma de Especialización en Alimentación y Nutrición Aplicadas en distintas Comunidades Autónomas.

Enseñanza a distancia

a) En colaboración con la UNED

- Maestría en Dirección Médica y Gestión de Unidades Clínicas
- Experto Universitario en Promoción de la Salud en la Comunidad
- Experto Universitario en Fundamentos de Nutrición Comunitaria
- Experto Universitario y Diploma de Especialización en Epidemiología y Nuevas Tecnologías Aplicadas

b) Programa de Formación a distancia propio de la ENS

Se ha procedido a la elaboración, revisión y edición de los materiales utilizados y se han realizado tutorías telefónicas y por correo electrónico con los alumnos.

Escuela de Verano del Lazareto de Mahón

En colaboración con el Gobierno de las Islas Baleares, se realizaron diversos Cursos y encuentros de Escuelas de Salud Pública y Áreas de Formación Sanitarias de las Comunidades Autónomas.

Actos Extraordinarios ENS

La ENS también ha sido el Centro de acogida de numerosos actos que, con carácter extraordinario, han tenido cobijo en sus aulas. Este tipo de actividades formativas se caracterizan por la actualidad del tema a tratar y por el reconocido prestigio de los conferenciantes de las mismas.

La Escuela Nacional de Sanidad, durante 2004, ha sido en este tiempo un foro de encuentro y debate de alto nivel en temas sanitarios. Se han celebrado ciclos de seminarios, conferencias especiales de ponentes de prestigio internacional, mesas redondas, etc., entre las que destacamos la celebración del 80.º aniversario de la creación de la ENS, el homenaje a Balmis y otros eventos.

Asimismo las aulas de la Escuela han dado acogida a diferentes reuniones de sociedades científicas de nuestro país, redes temáticas de investigación, reuniones de escuelas de Salud Pública europeas, conferencia anual de epidemiología y otros eventos.

A petición del Ministerio de Sanidad y Consumo, se han organizado y celebrado los cursos post-oposición necesarios para el ingreso en Cuerpos superiores de la Administración Sanitaria.

Resultados de actividad

Durante el año 2004, se impartieron en la Escuela Nacional de Sanidad en Madrid, 4 cursos Maestrías y 9 Diplomaturas Superiores o de Especialización, además de 86 cursos de corta duración, con un total de 5.170 horas lectivas dirigidas a 2.795 alumnos de las profesiones al servicio del Sistema Nacional de Salud.

Escuela Nacional de Sanidad	Actividades 2004
Maestrías	4
Diplomaturas	9
Cursos cortos	86

Evaluación del profesorado

Las actividades formativas que se celebran en la ENS, incluyen, como parte fundamental de su diseño y ejecución, la recogida de datos sobre el grado de satisfacción de sus alumnos con los distintos cursos; para ello, la Unidad de Jefatura de Estudios, al finalizar cada una de las actividades académicas que acredita la ENS, reparte a todos los alumnos un cuestionario de evaluación para que, de una manera anónima, sea contestado.

Retos para el futuro

Objetivos inmediatos:

Como Escuela de formación en salud pública y administración sanitaria en el marco del SNS, el primer objetivo es fortalecer las Maestrías existentes: Salud Pública, Administración Sanitaria, Salud Pública Internacional y Epidemiología Aplicada de Campo. Además, se considera necesario incorporar 2 nuevas Maestrías: Seguridad Alimentaria y Salud Ambiental, que ampliarían la formación postgrado específica de Salud Pública de las nuevas licenciaturas de medio ambiente y tecnología de los alimentos, etc. Para ello, se están realizando las gestiones oportunas.

Objetivos y Retos a medio plazo

Junto a las circunstancias comentadas, la formulación del **espacio europeo para la educación superior** supone un reto adicional para la ENS y determinará a medio plazo su futuro como escuela de Salud Pública homologada internacionalmente. En el nuevo contexto, es preciso preparar un escenario de modelo mixto Administración Sanitaria - Universidad basado en las posibilidades abiertas por la LOU, que garantice el carácter universitario de las actuales titulaciones de Maestría y posibilite la realización de doctorados en la Escuela, tal como sucede en todas las escuelas de Salud Pública.

La propuesta modificará la oferta docente que debe dar respuesta a la bipolaridad propia de la Escuela y que estará orientada a:

A. **Jóvenes licenciados y diplomados** para conseguir su incorporación al mercado laboral con elevado nivel de formación en la que dominará el componente práctico sobre el teórico, con la posibilidad de su incorporación como alumnos en prácticas en los diferentes servicios de la administración sanitaria.
B. **Profesionales y cuadros del Sistema nacional de Salud**, en puestos de gestión y decisión, tanto en servicios asistenciales como en unidades de salud pública. En este caso se trata de una formación especializada, de alto nivel, que responda a las necesidades del Sistema, previamente definida para períodos de 3 años.
C. **Investigadores del sistema nacional de Salud**, a los que se les impartirá cursos sobre gestión de los programas de investigación, así como metodología de la investigación en salud pública y administración sanitaria.

A lo largo del año 2005, está previsto realizar:

Formación a distancia

Se sigue trabajando y perfeccionando proyectos de formación mediante **e-learning** diseñado el año anterior. Este proyecto, contempla las siguientes actividades:

- Desarrollo e implantación de un modelo metodológico para la formación por Internet adaptado al entorno de la Salud Pública y la Gestión Sanitaria.
- Uso de una guía pedagógica sobre la formación por Internet y sobre la elaboración de contenidos docentes apropiados bajo esta modalidad docente.
- Formación específica del profesorado de la ENS en esta metodología docente y en la plataforma de formación por Internet adquirida por el Instituto de Salud Carlos III (webCT).
- Elaboración de un borrador de baremos retributivos que contemple las peculiaridades propias de la formación por Internet, de acuerdo con la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias.
- Desarrollo de la programación docente a través de Internet, de diferentes Departamentos Académicos de la ENS.

Tutorías

Tutorías personalizadas de todos los alumnos de la ENS.

Tutorías de los trabajos de campo de fin de curso.

Tutorías de las estancias formativas de corta duración de los ciudadanos de países comunitarios o no pertenecientes a la Unión Europea en la ENS

Tutorías de los residentes en Formación Sanitaria Especializada que han realizado rotaciones en Comisión de Servicios en la ENS.

Participación en Congresos y Reuniones y otros Cursos

Nacionales

Antequera V, J. M. Diploma de Enfermería de Empresa. Convenio ISCIII-Colegio Enfermería de Salamanca. "La Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias". 3 de marzo del 2004.

Antequera V, J. M. Curso Diploma Especialización en Derecho Sanitario. Sescam. Consejería de Sanidad y Consumo. Castilla-La Mancha. "La Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias". 15 de Abril del 2004.

Antequera V, J. M. Ponencia Día Europeo de la Enfermería. Aspectos bioéticos en la práctica de enfermería. 10 de mayo del 2004.

Antequera V, J. M. Master en Dirección y Gestión de Unidades Clínicas. Coordinador Módulo II. Derecho y Sociedad. Evaluación Docente 28 de Mayo del 2004.

Antequera V, J. M. Seminarios Ética-Legislación en la Escuela de Enfermería de Cruz Roja. Madrid. Abril 2004.

Antequera V, J. M. I Jornadas Nacionales sobre Actualización en Derecho Sanitario. Ponencia: Aspectos Profesionales de la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias. 26 de junio del 2004.

Antequera V, J. M. Curso Aspectos Jurídicos de la Relación Médico-Paciente. Director y Profesor. Metodología on-line. Convenio Aventis-OMC-Diariomedico. Abril-Mayo-Junio 2004.

Antequera V, J. M. Seminarios de Actualización Legislativa en la Escuela de Ciencias de la Salud de Extremadura. La Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias. Sede de Cáceres-Badajoz-Mérida-Plasencia. Octubre-Noviembre y Diciembre 2004.

Antequera V, J. M. Curso Responsabilidad civil y penal en la práctica de Enfermería. Foro Imep de Formación. Septiembre 2004.

Antequera V, J. M. Curso Responsabilidad civil y penal en la práctica de Auxiliares de Enfermería. Foro Imep de Formación. Octubre 2004.

Antequera V, J. M. Curso Responsabilidad civil y penal en la práctica de los Técnicos Especialistas Sanitarios. Foro Imep de Formación

Antequera V, J. M. Jornada sobre Pediatría en Atención Primaria. Seminario M/T sobre Aspectos Jurídicos en la Consulta de Pediatría. 12 Noviembre 2004.

Antequera V, J. M. Curso organización clínica y metodología de la gestión estratégica por procesos. La Responsabilidad del Directivo de Enfermería. Consejería de Sanidad y Consumo. Sacyl 2 de Diciembre del 2004.

Antequera V, J. M. Jornada por un Nuevo Contrato Social en el SNS. Nuevas credenciales del SNS. Democracia y Ciudadanía Sanitaria. 27 de Octubre del 2004.

Blázquez, M. Ponencia: "*Influencia de la política en los cuidados a inmigrantes y grupos desfavorecidos*". III Jornadas Internacionales de la Cultura de los Cuidados, *30th Annual Conference of the Transcultural Nursing Society* y VI Reunión sobre investigación Cualitativa en Salud. Alicante, 16 de junio.

García Jiménez, M.T. Ponencia: Universidad de Verano de Lérida en Seo de Urgel. Universidad de Lérida.

García Jiménez, M.T. Ponencia: Universidad de Verano de les Planes de Son. Comisiones Obreras. Sección de Alimentación.

García Jiménez, M.T. Ponencia: Universidad de Verano de Laredo. Universidad de Cantabria.

García Jiménez M.T. Ponencia: Universidad Internacional Antonio Machado. Úbeda

García Jiménez, M.T. Ponencia: Congreso DETECOM 2004. Colegio de Médicos de Madrid.

García Jiménez. M.T. Conferencia: Transición Nutricional. Colegio de Farmacéuticos de Toledo.

Iñesta García. A. Políticas de medicamentos. Madrid: Jornadas sobre el futuro del Sistema Nacional de Salud; 2004 [consultado 28 oct 2004]. Disponible en: *http://www.ccoo.es/foroSanidad/foroSanidadFrames.asp*

Iñesta. G., A. Curso del programa de doctorado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid, "Investigación de servicios sanitarios sobre uso de medicamentos en Atención Farmacéutica" 2004, enero

Yacer, A, Mazarrasa, L, Castillo, S y Martínez, M.L. Comunicación: "Salud, Género e Inmigración". Congreso de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 de octubre.

López Nomdedeu, C. Primer simposio sobre "Los mayores: desafío del siglo XXI". Madrid, 24 de marzo.

López Nomdedeu, C. Primera Jornada "El azúcar en la dieta: nutrición y prevención de las enfermedades crónicas. Colegio de Médicos. Madrid, 31 de marzo.

López Nomdedeu, C. Segundas Jornadas sobre Alimentación de colectividades. Hospital Gómez Ulla, 13 de mayo.

López Nomdedeu, C. Jornada sobre "Frutas y verduras fuente de salud. Departamento de Nutrición y Bromatología. Universidad Complutense. Madrid 17 de junio.

López Nomdedeu, C. Debate Revista "A distancia" UNED, "Nutrición y salud una demanda social y un reto", Círculo de Bellas Artes, 21 de junio.

López Nomdedeu, C. Jornada sobre Anorexia. Hospital Universitario La Paz. Madrid, 30 de septiembre.

Martínez Sánchez, G. Comunicación: "Escuelas de Salud Pública en el contexto del espacio económico europeo". Reunión Escuelas de Salud Pública. Escuela de Verano de Mahón. 23 de septiembre

Mazarrasa, L. Mesa Redonda: "Consecuencias de la guerra sobre la salud de las mujeres y proyectos de recuperación de las y los supervivientes: la situación en Irak". Simposio sobre Género, Salud y Cooperación. "Aprender para cooperar" "La salud en tiempos de guerra. Una mirada desde la experiencia de las mujeres". Barcelona, 20 y 21 de mayo.

Mazarrasa, L. Comunicación: "La promoción de la salud en población inmigrante: experiencias prácticas" IV Encuentro de la Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria. Adra (Almería), 28 de mayo.

Mazarrasa, L, LLácer A, Castillo S, Martínez, M.L. Ponencia: "Realidad social de las Mujeres Inmigrantes en España". Congreso de la Sociedad Española de Contracepción. Bilbao, 19-22 de octubre.

Mazarrasa, L, Yacer, A, Castillo, S, Martínez, M.L. y Morales, C. Comunicación: "Análisis de la Interrupción Voluntaria del Embarazo y la anticoncepción en Mujeres Inmigrantes". Congreso de la Sociedad Española de Contracepción. Bilbao, 19-22 de octubre

Mora Martínez, J. R. Curso organización clínica y metodología de la gestión estratégica por procesos. Sacyl. Valladolid, Diciembre de 2004.

Mora Martínez, J. R. Curso organización clínica y metodología de la gestión estratégica por procesos. La Rioja Noviembre de 2004.

Munugarren, R. Seminario sobre Implicación de los Ciudadanos en la definición de Políticas Públicas Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. 18 de febrero.

Munugarren, R. Jornadas de Tabaco y Salud. Fundación Ciencias de la Salud. 25 de febrero.

Munugarren, R. I Foro Contra la Violencia de Género. Ministerio de Sanidad y Consumo. 14 y 15 de octubre.

Munugarren, R. Jornada Pluridisciplinar sobre "Calidad y Satisfacción del Paciente". Ministerio de Sanidad y Consumo. 6 y 7 de mayo.

Munugarren, R. I Foro Contra la Violencia Vial. Madrid. Junio.

Munugarren, R. Encuentro Balmis La Educación para la Salud y las Profesiones Sanitarias. Colegio Oficial de Médicos de Madrid, 21 de abril.

Ortún V, Corujedo I., Oteo L.A., López G., Rodríguez F. Panel de Expertos. Grupo de Discusión. ¿Todo para todos y gratis? El Establecimiento de Prioridades en el SNS. Fundación Gaspar Casal. Enero. Madrid. 2004.

Oteo LA, Evaluador. Comisiones Técnicas de Evaluación de Proyectos de Investigación. Fondo de Investigación Sanitaria. FIS: Instituto de Salud Carlos III. 2004.

Oteo LA. Miembro del Comité Consultor. Newsletter Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid. 2004

Oteo LA. Miembro del Comité Asesor. Revista Galega de Actualidad Sanitaria. Fundación Pública Escola Galega de Administración Sanitaria. FEGAS. 2004

Oteo LA. Miembro del Comité Nacional de las 7.ª Jornadas de Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Fundación Signo. 2004.

Oteo LA. Coordinación para Actividades Académicas en la ENS. Convenio Instituto de Salud Carlos III-University Johns Hopkins. 2004.

Oteo LA. Mesa Redonda. Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. Ponencia: Alternativas al Gerencialismo. Fundación Signo. SESCAM. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. Abril. Albacete. 2004.

Oteo LA. Revitalizando el Contrato Social por un Sistema Nacional de Salud Sostenible. Ponencia: Líneas Estratégicas para la Revitalización del Sistema Nacional de Salud. Confederación CC.OO. Octubre. 2004.

Oteo LA. Revitalizando el Contrato Social por un Sistema Nacional de Salud Sostenible. Presentación e Informe: Institucionalización y Capitalización en el Sistema Nacional de Salud. Confederación CC.OO. Octubre. 2004.

Oteo LA. Coordinador y profesor del Master en Gestión Clínica y Dirección Médica UNED.ENS. Instituto de Salud Carlos III. Fundación-Empresa. Curso Académico 2003-2005. Madrid. Modulo 8. Gestión Clínica I: Gobierno Clínico TEMA 1. Gobierno Clínico: Entorno Estratégico y Dimensiones Esenciales.

Oteo LA. Coordinador y profesor del Master en Gestión Clínica y Dirección Médica. UNED.ENS. Instituto de Salud Carlos III. Fundación-Empresa. Curso Académico 2003-2005. Madrid. Modulo 11. Gestión Clínica I: Gobierno Clínico TEMA 4. Innovación y Gestión del Conocimiento: Bases Conceptuales e Instrumentos.

Pazos A, Martínez ML, Castillo S, Alameda A, Mazarrasa L, Llácer A, Colomo C, Lago M. Poster: "Sexualidad y SIDA en cuatro colectivos de inmigrantes residentes en Madrid". IV Congreso sobre la Inmigración en España. Gerona, 10-13 de noviembre.

Repullo JR. Dirección y docencia en el Curso de Rectoría, Descentralización y Gestión del Sistema de Salud en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, del 26 de julio al 5 de agosto de 2004.

Royo P, D. Organización Jornadas de Enfermería y Calidad en Terapia Intravenosa. Realizadas en Granada y Sevilla, marzo 2004, Alicante y Valencia, noviembre 2004. Ponente y moderadora.

Royo P, D., Jornadas Enfermería en Terapia Intravenosa, realizadas en Granada, Sevilla, Valencia y Alicante 2004.

Royo P, D., Dirección y coordinación Curso "El anciano en Atención Primaria y Especializada., realizado del 6 al 10 de septiembre. Para profesores de Formación Profesional rama sanitaria. Ministerio Educación. Comunidad de Madrid.

Royo P, D., Docente en el curso "El anciano en Atención Primaria y Especializada", realizado del 6 al 10 de septiembre. Para profesores de Formación Profesional rama sanitaria. Ministerio Educación. Comunidad de Madrid, Royo Pascual D

Royo P, D., Docente en el Curso Internacional de actualización en gestión para directivos de hospitalarios para Países de Asia, septiembre 2004.

Internacionales

García Jiménez, MT. Comunicación: Congreso sobre "Comunidades Seguras", dependiente del Instituto Karolinska de Estocolmo. Praga (República Checa), junio de 2004.

Iñesta G., A. Director y Profesor del curso "Introducción a la farmacoeconomía y sus aplicaciones en el ámbito sanitario". Curso de 40 horas lectivas, San José de Costa Rica del 7 al 12 de junio de 2004. Curso patrocinado por el Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento (BIRF), y promovido por la Caja Costarricense de Seguro Social.

Iñesta G., A. Director y Profesor del curso "Farmacoeconomía". Curso de 40 horas lectivas, del 22 al 26 de noviembre de 2004. Curso patrocinado y promovido por la Universidad de la República, Facultad de Química, Unidad de Educación Permanente, Montevideo, Uruguay.

Mora Martínez, J. R. Director de la línea de salud del proyecto: EHAS-ALIS.

Mora Martínez, J. R. Diseño del proyecto Eurosocial.

Mora Martínez, J. R. Dirección académica del I Curso Latinoamericano de Gestión Clínica, celebrado en la ciudad de Tucumán. (FCSAI).

Mora Martínez, J. R.Ponente: Cuarta Conferencia de Dirección de Enfermería (Institute for Internacional Research). Marzo de 2004.

Mora Martínez, J. R.Ponente: Congreso de CALAS 2004. Bucarest. Rumania.

Munugarren R. Comunicación: El Plan Nacional contra el Tabaquismo en España. III Jornadas Nacionales de Municipios y Ciudades Saludables. Buenos Aires (Argentina), 18 y 19 de marzo de 2004.

Munugarren R.Comunicación: La participación de los pacientes en el Sistema sanitario en España. XV CONGRESO DE ALASS (Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud). Bucarest (Rumania), 23 a 25 de septiembre de 2004.

Oteo, L.A. Profesor del Primer Curso Internacional de Actualización en Gestión. Directores y Gerentes de Servicios de Salud. Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III. Gobierno de Tucumán. Ministerio de salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Agosto 2004.

Oteo, L.A. Profesor del Curso Internacional de Actualización en Gestión. Directivos Hospitalarios para Países de Asia. Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III. Gobierno de Tucumán. Ministerio de Salud Pública.

Publicaciones

Antequera V, J. M., La Responsabilidad penal del Pediatra en Atención Primaria. Algunas ideas claves. Revista Pediatría en Atención Primaria 2004; 6:113-119.

Antequera V, J. M. Manual de Responsabilidad Civil y Penal en la Práctica de la Profesión de Enfermería. Foro Imep de Formación y Ediciones de Madrid SL, Septiembre 2004.

Antequera V, J. M. Manual de Responsabilidad Civil y Penal en la Práctica de la Profesión de Auxiliares de Enfermería. Foro Imep de Formación y Ediciones de Madrid SL, Septiembre 2004.

Antequera V, J. M. Manual de Responsabilidad Civil y Penal en la Práctica de la Profesión de Técnicos Especialistas Sanitarios. Foro Imep de Formación y Ediciones de Madrid SL, Septiembre 2004.

Antequera V, J. M. Historia Clínica y Voluntades Anticipadas. Fundación para la Formación OMC. Abril 2004.

Antequera V, J. M. Sistema Sanitario y Recursos Humanos. Manual para Gestores y Profesionales. Editorial Díaz de Santos. Codirector y Autor. Diciembre 2004.

Banegas JR, Villar Álvarez F, Rodríguez-Artalejo F. Evaluación del riesgo cardiovascular en la población española. Cardiovascular Risk Factors 2004; 13(03):155-164.

Blázquez M. Aproximación a las asociaciones africanas como agentes de salud en sus comunidades. Experiencias desde la práctica. Revista OFRIM 2004; junio: 71-90.

Blázquez M. Influencia de la política en los cuidados a inmigrantes y grupos desfavorecidos. Revista Cultura de los Cuidados (en prensa).

Domínguez A, Iñesta A. Establecimiento de un Área de Profundización en Farmacoeconomía. Farm Hosp. 2004; 28(5):375-83.

Domínguez-Castro A, Iñesta-García A. Evaluación de la calidad de Centros de Farmacoeconomía y Economía de la Salud en Internet por medio de un cuestionario validado. Gac Sanit. 2004;18(4): 295-304.

Enríquez de Salamanca R. Co-autora del capítulo 2 del módulo 1 (Sistemas Sanitarios y Modelos Organizativos) del curso "Master en Dirección Médica y Gestión Clínica" UNED-ISCIII

Freire JM, Repullo JR. Escuelas de Salud Pública: más necesarias que nunca. Tribuna abierta. El Médico, 25 octubre 2004 (918): 11-18.

García Jiménez MT. Promoción de la Salud Cambios Sociales y desarrollo de la Salud Pública. En: Prevención de Deficiencias. Real Patronatos sobre Discapacidad.

García Jiménez MT. Los Sindicatos y la Salud Pública. Revista de la Sección de Alimentación de Comisiones Obreras de Cataluña.

López Nomdedeu C. Importancia de la higiene alimentaria para la salud. En: Salud pública y enfermería comunitaria. 2.ª edición.

López Nomdedeu C. Salud pública: obesidad y educación. Alimentación, Nutrición y Salud 2004; 11 (4):91-94.

López Nomdedeu C. Folleto: El pescado y los niños. Recetas para chuparse los dedos. ADEPESCA y Consejería de Economía e Innovación Tecnológica Comunidad de Madrid.

López Nomdedeu C. Manual sobre "La alimentación del escolar", Ministerio de Sanidad y Consumo - Agencia de Seguridad Alimentaria (Plan estratégico sobre Nutrición, Actividad Física, Prevención de la Obesidad y Salud, NAOS).

Maestro Iturriaga B. Autora del capítulo 4 del módulo 2 (Fundamentos de Sociología de la Salud) del curso "Master en Dirección Médica y Gestión Clínica" UNED-ISCIII

Maiques Galán A, Villar Álvarez F. Tablas de riesgo cardiovascular y evidencias. Aten Primaria 2004; 33(07):409-411.

Mazarrasa L, Montero MJ. La cooperación internacional española en el ámbito de la salud. Informe SESPAS 2004. Gac Sanit 2004; 18 (Sup.1): 214-221.

Mora, J.R. Evaluación de la calidad percibida en formación continuada mediante el instrumento SERVQUAL. Revista electrónica Nureinvestigación, N.º 2, febrero de 2004. *www.nureinvestigacion.es*.

Oteo LA, Repullo JR. Balanced Scorecard: perspectivas de futuro para el sector hospitalario. Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 2004; 5 (2): 7-10.

Oteo L.A.;. Repullo J.R. La Innovación en los Servicios Sanitarios; Consideraciones desde la Perspectiva del Sistema Nacional de Salud Español. Revista de Administración Sanitaria 2004; 1(23):307-332.

Oteo L.A., Repullo J.R. Balanced Scorecard. Perspectivas de Futuro para el Sector Hospitalario. Newsletter. Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2004; 5(2): 7-10.

Oteo L.A. Capitalización Global en el Sistema Nacional de Salud. Revista de Administración Sanitaria. Monográfico. Revista de Administración Sanitaria 2004.; 2(4):703-720.

Oteo L.A. Innovación y Sector Sanitario. Newsletter. Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2004; Vol.5 (3):3-4.

Oteo L.A.; Repullo J.R. Competencias Distintivas: Conocimientos y Trayectorias de Aprendizaje en el Sector Sanitario. Newsletter. Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2004; Vol. 5(4):4-6

Oteo L.A. Gestión Clínica y Dirección Médica. Módulo 8. Gestión Clínica I. Gobierno Clínico Tema 1. Gobierno Clínico: Entorno Estratégico y Dimensiones Esenciales. UNED. Fundación Universidad Empresa. Instituto de Salud Carlos III. 2003-2004.

Oteo L.A. Gestión Clínica y Dirección Médica. Módulo 11. Gestión Clínica II: La Excelencia Clínica. Tema 4. Innovación y Gestión del Conocimiento: Bases Conceptuales e Instrumentos UNED. Fundación Universidad Empresa. Instituto de Salud Carlos III. 2004-2005.

Oteo L.A. Sistema Sanitario y Recursos Humanos. Cap. 2. La Organización y los Recursos Humanos en los Servicios Sanitarios. Ed. Diaz de Santos. pp. 161-259. 2004. Madrid

Oteo L.A. Gestión Clínica. Cap. 3. Dimensiones Esenciales en los Servicios Sanitarios. Ed Masson. 2004. Barcelona. (En prensa).

Oteo L.A. Repullo J.R. Revitalizando el Contrato Social por un Sistema Nacional de Salud Sostenible. Capitalización Global en el Sistema Nacional de Salud. Confederación de CC.OO. 2004. (en prensa).

Oteo L.A. Repullo J.R. Revitalizando el Contrato Social por un Sistema Nacional de Salud Sostenible. Institucionalización y Gobierno en el Sistema Nacional de Salud. Confederación de CC.OO. 2004. (En prensa).

Oteo L.A., Repullo J.R. Innovación: Contexto Global y Sanitario. Revista de Administración Sanitaria 2004 (en prensa).

Repullo JR. Planificación y programación. Madrid: IMC-Instituto de Administración Sanitaria (vol 2 Serie gestión de compras); 2004.

Repullo JR. Autor del capítulo 3 del módulo 1 (Cambios y Reformas en los Sistemas Sanitarios) del curso "Master en Dirección Médica y Gestión Clínica" UNED-ISCIII.

Repullo JR, marzo de 2004 (18 al 21) participa como experto en el workshop de Venecia del European Observatory on Health Care Systems de la OMS-Europa sobre la Descentralización en la sanidad, dentro del proceso de elaboración colectiva de una publicación.

Repullo JR. Entrevista con cuestionario estructurado sobre problemas del Sistema Nacional de Salud y alternativas desde la Salud Pública. Salud 2000, enero 2004. (95): 5-9. Entrevista

Repullo JR. Aprendiendo a domesticar los riesgos individuales y sociales. Economía y Salud, mayo 2004. (50): 1-2. Editorial

Rubio S. Editor general de los capítulos y materiales docentes del curso "Master en Dirección Médica y Gestión Clínica" de la UNED - ISCIII, para los cinco libros del curso.

Rubio S. Autor del capítulo 2 y 3 del módulo 7 (Economía de la Salud y Evaluación Económica) del curso "Master en Dirección Médica y Gestión Clínica" UNED-ISCIII.

Sanz B, Castillo S, Mazarrasa L. Uso de los servicios sanitarios en las mujeres inmigrantes de la Comunidad de Madrid. Metas de Enfermería 2004;7 (1): 26-32.

Villar F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. Rev Esp Salud Pública 2004;78(04):421-434.

Investigación e innovación

Antequera V, J. M. Proyecto de Creación de un Guía Metodológica Jurídica con el SAMUR-Madrid sobre Aspectos Jurídicos y Éticos en la Emergencia. Diciembre 2004.

Antequera V, J. M. Proyecto de creación del Observatorio de la Responsabilidad Jurídica Sanitaria en el SNS. Diciembre 2004. Antequera V, J. M.

García Jiménez, M.T. Coordinación nacional el estudio Nuevos Argumentos en Seguridad Alimentaria: Cribado de las Etiquetas que llegan a las Cocinas de Hospitales (Ramón y Cajal, Gregorio Marañón y Móstoles de Madrid y Cádiz, Asturias, Salamanca y Zamora), que se viene desarrollando desde 2002. Investigadora:

Iñesta García A. Creación de una base de datos, accesible a través de Internet, de estudios farmacoeconómicos publicados y evaluados con criterios explícitos. Becaria Doctora: Dra Ana Dominguez Castro.(Beca postdoctoral)

Mazarrasa Alvear, L. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. Nodo de Madrid (ISCIII) de la Red de Investigación en Salud y Género (RISG). En líneas de trabajo de: Género e Inmigración; Violencia de Género y Salud Sexual y Reproductiva. Coinvestigadora.

Mazarrasa Alvear, L. Red de Investigación en Salud y Género (RISG). Análisis de la situación de salud con relación con la interrupción voluntaria del embarazo y la anticoncepción en mujeres inmigrantes". (G 03/042). Duración 3 años. Coinvestigadora.

Mazarrasa Alvear, L. Influencia de las características del área de residencia en la salud mental de la población inmigrante (PI040901). Duración 2 años. Coinvestigadora.

Villar, F.Beca intramural en el Instituto de Salud Carlos III para la realización del proyecto de investigación titulado: Incorporación de la perspectiva de género en el programa de atención al embarazo, parto y puerperio en la Comunidad de Madrid. Becaria: María Isabel Blázquez Rodríguez. Tutor.

Villar, F. Proyecto: "Simulación de modelos ecológicos mediante sistemas dinámicos en epidemiología". Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III). Programa Intramural de Promoción de la Investigación Biomédica en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III. Expediente EPY 1290/01. Duración: 2001-2004. Coinvestigador.

Villar, F. Proyecto "Red española de epidemiología cardiovascular. Proyecto ERICE. Redes temáticas de Investigación cooperativa". Instituto de Salud Carlos III. 2003-2005. Coinvestigador.

Villar, F. Proyecto "Evaluación de la eficacia de un Programa Integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en Atención Primaria: estudio PREseAP". Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). Expediente PI031421. Coinvestigador.

Otras actividades

García Jiménez, M. T. Miembro de los tribunales de Evaluación de Diplomados en Sanidad organizados con la Comunidad de Madrid y por la Generalidad de Cataluña.

García Jiménez, M. T. Asesoría a siete Institutos de Enseñanza Secundaria sobre proyectos de Prevención de Obesidad Infanto-Juvenil. Impartición de nueve conferencias en otros centros de Enseñanza Secundaria a Asociaciones de Padres sobre Dieta Saludable.

López Nomdedeu, C. Presentación de libro "Nutrición y metabolismo en trastornos de la conducta alimentaria", 30 de marzo.

López Nomdedeu, C. Colaboración con el Colegio Joaquín Sorolla (formación de adultos). Madrid, 29 de abril.

López Nomdedeu, C. Colaboraciones con UNED en cursos relativos a nutrición en salud pública. 5 de junio.

López Nomdedeu, C. Colaboraciones en radio (Cadena SER, Radio Nacional de España, Cadena COPE).

López Nomdedeu, C. Participación en tres reuniones como miembro del comité de Educación de la sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada.

López Nomdedeu, C y Munugarren, R. Participación en el Grupo de trabajo "Cursos *on line*" de la Escuela Nacional de Sanidad.

López Nomdedeu, C. Participación en el Grupo de Trabajo: "Estilos de vida: Determinantes Educativos" de la Estrategia Nacional para la Nutrición, Actividad Física y prevención de la Obesidad (NAOS). Ministerio de Sanidad y Consumo.

Mazarrasa, L y Yacer, A. Coordinación del convenio entre la ENS-ISCIII y el Instituto de la Mujer. Presentación de la Red de Investigación en Salud y Género y (RISG-nodo Madrid).

Munugarren, R. Miembro de la Junta Directiva de la Asociación de Educación para la Salud (ADEPS).

Munugarren, R. Miembro de la Comisión Profesional de Sociedades Sanitarias para la Prevención de Lesiones por Accidentes de Tráfico.

Royo P, D., Organización programa de visitas a centros asistenciales para los alumnos del curso Internacional Área de Curso Internacional de actualización en gestión para directivos de hospitalarios para Países de Asia.

Royo P, D., Miembro Titular. Presidenta del Tribunal Concurso Oposición Enfermería Urgencias. INSALUD 2002.

Royo P, D., Presidenta diversas reuniones para examen y baremaciones. Royo P, D.

Royo P, D., Miembro del tribunal: Curso Diplomados en Sanidad, realizados en Alicante, Valencia y Castellón, C.A. Valenciana. R

Royo P, D., Miembro del tribunal: Curso Diplomados en Sanidad, realizado en Santiago de Compostela, C.A. Galicia.

Royo P, D., Miembro del tribunal: Curso Diplomados en Sanidad, realizado en Salamanca, C.A, Castilla León.

Escuela Nacional de Medicina del Trabajo

Introducción

El Instituto Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad del Trabajo fue creado por Decreto de 7 de Julio de 1944 como una dependencia del Ministerio de Trabajo. **La Escuela Nacional de Medicina del Trabajo** fue creada por Decreto de 16 de Enero de 1948.

El Decreto 242/1959 de 6 de Febrero, por el que se reorganiza el Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo, integra en él la Clínica de Enfermedades profesionales, la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo y la Organización de Servicios Médicos de Empresa.

El Real Decreto 2001, de 3 de Octubre de 1980 del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, en su disposición final primera, estableció la integración, en el Instituto Nacional de la Salud, del Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo, de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, la Clínica de Enfermedades Profesionales, la Organización de Servicios Médicos de Empresa, y los Institutos Territoriales de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

El Instituto de Salud Carlos III, constituido por la Ley General de Sanidad como órgano de apoyo científico-técnico del Departamento de Sanidad de la Administración del Estado y de los distintos servicios de salud de las autonomías, viene prestando servicios en áreas muy relevantes, como son las de investigación y desarrollo tecnológico, formación, información sanitaria, vigilancia epidemiológica, evaluación de tecnologías sanitarias, y control, acreditación y asesoramiento científico-técnicos.

A partir del Real Decreto 1450/2000 de 28 de julio se incorpora al Instituto de Salud Carlos III la **Escuela Nacional de Medicina del Trabajo**, como organismo especializado en formación en el campo de la Salud Laboral, y se pone a disposición del Servicio Nacional de Salud a través de las distintas Comunidades Autónomas.

Posteriormente, el RD 375/2001 de 6 de abril aprueba el Estatuto del Instituto de Salud Carlos III, a cuya Subdirección General de Planificación y Coordinación Docente se encomienda el desarrollo de los recursos y funciones atribuidos al Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo y a la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, a la que se asignarán los programas docentes-asistenciales que se le encomienden, con arreglo a lo establecido en la Disposición Adicional Segunda de la Ley 31/1995 de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, así como la coordinación de la Escuela Nacional de Sanidad, de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo y de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud.

Las funciones de la **Escuela Nacional de Medicina del Trabajo** se han visto actualizadas con la Orden de 27 de diciembre de 2001, sobre creación de centros en el Instituto de Salud Carlos III, que en su artículo décimo desarrolla las funciones de la Escuela y que se resumen en:

— Formación y perfeccionamiento de los especialistas en medicina del trabajo, enfermería del trabajo, valoración del daño corporal, gestión de la incapacidad y de los aspectos sanitarios de la legislación existente en materia de prevención de riesgos laborales.
— Expedir diplomas, certificados o documentos acreditativos de los estudios realizados y de la capacitación obtenida.
— Desarrollo de actividades encaminadas a establecer programas de cooperación con otras instituciones, al objeto de mejorar la calidad de los programas de formación.
— La investigación aplicada y asistencia técnica en el ámbito de las enfermedades profesionales, a través del Dispensario Central de Enfermedades Profesionales que se configurará como Unidad Clínica de Referencia en Patología Laboral.
— Asesoría y consultoría en materias de su competencia sirviendo de apoyo al Sistema Nacional de Salud.
— Cuantas acciones y estudios en materia de su competencia sean precisos como apoyo al Ministerio de Sanidad y Consumo y a las Comunidades Autónomas.

La Escuela Nacional de Medicina del Trabajo viene realizando de forma continuada, desde 1959, su oferta docente para atender la creciente demanda de formación en las diversas vertientes de la Salud Laboral. Esta demanda se incrementó con la promulgación y entrada en vigor, en 1996, de la Ley 31/95 de Prevención de Riesgos Laborales, y la publicación del Reglamento de los Servicios de Prevención en Enero de 1997. La posterior creación y puesta en marcha de los Servicios de Prevención y las nuevas exigencias de formación que estos conllevan, han de condicionar necesariamente la adaptación de las actividades de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo a estas necesidades.

Durante 2004, la **Escuela Nacional de Medicina del Trabajo** quedó acreditada por la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina del Trabajo para impartir la formación de la especialidad de Medicina del Trabajo, con una oferta inicial de 10 Médicos Internos Residentes, tomaron posesión 8, que iniciaron su período de formación en junio de 2004.

1. Área de Unidades Clínicas de Referencia e Investigación

Las Unidades Clínicas de Referencia e Investigación en Patología laboral, se constituyen de acuerdo a lo establecido en la ORDEN del Ministerio de Sanidad y Consumo de 27 de diciembre de 2001 sobre creación de centros en el Instituto de Salud "Carlos III", que prevé en el desarrollo de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo la configuración del antiguo dispensario de enfermedades profesionales en Unidad Clínica de Referencia en Patología Laboral.

Las funciones que dicha orden asigna a estas Unidades son *"La investigación aplicada y asistencia técnica en el ámbito de las enfermedades profesionales, a través del Dispensario Central de Enfermedades Profesionales que se configurará como Unidad Clínica de Referencia en Patología Laboral"*.

Las acciones realizadas se distribuyen en los siguientes epígrafes:

1. Promoción de la Investigación en Medicina del Trabajo y Seguridad y Salud en el Trabajo.
2. Epidemiología laboral: Investigación y Vigilancia Epidemiológica

3. Unidad Clínica de Neumología Laboral.
4. Unidad Clínica de Dermatología Laboral.

Para el desarrollo de las actividades del área se dispone de los siguientes recursos humanos:

1. D. Jerónimo Maqueda Blasco (Subdirector Jefe de Área de Servicios Especiales).
2. D.ª Elena Ordaz Castillo. Técnico Grupo A (Adscrita a las actividades de Investigación y Epidemiología).
3. D. Luis Conde Salazar (Responsable Unidad de Dermatología Laboral, Dermatólogo perteneciente al IMSALUD)
4. D.ª M.ª Jesús Buendía García (Beca de investigación en la Unidad de Neumología Laboral).
5. D.ª Teresa Luis Carril (DUE- Unidad de Neumología Laboral)
6. D.ª Rosa Caballero Tutor (DUE- Unidad de Neumología Laboral)
7. D.ª Marta Azañedo Vicente (DUE- Unidad de Dermatología Laboral)
8. D.ª Juana Arranz de Dios (Auxiliar Administrativo Unidad de Dermatología)
9. D.ª Pilar Hernández Hernández (Auxiliar Administrativo Unidad de Dermatología)
10. D.ª Joaquina Rodríguez Echevarria (Auxiliar Administrativo Unidad de Neumología Laboral)
11. Vicente Díaz Gómez (Subalterno Unidad de Neumología Laboral).

1.a. Promoción de la Investigación en Medicina del Trabajo y Seguridad y Salud en el Trabajo

Objetivos:

- Promover un espacio para la investigación en SST dentro del Sistema Ciencia - Tecnología.
- Dinamizar los grupos de investigación existentes y promover la aparición de nuevos grupos de investigación en el ámbito de la Medicina del Trabajo, Enfermería del Trabajo y de la SST.

Acciones desarrolladas durante 2004:

- Realización del Segundo Encuentro de Investigadores en SST, en Diciembre de 2004, en colaboración con el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- Creación de un Panel de Evaluadores de Proyectos de investigación en Salud y Seguridad en el Trabajo (SST), en colaboración con el FIS.
- Participación en la Comisión Técnica de Evaluación de Epidemiología, Salud Pública y Salud Laboral del FIS.
- Creación del Grupo ***EPID- et*** de investigación en Enfermería del Trabajo.

Ponencias/ Comunicaciones/ Publicaciones

- Análisis de los avances realizados 2003-2004 en materia de Promoción de la Investigación en Salud y Seguridad en el Trabajo. Jerónimo Maqueda, II Encuentros de Investigadores en Salud y Seguridad en el Trabajo, Madrid, Diciembre 2004.

Acciones en Desarrollo y Futuras:

Las prioridades para 2005 en esta área de actuación son las siguientes

- Diseño de una propuesta al FIS para la creación de una Comisión Técnica de Evaluación de Salud en el Trabajo para la evaluación de proyectos en el marco del Subprograma Nacional de I+D en Seguridad y Salud en el Trabajo del Plan Nacional I+D+I 2004-2007.
- Desarrollo, en cooperación con el INSHT del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, de una Red de Investigadores en Seguridad y Salud en el Trabajo.
- Desarrollo del III Encuentro de Investigadores en Salud y Seguridad en el Trabajo.
- Realización de un Estudio evaluativo de la primera convocatoria del Subprograma Nacional de I+D en Salud y Seguridad en el Trabajo.
- Creación por Resolución del Director del ISCIII, del grupo de Investigación en enfermería del Trabajo.

1.b. Acciones en Materia Investigación y Vigilancia Epidemiológica en Seguridad y Salud en el Trabajo (SST)

Objetivos:

- Análisis de la información procedente del registro de Enfermedades Profesionales.
- Desarrollar nuevas experiencias en el ámbito de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad profesional o relacionada con el trabajo promoviendo la implantación de sistemas de redes centinelas o enfermedades trazadoras.
- El estudio de alertas de carácter sanitario y el estudio de brotes epidémicos de origen laboral que puedan afectar a un territorio determinado (Ej: Brote de parálisis del calzado de 1998).
- El desarrollo de estudios epidemiológicos de enfermedades profesionales, relacionadas con el trabajo y especialmente aquellos estudios de poblaciones laborales orientados a la identificación de enfermedades emergentes y al estudio de enfermedades de muy baja incidencia cuya ocurrencia sea debida a factores laborales.
- Asesoramiento en materia de epidemiología laboral a Servicios de Prevención de Empresas (propios o ajenos), MUTUAS, Autoridades Sanitarias o Laborales de las CC.AA., Organismos de la AGE (INSS, INSHT, ISM) y Centros de Investigación.
- Actuaciones formativas en materia de epidemiología laboral.

Acciones desarrolladas durante 2004:

- Análisis de la Incidencia y Tendencia de las Enfermedades Profesionales en España 1998-2002.
- Estudio de dos brotes epidémicos en ambientes laborales asesoramiento epidemiológico al Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

- Convenio con Mutua Asepeyo para el Estudio de las repercusiones del envejecimiento de la Población Trabajadora en la Salud y Seguridad en el Trabajo (incorporando una beca de investigación financiada por Asepeyo)
- Equidad y Seguridad y Salud en el Trabajo en el Sector Agrario, ponencia en el II Congreso Nacional de Prevención de Riesgos Laborales en el Sector Agro-alimentario.
- El Estado de Situación de la Actualización de la Lista Española de Enfermedades Profesionales, ponencia al Primer Encuentro de Salud y Trabajo, FREMAP, Valladolid.
- Evaluación del Protocolo específico de Vigilancia de la Salud para Asma Laboral Mediante el Instrumento Agree, Comunicación al Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial.
- Estudio de patología respiratoria en trabajadores de la madera, en colaboración con la Unidad de Neumología y Alergia del INSHT.
- Realización del Estudio sobre perfil comparativo del estado de las condiciones de trabajo en España y Europa.
- Participación en la XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología con dos comunicaciones:

  — Estrés en el Trabajo, situación de España en Europa.

  — Morbilidad percibida y Violencia en el Trabajo, situación de España en Europa.

- Colaboración en el programa *PEAC* de la ENS y CNE para la impartición del módulo de Epidemiología Ocupacional.

Acciones en vía de desarrollo:

- Estudio de Condiciones de Trabajo y Salud en el Transporte de Mercancías por Carretera, convenio con el Ministerio de Fomento, mediante contrato de investigación con la Dirección General de Transporte del Ministerio de Fomento.
- Evaluación de los Protocolos específicos de Vigilancia de la Salud para riesgo ergonómico mediante el Instrumento Agree. Proyecto de Investigación Financiado por la Fundación MAPFRE - Medicina 2004.
- *Observatorio de Seguridad y Salud en el Trabajo* en colaboración con Mutua Universal y financiado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- Grupo Español de bioseguridad Proyecto ***EPINETAC*** para el desarrollo dentro de la ENMT del registro de Accidentes de Trabajo con Riesgo Biológico, existente anteriormente en la Comisión Central de Salud Laboral de INSALUD.
- Proyecto ***EROL*** en coordinación con la Fundación Jiménez Díaz, el Instituto de Salud Pública de Madrid y el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, para crear un Registro de Enfermedades Respiratorias de Origen Laboral en la CAM, proyecto coordinado a nivel nacional por la ***SEPAR.*** Proyecto financiado por la Sociedad Española de Alergia.

Acciones futuras:

- Desarrollo de un estudio de seguimiento de Trabajadores con diagnóstico de enfermedad Profesional en la C.A.M. Mediante convenio con UGT- Madrid.
- Desarrollo de un estudio de seguimiento de Trabajadores que han sufrido un Accidente de Trabajo en C.A.M. Mediante convenio con UGT- Madrid.

INDICADORES CUANTITATIVOS DE ACTIVIDAD

Actividad investigadora	
Informes de síntesis de Proyectos de Investigación en Salud Laboral para Convocatoria FIS -2004	25
Proyectos de Investigación finalizados año 2004	6
Proyectos de Investigación en curso	5
Redes centinela en Salud Laboral	2
Informes de asesoramiento	4
Comunicaciones y ponencias aceptadas en congresos	14

1.c. Unidad de Referencia en Neumología Laboral

Objetivos:

- Investigación clínica sobre enfermedades profesionales y relacionadas con el trabajo del área de su especialidad.
- Desarrollo de criterios diagnósticos, pautas terapéuticas y protocolos de rehabilitación de las patologías relacionadas con el trabajo.
- Contribuir a la mejora de la calidad y eficacia de la atención sanitaria a las enfermedades relacionadas con el trabajo.
- Contribuir a la formación de Especialistas en Medicina del Trabajo y otras especialidades médicas.
- Contribuir a la formación de Enfermeros del Trabajo.

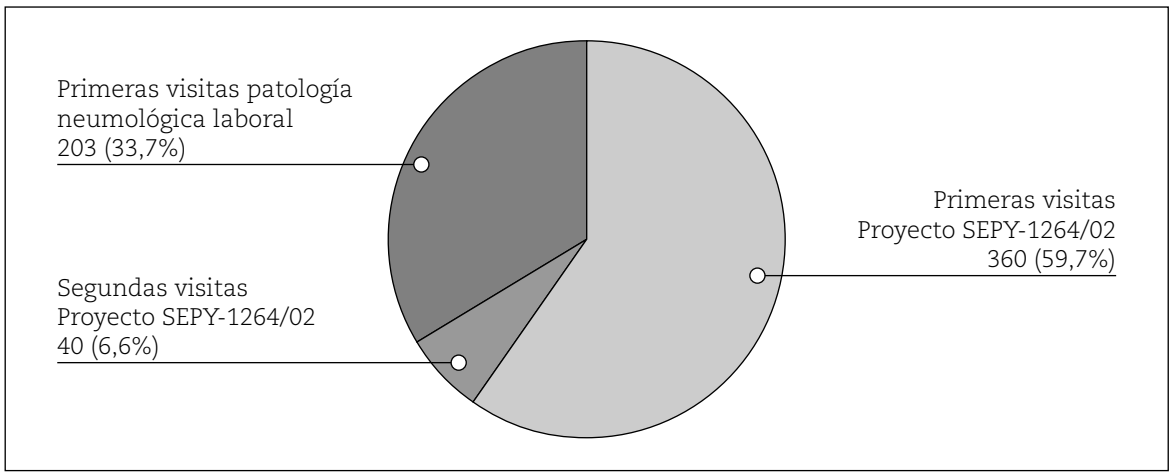
Acciones en vía de desarrollo:

- Diagnóstico diferencial de enfermedades profesionales de origen laboral
- Valoración e Informes para EVIs.
- Proyecto de Investigación sobre *Seguimiento post- ocupacional de trabajadores expuestos a amianto.*
- Proyecto de Investigación sobre *Estudio de alteraciones genéticas relacionables con agresores ambientales,* estudio multicéntrico coordinado por el Hospital Gómez Ulla.
- Proyecto ***EROL*** en coordinación con la Fundación Jiménez Díaz, el Instituto de Salud Pública de Madrid y el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, para crear un Registro de Enfermedades Respiratorias de Origen Laboral en la CAM, proyecto coordinado a nivel nacional por la ***SEPAR.***
- Desarrollo de actividades docentes en el Curso de Enfermería de Empresa 2004.
- Desarrollo de actividades docentes en el Primer año de especialidad de Medicina del Trabajo.

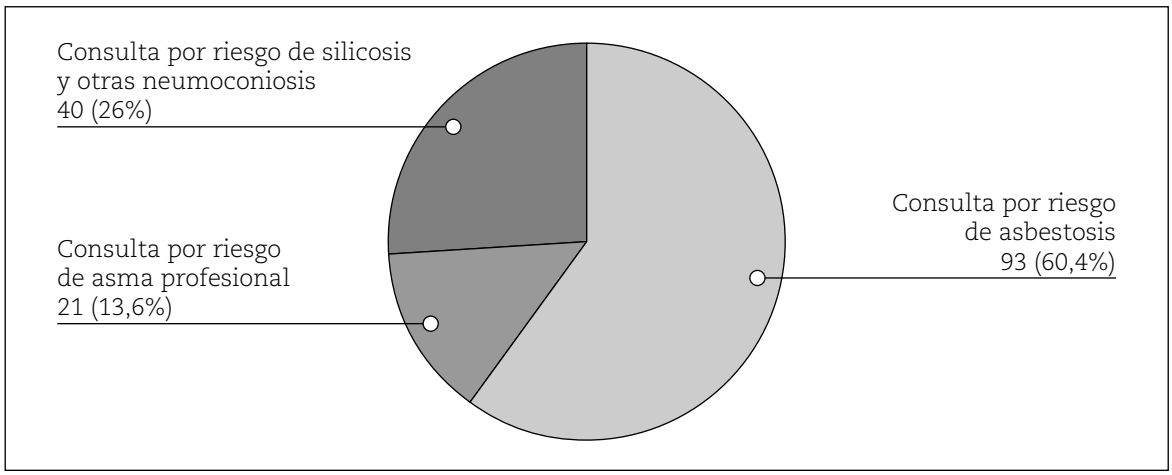
Indicadores de Actividad y Demanda:

Total consultas de trabajadores atendidos: 603

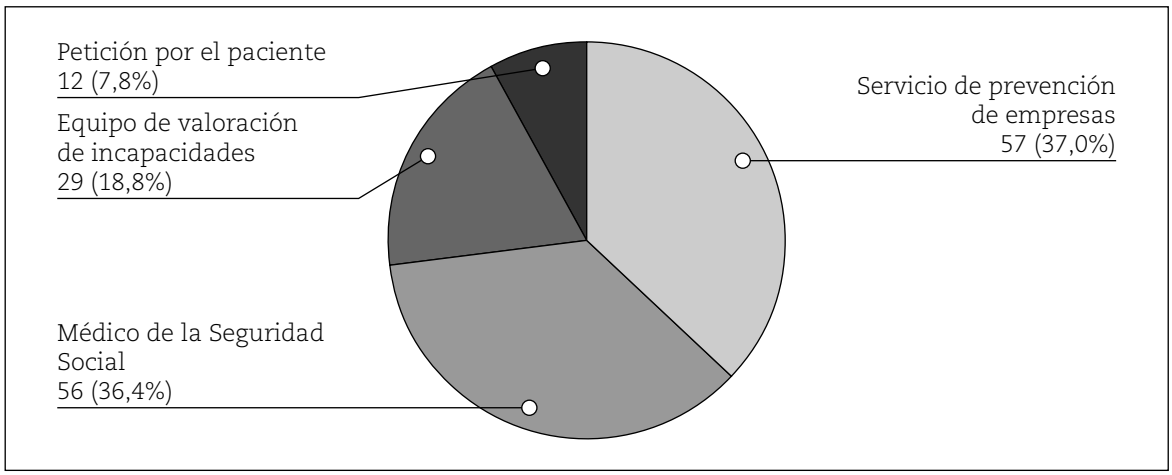
CONSULTAS MÉDICAS AÑO 2004



DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS



DISTRIBUCIÓN POR PROCEDENCIA DE CITACIÓN



INDICADORES CUANTITATIVOS DE ACTIVIDAD

Neumología Laboral	
Analíticas sanguíneas completas	550
E.C.G.	583
Pruebas Funcionales respiratorias (basales)	600
Espirometrías tras broncodilatación	132
Radiología tórax	997
TAC alta resolución (derivaciones)	79
Test de difusión (derivaciones)	73
Confirmación asma laboral (derivaciones)	21
Informes médicos	1.166

1.d. Unidad de Referencia en Dermatología laboral

Objetivos:

- Investigación clínica sobre enfermedades profesionales y relacionadas con el trabajo del área de su especialidad.
- Desarrollo de criterios diagnósticos, pautas terapéuticas y protocolos de rehabilitación de las patologías relacionadas con el trabajo.
- Contribuir a la mejora de la calidad y eficacia de la atención sanitaria a las enfermedades relacionadas con el trabajo.
- Contribuir a la formación de Especialistas en Medicina del Trabajo, Especialistas de Dermatología y Especialistas de Alergología.
- Contribuir de Enfermeros del Trabajo.

Acciones desarrolladas durante 2004:

- Presentación del Libro “Dermatología profesional”. Grupo Aula Médica
- Contact dermatitis due to edding 3000. Martin Garcia C, Conde-Salazar L, Gonzalez Mendioca R, Hinojosa M, Sanchez Cano H. Allergy 2004: 235
- Sensibilidad y alergia al látex en un Servicio de Dermatología Laboral. De la Cerda R, Asbati M, Valks R, Azañedo M, Cuevas M, Conde-Salazar L. Mapfre Medicina 2004, 15: 63-69.
- Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). García Bravo B, Conde-Salazar L, De la Cuadra J, Fernández Redondo V y col. Actas Dermosifiliogr. 2004, 95: 14-24
- Investigación del fármaco responsable. Pruebas de contacto, pruebas de provocación. Investigaciones de laboratorio. Conde-Salazar L, Valks R, Villalón García A. Reacciones a medicamentos.
- Dermatitis alérgica de contacto Profesional por uñas artificiales. Conde-Salazar L, Díaz Martinez B, Valks R, Gatica ME. Piel 2004, 19: 261-264
- La técnica del Prick Test en la consulta de Dermatología. Rodríguez Serna M, Cuadra Oyanguren J, Conde-Salazar L. Piel 2004, 19: 276-280
- Allergic contact sensitization in Spain patch-test patients in 2001. Sanchez Perez J, Ortiz de Frutos J, Garcia Bravo B, Conde-Salazar L y col. Contact Dermatitis 50, 3: 186

- Actual risk of contact dermatitis in hairdressers. Conde-Salazar L, Valks R. Contact Dermatitis 2004, 50: 195-196
- Allergic contact urticaria from natural rubber látex in healthcare and non-healthcare workers. Valks R, Conde-Salazar L, Cuevas M. Contact Dermatitis 2004, 50: 222-224
- Dermatitis alérgica aerotransportada en la industria químico-farmacéutica. Conde-Salazar L, Vargas E, Valks R. Actas Dermosifiliograficas 2004, 95: 429-435
- Contact dermatitis from the staples of neuroreflexotherapy. Conde-Salazar L, Valks R, Malfeito J, Garcia C, Ledo S. Contact Dermatitis 2004, 51: 217-218
- Tiña incógnita en dermatología laboral. Conde-Salazar L, sandin S, Valks R, Casado I. Dermatología Peruana 2004, 14,1: 36-39.
- Curso Medicina del Trabajo 2003-2004
- Master de Salud Pública 2003-2004. 24 febrero 2004
- Curso de Enfermedades Profesionales. 30 marzo 2004
- VIII Curso Internacional de Avances en Dermatología. Sevilla 15, 16, 17 abril 2004
- Curso de Dermatosis Ocupacionales formación y actualización. Barcelona 7-8 Mayo 2004
- XXXII Congreso nacional de Dermatología y Venereología. Sevilla 3-5 Junio 2004
- 7th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Copenhagen 9-12 Junio 2004
- IX Jornada. Actualización Dermatológica Prof. Huberto Bogaert Diaz. Santo Domingo 16 al 18 Septiembre 2004.
- Encuentro Hispano Luso de Dermatología de Contacto. XLIX Reunión del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto (GEIDC). Reunión conjunta con el Grupo Portugués de Estudios das Dermatitis de Contacto (GPEDC). Sevilla 1-2 Octubre 2004
- XXV Congreso Colombiano de Dermatología. 14-17 Octubre 2004
- Actualización en Patología Dermatológica Laboral. Octubre 2004. Facultad de Medicina (Instituto Social de la Marina)

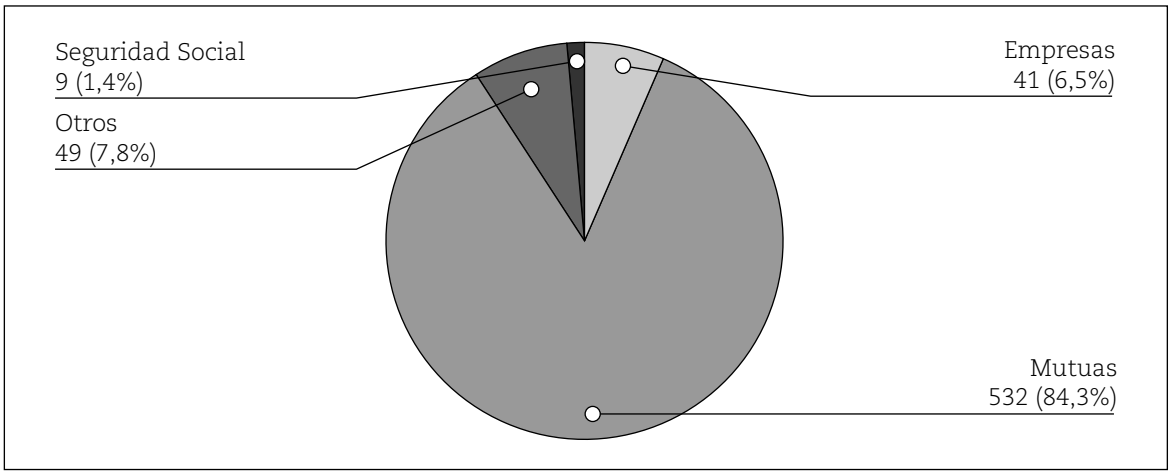
Indicadores de Actividad y Demanda:

Total consultas de trabajadores atendidos: 1.960

INDICADORES CUANTITATIVOS DE ACTIVIDAD

Dermatología Laboral	
N.º de Consultas	1.960
Historias nuevas	631
Revisiones	31
Enfermos parcheados	599
Prick- test al latex	620
Prick- test a alimentos	80
N.º de pruebas realizadas	20.571

PROCEDENCIA DE NUEVAS CONSULTAS



2. Área de Docencia

Objetivos y funciones:

- Elaborar la oferta docente de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo:

  — Revisar los programas y presupuestos de los cursos propuestos por las distintas áreas docentes para su presentación al CAI
  — Coordinar el Plan de actividades docentes
  — Editar el catálogo de actividades docentes y actualizar la página WEB
  — Elaborar los documentos de aprobación de los cursos (DAC)

- Coordinar las actividades docentes desarrolladas:

  — Diseñar y actualizar los circuitos de información establecidos para la correcta gestión de las Actividades Docentes (cursos, jornadas talleres, conferencias, mesas redondas...)

- Dirigir y coordinar las actividades de la secretaria de cursos cuyos funciones principales son:

  — Recepción, información y control de inscripción de alumnos
  — Recepción de profesores externos y preparación de las certificaciones docentes
  — Expedición de certificados y diplomas correspondientes

- Elaborar las Memorias justificativas para facturación de las actividades realizadas por Convenio
- Certificar las actividades docentes impartidas por profesores en el desarrollo de sus funciones académicas
- Coordinar la edición de las memorias anuales de la ENMT

- Coordinar y evaluar la calidad de las actividades docentes
- Dirección y coordinación de la Revista de Medicina y Seguridad del trabajo

  — Recepción de artículos para su publicación
  — Elaboración de criterios de evaluación de la investigación
  — Distribución de originales a los evaluadores externos
  — Recepción de las evaluaciones
  — Modificación y corrección de artículos para su publicación
  — Distribución de la Revista Y difusión de la investigación

Acciones desarrolladas:

Durante el año 2004 se han ofertado las siguientes actividades docentes

- *Cursos Máster:*

  — Máster en Valoración de Discapacidades e Incapacidad Laboral de 730 horas lectivas
  — Máster en Gestión de Salud Laboral de 650 horas lectivas

- *Diplomaturas:*

  — Cuatro cursos de Diplomatura en Enfermería de Empresa en la ENMT de 300 horas lectivas
  — Diplomatura de Valoración Médica de Incapacidades de 300 horas lectivas
  — Veinte cursos de Diplomatura en Enfermería de Empresa en CC.AA. de 300 horas lectivas

- *Jornadas*

  — Jornadas de Valoración del Menoscabo Laboral
  — Jornadas de Vacunación en el medio Laboral
  — X Jornadas Área 7 de Atención Primaria
  — Aula Internacional de la Red de Discapacitados Mentales
  — Jornadas de Presentación de libros

    ❑ Dermatología profesional. Dr. Conde-Salazar
    ❑ Historia de la Medicina del Trabajo. Dr. Bartolomé Pineda

- *Cursos monográficos*

  — Acceso a Fuentes de Información Científico-Técnica en Salud: Biblioteca virtual de la Salud, de 20 horas lectivas
  — Curso Básico de Prevención de Riesgos Laborales de 50 horas

— Informática para enfermería de empresa de 20 horas lectivas
— Vendajes funcionales en enfermería de 25 horas lectivas
— Epidemiología Básica e investigación en Salud Laboral de 40 horas
— Curso Excel para enfermería de empresa de 20 horas lectivas
— Metodología de Investigación Científica en Medicina del Trabajo y Salud Laboral de 80 horas
— Actualización en Salud laboral de 150 horas lectivas
— Enfermedades profesionales de 24 horas lectivas
— Valoración del daño corporal y Peritación médica 40 horas
— Auditorías de los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales de 70 horas
— Autorización Sanitaria de los centros de Salud de la Comunidad de Madrid de 25 horas
— Prevención de Riesgos Laborales y seguridad Vial de 20 horas
— Gestión de la Incapacidad Temporal en Atención Primaria de 25 horas
— Planificación y Programación Sanitaria en Prevención de Riesgos Laborales de 40 horas
— Avances en fisiología del Trabajo de 20 horas
— Marco Jurídico Técnico de la Salud Laboral en el Sistema Nacional de salud de 60 horas
— Atención al Politraumatizado de 50 horas
— Actualización en Higiene Mental para Enfermería de Empresa de 20 horas
— La Especialidad de Medicina del Trabajo: Situación actual y perspectivas de futuro de 20 horas.

Responsable del área

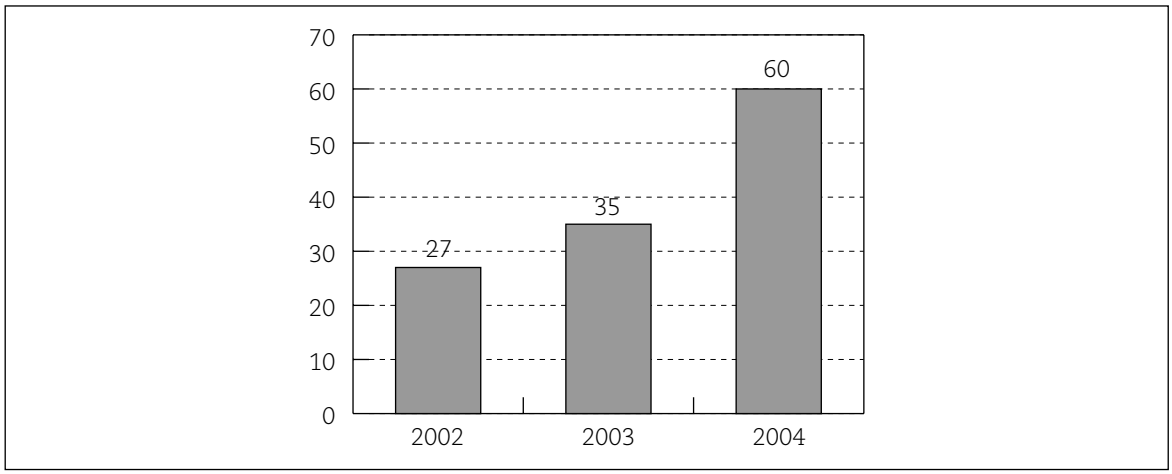
- Dra. Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar. Jefa de Estudios

2.1. Resultados de Actividad

2.1.1. Actividad Docente

Durante el año 2004 se han realizado un total de 60 cursos y/o jornadas organizadas por la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT), dato que supera ampliamente los objetivos previstos al inicio del año 2004, de 50 cursos.

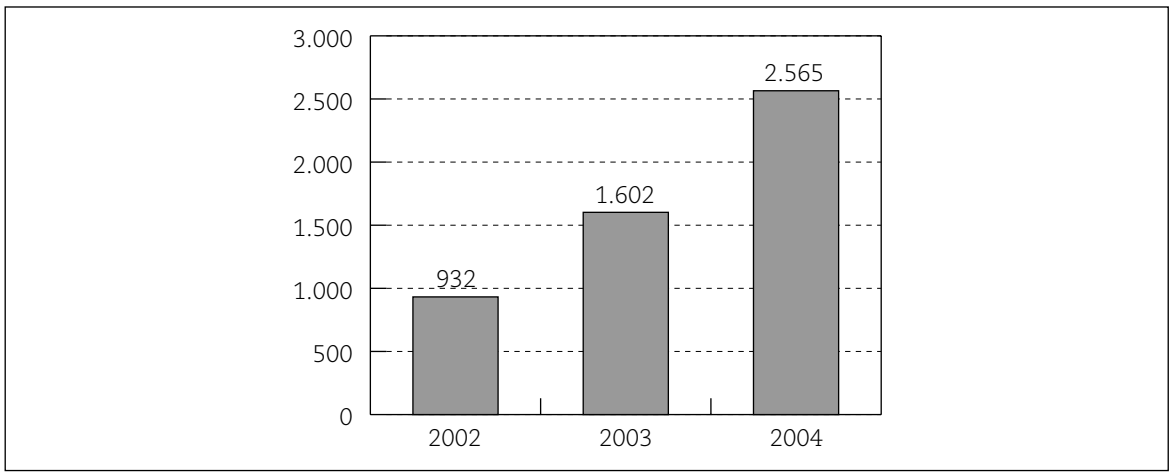
CURSOS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

El total de alumnos que han recibido diploma y/o certificado de asistencia por parte de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo durante el año 2004 ha sido de 2.565, más del doble que en el año 2002.

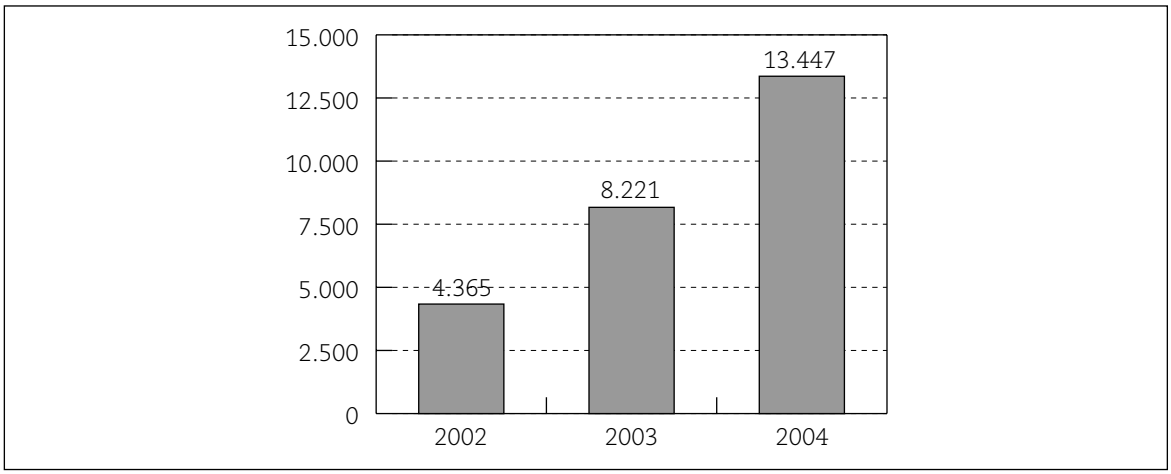
ALUMNOS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Las horas lectivas impartidas durante el año 2004 fueron 13.447, más del triple que en el año 2002.

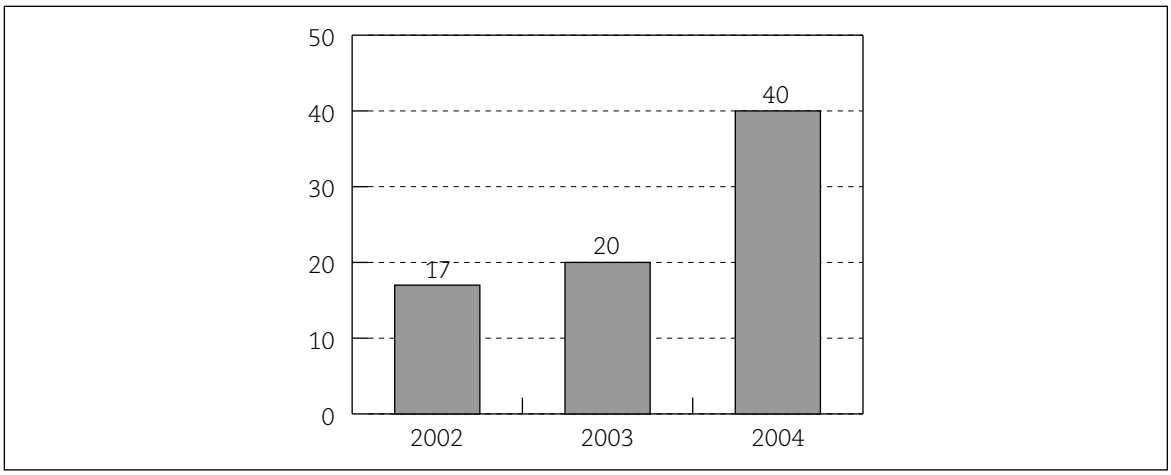
HORAS LECTIVAS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Durante el año 2004 se ha firmado y ejecutado 47 convenios dicentes con distintas Comunidades Autónomas.

CONVENIOS DOCENTES



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Cursos monográficos 2004	Alumnos	Horas
Actualización en salud laboral para enf. empresa	13	150
Curso superior de medicina del trabajo	8	600
Enfermedades profesionales	30	24
Excel para enfermería de empresa	10	20
Gestión de la incapacidad temporal	13	25
Informática para enfermería de empresa	10	25
Marco jurídico de la salud laboral	5	60
Máster valoración de discapacidades	50	730
Valoración médica de incapacidades	27	300
Valoración y peritación médica	30	40
Vendajes funcionales	15	25
TOTAL	**211**	**1.999**

Jornadas y presentaciones 2004	Alumnos	Horas
Aula Internacional	170	8
Jornada sobre Tabaquismo en la Empresa	100	4
Jornadas de Atención Primaria Área 7	170	12
Jornadas de Vacunación en el Medio Laboral	60	3
Presentación Libro Dermatología	80	1
Presentación Libro Envejecimiento	150	2
Presentación Libro Medicina del Trabajo	150	2
Valoración del Menoscabo Mayo	100	8
Valoración del Menoscabo Noviembre	80	8
TOTAL	**1.060**	**48**

Una de las principales tareas de la ENMT es la normalización y homogeneización de los programas docentes de enfermería de empresa como paso previo a la especialización. Durante el año 2004 se ha realizado una gran labor de coordinación entre Instituto de Salud Carlos III y las Comunidades Autónomas

El 50% de los alumnos (1.294/ 2.565) de la ENMT y el 85% de las horas lectivas impartidas (11.400/13.447) se han realizado mediante convenio con Comunidades Autónomas.

Cursos de Enfermería de Empresa 2004	Provincias	Alumnos	Horas
Diplomatura Enfermería Empresa	Álava	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Almería	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Almería	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Asturias	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Badajoz	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Barcelona	29	300
Diplomatura Enfermería Empresa Grupo I	Barcelona	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa Grupo II	Barcelona	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Cantabria	33	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Ceuta	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Ciudad Real	36	300
Diplomatura Enfermería Empresa Grupo I	Ciudad Real	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa Grupo II	Ciudad Real	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Cuenca	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Ferrol	34	300
Diplomatura Enfermería Empresa	La Coruña	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	La Rioja	35	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Las Palmas	35	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Las Palmas	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Lugo	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Lugo	39	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Madrid	29	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Madrid	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Madrid	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Madrid	31	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Murcia	42	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Navarra	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Salamanca	38	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Santiago	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Sevilla	35	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Sevilla	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Osuna	35	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Tenerife	33	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Tenerife	42	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Teruel	30	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Vigo	40	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Vigo	38	300
Diplomatura Enfermería Empresa	Vizcaya	30	300
TOTAL		**1.294**	**11.400**
TOTAL GENERAL DEL 2004		**2.565**	**13.447**

La evolución de los indicadores de actividad docente en el año 2004 respecto al 2003, muestra un incremento porcentual en el número de alumnos del 60% en el último año, un incremento del 71% en el número de cursos y un incremento del 63% en horas lectivas, ya que el aumento de la actividad docente se debe fundamentalmente a cursos de larga duración, y un incremento del 100% en el número de convenios.

INCREMENTO PORCENTUAL DE LA ACTIVIDAD DOCENTE ENMT 2003-2004

Año	2003	2004	Incremento porcentual
Alumnos	1.602	2.565	60
Cursos	35	60	71
Horas lectivas	8.221	13.447	63
Convenios	20	40	100

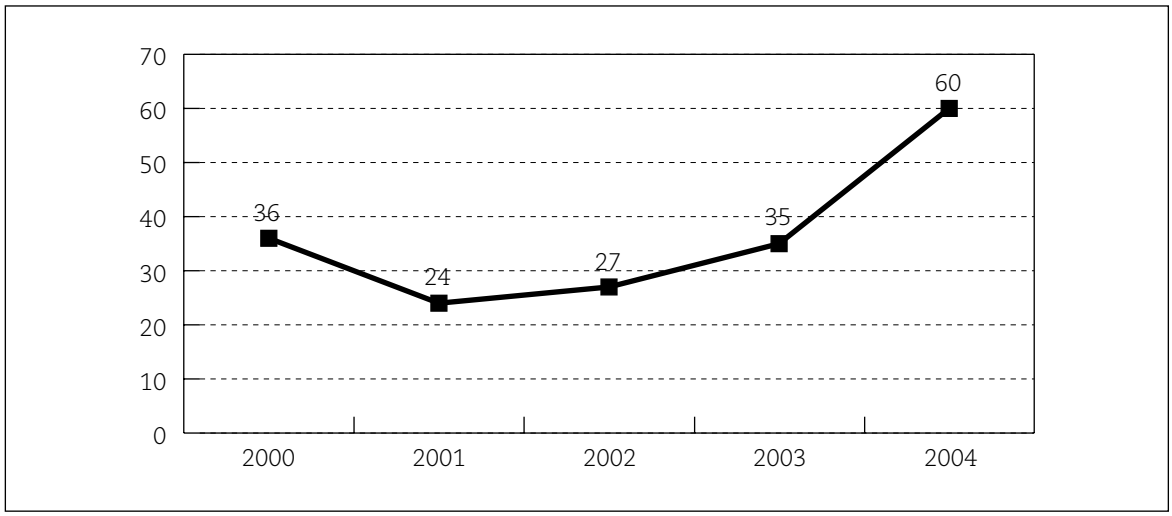
La evolución de los indicadores de actividad docente durante los últimos cinco años muestra una tendencia claramente ascendente a expensas principalmente de los dos últimos años.

INDICADORES DE ACTIVIDAD DOCENTE 2000-2004

Indicadores	2000	2001	2002	2003	2004
Alumnos	1.733	1.739	932	1.602	2.565
Cursos	36	24	27	35	60
Horas lectivas	5.776	6.213	4.365	8.221	13.447
Convenios	14	13	17	20	47
Alumnos/curso	48	72	34	46	42
Horas/curso	160	260	160	235	240
Convenios/curso	38%	54%	63%	57%	78%

En todos los gráficos que se muestran a continuación se puede observar un descenso importante de la actividad docente durante el período 2000-2001, coincidiendo con la trasferencia de la ENMT desde el INSALUD al Instituto de Salud Carlos III.

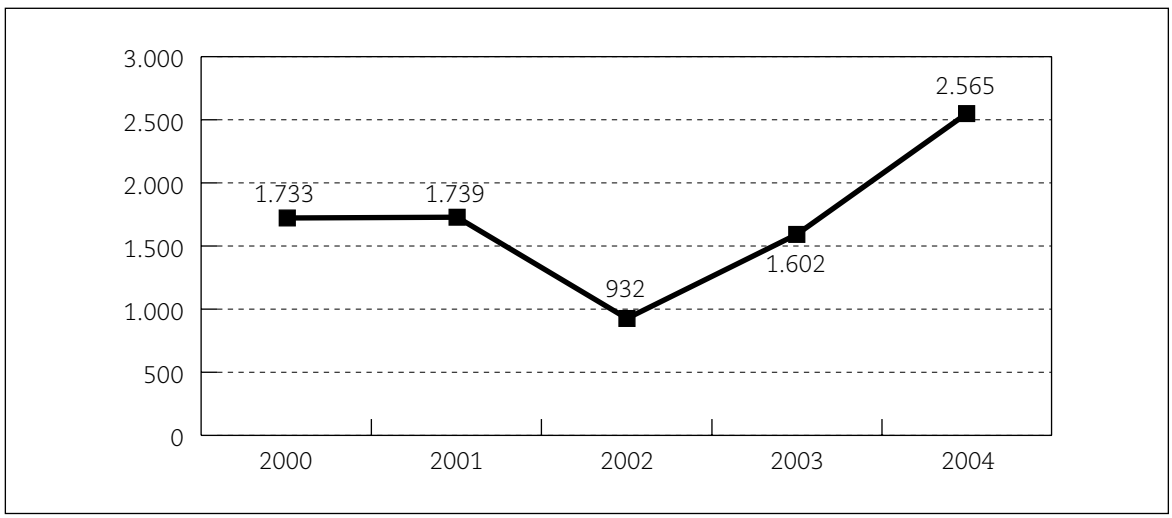
CURSOS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Durante los años 2000-2001 la ENMT se nutría principalmente de alumnos del INSALUD

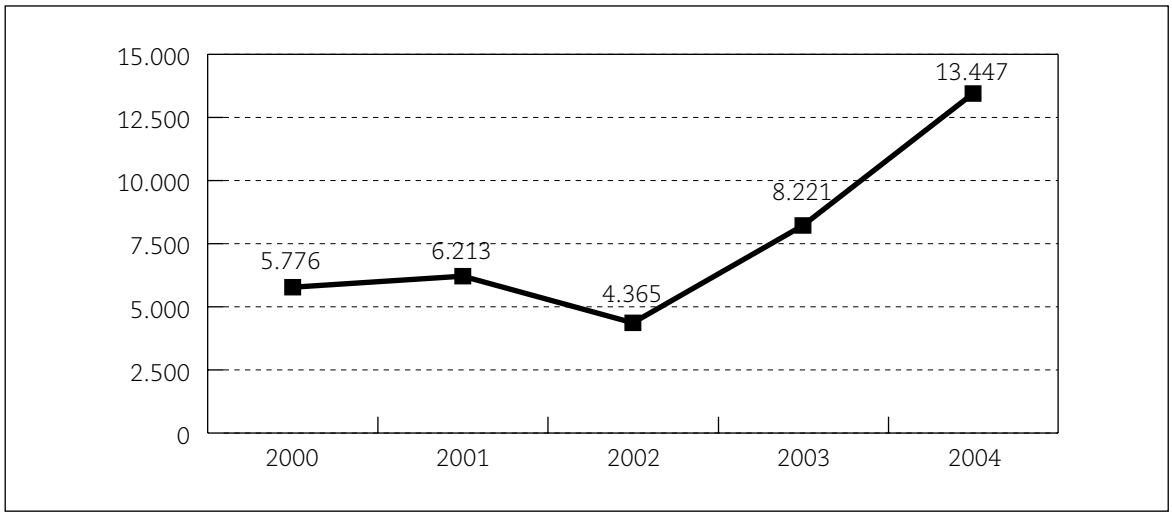
ALUMNOS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Las horas lectivas han aumentado espectacularmente a expensas de los cursos largos (Diplomas y Máster).

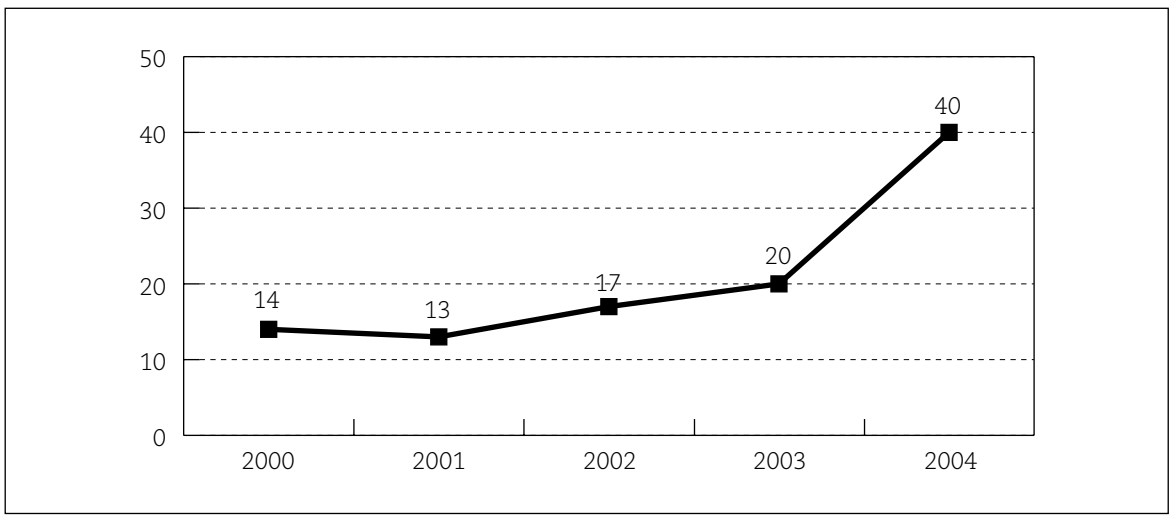
HORAS LECTIVAS



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Los Convenios docentes con CC.AA. se han duplicado durante el último año.

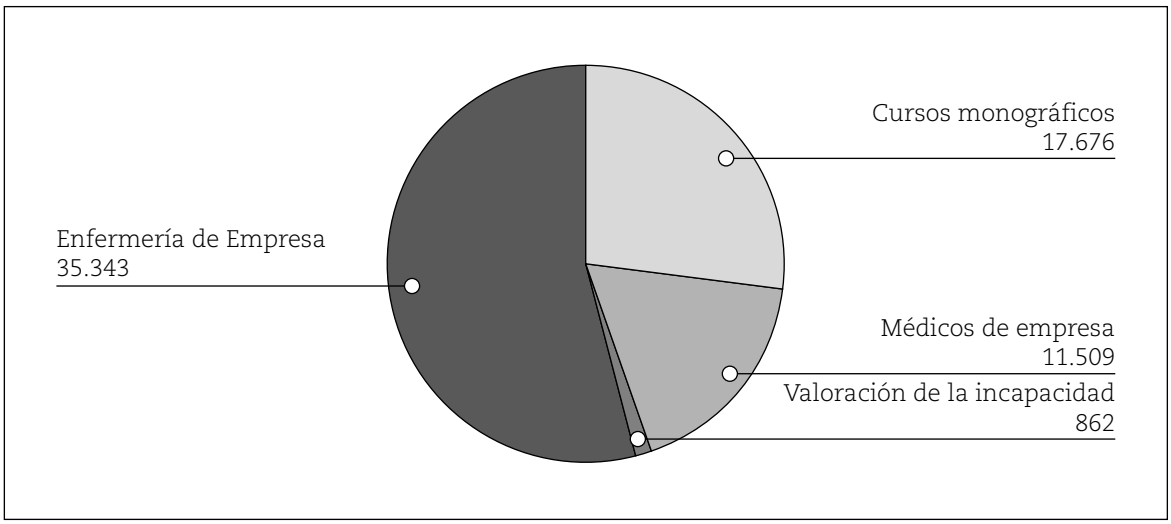
CONVENIOS DOCENTES



Fuente: Jefatura de Estudios. ENMT.

Analizando la actividad docente de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo desde 1959 hasta el año 2004 podemos observar en el siguiente gráfico que sobre un total de 65.130 alumnos el 54% (35.343) han realizado estudios de enfermería de empresa, el 27% (1.676) han asistido a cursos monográficos, el 18% (11.509) a cursos de medicina de empresa y/o medicina del trabajo, y el 1,3% (862) a cursos sobre valoración médica de incapacidades.

TOTAL ALUMNOS 1959-2004
ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA DEL TRABAJO



2.1.2. Formación de Médicos Internos Residentes

Durante 2004, la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo quedó acreditada por la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina del Trabajo para impartir la formación de la especialidad de Medicina del Trabajo, con una oferta inicial de 10 MIR, tomaron posesión 8, que iniciaron su período de formación en junio de 2004.

2.2. Proyectos en ejecución y de futuro

Las previsiones de oferta docente para el año 2005 son continuar y/ o mantener el incremento de la actividad de los últimos dos años, potenciando a formación MIR e Medicina del Trabajo, la formación EIR de Enfermería del trabajo, tras la acreditación como Unidad Docente de ámbito nacional.

Oferta Docente 2005 ENMT

I. Máster

Máster en Gestión de Salud Laboral
Máster en Valoración de Discapacidades
Curso Superior de Medicina del Trabajo MIR
Curso Superior de Medicina del Trabajo MIR

II. Diplomaturas

Diplomatura en Enfermería de Empresa
Diplomatura en Valoración Médica de Incapacidades

III. Jornadas y Seminarios

Jornada de Riesgos Laborales durante el embarazo
Jornada de Valoración del Menoscabo Laboral
Jornada sobre Competencias en la Gestión de la I.T.
Encuentros de Investigadores en Salud Laboral
Jornada de Riesgos Laborales emergentes
Jornada de Valoración del Menoscabo Laboral

IV. Cursos monográficos

	Fechas
Organización y Gestión de servicios de prevención	24 de enero a 3 febrero
Valoración del daño corporal y peritación médica	14 febrero a 24 febrero
Derecho sanitario	28 febrero a 3 marzo
Metodología de investigación causal de accidentes en el medio sanitario	7 a 11 de marzo
Tratamiento funcional del Aparato Locomotor	11 a 15 de abril
Riesgos psicosociales en profesionales sanitarios	18 a 22 abril
Metodología de la investigación en salud laboral	25 a 29 de abril
Gestión de la incapacidad temporal	9 a 13 de mayo
Los marcadores biológicos en Salud Laboral	16 a 19 de mayo
Consumo de drogas en el medio laboral	23 a 27 mayo
Auditorías de los servicios de prevención	6 a 10 de junio
Epidemiología básica en salud laboral y bioestadística	18 a 23 septiembre
Bioética y salud laboral	26 a 30 septiembre
Actualización en enfermedades profesionales	3 a 7 de octubre
Evaluación de riesgos en el medio sanitario	17a 21 noviembre
Lesiones Traumatológicas y Seguridad Vial	7 a 18 de noviembre

Las previsiones de Médicos Internos Residentes para el año 2005 es ampliar la oferta de formación continuada MIR en las Unidades Clínicas existentes: Unidad de Dermatología Laboral, Unidad de Neumología, y Unidad de Alergología Laboral, así como ofertar las rotaciones por las Unidades Clínicas de referencia, servicios Médicos de Empresa, Servicios de Prevención y Mutuas, a los nuevos Residentes de Medicina del Trabajo que comenzarán previsiblemente la especialidad en la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo durante el año 2005.

Acciones Futuras y en vía de desarrollo:

1. Formulación de la **oferta formativa** se realizará en función de las necesidades, para lo cual se diseñará una encuesta:

   - Atendiendo a conocimientos o problemas emergentes en el ámbito de las Ciencias de la salud, de la Prevención de Riesgos Laborales y de la valoración Médica de incapacidades.

- Adecuándose a las necesidades existentes en el Sistema Nacional de Salud y a nivel internacional.
- Formación especializada en Medicina y Enfermería del Trabajo.

2. Configuración de las **Unidades Docentes** de Medicina del Trabajo (MIR) en colaboración con las Universidades y CC.AA.
3. Configuración de las **Unidades Docentes** de Enfermería del Trabajo (EIR) en colaboración con las Universidades y CC.AA.
4. Formulación de **Nuevos Convenios** de Colaboración:

- Universidad de Roma y Universidad de Coimbra para el diseño y desarrollo de un curso sobre de seguridad vial y prevención de los accidentes de tráfico.
- Universidad de Alcalá de Henares: diseño y desarrollo de curso de postgrado sobre Salud Laboral y Prevención de Riesgos Laborales.
- Universidades de la Comunidad de Madrid: Ofertar la dirección de Tesis Doctorales, trabajos tutelados y/o de suficiencia investigadora, para aquellos residentes de Medicina del trabajo que lo soliciten.

Acciones futuras

1. Acreditación de la Unidad Docente de Medicina y Enfermería del trabajo, convenio con la Universidad de Alcalá, con la contratación de un becario a tiempo completo para la adaptación de la ENMT.
2. Coordinación con las Comunidades Autónomas, Hospitales del SNS pertenecientes a las Consejerías de Sanidad de las CC.AA., MATEPSS, y Servicios de Prevención Acreditados para diseñar y elaborar el programa docente de rotaciones de los Médicos Internos Residentes.
3. Creación de la Unidad de Calidad docente de la ENMT: diseño del Plan de calidad
4. Potenciación de la formación médica pregraduada con seminarios de salud laboral dirigidos a los estudiantes de medicina de sexto curso.
5. Potenciación de la formación médica postgraduada en colaboración con la Universidad de Alcalá, diseño de cursos de doctorado y programas de postgrado.
6. Diseminación de los resultados de la investigación a través de la Revista de medicina y seguridad en el Trabajo, mejorando la calidad de los artículos originales de la revista e incluyendo la revista en el IBECS y SCIELO.

3. Prestación de servicios

3.1. Biblioteca

Uno de los fenómenos que de algún modo viene a caracterizar la presente época, en el plano de la literatura científico técnica, es el ingente volumen de información que es preciso manejar. Una de las principales actividades de la Biblioteca de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo es facilitar y difundir a todos los profesionales involucrados en la Salud y Seguridad en el Trabajo el acceso a las fuentes de información más relevantes relacionadas con estas materias.

Funciones:

La coordinación de la sala engloba las siguientes tareas:

— Ordenación de los fondos de la sala
— Control de la recepción de fondos
— Realización de tareas de expurgo y selección de fondos
— Atención a usuarios
— Resolución de las demandas documentales de los usuarios
— Impartir de forma individual, el manejo de las bases de datos, en materia de Salud Laboral, a los usuarios que lo soliciten
— Gestión del préstamo ínter bibliotecario:

- ❑ Recepción de las peticiones por correo electrónico, fax o teléfono
- ❑ Búsqueda y fotocopiado del material pedido
- ❑ Envío por correo postal, electrónico o fax de dicho material
- ❑ Gestión de las publicaciones periódicas de la sala
- ❑ Registro en la ficha bibliográfica
- ❑ Préstamo de libros a los profesionales de la ENMT

Formación:

— Impartir clases en los diferentes cursos y diplomaturas organizados en la ENMT, sobre directrices para la realización de búsquedas bibliográficas, en las bases de datos de Salud Laboral, y acceso a fuentes de información científico técnica en salud.
— Participación en Congresos y Jornadas de documentación y Biblioteconomía.
— Presta servicio a los Profesionales de la Escuela y, en general, a todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud (SNS), para lo que cuenta con una colección de 100 títulos de revistas de las que se mantienen alrededor de 90 suscripciones activas, y más de 5.000 libros.

Publicaciones Periódicas mas consultadas en sala (10 Títulos)

- Medicina y Seguridad del trabajo
- Archivos de Prevención de Riesgos Laborales
- Prevención Trabajo y Salud
- MAPFRE Seguridad
- American Journal Industrial Medicine
- Ergonomics
- Contact Dermatitis
- Archives Environmental Health
- Occupational and Environmental Medicine
- Journal of Toxicology Environmental Health

Préstamo Ínter bibliotecario - 10 Publicaciones Periódicas más solicitadas

- Dermatitis
- Journal of Toxicology Environmental Health
- Journal of Investigative Dermatology
- Contact Dermatitis
- Archives Environmental Health
- International Archives Occupational and Environmental Health
- International Journal of Dermatology
- Occupational Medicine
- Journal of Applied Psychology
- Archivos de Prevención de Riesgos Laborales

CIS-Centro Internacional de Información sobre Seguridad y Salud en el Trabajo (OIT). La Biblioteca es Centro Nacional CIS en España

El CIS tiene como objetivo recopilar y procesar toda la información relevante en todo el mundo en el campo de Seguridad y Salud en el Trabajo, que pueda contribuir a la prevención de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales, y difundir dicha información en el ámbito internacional.

Las publicaciones más relevantes, editadas por la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo se envían al CIS (Ginebra) para su indización en la base de datos (CISDOC)

La Escuela recibió a cuatro componentes de la Agencia de Salud y Seguridad, de la República de Corea. (Centro Nacional CIS) El objeto de la visita era intercambiar experiencias en materia de Salud y Seguridad en el Trabajo, así como conocer normativas que se están llevando a cabo en España en estas materias. A continuación visitaron las instalaciones de la Biblioteca.

4. Diversos

4.1. Personal

Dirección:

— Dr. D Juan José Álvarez Sáenz. Director Grupo A nivel 29
— D.ª M.ª Jesús Castro Melgosa. Grupo D Nivel l14

Unidad de apoyo a la Dirección:

— Dr. D. Jerónimo Maqueda Blasco. Subdirector. Grupo A Nivel 28
— D.ª Elena Ordaz Castillo. Técnico Grupo A nivel 24

Administración-Servicios Generales:

— Rosana San Juan. Grupo B Nivel 24. (Destinada en la ENS)
— Eugenio Ruiz Imedio.- Grupo D Nivel 13
— Concepción San José Martínez.- Grupo C Nivel 14
— Vicente Díaz Gómez.- Grupo Profesional 8
— Enrique Rodríguez Blanco. Grupo E Nivel 14
— José Sánchez Horcajuelo Perales. Grupo E Nivel 10

Jefatura de Estudios

— Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar. Jefe de Estudios Grupo A. Nivel 26
— Rosa María Lanciego Martín.- Grupo C Nivel 18.
— Ana M.ª Lorencio Chacón Grupo D. Nivel 18
— Laura García-Peñuela de la Barrera. Grupo B Nivel 20

Unidad Clínica de Patología Laboral

— M.ª Jesús Buendía Garcia. Especialista en Neumología.
— M.ª Teresa Luis Carril.- Grupo Profesional 2
— Joaquina Rodríguez Echevarria.- Grupo D. Estatutaria
— Ana M.ª Salinas Ugalde. Grupo Profesional 1
— Rosa Caballero Tutor. Laboral Grupo B
— Conde Salazar Gómez. Especialista en Dermatología. Juana Arranz de Dios.- Grupo D Nivel 14
— Pilar Hernández Hernández.- Grupo D Nivel 14
— Marta Y. Azañedo Vicente. Grupo B Nivel
— Juan José Díaz Franco. Grupo A

Biblioteca

— Helena Jiménez Goy. Laboral Grupo Prof.3
— Isabel Solano Brotons. Grupo B Nivel 24

Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud

Introducción

La Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud se constituye como Centro Nacional del Instituto de Salud Carlos III, el 2 de agosto de 1996 (RD 1893/1996), además de asumir las funciones de dirección y coordinación de todas las bibliotecas del Instituto, presta servicio al Sistema Nacional de Salud, proporcionando apoyo documental y sirviendo de centro de referencia para todas las unidades administrativas sanitarias de nivel central y autonómico sobre temas relacionados con la información en ciencias de la salud.

Funciones

- Mantenimiento actualizado de sistemas compartidos en red que permitan el acceso a los fondos bibliográficos de las bibliotecas del Sistema Nacional de Salud
- Mantenimiento actualizado de bases de datos de documentación científica generada en España que facilite el acceso y la difusión de la investigación generada por nuestra comunidad científica
- Desarrollo de actividades encaminadas a establecer programas de cooperación con otras instituciones al objeto de establecer mecanismos que mejoren los sistemas de intercambio de información científica entre bibliotecas de ciencias de la salud españolas con otras redes de ámbito nacional e internacional
- Velar por la terminología médica en colaboración con organizaciones internacionales del ámbito sanitario para coordinar la utilización de los nuevos términos científicos Definir e impartir programas docentes en materia de documentación científica, que se impartan desde la Escuela Nacional de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III.
- Cuantas acciones y estudios en materia de su competencia sean precisos como apoyo al Ministerio de Sanidad y Consumo y a las Comunidades Autónomas
- Definir e impartir programas docentes en materia de documentación científica, que se impartan desde la Escuela Nacional de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III.

Presta servicio a los Centros del propio Instituto, al Ministerio de Sanidad y Consumo y, en general, a todos los profesionales del Sistema Nacional de Salud (SNS), para lo que cuenta con una colección de 2.200 títulos de las que se mantienen alrededor de 400 suscripciones activas y más de 45.000 libros, de los que unos 3.000 se corresponden con publicaciones del fondo histórico (publicados antes de 1950).

Sedes

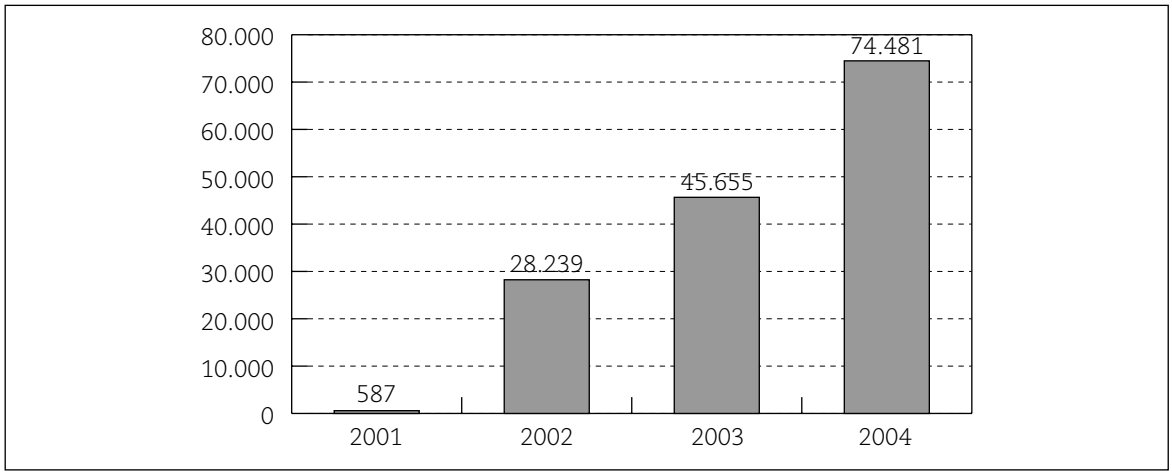
- Campus de Chamartín (sede central): Ofrece soporte bibliográfico a las actividades científicas y de investigación, principalmente en el área de Salud Pública, Gestión y Administración Sanitaria, Epidemiología, Estadística y Educación para la Salud.
- Campus de Majadahonda: Presta su apoyo en las áreas que versan la actividad investigadora de sus Centros (Sanidad Ambiental, Alimentación y Nutrición, Bioinformática, Farmacobiología, Microbiología y Virología).
- Campus de la Ciudad Universitaria: Sede de la Biblioteca de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo que permite el acceso a fondos sobre salud laboral, toxicología, dermatología y todo lo relacionado con las enfermedades de tipo profesional.

1. Servicios en red

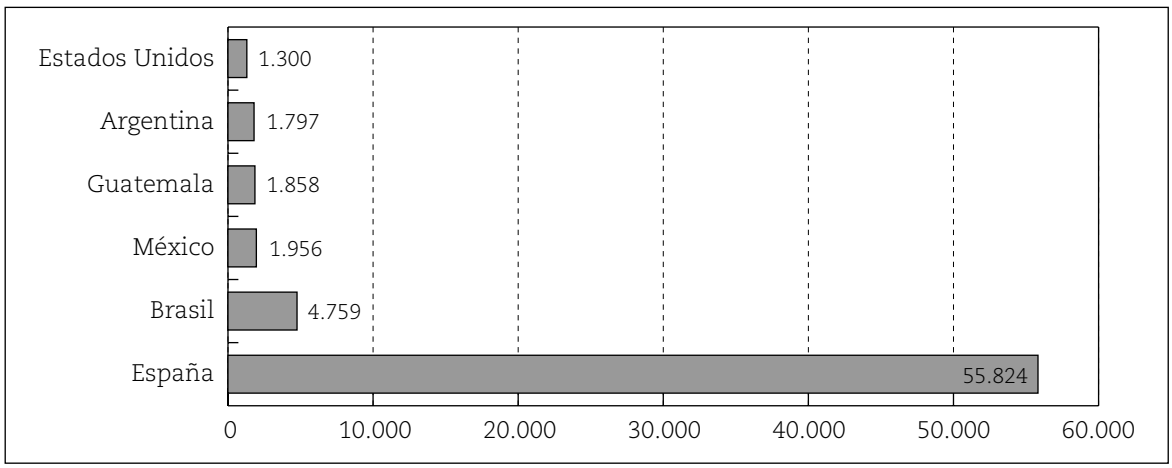
La BNCS se constituye desde 1999 como Centro coordinador de la **Biblioteca Virtual en Salud de España** (BVS-España http://bvs.isciii.es) en colaboración con el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME, anteriormente Biblioteca Regional de Medicina http://www.bireme.br) de la Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). La BVS constituye una de las principales Redes internacionales de acceso a información en ciencias de la salud y difusión del conocimiento científico a través de internet. Mediante la utilización de criterios internacionales de calidad garantiza la fiabilidad de sus contenidos. En la actualidad el proyecto internacional "Red de Bibliotecas Virtuales en Salud" intervienen más de 40 países y se encuentra formado por 8 BVS nacionales, 9 BVS temáticas y 56 iniciativas en desarrollo (37 nacionales, 13 regionales y 6 Comunidades Virtuales).

La Biblioteca Virtual en Salud de España (BVS-España) fue presentada oficialmente en la IX Jornadas de Información y Documentación Científica en Ciencias de la Salud celebradas en Cáceres en Septiembre de 2001. Lo siguientes gráficos muestran el volumen de visitas por año y por país de procedencia:

BVS-ESPAÑA. VISUALIZACIONES DE PÁGINAS POR AÑO



BVS-ESPAÑA. CONSULTAS POR PAÍS DE PROCEDENCIA



Estadística de los 6 países que realizan mayor número de consultas.

Durante el año 2004 se ha mantenido la tendencia iniciada en 1998 sobre actualización e incremento de contenidos de las diferentes herramientas que componen la BVS y se han incorporado dos nuevas fuentes: el Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo y la Revista "Evidence Based Medicine" (edición española).

1.1. Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo: base de datos bibliográfica que recoge el "Boletín Bibliográfico de la Prevención" de los años 1995-2002, traducción al español de de "Sécurité et Santé au Travail, Bulletin BIT-CIS/Safety and Health at Work, ILO-CIS editado por el Centro Internacional de Información sobre Seguridad y Salud en el Trabajo (CIS) de la Organización Internacional del Trabajo (OIT), en la que España se incorpora como Centro Nacional del CIS en 1963. La cooperación con el CIS/OIT para la edición española del Safety and Health at Work se inicia en 1973 por el Instituno de Seguridad e Higiene en el Trabajo, y tras su incorporación al Instituto de Salud Carlos III en el año 2000, la BNCS asume la continuidad de cooperación iniciada hace más de 30 años. En la actualidad, el Boletín Bibliográfico de la Prevención/Safety and Health at Work, contiene alrededor de 600 referencias de los diversos aspectos de la Medicina del Trabajo y la Salud Laboral: enfermedades profesionales y su prevención, accidentes de trabajo, toxicología, etc. Los tipos de documentos indizados en la base de datos son muy diversos: leyes, reglamentos, directivas; fichas de datos y documentación de base sobre seguridad química; material de formación; artículos de publicaciones periódicas; libros; normas técnicas y fichas de información; bases de datos; y material audiovisual.

1.2. Acceso desde BVS a "Evidence Based Medicine y Evidence Based Mental Health" (ediciones en español): Uno de los principales logros alcanzados durante el año 2004 han sido l Evidence Based Mental Health para dar acceso libre a texto completo en varios formatos desde la BVS-España, acabando el año con 6 números del 2004. En el mismo sentido de facilitar el acceso a fuentes sobre medicina basada en la evidencia, desde la página principal de la BVS se ha establecido un enlace a la **Biblioteca Cochrane Plus** que proporciona el acceso gratuito a la base de datos en el territorio español mediante suscripción realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

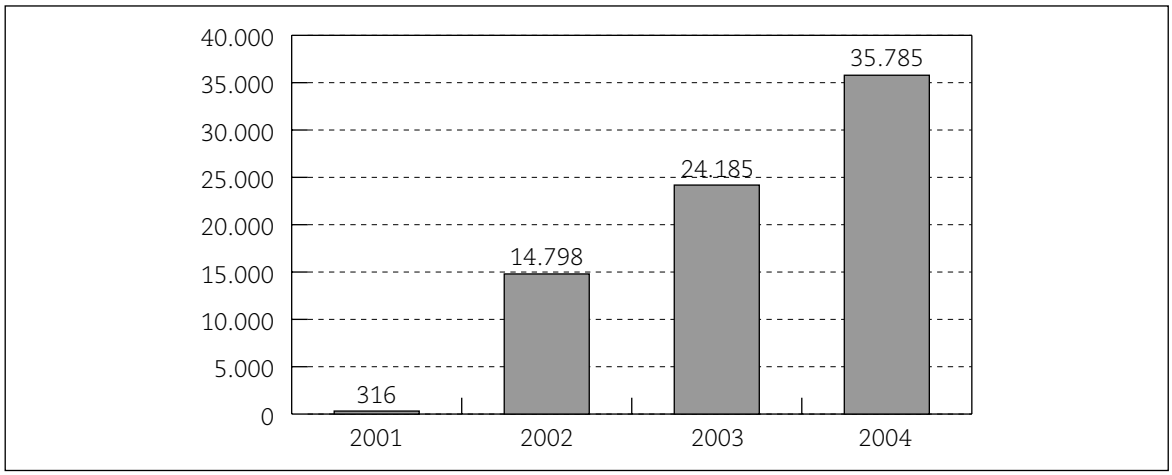
Ha sido editada la monografía titulada **"Internet Visible e Invisible: búsqueda y selección de recursos de información en ciencias de la salud",** también disponible a través de internet (http://bvs.isciii.es/mono/pdf/BNCS_01.pdf), con gran acogida entre el personal sanitario y de la documentación, ya que recoge numerosos recursos de información en salud disponibles en Internet, utilizando criterios de calidad. Igualmente, se ha incluido dentro de la BVS un apartado de **Formación** que recoge fundamentalmente información de los cursos que imparte el equipo de la BVS-España.

1.3. Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS): Se han dado continuidad a las tareas de mantenimiento y actualización de la Base de Datos, que cuenta actualmente con un total de 36.978 registros bibliográficos correspondientes a 136 revistas españolas del área de las ciencias de la salud, actualizados quincenalmente.

A partir de la V Reunión del Comité Técnico de IBECS, celebrada el 19 de noviembre de 2004, se aprobó la inclusión de 25 nuevas revistas que habían superado satisfactoriamente los criterios de evaluación. También se aprobó el formulario de evaluación de publicaciones electrónicas que está previsto que se empiecen a incluir en la base de datos, y se actualizó en formulario de publicaciones periódicas en formato tradicional.

Se continúan incorporando los enlaces a los textos completos de los artículos incluidos en IBECS y que, a su vez, han sido publicados en Scielo-España, así como los enlaces a la ficha bibliográfica de la publicación contenida en el directorio de revistas españolas de ciencias de la salud. Y se han iniciado actividades para incrementar la utilidad de la base de datos con un Factor de Impacto de las revistas incluidas en ella.

IBECS. N.º DE REGISTROS POR AÑO

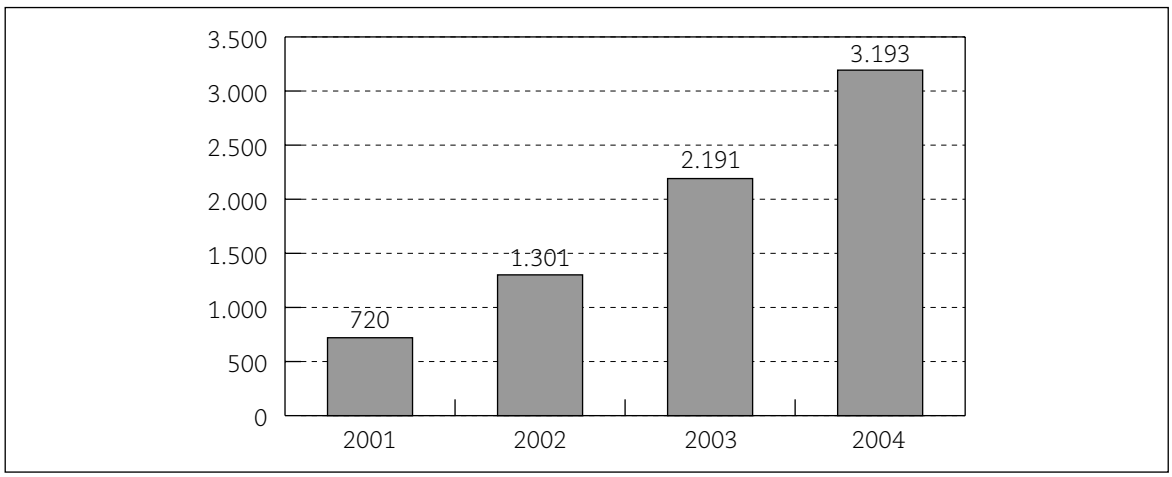


1.4. Scientific Electronic Library Online (SciELO) ha experimentado un crecimiento tanto en número de revistas - con la inclusión de 8 nuevos títulos: Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Medicina Oral, Oncología (Barcelona), Revista de la Sociedad Española del Dolor, International Microbiology, Index de Enfermería, Revista Española de Enfermedades Digestivas, Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica - como de artículos incluidos. A finales de 2004 la colección cuenta con veintiún títulos de revista y 3.193 artículos.

Durante el año 2004 se implementó el módulo de bibliometría que permite elaborar estadísticas aplicadas a SciELO. Dentro de este proyecto también se implementó un visualizador para revistas bilingües, que permite ver el HTML y el PDF en los diferentes idiomas disponibles.

Paralelamente, han continuado las conversaciones con otras instituciones y editoriales con el fin de incluir nuevos títulos en SciELO España.

SCIELO-ESPAÑA. N.º DE ARTÍCULOS POR AÑO



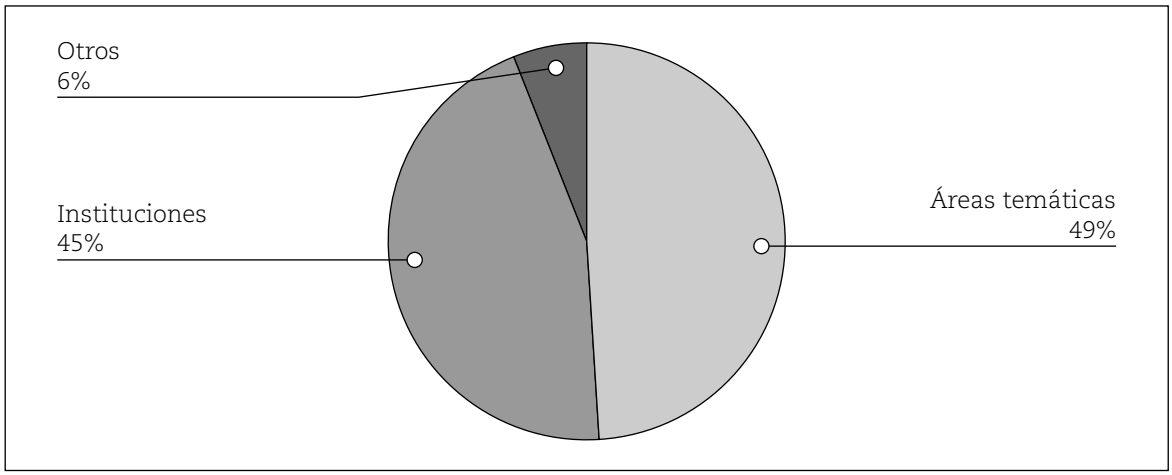
1.5. Los **Descriptores en Ciencias de la Salud** (**DeCS**): Se ha dado continuidad a la colaboración con BIREME/OPS/OMS y la Natinal Library of Medicine para la revisión y traducción de términos biomédicos de los tesauros DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subjet Heading) que sirven de motor de búsqueda en las bases de datos internacionales Lilacs y Medline, respectivamente, así como al Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS). Las actividades principales que se realizan con estos términos consisten en revisar los que actualmente se recogen así como la traducción de los nuevos términos que la National Library of Medicine (NLM) detecta anualmente:

Actividad	N.º de registros
Traducción de nuevos términos detectados por la NLM	487
Revisión de la categoría B-Organismos	3.172
Modificación de términos ya existentes	189
TOTAL DE TÉRMINOS	**3.848**

1.6. Boletines y monografías a texto completo: Desde su lanzamiento, en Febrero de 2003, se ha mantenido el incremento de acceso a texto completo a través de BVS de las publicaciones editadas o en las que ha intervenido el Instituto de Salud Carlos III. Los fondos se pueden acceder a través de la clasificación temática o del formulario libre que recupera la información a través del campo título y autor.

1.7. Localizador de Información en Salud (LIS-España: sitios saludables): en el año 2004 se ha separado la información dirigida a profesionales de aquella dirigida a ciudadanos y pacientes. En un principio, las páginas web dirigidas a un público específico se encontraban recogidas en secciones diferentes dentro del directorio o índice del buscador: "información al profesional" e "información al ciudadano", sin embargo, al utilizar el formulario libre o avanzado los resultados aparecían mezclados y podía dar lugar a confusión, por este motivo se decidió separar definitivamente los recursos web en bases de datos y portales diferentes. Actualmente está accesible el buscador con información para profesionales y se está desarrollando un LIS específico con recursos web para ciudadanos. Además se han revisado y actualizado todos los registros que han permanecido en el buscador dirigido al personal sanitario y se han incluído nuevos registros que han dado lugar a nuevas categorías temáticas. En la actualidad cuenta con 320 registros y alrededor de 1.000 fuentes de información agrupadas en una tipología de 27 categorías.

PORCENTAJE DEL N.º DE REGISTROS POR SECCIONES DEL DIRECTORIO TEMÁTICO



2. Servicios en sala

2.1. Resultados de actividad

Este año, el Instituto de Salud Carlos III a través de la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud, ha sido la primera institución española en adherirse al programa de Asociación de Instituciones de BioMed Central. Este programa permite el acceso gratuito a más de 100 publicaciones periódicas de calidad Internacional y factor de impacto reconocido y la publicación sin ningún coste de los artículos de investigación del personal del ISCIII en las revistas de BioMed Central y PubMed Central de la National Library of Medicine. Además se ha dado acceso a todo el personal, a la ISI Web of Knowledge a través del convenio entre el Ministerio de Ciencia y Tecnología y la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología como servicio público para todos los investigadores de las organizaciones I+D+I. Esta plataforma permite el acceso a las bases de datos y herramientas de los productos de ISI (índice de citas, current contents, factor de impacto etc.).

Las actividades desarrolladas en las tres sedes se detallan emn la tabla de indicadores de calidad:

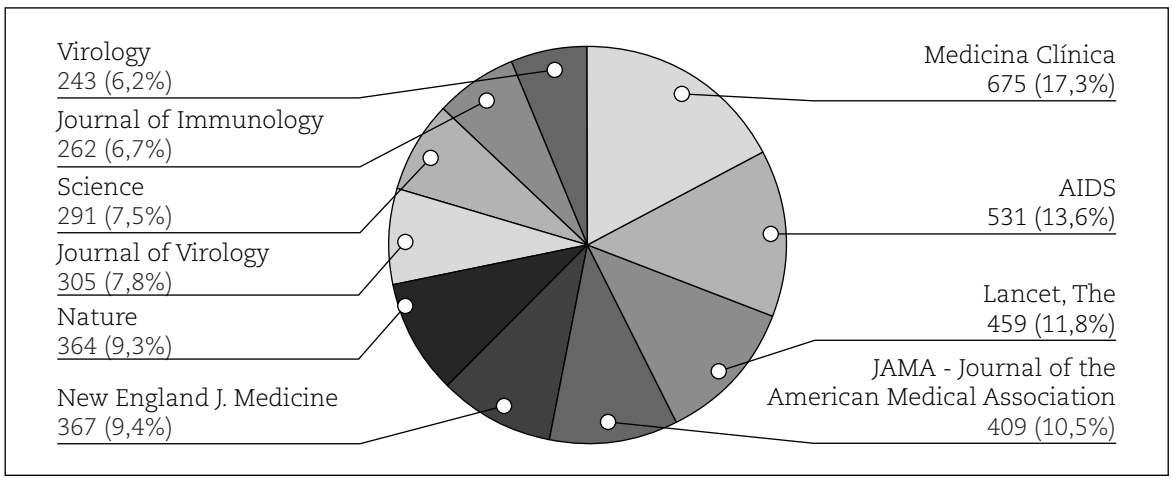
INDICADORES DE LA BIBLIOTECA NACIONAL DE CIENCIAS DE LA SALUD (2001-2004)

BNCS		Chamartín				Majadahonda				Ciudad Universitaria			
		2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004	2001	2002[2]	2003	2004[4]
Libros		**1.094**	**1.968**	**1.823**	**1.480**	**276**	**304**	**289**	**257**	**—**	**338**	**942**	**—**
	Donación	786	1.583	1.566	1.298	203	188	63	49	—	150	183	—
	Compra	308	385	257	182	73	116	226	208	—	188	759	—
Fondos catalogados por año en Absys[1]		**1.391**	**2.589**	**3.055**	**1.741**	**1.391**	**2.589**	**3.055**	**1.741**	**1.391**	**2.589**	**3.055**	**1.741**
Total Fondos en Absys		**22.008**	**24.597**	**27.652**	**29.393**	**22.008**	**24.597**	**27.652**	**29.393**	**22.008**	**24.597**	**27.652**	**29.393**
Pub. periódicas en papel	**Total Títulos**	**2.093**	**1.522**	**1.719**	**1710**	**1.336**	**1.336**	**1.341**	**1.346**	**600**	**—**	**301**	**261**
	Títulos vivos	654	480	465	469	278	277	264	229	210	—	125	105
	Extranjeros	—	—	292	296	252	264	250	215	190	—	67	62
	Españoles	—	—	173	173	26	13	14	14	20	—	58	43
	Donaciones	49	135	123	126	137	10	10	10	—	—	46	46
	Intercambio	—	—	—	—	—	—	—		50	—	24	—
Publicaciones periódicas electrónicas a texto completo		—	—	355	430	—	—	355	430	—	—	355	430
Búsquedas Bibliográficas		820	850	420	171	460	310	196	214	600	10	187[3]	163
Consultas sobre revistas electrónicas		149	—	7.749	17.082	315	375	7.749	17.082	—	—	7.749	17.082
Fotocopias realizadas		199.278	—	213.812	—	272.265	12.734	36.356	54.000	80.000	—	8.000	—
Bases de datos		7	8	5	4	7	4	3	2	1	—	1	0
ERL	**N.º Bases datos**	9	7	6	13	—	7	6	13	—	7	6	13
	Usuarios	25	25	25	25	—	25	25	25	—	25	25	25
Servicio de Préstamo Interbibliotecario Solicitudes atendidas:		4.294	3.484	3.245	2.150	4.628	4.692	4.066	3.187	2.110	144	364	290
Facilitadas por la BNCS		2.190	1.913	1.697	1.402	2.858	3.262	3.210	2.315	2.005	119	320	253
Copias		18.443	16.183	13.654	—	14.290	19.572	19.260	9.260	10.200	—	1.600	1.100
Solicitadas a otras bibliotecas		2.104	1.571	1.481	748	1.770	1.430	856	872	105	25	44	37
Copias		16.414	13.387	11.635	—	8.850	7.150	5.992	6.104	350	—	220	—

[1] Fondos catalogados en las tres sedes. Incluye tesinas y audiovisuales.
[2] Debido a la remodelación de la Biblioteca con sede en Ciudad Universitaria, los datos corresponden desde el 11/11/02 (fecha de apertura al público) al 31/12/02, menos las búsquedas en bases de datos que estaban disponibles para su consulta desde el mes de mayo y el préstamo interbibliotecario que se ha venido atendiendo desde el mes de julio.
[3] Se han incluido las búsquedas bibliográficas en la base de datos CISDOC.
[4] Debido a la remodelación de la Biblioteca con sede en Ciudad Universitaria, la biblioteca se ha mantenido inactiva la mayor parte del año.

10 PUBLICACIONES PERIÓDICAS ELECTRÓNICAS MÁS CONSULTADAS 2004

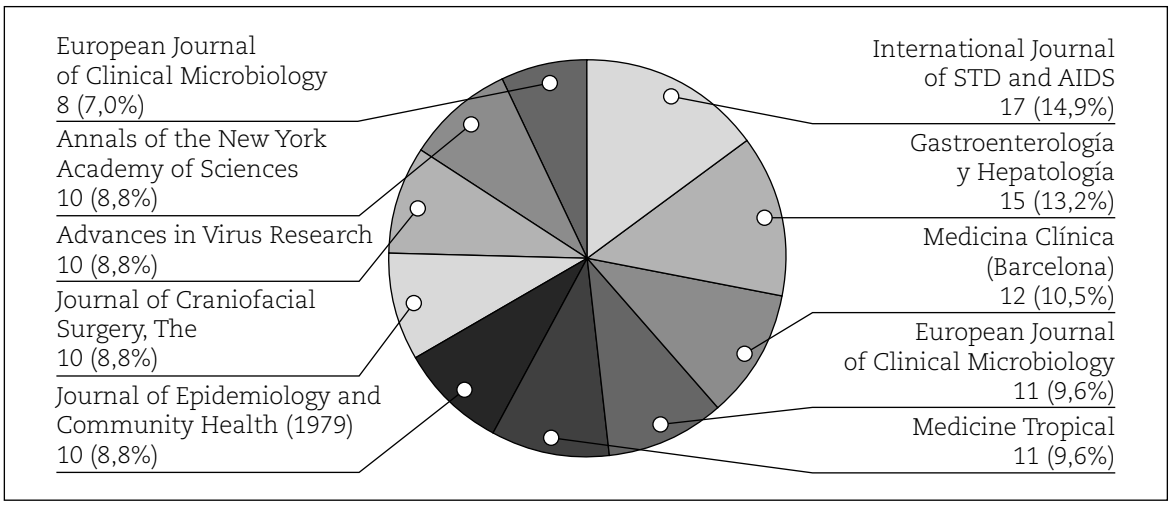
	Consultas
Medicina Clínica	675
AIDS	531
Lancet, The	459
JAMA- Journal of the American Medical Association	409
New England J. Medicine	367
Nature	364
Journal of Virology	305
Science	291
Journal of Immunology	262
Virology	243



SEDE CHAMARTÍN Y MAJADAHONDA. 10 PUBLICACIONES PERIÓDICAS MÁS SOLICITADAS POR NUESTROS CENTROS

	Peticiones
International Journal of STD and AIDS	17
Gastroenterología y Hepatología	15
Medicina Clínica (Barcelona)	12
European Journal of Clinical Microbiology	11
Medicine Tropical	11
Journal of Epidemiology and Community Health (1979)	10
Journal of Craniofacial Surgery, The	10
Advances in Virus Research	10
Annals of the New York Academy of Sciences	10
European Journal of Clinical Microbiology	8

SEDE CHAMARTÍN Y MAJADAHONDA. 10 PUBLICACIONES PERIÓDICAS MÁS SOLICITADAS POR NUESTROS CENTROS



Sede Chamartín	N.º usuarios de sala
2003	6.081
2004	5.952

Sede Chamartín. Consultas en sala	2003	2004
Consultas tesinas	272	356
Consultas depósito	232	374
Consultas bibliográficas	420	171

El descenso producido en el número de consultas bibliográficas se debe a la incorporación de productos electrónicos, servicios y herramientas virtuales y cursos de formación. Los usuarios cada vez son más autónomos a la hora de realizar búsquedas para sus investigaciones. Hay que destacar el incremento en el número de consultas realizadas a revistas electrónicas a texto completo, cerca de 10.000 consultas más respecto al año anterior.

La sede de Ciudad Universitaria colabora con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Consumo en el desarrollo del "Sistema de Información de Promoción y Educación para la Salud" (SIPES) desde el punto de vista documental (catalogación de documentos, revisión del Tesauro multilingüe de promoción de la salud...).

3. Formación

Resultados de actividades

— Curso "*Biblioteca Virtual en Salud: acceso a información científico técnica en Salud*". Impartido a alumnos de la Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Licenciatura de Medicina y Cirugía. Asignatura Troncal: 3.º Fisiopatología y Propedéutica Quirúrgica. Madrid 19-20 Enero 2004

— Curso "*Evaluación de la actividad científica en el ámbito de las ciencias de la salud e indicadores bibliométricos para la evaluación de la producción científica*". Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 9-12 Febrero 2004

— Curso "*Localizadores de Información en Salud, Internet Visible e Invisible: Búsqueda y selección de información médica en Internet*". Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 22-24 Febrero 2004.

— "*Diplomatura en Enfermería de Empresa. Módulo: Búsquedas bibliográficas*". Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Madrid, 9 y 16 de Junio y 22 de Noviembre de 2004.

— Seminario *"The Virtual Health Library (VHL-Spain)"*, impartido al grupo de trabajo del Ministerio de Salud Rumano, con motivo de su visita al ISCIII. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 6 Julio 2004.

— "*Master en Salud Pública 2004-2005*". Módulo I Introducción: Sección Documentación. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 9-20 Septiembre 2004.

— "*Master en Administración Sanitaria*". Presentación de los recursos de la BNCS. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 21 Septiembre 2004.

— Curso "*Acceso a fuentes de información científico técnica en Salud a través de Internet*" Organizado por: Escuela de Verano de Salud Pública, Mahón (Menorca) 22-24 Septiembre 2004.

— *"The Virtual Health Library (VHL-Spain)"*. Presentación como parte del Seminario Avanzado de Gestión de Gestión de Sistemas de Salud dirigido a responsables de gestión y autoridades sanitarias de Filipinas, Indonesia, China, Vietnam, Papua-Nueva Guinea, Tímor Oriental y Tailandia. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 7 Octubre 2004.

— *"The Virtual Health Library (VHL)"*. Presentación como parte del Seminario Avanzado en Gestión de Instituciones Sanitarias. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 5 Noviembre 2004.

— Curso "*Biblioteca Virtual en Salud (BVS): Acceso a Documentación Científico-Técnica en Salud*". Universidad de El Salvador. San Salvador (El Salvador), 9-12 Noviembre 2004.

— *"V curso de Experto Universitario en Epidemiología y nuevas tecnologías aplicadas. Módulo II: Búsqueda y selección de Información Científico técnica en Salud"*. Universidad Nacional de Educación a Distancia y Escuela Nacional de Sanidad (ISCIII). Módulo Organizado por la Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud. Noviembre 2004, septiembre 2005.

4. Participación en Foros Científicos Nacionales e Internacionales

Resultados de actividades

— Jiménez Goy, Helena. "Presentación del Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo". Reunión Anual del Centro Internacional de Información sobre Salud y Seguridad en el Trbajo (CIS), Bruselas 17-18 Septiembre 2004.

— Mariño Gutiérrez L.; Maqueda J.; Calvo P. "Sources of Information of occupational medicine in the internet". 9th European Conference of Medical and Health Libraries Santander, 20-25 Septiembre 2004. (Póster)

— Martín-Sánchez, F.; Pelayo de Santiago I.; Hermosilla, I; Carretero Vaquer, T.; Yarte del Toro, A; "Bridging the Gap: Training Librarians in Biomedical Informatics and Genomic Medicine". Euromise. Praga 2004. (Comunicación oral).

— Mohedano Macías, Laura. "The National Library of Health Sciences' experience on Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DeCS)". Dirigido al personal de la Biblioteca Welch de la Universidad John Hopkins. Baltimore, EE.UU. Escuela Nacional de Sanidad, 29 Marzo 2004. (Videoconferencia).

— Veiga de Cabo, J. Asistencia a la 9th European Conference of Medical and Health Libraries. Santander, 21-24 Septiembre 2004
— Veiga de Cabo, J. Conferencia sobre "Biblioteca Virtual en Salud" y "Acceso al Documento a través de Internet" Universidad de Murcia, 21 Enero 2004.
— Veiga de Cabo, J. "La Terminología Médica en los Profesionales y en los Medios de Comunicación" Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 15-16 Abril 2004.
— Veiga de Cabo, J. Participación en el Seminario de la European Association Of Science Editors (Ease) "Scientific Publications in a Digital Age", 6-7 Mayo 2004.
— Veiga de Cabo, J. Programa de Actividades con la Universidad Johns Hopkins, 22-30 Junio 2004.
— Veiga de Cabo, J. Taller sobre Factor de Impacto de Publicaciones incluidas en el IBECS (Convenio Colaboración Universidad de Granada-Instituto de Salud Carlos III) 8 de Julio 2004.
— Yarte del Toro, A. "Access to information on the human genome for librarians and documentalists in health sciences". Programme continuing education courses. 9th European Conference of Medical and Health Libraries Santander, 20-25 Septiembre 2004. (Curso)
— Yarte del Toro, A; "Biblioteca Virtual en Salud de España: herramienta de acceso y difusión de información científico técnico en Salud". 3.ª Conferencia Iberoamericana en Sistemas, Cibernética e Informática (CISCI 2004), Orlando (Florida), 21-25 Julio 2004. (Comunicación oral).
— Yarte del Toro, A; Veiga de Cabo, J; Bello Rojo, E; Martín-Sánchez, F. "Role of librarians in Genomic Medicine era". 9th European Conference of Medical and Health Libraries. Santander, 20-25 Septiembre 2004. (Comunicación oral).
— Yarte del Toro, A. "El Impacto de la comunicación científica. El uso del español en la difusión de la ciencia biomédica". Curso de verano de la Universidad Complutense. San Lorenzo de El Escorial, 28 Junio - 2 Julio 2004.

5. Publicaciones

— Bojo Canales, C; Carabantes Alarcón, D; Veiga de Cabo, J; Martínez Hernández, D. "Análisis bibliométrico de la Revista Española de Quimioterapia 1996-2000". *Revista Española de Quimioterapia*, Junio 2004; Vol. 17: 1-8.
— Bojo Canales, C; Fraga Medín, C; Hernández Villegas, S; Jaén Casquero, MB; Jiménez Planet, V; Mohedano Macías, L; Novillo Ortiz, A. *Internet Visible e Invisible: búsqueda y selección de recursos de información en Ciencias de la Salud*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2004
— Pelayo de Santiago, I; Carretero Vaquer, T; Martín-Sánchez, F; Yarte del Toro, A; "Tecnologías de Información y Comunicación para la formación de documentalistas en genómica médica". *El Profesional de la información*, Julio-Agosto 2004, Volumen 13, N.º 4 (284-290).
— Ruiz Martín, Guadalupe; Prieto Prieto, José; Veiga de Cabo, Jorge; Gómez Lus, Luisa; Barberán, José; González Landa, José M.; Fernández, Cristina. "Plasma fibronectin as a marker of sepsis". *Int. J. of Infectious Diseases*; (2004) 8, 236-243.
— Veiga de Cabo, Jorge; Jaén Casquero, M.ª Belén; Hernández Villegas, Silvia. "Acceso y difusión de la producción científica Iberoamericana: Biblioteca Virtual en Salud y Modelo de Publicación electrónica SciELO". *Educación Médica*, v7, s1, 2004, p. S23-S26.
— Veiga de Cabo, Jorge; Mohedano Macías, Laura; Jiménez Planet, Virginia. Biblioteca Virtual en Salud de España: herramienta de acceso y difusión de información científico técnico en Salud. Memorias de la 3.ª Conferencia Iberoamericana en Sistemas, Cibernética e Informática (CISCI 2004), Orlando (Florida), 21-25 de julio de 2004, vol. I. Orlando: International Institute of Informatics and Systemics (IIIS), 2004. pp. 57-62.
— Veiga de Cabo, Jorge; Jaen Casquero, M.ª Belén; Hernández Villegas, Silvia. Acceso y difusión de la producción científica Iberoamericana: Biblioteca Virtual en Salud y Modelo de Publicación electrónica Scielo. Libro de comunicaciones del "Estudio de un programa de curso de postgrado. Metodología de la Investigación". ISCIII 26-30 Enero 2004 (en prensa).

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE CENTROS NACIONALES DE INVESTIGACIÓN Y SERVICIOS APLICADOS A LA SALUD PÚBLICA

Introducción

Esta Subdirección, proporciona el apoyo científico en Servicios de Salud Pública a través de sus Centros Nacionales, proporcionando actividades basadas en el conocimiento a través de la investigación.

Las actividades que se realizan en los Centros y unidades coordinados por esta Subdirección tienen un doble objetivo. En primer término, asesorar y participar con el Ministerio de Sanidad y Consumo y las CC.AA. en todos los temas relacionados con las enfermedades transmisibles incluyendo, entre otros, el diagnóstico y el control de las mismas o el estudio de brotes, epidemias u otras situaciones de emergencia sanitaria de etiología infecciosa, medioambiental, tropical, o bien de enfermedades de baja prevalencia. En segundo lugar proporcionar servicios basados en la generación de conocimiento a través de la investigación llegando al ciudadano mediante transferencia de tecnología o transferencia de resultados a la Administración en general del sector público o bien directamente a través de la industria en el sector privado, mediante la realización de convenios de colaboración en materia de investigación.

Una tarea complementaria de esta Subdirección es el acortar la distancia entre la investigación científica en aquellos agentes que pueden causar daño a la salud humana y la aplicación práctica de estos resultados para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Esto se consigue con la apuesta decidida por la Calidad y la Innovación científica, para mejorar el conocimiento científico y conseguir mejorar la salud.

Durante el año 2004, se ha consolidado la implantación del Sistema de Calidad iniciado en el año 1998 en los laboratorios manteniendo la acreditación por ENAC en la norma EN 45001, y obteniendo la acreditación en la UNE-EN-ISO/IEC 17025, que asegura la competencia técnica y calidad de los resultados analíticos generados.

A lo largo de las siguientes páginas se puede comprobar los avances realizados en el campo de la investigación y desarrollo en las distintas áreas, trabajos que resultan de la colaboración y cofinanciación entre distintos organismos públicos y privados con el fin de optimizar los recursos dedicados a investigación y a los servicios en salud pública.

Han sido elaborados los protocolos de actuación frente a diferentes agentes infecciosos relacionados con Bioterrorismo, así como la puesta a punto de métodos diagnósticos de la mayoría de los agentes clasificados de alto riesgo.

Consolidación del Sistema de Alerta y Respuesta Rápida ante agresiones con agentes biológicos y/o situaciones de emergencia para la Salud Pública, con la constitución de un equipo de 11 personas de alerta permanente.

Consolidación del programa de investigación, docencia, coordinación y asistencia en Medicina Tropical, y la red hospitalaria de las unidades de Medicina Tropical y de posibles centros asociados.

Consolidación de los Laboratorios de Bioseguridad P2 y P3 con una superficie de 700 m^2, en la que existen 1 laboratorio de nivel de contención 2 y un área de nivel de contención 3 constituida por 7 laboratorios independientes.

Continuación de los programas de Vigilancia de la Salud Pública, incluido los estudios epidemiológicos, situaciones de alerta y brotes epidémicos para el desarrollo del conocimiento de los factores causales y de riesgo de las enfermedades agudas, crónicas y emergentes incluida la vigilancia, control, eliminación y erradicación de las enfermedades trasmisibles. Así mismo se continúa con el estudio epidemiológico relacionado con la ola de calor.

Los Centros Nacionales siguen constituyendo la referencia en salud pública, y este posicionamiento no es fruto del azar sino el resultado de una planificación adecuada, con un incremento importante en recursos dedicados a infraestructura técnico-científica.

En las siguientes líneas se refleja el trabajo duro y la dedicación de cientos de profesionales de plantilla, contratados y/o becarios que trabajan en esta Subdirección comprometidos con la mejora de la salud pública.

Productos Sanitarios

Introducción

El Servicio de Productos Sanitarios es la unidad científico técnica del Instituto de Salud Carlos III, especializada en el control de calidad de los productos sanitarios para el Sistema Nacional de Salud. Esta actividad representa su principal función y se refleja en varios puntos de actuación y prestación de servicios que son requeridos por Instituciones Públicas y Privadas:

- Apoyo científico técnico a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo en atención a denuncias, incidencias e informes técnicos sobre cumplimiento de especificaciones técnicas de productos sanitarios que solicitan su inclusión en el Catálogo de Efectos y Accesorios.
- Laboratorio de análisis para el Organismo Notificado Español para productos que solicitan marcado CE por el procedimiento CE de tipo.
- Apoyo científico técnico al Sistema Nacional de Salud y a los Servicios Sanitarios de las Comunidades Autónomas en concursos de determinación de tipo.
- Análisis de productos dentro del programa de Convenios de Colaboración con Organizaciones Públicas y Privadas, para la realización de estudios en productos sanitarios.
- El laboratorio está acreditado como laboratorio de ensayos por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) con el número 175/423LE de acuerdo con los criterios de la Norma UNE EN ISO/IEC 17025.

1. Investigación

1.1. Resultados de la actividad

- Desde el año 2002 hasta la actualidad se está llevando a cabo un proyecto de investigación para el Estudio de los Mecanismos de Acción de Apósitos para Úlceras. Desarrollo y validación de la metodología de ensayo para su control de calidad (FP4/1253/02). En la actualidad estamos pendiente de la contratación de una persona para finalizar el último año del proyecto.
- Puesta a punto y validación de un nuevo método de ensayo para la determinación de la extensibilidad de los tejidos elásticos tubulares con un dinamómetro dotado de un extensómetro de video.

1.2. Proyectos

Proyectos en ejecución y de futuro

Continuar con el Proyecto para el estudio de los Mecanismos de Acción de Apósitos para Úlceras. Desarrollo y validación de la metodología de ensayo para su control de calidad (FP4/1253/02).

Nuestro objetivo es validar los métodos en estudio y proponer su modificación si se considera adecuado en el Comité Técnico de Normalización correspondiente de AENOR.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de la actividad

La actividad de control ha estado marcada fundamentalmente por la adecuación de nuestros procedimientos de análisis a la realidad europea, con adopción e implantación en nuestro Laboratorio de los métodos de ensayo incluidos en las nuevas normas armonizadas que se publican.

Desde el año 1999, el laboratorio está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) como Laboratorio de Ensayo Acreditado No. 175/LE423, que reconoce formalmente la competencia técnica del Laboratorio de Productos Sanitarios para la realización de ensayos en productos sanitarios dentro del alcance determinado.

Por ello, dentro de la política general establecida desde la Subdirección General de Coordinación de CCNN de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública del Instituto de Salud Carlos III, el Servicio de Productos Sanitarios ha continuado durante el año 2004, con la actividad de seguimiento y control del Sistema de Calidad que tiene reconocido formalmente y que le permiten trabajar de conformidad con la norma europea UNE EN ISO/IEC 17025.

Se han ampliado los convenios de colaboración suscritos con empresas privadas, para la prestación de servicios y asistencia científico - técnica.

El control de calidad de los Productos Sanitarios es la actividad fundamental que realiza este Servicio.

La verificación del cumplimiento de los requisitos técnicos recogidos en el Real Decreto 414/1996 de 1 de marzo, que transpone la Directiva 93/42 CEE, constituye el marco legal para el control de los Productos Sanitarios y para el marcado CE de conformidad.

Para la comprobación de la calidad de los productos sanitarios, este Laboratorio sigue las especificaciones técnicas y los métodos de ensayo fijados en las normas armonizadas, y en las monografías correspondientes de la Farmacopea Europea.

Durante el año 2004, el Servicio de Productos Sanitarios, ha emitido un total de 268 informes técnicos, relativos a los productos sanitarios que han sido analizados por sus laboratorios. Que suponen 23634 determinaciones analíticas realizadas a estas muestras.

TABLA 1. MUESTRAS ANALIZADAS, PARÁMETROS VALORADOS EN CADA LOTE Y DETERMINACIONES REALIZADAS AÑO 2004

Tipo de muestra	Lotes analizados	Parámetros valorados en cada lote	N.º de determinaciones
Absorbentes para incont.	77	11	4.235
Apósitos	44	7	1.540
Bolsas recogida de orina	13	10	650
Tejidos elásticos tubulares	8	5	400
Condones CE de tipo	2	7	1.162
Guantes médicos	3	4	1.152
Medias terapéuticas	2	7	210
P. Ostomía	36	8	1.440
Sondas uretrales	27	8	2.160
Colectores	3	5	75
Esparadrapos	2	5	50
Suspensorio	2	2	20
Agujas insulina	9	8	3.600
Algodón	2	15	150
Ensayos interlaboratorios: — Condones — Guantes	 17 16	 19 18	 3.230 2.880
Recogida de mercado	3	4	600
Otros	2	8	80
TOTAL	**268**		**23.634**

TABLA 2. EVOLUCIÓN DE LA PRINCIPAL ACTIVIDAD ANALÍTICA DURANTE 2000-2004

Tipos de procedimientos	Lotes año 2000	Lotes año 2001	Lotes año 2002	Lotes año 2003	Lotes año 2004
Análisis CE tipo	0	16	8	1	2
Certificados Efectos y Accesorios	283	272	358	196	204
Denuncias	0	7	23	2	0
Recogidas	0	0	0	2	3
E. Interlaboratorios	—	—	35	34	33
Contratos					21
Para Estudio					5
TOTAL	**283**	**295**	**424**	**235**	**268**

2.2. Proyectos en ejecución

La implantación en nuestro laboratorio de los métodos de análisis basados en normas armonizadas de carácter europeo e internacional, supone la utilización de métodos de ensayo

y especificaciones comunes aceptados por las organizaciones de fabricantes, organizaciones de consumidores, y por los laboratorios de control público y privado. Esta ha sido la razón por lo que se prosigue la actividad de desarrollo y validación de métodos de ensayo con el objetivo de obtener resultados más repetitivos y más trazables. En la actualidad este Servicio cuenta con cuarenta y seis ensayos acreditados por la Entidad de Acreditación (ENAC) y es nuestro objetivo incluir todos los métodos de ensayo en el alcance de la de la Acreditación.

3. Formación

3.1. Resultados de la actividad

El personal del Servicio de Productos Sanitarios ha participado en diversos cursos de formación internos y externos al ISCIII.

Cabe destacar un curso relacionado con la calidad denominado "Audilab. Auditores de laboratorio UNE ENS-ISO/IEC 17025. Método del caso". Asistieron por su importancia el Responsable Técnico, el Jefe de Unidad de Garantía de Calidad y un Facultativo Superior y Especialista que disfrutaba de un contrato asociado a un proyecto.

Asimismo, este Servicio asistió a un curso in situ denominado "Curso avanzado Programa IX Máquina 4300/4400/5500".

Asimismo, el Laboratorio de Productos Sanitarios ha participado en las jornadas de puertas abiertas de la Semana de la Ciencia, celebrada en Madrid en noviembre de 2004, colaborando al acceso del ciudadano a la cultura científica, mediante la realización de visitas guiadas al laboratorio de productos sanitarios.

3.2. Proyectos en ejecución y de futuro

Con fecha 16 de noviembre de 2004 se comunica al Subdirector los cursos de formación que solicita este laboratorio y entre los que figuran cursos de validación de métodos de ensayo; cursos de implantación de la Norma ISO 17025; cursos de informática; cursos de idiomas y cursos de relaciones humanas y mejora personal.

4. Diversos

4.1. Actividades de Garantía de Calidad

Dentro de las actividades relacionadas con el Sistema de Garantía de Calidad a lo largo del año 2004 podemos citar:

- Programa de Auditorías internas.
- Revisión del Sistema de Calidad.
- Elaboración y revisión de documentos técnicos y de gestión de la calidad.
- Elaboración de programas anuales: Formación, Calibración, Gestión de equipos.
- Auditoria externa de reevaluación ENAC.

4.2. Actividades de Normalización

El personal del Servicio de Productos Sanitarios, colabora como expertos técnicos con la Asociación Española de Normalización AENOR, y con los Comités Técnicos y Grupos de trabajo creados al amparo de CEN e ISO.

La actividad de normalización de los productos sanitarios, es muy amplia debido al auge que se ha producido en el campo de los productos sanitarios.

Participa activamente en la elaboración de normas técnicas, validación de métodos de ensayo para su inclusión en normas y en la votación y revisión de documentos que de ellas derivan. También colabora en la traducción y revisión de textos para su publicación como normas UNE.

Grupos de trabajo Nacionales

- AEN/CTN 111/GT1 y GT2 Aparatos y dispositivos Médicos y Quirúrgicos. De este grupo es presidenta Rosa Cepeda, Jefe de Servicio de Productos Sanitarios.
- AEN/CTN 111/SC13 Aparatos y dispositivos para infusión, inyección transfusión.
- AEN/CTN 111/SC13 GT4 Preservativos de caucho.
- AEN/CTN 153 Ayudas técnicas a discapacitados.
- AEN/CTN 153/SC6 Ostomía e Incontinencia.
- CNT 111/SG2/GT2 Productos Quirúrgicos y Batas (Nuevo).

Grupos de trabajo Internacionales

- CEN 205/WG2 Medias terapéuticas de compresión.
- ISO/TC173 /SC3 WG2 Absorbens Aids.
- ISO/TC 157 Mechanical contraceptives.

4.3. Convenios de Colaboración

Durante el período del año 2004, se mantuvieron los cuatro contratos de colaboración firmados con las Empresas privadas y otros 17 contratos para la prestación de servicio y elaboración de informes técnicos.

Unidad de Residuos

En el año 2004, una vez conseguido en el año anterior el imprescindible y correspondiente numero de autorización, el ISCIII, como productor de Residuos.

Peligrosos y siguiendo la Normativa vigente, se completó la gestión de otros tipos de residuos, incluidos en el Listado Europeo de Residuos (LER) y que deben ser gestionados adecuadamente, ya sea como residuos peligrosos o no peligrosos.

Dentro de la ampliación de gestión de residuos peligrosos, ya se ha realizado la primera retirada selectiva de residuos eléctricos y electrónicos (equipos de informática y telecomuni-

caciones, aparatos electrónicos de laboratorio, aparatos médico-científicos, aparatos de vigilancia y control, etc) de acuerdo con la Ley de Residuos 5/2003 de la C.A.M., y siguiendo la Directiva Comunitaria respecto a estos residuos, cuyo volumen ha crecido notoriamente y que estábamos obligados a retirar y tratar adecuadamente.

La gestión de este tipo de residuos ha sido adjudicada a una empresa de reciente implantación en la C.A.M., de acuerdo con la Ley 5/2003 y que cuenta con las técnicas y medios mas avanzados para la consecución de un reciclado integral eficaz, cumpliendo con la política medioambiental que debe primar en la UE, en la que España está siendo un país destacado en estos temas.

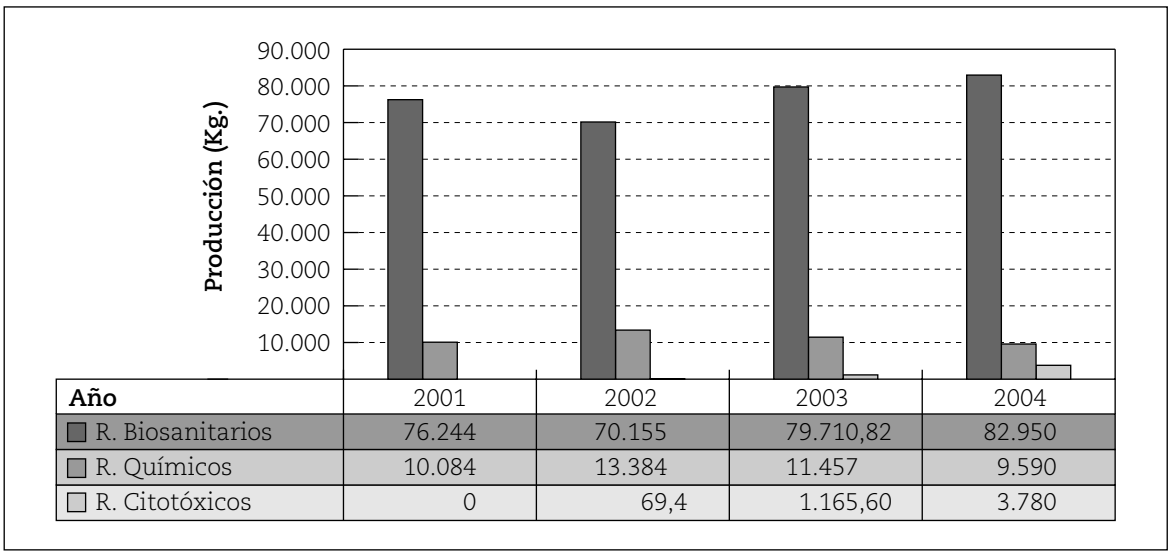
En lo que respecta al tratamiento de residuos no peligrosos (papel y cartón, madera procedente de palets o de poda, plásticos, envases, bricks, vidrio no contaminado, residuos metálicos, etc), el Punto Limpio,(centro de recogida de residuos seleccionados) construido en el año anterior, se le ha ido dotando del equipamiento adecuado, modernizando y mecanizando el que ya existía, y en el año próximo esperamos que se alcance un nivel óptimo de aprovechamiento.

Con el funcionamiento del Punto Limpio, se puede considerar como implantado en Plan Integral de Gestión de todo tipo de residuos generados en nuestras instalaciones, en los procesos de investigación y control, así como los propios de los servicios generales de mantenimiento.

Dentro del Plan de Formación del ISCIII, se impartió en el mes de junio, el curso especifico correspondiente y denominado: Identificación, tratamiento y eliminación de Residuos Peligrosos al personal que lo solicito.

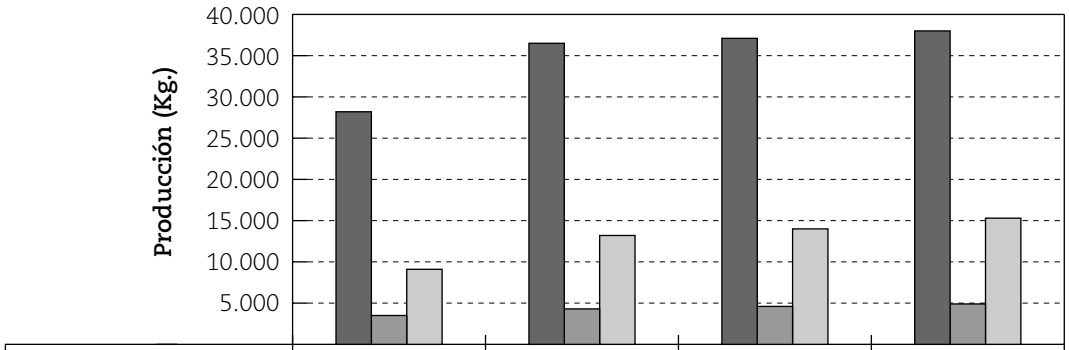
Los datos de gestión de los diversos residuos, vienen expresados a continuación, numérica y gráficamente, observando un claro aumento de la producción que es directamente proporcional al incremento de las actividades propias del ISCIII y a una cada vez mas generalizada concienciación y profundización en criterios de correcta práctica medioambiental de nuestra actividad sanitaria.

PRODUCCIÓN DE RESIDUOS PELIGROSOS 2001-2004



Año	2001	2002	2003	2004
R. Biosanitarios	76.244	70.155	79.710,82	82.950
R. Químicos	10.084	13.384	11.457	9.590
R. Citotóxicos	0	69,4	1.165,60	3.780

PRODUCCIÓN DE RESIDUOS NO PELIGROSOS 2001-2004



Año	2001	2002	2003	2004
R. Papel y Cartón	28.220	36.524	37.115	38.027
R. Plásticos y Envases	3.528	4.358	4.621	4.901
R. Vidrio	9.139	13.269	14.028	15.346

Centro Nacional de Epidemiología

Introducción

El Centro Nacional de Epidemiología cuenta con seis área con distintas líneas de trabajo e investigación: Epidemiología Vascular, del Sistema Nervioso y del Envejecimiento, Epidemiología del VIH/SIDA y de conductas de Riesgo, Epidemiología Ambiental y Cáncer, Vigilancia de la Salud Pública, Análisis de Situación de Salud y Programa de Epidemiología Aplicada de Campo.

Cada grupo, durante el año 2004 ha desarrollado varias líneas de trabajo e investigación mediante proyectos financiado por diversas agencias y conseguidos por la vía de concurrencia competitiva o por vía de convenios institucionales. Así mismo en el Centro se han llevado a cabo las distintas actividades regladas, tareas que suponen el desarrollo continuado de funciones básicas del Centro. Muchas de estas actividades tienen implicaciones directas para con las Comunidades Autónomas y son parte de las exigencias de la Unión Europea y de la OMS.

Las actividades de investigación, formación y asesoría del Servicio de Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares se orientan hacia la epidemiología de Salud Pública y se enmarcan en dos grandes líneas de trabajo: 1) la monitorización de la situación epidemiológica de las Enfermedades Cardiovasculares en España; y 2) la identificación del riesgo vascular en España (poblaciones en riesgo; factores de riesgo y protectores).

El grupo de neuroepidemiología desarrolla investigación etiológica en enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes fundamentalmente, e investigación en neuroepidemiológica clínica y resultados. Las aplicaciones al desarrollo de servicios de Salud Pública incluyen las de vigilancia de enfermedades por priones y polirradiculitis aguda, y las de servicios asistenciales, particularmente tratamiento de enfermedad de Parkinson, prevención de transmisión quirúrgica de encefalopatías por priones y rehabilitación de enfermos cerebrovasculares.

El grupo de Epidemiología del Virus de la Inmunideficiencia Humana (VIH/SIDA) y conductas de riesgo participa en el Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Salud Pública) y el Instituto de Salud Carlos III, para el desarrollo de la vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España. Los objetivos de este convenio, además de la gestión de Registro Nacional, tienen una orientación investigadora como es

conocer la prevalencia de VIH en poblaciones centinela o la evaluación del riesgo de VIH en inmigrantes. Los objetivos del Convenio reunen varias líneas de trabajo que afectan a todas las CC.AA., todos los estudios se llevan a cabo en el ISCIII. Las actividades son coordinadas desde el CNE y reúnen a 5 responsables de diferentes centros. En cuanto a la investigación en conductas de riesgo, merece destacarse las encuestas sobre salud y hábitos sexuales con un diseño de proyección estatal y las encuestas a consumidores de heroína y cocaína en tratamiento realizada por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. El diseño de procedimientos y el análisis de la información sobre prevalencia de VIH se hace en el CNE.

La actividad del grupo de Epidemiología Ambiental y del Cáncer se enmarca en cuatro líneas de trabajo e investigación: 1) monitorización de la situación del cáncer en España, 2) epidemiología ambiental, ocupacional y estilos de vida, y 3) epidemiología genética y molecular del cáncer. Durante el año 2004, los integrantes del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer han colaborado en cinco proyectos de investigación. Ha de mencionarse que las competencias de monitorización de la situación del cáncer en España, al ser el único grupo que las asume con proyección estatal, tienen como "usuarios" centrales a las propias CC.AA. Se están desarrollando proyectos en colaboración con la Comunidad de Madrid (Biomarcadores y contaminación ambiental), con la Comunidad de Galicia y Cantabria (Consecuencias en la salud de la catástrofe del Prestige), con Castilla y León (tumores hematológicos en Valladolid) por citar algunos ejemplos.

El área de Vigilancia en Salud Pública ha desarrollado las actividades de la red Nacional de vigilancia epidemiológica y fundamentalmente se ha centrado en la realización de trabajos para la propuesta de un nuevo desarrollo legislativo "Creación de una Red de Vigilancia en Salud Pública" y en un proyecto de evaluación de los sistemas y la Red de Vigilancia Epidemiológica en el que participan las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas. Se ha participado de forma expresa en el plan pandémico de gripe. Durante este año, la recién creada Unidad de Alertas, participa tanto en la detección y resolución de las alertas como en la colaboración en situaciones especiales desarrollando programas de vigilancia y control como ejemplo reseñamos el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), realización de un protocolo de la fiebre del Virus del Nilo Occidental y de la gripe Aviar.

Así mismo el Área de Vigilancia de la Salud Pública está participando en proyectos de investigación europeos sobre enfermedades transmisibles y cuyos objetivos se centran el intercambio de información, en el establecimiento de redes de conocimiento de su incidencia y prevalencia, y de otros aspectos relacionados con los patrones epidemiológicos de presentación de las enfermedades a nivel de toda la Unión. Dichos proyectos están financiados por la Unión Europea (SANCO).

El Área de Vigilancia de la Salud Pública participa en el convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Salud Pública) y el Instituto de Salud Carlos III (Centros Nacionales de Epidemiología y Microbiología) para el desarrollo de la vigilancia epidemiológica de enfermedades transmisible. Los objetivos de este convenio es el desarrollo de lineas de investigación dentro de programas que tanto de OMS como de la Unión Europea que implican la puesta en marcha de nuevas actividade y estudios específicos, como es el caso de planes de eliminación y erradicación (sarampión y poliomielitis) y estudios especiales para otras enfermedades vacunables. Desde el punto de vista de la seguridad alimentaría, el Centro Nacional de Epidemiología participa en el convenio de la Agencia Española de Seguridad Alimentaría para el fortalecimiento de las enfermedades transmitidas por alimentos.

El Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC), forma parte de las actividades docentes del Instituto de Salud Carlos III, y se realiza por el Área de Vigilancia de la Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) con la participación de la Escuela Nacional de Sanidad y la colaboración de la Dirección General de Salud Pública y Consumo, del Ministerio de Sanidad, así como, de las Consejerías de las Comunidades Autónomas. Dispone de 5 becas procedentes del Programa de investigación y formación intra-mural del Instituto de Salud Carlos III.

El Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud sitúa su actividad en el análisis y difusión de información. Se ha realizado el tratamiento y tabulación de los datos de Mortali-

dad y de Morbilidad Hospitalaria de 2001 y 2002 para su presentación en la web del Instituto. Se han atendido numerosas peticiones de información relacionadas con estas fuentes. Se han hecho los primeros controles de la aplicación para el tratamiento de la mortalidad, desarrollada por la Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria. Se recuerda que esta aplicación permitirá al personal del Instituto la realización de consultas, cálculo de indicadores y obtención de tablas a través de la Intranet.

Desde el CNE, se coordina un grupo de trabajo de la Red de Investigación en Salud y Género en el que participan cuatro Comunidades Autónomas y desarrolla dos líneas de investigación, una sobre Violencia de género y otra sobre Situación de Salud de las mujeres inmigrantes.

El Centro Nacional de Epidemiología ha participado de forma activa en la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y en sus Ponencias y Grupos de Trabajo con la representación de las Comunidades Autónomas: Ponencia de Vigilancia Epidemiológica, Ponencia del programas y Registro de vacunaciones, Grupo de trabajo de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas, Grupo de vigilancia de la gripe, grupo de eliminación del sarampión, grupo de erradicación de la poliomielitis y grupos que pertenecen al Plan Pandémico de la Gripe.

A nivel europeo, el Centro Nacional de Epidemiología, como nodo encargado de la transmisión de información a la Comisión Europea, cumple con las directivas y decisiones aprobadas a nivel europeo, fundamentalmente con los contenidos de la Directiva 2003/99/EC (sobre los datos de zoonosis y agentes zoonóticos) y la Decisión 2119/98/EC (en relación con la red de vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisible de la Comunidad). El Centro participa como Miembro en las reuniones de los Comités de: “Epidemiological Surveillance Component of the Community Network for the Epidemiological Surveillance and Control of Communicable Diseases”. (ESCON) y en de Alerta Temprana y Respuesta Europea (HSSCD-Early Warning).

Área de Epidemiología aplicada

El Área de Epidemiología Aplicada, desarrolla actividades de Epidemiología Vascular, del Sistema Nervioso y Envejecimiento de patologías crónicas a menudo estrechamente relacionadas y propias del envejecimiento.

Epidemiología de sistema nervioso y envejecimiento

Líneas asumidas por este grupo en aspectos vasculares son la monitorización de la situación en España de las enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares y el impacto y recuperación funcional de enfermos cerebrovasculares, en colaboración con la Comunidad Autónoma de Madrid y el Instituto Karolinska de Estocolmo.

En el terreno mas puramente neurológico la actividad se restringe fundamentalmente al campo de las enfermedades neurodegenerativas y autoinmunes. Un interés especial, integrado en el trabajo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, es el de las Encefalopatías Espongiformes: Epidemiología, factores de riesgo y pruebas diagnósticas, es una continuación de la Acción Concertada 5PM 2001-2003, de la que es Investigador Principal PG Will. El grupo español conocido bajo el acrónimo de proyecto EUROCJD, está financiado por la red europea NEUROPRION y la DG SANCO. Se han analizado los datos del registro español de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y del grupo EUROCJD y realizado dos reuniones una en Junio en Copenhague y otra en Octubre de 2004. Anualmente se reúnen convocados por el Consejo Interterritorial los coordinadores de las CC.AA., el Centro Nacional de Epidemiología en el Ministerio de Sanidad y Consumo. Se espera la publicación de la monografía de diez años de vigilancia 1993-2004. El grupo había planteado en 2002 la

evaluación del sistema de vigilancia de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en los países coordinados por el proyecto EUROCJD en un período de funcionamiento correspondiente al año 1998. El grupo consolida su pertenencia a la red de vigilancia de estas enfermedades en países miembros de la UE en el marco de EUROCJD y como asesor del grupo NEUROCJD (países de menor tamaño).

El proyecto "Cirugía y riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob", coordinado desde el CNE es una Acción Concertada del 5PM Quality of Life and Management of Living Resources, Programa especial de Encefalopatías transmisibles Humanas. TSE QLRT 2001-01223. 2002-2005.

Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares

Las actividades se orientan hacia la epidemiología de Salud Pública y se enmarcan en dos grandes líneas de trabajo: 1) la monitorización de la situación epidemiológica de las Enfermedades Cardiovasculares en España; y 2) la identificación del riesgo vascular en España (poblaciones en riesgo; factores de riesgo y protectores).

La mayor parte de las actividades de ambas líneas de trabajo se desarrollan en colaboración con investigadores y grupos externos al Instituto, tanto en colaboraciones informales como a través de redes de investigación cooperativa. El Servicio de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares participa en tres redes temáticas financiadas por el FIS. Durante 2004 el funcionamiento de estas redes se ha consolidado y ha permitido la realización por parte de esta Unidad de algunas actividades en red, entre las que destacan el estudio de estimación de la incidencia de infarto agudo de miocardio en poblaciones españolas mediante modelos matemáticos.

Por otro lado, se han realizado estudios en colaboración informal con otros grupos e investigadores, como son el análisis y redacción de resultados del mayor estudio de cohortes realizado en España sobre riesgo de cardiopatía isquémica (Fundación para la Investigación sobre Hipertensión Arterial, estudio ZACARIS); la realización de un metaanálisis para estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población española (Univ. Jaén); o el análisis y redacción del estudio sobre prevalencia de hiperhomocisteinemia y factores asociados en España, realizado en un Centro de Salud de la Comunidad de Madrid.

Participación en Redes Temáticas

Este grupo participa en tres redes temáticas dos de centros y una de grupos: la CIEN, la de Epidemiología y Salud Pública y la red IRYSS (resultados en salud y servicios sanitarios G03-202). En la Red IRYSS, se está trabajando en el diseño, validación y adaptación de instrumentos de medición de la salud para pacientes con enfermedades neurológicas. Los aspectos métricos son del interés de la Red IRYSS y su aplicación a la investigación y a la clínica son del dominio de la Red CIEN y los aspectos ligados a poblaciones no clínicas como los del Proyecto piloto de aplicación del SEIQOL-DW en ancianos.

Anteriormente y recientemente en el contexto de la RCESP ha llevado a cabo y planteado investigaciones en el terreno de la discapacidad (Análisis Encuesta Nacional de 1999) que contiene datos de todas las CC.AA. y en colaboración en la fundación Pfizer lleva a cabo un estudio de prevalencia de demencias en España (reanálisis datos de 9 CC.AA.) y diseña un estudio longitudinal de envejecimiento sobre poblaciones y con investigadores de 9 CC.AA. cuya planificación y explotación de resultados requerirá conocimiento y participación por parte de instancias político-administrativas en las CC.AA. afectadas y el Consejo Interterritorial.

El Servicio de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares participa en tres redes temáticas financiadas por el FIS. Durante 2004 el funcionamiento de estas redes se ha conso-

lidado y ha permitido la realización por parte de esta Unidad de algunas actividades en red, entre las que destacan el estudio de estimación de la incidencia de infarto agudo de miocardio en poblaciones españolas mediante modelos matemáticos. (Red RCESP, estudio IBÉRICA); el reanálisis de estudios de demencias, enfermedad cerebrovascular, parkinsonismos (Red CIEN); el consenso español sobre causas de mortalidad evitable (Red RCESP); la publicación de una revisión sobre género y cardiopatía isquémica (Red Género y Salud) o la participación en el taller Mujer, Salud y Género: Construyendo el observatorio de salud de las Mujeres (Red Género y Salud).

Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer

Las actividades del área cubren un amplio rango de temas en investigación etiológica de diferentes formas de cáncer y en el desarrollo de métodos innovadores de diseño de estudios y análisis de datos. La mayoría de las actividades desarrolladas integran investigadores y grupos externos al Instituto y pertenecientes a diferentes disciplinas.

La actividad del grupo de epidemiología ambiental y del cáncer se enmarca en cuatro grandes líneas de trabajo e investigación: 1) monitorización de la situación del cáncer en España, 2) epidemiología ambiental, ocupacional y estilos de vida, y 3) epidemiología genética y molecular del cáncer. Durante el año 2004, los integrantes del Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer han colaborado en cinco proyectos de investigación, originando 12 publicaciones en revistas internacionales y 2 en revistas españolas, además de 1 informe técnico elaborado a instancias del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los investigadores del Área han participado también en varios comités científicos, y han mantenido un intensa actividad docente.

Monitorización de la situación del cáncer en España

El Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, a través de la página web del Centro Nacional de Epidemiología, pone a disposición de la comunidad científica la información básica sobre mortalidad por cáncer en España, actualizada periódicamente de acuerdo con los datos facilitados por el INE. La evolución temporal de la mortalidad se ha publicado en una monografía.

El Área ha elaborado un documento de síntesis “Situación del Cáncer en España” a petición de la Dirección General de Planificación del Ministerio de Sanidad y Consumo consecuencia de la firma de un Convenio de colaboración entre el Ministerio y el Instituto de Salud Carlos III. Este documento sirvió de partida en la elaboración del Plan Integral del Cáncer y va a ser publicado por el Ministerio en los próximos meses (en prensa).

Durante 2004, se ha puesto en funcionamiento en la página web del Centro Nacional de Epidemiología un aplicación que permite la obtención “on-line” de información sobre tendencias o distribución geográfica de la mortalidad para determinadas causas. El objetivo del sistema es facilitar a los usuarios información epidemiológica adecuada a sus necesidades, que les sirva de base para posteriores investigaciones científicas, informes técnicos o como recursos docente. Es un sistema de información dinámico, soportado por herramientas de código abierto, con aplicaciones hechas a medida, desarrolladas con la estrecha colaboración de epidemiólogos e informáticos. Este sistema ha sido financiado por la red de Centros de Epidemiología y Salud Pública.

La línea actual de investigación en este ámbito se ha centrado en el análisis geográfico. Continuando y profundizando en el enfoque que dio lugar al **Atlas provincial** de mortalidad por Cáncer en nuestro país, estamos finalizando un estudio sobre la **distribución municipal** de la mortalidad por cáncer en España, mediante la aplicación de avances metodológicos que aportará una nueva visión, facilitando la detección de problemas ambientales relacionados con este grupo de enfermedades.

Epidemiología ambiental, ocupacional y estilos de vida

El Área ha continuado la explotación del registro cáncer-ambiente de Suecia en colaboración con los investigadores del Instituto Karolinska. Fruto de esta colaboración han sido numerosas **publicaciones sobre ocupación y cáncer**. En 2004 se ha publicado un artículo sobre la incidencia de Melanoma en relación con la ocupación del individuo y está en revisión un artículo con un enfoque similar sobre el cáncer de Tiroides.

En colaboración con otros grupos de la Red de Centros de Epidemiología y Salud Pública (RCESP), el Área se ha hecho cargo del estudio de la influencia de la **ocupación en los tumores de piel no melanoma**, a partir de la explotación del proyecto europeo multicéntrico HELIOS.

En el año 2003 se inició un proyecto en colaboración con la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid para medir los niveles de **exposición a contaminantes ambientales** mediante muestras biológicas. Este proyecto se verá complementado con nuevas determinaciones en las muestras incluidas en un proyecto FIS solicitado dentro del marco de la Red de Infancia y Medio Ambiente (INMA) que ha sido evaluado favorablemente.

Tras el **hundimiento del Prestige**, el Área participó en la Comisión creada por el Ministerio para el diseño de estudios epidemiológicos encaminados a la **evaluación de las consecuencias del desastre en la salud**. Siguiendo algunas de las recomendaciones de dicha Comisión desde el Ministerio se diseñaron dos estudios:

Evaluación de los efectos adversos en limpiadores: Estudio ya realizado y cuyo análisis, para las CC.AA. de Asturias y Cantabria se ha realizado en este Área.

Evaluación de los efectos en la Salud Mental de los residentes en las zonas afectadas por el vertido. Este estudio se encuentra en fase de ejecución.

Otra importante línea de trabajo que retomamos gracias al Convenio con el Consejo de Seguridad Nuclear es el estudio de la **mortalidad por cáncer en los municipios situados en la proximidad de las instalaciones nucleares españolas**. Durante 2004 se ha trabajado en el diseño de un estudio que analice el posible efecto que las exposiciones derivadas del funcionamiento de las instalaciones nucleares españolas pudieran tener sobre la población que reside en su proximidad, tomando en cuenta, por un lado las características socio- demográficas de los municipios incluidos en el estudio, los niveles ambientales de radiaciones ionizantes artificiales o naturales, y la información sobre las características socio-sanitarias y la susceptibilidad genética de los residentes en dichos municipios.

Finalmente, dentro del Área se está analizando el **impacto de la contaminación atmosférica en la población** de la Comunidad de Madrid. Este proyecto, objeto de la Tesis Doctoral de Elena Boldo, está financiado por la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid.

Epidemiología genética y molecular del cáncer

Esta línea está experimentando creciente interés dentro del grupo. A lo largo de este año se han establecido colaboraciones con varios equipos e instituciones (CNIO, CIC de Salamanca, Universidad Rey Juan Carlos), que se han concretado en diversos trabajos orientados hacia tres ámbitos:

La utilización de marcadores moleculares pronósticos en distintos tipos de cáncer. El área ha colaborado en el análisis de este tipo de estudios pronósticos con distintos grupos externos.

La contribución de la susceptibilidad individual determinada genéticamente como factor de riesgo de cáncer de mama y de tiroides.

La incorporación de marcadores de daño citogenético como marcadores de efecto biológico precoz utilizados como variable resultado en distintos estudios epidemiológicos.

El estudio de los marcadores de susceptibilidad genética, la disponibilidad de técnicas de producción masiva de esta información (microarrays y tissue arrays) y su incorporación a la

investigación etiológica suponen un cambio cualitativo importante en la investigación epidemiológica del cáncer, a la vez que un reto metodológico. El desarrollo creciente de la epidemiología molecular y la epidemiología genética implica la necesidad de readaptar los objetivos de nuestra unidad para incluir estos nuevos aspectos de la investigación epidemiológica. Gran parte de las publicaciones del Área provienen de este tipo de colaboraciones.

Participación en las Redes Temáticas

Red de Centros de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (RCESP). El Área participa activamente en la Red de Centros de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (RCESP). Las implicaciones de los miembros del grupo en las actividades de la Red durante 2003 han sido:

Gonzalo López-Abente es Coordinador de Centro (CNE) y miembro del Comité Ejecutivo del la RCESP, Jefe de Grupo, Miembro del Comité Científico del Programa sobre Nuevos Métodos en Epidemiología, y responsable de una de las líneas de la Acción Estratégica "Métodos Cuantitativos en Epidemiología".

Marina Pollán es Miembro del Comité Científico del Programa 2 sobre Mecanismos Etiopatogénicos y Organizadora del Seminario "Epidemiología Genética" actividad central de este año de la Acción Estratégica de dicho Programa 2.

Red Infancia y Medio Ambiente. El Área colabora en un proyecto coordinado con la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, el Instituto de Química Orgánica del CSIC, y el Hospital Ramón y Cajal para investigar la presencia de los principales contaminantes ambientales en la población que reside en la Comunidad de Madrid. Este proyecto se ha vinculado a través de la última convocatoria del FIS con la Red de Investigación en Infancia y Medio Ambiente.

Unidad de Vigilancia en VIH-SIDA

Este grupo mantiene dos líneas bien diferenciadas Epidemiología del VIH/SIDA y el estudio de conductas de riesgo.

Epidemiología del VIH/SIDA

Las actividades de investigación de este grupo se enmarcan en el Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Salud Pública) y el Instituto de Salud Carlos III, para el desarrollo de la vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España de 2005.

Los objetivos de este convenio se centran en la gestión y mantenimiento del Registro Nacional de Casos de Sida, el desarrollo y extensión del Sistema de Información sobre Nuevas Infecciones por VIH (SINIVIH) a nivel del Estado, el mantenimiento de un sistema de información sobre mortalidad por VIH/sida y de los sistemas de información de base hospitalaria para la identificación y monitorización anual de las características de las personas infectadas por VIH y en contacto con el Sistema Nacional de Salud.

El proyecto Epi-VIH, basado en la recogida de los resultados de las pruebas diagnósticas de VIH en centros de ETS del conjunto del Estado cuya finalidad es monitorizar prevalencias de VIH en poblaciones centinela está incluido en el Convenio. Otros aspectos del convenio incluyen la detección de anticuerpos anti VIH-1 y 2 mediante el procedimiento de anónimos no relacionados con fines de vigilancia seroepidemiológica, en muestras sobrantes de sangre de recién nacidos; detección de anticuerpos anti VHC en recién nacidos con anticuerpos

anti-VIH y en nuevos diagnósticos de VIH; identificación de subtipos, resistencias primarias, coinfección por VHC y aplicación de test de avidez de los anticuerpos en nuevos diagnósticos de VIH.

Los objetivos del Convenio reunen varias líneas de trabajo que afectan a todas las CC.AA., todos los estudios se llevan a cabo en el ISCIII. Las actividades se llevan a cabo coordinadas desde el CNE (I.Noguer) y reunen a 5 responsables de diferentes centros (R.Nájera, J.Alcamí, C.López, A.García Sáiz e Isabel Noguer).

Unidad conductas de riesgo

El grupo está trabajando en un análisis de las encuestas nacionales existentes en el campo del consumo de sustancias y los problemas asociados (Sistema de Encuestas Domiciliarias sobre el consumo de drogas y Sistema de Encuestas escolares sobre el consumo de drogas) y se ha analizado la idoneidad del Registro General de Mortalidad para la monitorización de la mortalidad asociada al consumo de sustancias psicoactivas. Estas actividades se realizan de forma conjunta con investigadores pertenecientes a la Red de Sida (RIS) y Red de trastornos adictivos (RTA).

En el año 2003 se obtuvo financiación de la convocatoria de proyectos de investigación del Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

para el proyecto “Prevalencia e incidencia de accidentes y problemas agudos de salud (mental y física) y en una cohorte de jóvenes consumidores de cocaína”. Se han evaluado las políticas de salud existentes en España en el campo del VIH y del consumo de sustancias psicoactivas.

Otras actividades que merecen ser destacadas son:

Encuesta de salud y hábitos sexuales: Se trata de una encuesta a la población general española de 18-49 años sobre las conductas sexuales desde la perspectiva de Sida. Se realizaron cerca de 11.000 encuestas. Fue llevada a cabo por el INE, con la colaboración en todos los procesos de diseño y análisis del Plan Nacional sobre el Sida y de esta unidad. En este momento se está realizando el análisis en el que esta unidad sigue colaborando.

Encuesta a consumidores de heroína y cocaína en tratamiento (ECHCT) de 2002. Se trata de una encuesta de cerca de 3.000 personas que demandan tratamiento por consumo de heroína o cocaína. La encuesta fue realizada por el Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Esta unidad se encargó, junto al Plan Nacional sobre el Sida, del diseño de los procedimientos de recogida de muestras para analizar la prevalencia de VIH y se encargará del análisis de la información sobre ese aspecto. El Centro Nacional de Microbiología se encarga de la realización de las analíticas.

Área de Vigilancia de la Salud Pública

Entre las actividades que de forma continua se desarrollan el Área es la gestión de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Consolidación de la información epidemiológica del Sistema Básico de la Red, junto con el análisis de la información y la difusión de recomendaciones. Con periodicidad semanal se remite información a las Comunidades Autónomas en forma de Informes Epidemiológicos, además de la publicación del Boletín Epidemiológico Semanal en soporte papel y versiones electrónicas en la página web del Instituto *http://cne.isciii.es/*. Se ha participado activamente en la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica.

A nivel europeo, y durante 2004, se ha colaborado en diferentes proyectos de la Unión Europea, dentro del marco de la red europea de vigilancia epidemiológica y de control de las enfermedades transmisibles que entre otros se incluyen:

- Participación en el Grupo de trabajo permanente de la red básica de vigilancia de enfermedades de la Unión Europea (Basic Surveillance Net).
- Participación en la Red de Alerta precoz europea (HSSCD-Early Warning).
- Participación en el Programa Europeo de Vigilancia de la Gripe (EISS).
- Participación en la 3.ª reunión del grupo permanente del proyecto SOFIE. Londres (Reino Unido). Abril 2004.
- Participación en la reunión de Enter-net (Unin Europea). Berlín (Alemania). Julio 2004.
- Participación en la reunión de DIVINE-net (Unin Europea). Dijon (Francia). Noviembre 2004.
- Participación en el grupo de trabajo de seguimiento de la Directiva de Vigilancia Epidemiológica de los agentes zoonóticos en la Unión Europea. Workshop on analytical methods in the epidemiology of Zoonoses. Bundesinstitut für Risikobewertung, laboratorio de referencia para la Epidemiología de las zoonosis.
- Participación en las reuniones de la Comisión (DG SANCO-Comisión) "Epidemiological Surveillance Component of the Community Network for the Epidemiological Surveillance and Control of Communicable Diseases". (ESCON).
- Participación en la reunión "European response to public health risks from emerging zoonotic diseases" convocada por la Presidencia Holandesa del Consejo Europeo.

Se ha continuado colaborando en el Boletín europeo de enfermedades transmisibles (Eurosurveillance). España forma parte del Comité Editorial del mismo, desde su creación. La publicación en papel (Eurosurveillance Quarterly) es monolingüe (inglés), pero además está disponible en castellano en formato electrónico en la página web <*http://www.eurosurveillance.org/em/index-03.asp*>. También se participa en los Boletines europeos electrónicos (Eurosurveillance Monthly y Eurosurveillance Weekly), creados en 1997 y disponibles semanalmente en lengua inglesa en formato electrónico <*http://www.eurosurveillance.org/index-03.asp*>.

Enfermedades prevenibles por vacunación

Dentro del Plan de Eliminación de Sarampión se realizó la vigilancia activa y pasiva de todos los casos notificados por las comunidades autónomas, creándose una base de datos vía Internet, accesible a los responsables del Plan de cada CC.AA., para introducir o actualizar los casos de su CC.AA.

Se mantuvo actualizada la base de datos, semanalmente se ha enviado a los responsables del plan en cada Comunidad Autónoma la clasificación de los casos. Se realizó el análisis de los datos semestralmente. La retroalimentación se ha hecho de forma permanente a la Comunidades Autónomas y se ha enviado información cada tres meses a la Unión Europea y a EUVAC (programa específico de enfermedades vacunables a nivel europeo).

Dentro de plan de la Parálisis Flácida Aguda se siguió con la misma dinámica de años anteriores. Se recogen los casos sospechosos que envían las CC.AA. y se informatizan en una base de datos para enviarlos a la Unión Europea y a la OMS.

Se realizó un estudio sobre la Enfermedad Invasora por Neumococo, para conocer la incidencia de la enfermedad y poder tener un criterio a la hora de decidir sobre la nueva vacuna que se está comercializando. Durante el año 2003 y 2004 se ha recogido información sobre los casos y se realizó el estudio.

Participación con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología y las Comunidades Autónomas en la Ponencia de programas de registro de vacunaciones y en los grupos específicos sobre: Vacunación en Adultos, Reacciones Adversas, metodología para fundamentar criterios de cara a la potencial modificación de los programas/calendarios de vacunas y estudio de Varicela: modificaciones de la composición de la vacuna y posible inclusión en calendario de vacunación.

Alerta y Respuesta Rápida

En el año 2004, la unidad, inició el desarrollo de actividades técnicas específicas para la implantación de nuevos sistemas de alerta en colaboración con el Centro Nacional de Microbiología. La unidad ha realizado una serie de actividades dentro del Área de Vigilancia en la Salud Pública en el seguimiento de las alertas a nivel nacional y de los brotes de carácter supracomunitarios que se han producido y comunicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En estos brotes, se ha seguido la evolución de los mismos de acuerdo a la información suministrada, se ha establecido comunicación con las comunidades autónomas, con el Ministerio de Sanidad y Consumo y con la Unión europea a través del sistema de la Red de Alerta precoz europea (HSSCD-Early Warning).

Las principales actividades en este sentido fueron: Participación en el estudio y seguimiento de brotes supracominitarios, seguimiento de los brotes y alertas de la Unión Europea. Realización de protocolos y puesta en marcha de protocolos y actividades de acuerdo con las directrices de la Unión Europea:

- Seguimiento de los casos sospechosos de West Nile informados en el período a través del sistema de alerta o a nivel internacional con posible implicaciones de España. Desarrollo del protocolo de vigilancia de la gripe A(H5N1).
- Seguimiento de los casos sospechosos de SARS y gripe A(H5N1), informados en el período por las comunidades autónomas. Actualización del protocolo de vigilancia epidemiológica del SRAS.
- Desarrollo de un sistema de vigilancia de la mortalidad diaria en el marco del plan de prevención de los efectos de las temperaturas excesivas sobre la salud con colaboración del Ministerio de Justicia y el Ministerio de Sanidad y Consumo. Entre las actividades destacamos un informe diario de resultados del sistema de vigilancia de la mortalidad en el período estival (1 de junio - 30 de septiembre) e informe mensual y fin de temporada de evaluación de la evolución de la mortalidad durante el período estival en colaboración con el Área de epidemiología medio-ambiental.
- Colaboración con el desarrollo de los protocolos de estudios del impacto psicológico de los atentados del 11 de marzo en la Comunidad de Madrid en escolares, y población general de la Comunidad, en colaboración con la Oficina regional de salud mental de la CAM.

Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud

En la línea de análisis y difusión de información, se ha realizado el tratamiento y tabulación de los datos de Mortalidad y Morbilidad Hospitalaria de 2000 para su presentación en la web del Instituto. Se han atendido numerosas peticiones de información relacionadas con estas fuentes.

Se ha hecho el análisis preliminar y diseño de una aplicación para el tratamiento de la mortalidad, que está siendo desarrollada por la Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria. Esto permitirá al personal del Instituto la realización de consultas, cálculo de indicadores y obtención de tablas a través de la Intranet.

Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC)

Este Programa, que forma parte de las actividades docentes del Instituto de Salud Carlos III, se realiza por el Área de Vigilancia de la Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) con la participación de la Escuela Nacional de Sanidad y la colaboración de la Di-

rección General de Salud Pública y Consumo, del Ministerio de Sanidad, así como de las Consejerías de las Comunidades Autónomas. Dispone de 5 becas procedentes del Programa de investigación y formación intra-mural del Instituto de Salud Carlos III.

En el Programa han participado un total de 23 epidemiólogos pertenecientes a las siguientes promociones:

a. *9.ª promoción*: 8 alumnos procedentes de: Andalucía, Canarias, Bélgica (EPIET), Mozambique, 2 Comunidad de Madrid, 2 Centro Nacional de Epidemiología. Esta promoción se graduó en la X Conferencia del PEAC, en diciembre de 2004.
b. *10.ª promoción*: 8 alumnos procedentes de: 2 Comunidad de Madrid, Mozambique, Centro Nacional de Epidemiología, Escuela Militar de Sanidad (Ministerio de Defensa) y 3 becarios, uno de ellos procedente de Suecia (EPIET). Esta promoción inició su programa de formación en septiembre de 2003 y continúa en la actualidad.
c. *11.ª promoción*: 7 alumnos que comenzaron su formación en septiembre de 2004. Esta promoción está constituida por 6 becarios, uno de ellos procedente de Holanda (EPIET) y 1 del Centro Nacional de Epidemiología.

En los cursos participaron además 10 alumnos de las Comunidades Autónomas; y 9 del Centro Nacional de Epidemiología.

Relación de actividades docentes

Se han impartido un total de 485 horas lectivas, distribuidas en 14 cursos teóricos de acuerdo a los módulos que configuran el Programa PEAC, completadas con actividades de formación práctica con 1.440 horas, en el marco de la salud pública, seminarios y sesiones de trabajo.

TABLA 1. RELACIÓN DE CURSOS, HORAS LECTIVAS Y PROCEDENCIA DE LOS ALUMNOS EXTERNOS

Módulos	Cursos	Horas lectivas	Procedencia de los participantes no pertenecientes al PEAC		
			CNE[1]	MSI[2]	CC.AA.[3]
Epidemiología Especial	Epidemiología Ambiental	26	1		
	Epidemiología Ocupacional	25		4	
Estrategias en Salud Pública	Evaluación Económica	25	1		
	Dinámica de Sistemas	30			
Comunicación	Comunicación Social	30			
	Comunicación Científica	30		1	
Estadística Aplicada	Técnicas de muestro	18		1	3
	Regresión Logística	30	4	1	3
	Regresión de Poisson	30	1		2
Fundamentos de Epidemiología 11.ª promoción		120	3		2
Análisis Epidemiológico en Vigilancia	Taller de Vigilancia de Salud Pública				
	Tratamiento y Análisis de Datos	31			2
	Métodos para el Análisis Epidemiológico en vigilancia	30			3
	Investigación de brotes. Aspectos generales	30			
	Investigación de brotes. Aspectos específicos	30			

[1] Centro Nacional de Epidemiología.
[2] Máster de Salud Internacional.
[3] Comunidades Autónomas.

- Evaluaciones de Sistemas de Vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria.
- Evaluación del Sistema de Vigilancia de la Encefalopatías Espongiformes Humanas en la Comunidad Autónoma Vasca. 1993-2003.
- Evaluación del Sistema de Vigilancia y Control de Tuberculosis en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM).
- Evaluación del Sistema de Vigilancia de Hepatitis A en el Área 7 de la CAM.
- Evaluación del Sistema de Vigilancia de Leishmaniasis en el Área 5 de la CAM.
- Evaluación del Sistema de Vigilancia de la Legionelosis en las Islas Baleares. 2001-2003.
- Evaluación del Sistema de Vigilancia de la Infección gonocócica en el área VII de la CAM. 2001-2003.
- Evaluación de Sistema de Vigilancia de la Enfermedad Meningocócica en el Área VII de la CAM.
- Evaluación de la Vigilancia de Brotes y los Informes emitidos en la CAM, 2002.
- Evaluación del Valor Predictivo Positivo de la Notificación de casos de Fiebre Tifoidea y Paratifoidea.
- Evaluación del estudio de contactos de TB en el área 7 de la Comunidad de Madrid.

Estudios de brotes epidémicos

Durante el año 2004, los alumnos del PEAC han participado en el estudio de los siguientes brotes:

- Brote de gastroenteritis en una residencia de ancianos en Colmenar Viejo (Madrid).
- Brote de brucelosis ocupacional en una industria láctea en Madrid.
- Brote de neumonía en una guardería en Madrid.
- Brote de shigelosis en un colegio del Área VII de la Comunidad de Madrid. Abril-junio 2004.
- Brote por *Salmonella spp* en 8 banquetes de Primera Comunión en Ceuta.
- Brote por *Salmonella typhimurium* en recién nacidos en un hospital de Lugo, junio-julio de 2004.
- Brote de shigelosis en turistas españoles en un viaje a Egipto. Julio 2004.
- Brote de gastroenteritis aguda por astrovirus en una residencia de ancianos de las Rozas (Madrid). 2004.
- Brote de gastroenteritis aguda por norovirus en una residencia de ancianos de las Rozas (Madrid). 2004.
- Brote de gastroenteritis entre turistas españoles que visitaron Punta Cana, República Dominicana. 2004.
- Brote familiar por neumonía en Madrid.
- Brote por norovirus en una residencia de ancianos en Madrid.
- Brote de brucelosis en Ibahernando, Cáceres, 2003-2004.
- Brote de brucelosis en población inmigrante, Comunidad de Madrid, 2003-2004.
- Posible cluster de legionelosis en Tenerife.
- Brote de hepatitis C en un hospital de Barcelona.
- Brote de gastroenteritis de posible origen vírico en turistas nacionales en Puerto de la Cruz, Tenerife, 2004.

Convenios

- Convenio específico de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y la Agencia Española de Seguridad Alimentaría. N.º de Expt. DGVI 1375/03.
- Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de un estudio de situación del Cáncer en España, N.º de Expt. EVI 1140/03.
- Convenio de Colaboración entre la Dirección General de Salud Pública-Secretaría del Plan Nacional del Sida (Ministerio de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III, para la el desarrollo de la vigilancia epidemiología del VIH/sida en España. SIVI 1149/04.
- Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Salud y Bienestar del Gobierno de Andorra y el Instituto de Salud Carlos III, para la Elaboración de un Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Andorra. N.º de Expt. EVE 1096/03.
- Convenio de colaboración entre la Dirección General de Salud Pública y Consumo (Ministerio de Sanidad y Consumo) y el Instituto de Salud Carlos III. DGVI 1312/04.
- Convenio de colaboración entre la universidad Carlos III de Madrid y el Instituto de Salud Carlos III, sobre realización de prácticas externas de alumnos de la universidad Carlos III de Madrid. N.º de Expt. SEVI 1053/03.

- Convenio marco de colaboración entre el Instituto de Salud Carlos III y la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción para el desarrollo del "Proyecto Itinere". N.º de Expt. EVI VN 1271/03.
- Convenio de Colaboración entre la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de nuevos estudios epidemiológicos en relación con el conglomerado de tumores infantiles en el Colegio Público "García Quintana" de Valladolid. N.º de Expt. DGVI 1480/03.

Proyectos de Investigación

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Epidemiología, factores de riesgo y pruebas diagnósticas.
Investigador Principal: J. de Pedro.
Agencia Financiadora: EU - 5.º Programa Marco. Duración: 2004-2006.

Cirugía y riesgo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
Investigador Principal: J. de Pedro.
Agencia Financiadora: EU - 5.º Programa Marco.
Duración: 2002-2005.

Demencias en España: re-análisis de datos de prevalencia.
Investigador Principal: J. de Pedro.
Agencia Financiadora: Fundación Pfizer.
Duración: 2002-2005.

Calidad de vida en ancianos.
Investigador Principal: P. Martínez Martín.
Agencia Financiadora: RCESP.
Duración: 2004.

Proyecto ITINERE.
Investigador Principal: Luis de la Fuente.
Agencia Financiadora: FIPSE 3035/99.
Duración: 2000-2003.

Cohorte de consumidores de psicoestimulantes.
Investigador Principal: Luis de la Fuente.
Agencia Financiadora: FIPSE 36253/01.
Duración: 2003-2005.

Cohorte de consumidores de cocaína.
Investigador Principal: Luis de la Fuente.
Agencia Financiadora: Plan Nacional de drogas.
Duración: 2003-2005.

Situaciones de riesgo e infección por VIH en inmigrantes.
Investigador Principal: Jesús Castilla.
Agencia Financiadora: FIPSE(EPY1336/02).
Duración: 2004-2006.

Estudio de una cohorte de parejas heterosexuales serodiscordantes para el VIH.
Investigador Principal: Jesús Castilla.
Agencia Financiadora: FIPSE(EPY1337/02).
Duración: 2002-2005.

Exposición y efectos agudos de salud en los que participaron en las tareas de limpieza del vertido del Prestige en Asturias y Cantabria.
Investigador Principal: Marina Pollán.
Agencia Financiadora: MSC.
Duración: 2003-2005.

El vertido del Prestige y sus posibles efectos en la salud mental de la población residente en municipios gallegos.
Investigador Principal: Marina Pollán.
Agencia Financiadora: MSC.
Duración: 2003-2005.

Ocupación y cáncer de piel. Proyecto HELIOS-I.
Investigador Principal: Gonzalo López-Abente.
Agencia Financiadora: RCESP.
Duración: 2004-2005.

Estudio piloto de vigilancia de la exposición a contaminantes ambientales mediante biomarcadores en dos áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid: área 1 (distrito de Vallecas) y área 10 (distritos de Parla y Getafe).
Investigador Principal: Nuria Aragonés.
Agencia Financiadora: CC.AA.-Madrid FIS PI040777.
Duración: 2002-2005.

Servidor interactivo de información epidemiológica.
Investigador Principal: Gonzalo López-Abente.
Agencia Financiadora: RCESP.
Duración: 2002-2005.

Patrones de mortalidad municipal determinados por la proximidad de industrias contaminantes en España.
Investigador Principal: Gonzalo López-Abente.
Agencia Financiadora: FIS PI040041.
Duración: 2004-2007.

Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España.
Investigador Principal: Gonzalo López-Abente.
Agencia Financiadora: Proyecto ISCIII EPY 1176/02 (intramural, 2002).
Duración: 2002-2004.

Expresión de la proteína de poro nuclear nup88 a lo largo del desarrollo embriológico. Correlación con su expresión en tumores sólidos humanos y significado biológico de la misma.
Investigador Principal: Schneider J (Investigador principal. Universidad Rey Juan Carlos).
Agencia Financiadora: Proyecto FIS: PI020432.
Duración: 2002-2004.

Exposición ocupacional a campos electromagnéticos de muy baja frecuencia, agentes químicos e incidencia de leucemias y otros tumores hematológicos: investigación de un posible efecto interactivo.
Investigador Principal: Pollán M.
Agencia Financiadora: Proyecto ISCIII EPY 1122/03 (Intramural, 2003).
Duración: 2003-2004.

Evaluación de los programas de Vigilancia Epidemiológica.
Investigador Principal: Ferrán Martínez Navarro.
Agencia Financiadora: RCESP.
Duración: 2002-2004.

European surveillance of travel associated legionnaires's disease (EWGLI).
Investigador Principal: Rosa Cano Portero.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

Red de vigilancia en Europa de la enfermedad Meningocócica (EU-IBIS).
Investigador Principal: Rosa Cano Portero.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

Evaluación del riesgo de infección por lisavirus europeo de murciélago tipo 1 en manipuladores de murciélago y población general. Evaluación de la eficacia vacunal frente a este virus.
Investigador Principal: Luisa P. Sánchez Serrano.
Agencia Financiadora: Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid.
Duración: 2004-2005.

Basic Surveillance Network.
Investigador Principal: Gloria Hernández Pezzi.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2006.

International surveillance network for the enteric infections- Salmonella and VTEC O157 (Enter-net).
Investigador Principal: Gloria Hernández Pezzi.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

Surveillance of Outbreaks of Food-borne Infections in Europe (SOFIE).
Investigador Principal: Gloria Hernández Pezzi.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2002-2004.

Food-borne viruses in Europe: Rapid detection of transnational foodborne viral infection and elucidation of transmission routes through molecular tracing and development of a common database.
Investigador Principal: Gloria Hernández Pezzi.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2003-2004.

Red de Vigilancia de la tuberculosis en Europa (EuroTB).
Investigador Principal: Elena Rodríguez Valín.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

Eurosurveillance. Boletín europeo de enfermedades transmisibles.
Investigador Principal: Elena Rodríguez Valín.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
No: SI2 327 965 (2001-CVG4-025). 2004.
Duración: 2004-2005.

EISS. Vigilancia epidemiológica de la Gripe.
Investigador Principal: Salvador de Mateo Ontañón.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

EUVAC-NET. Programa de enfermedades vacunables.
Investigador Principal: M.ª Victoria Martínez de Aragón.
Agencia Financiadora: Dirección General SANCO de la Comisión Europea.
Duración: 2004-2005.

Influencia de las características del área de residencia en la salud mental de la población inmigrante.
Investigador Principal: A.Llácer.
Agencia Financiadora: FIS PI040901.
Duración: 2004-2006.

Análisis de la situación de salud con relación a la interrupción voluntaria del embarazo y la anticoncepción en mujeres inmigrantes.
Investigador Principal: Llácer A y Mazarrasa L.
Agencia Financiadora: Red de Género y Salud (RISG).
Duración: 2003-2005.

Grupo de Trabajo sobre Metodología On-line. Escuela Nacional de Sanidad. Subdirección general de Formación y Difusión de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III.
Investigador colaborador: Juan de la Mata Donado.

Nuevas estrategias para el diagnóstico y la vigilancia de las infecciones por virus dengue.
Investigador colaborador: Salvador de Mateo.
Proyecto Intramural Carlos III. N.º proyecto: MPY1194/02. 2002.

Red de investigación en enfermedades víricas transmitidas por roedores y artrópodos (EVITAR).
Investigador colaborador: Salvador de Mateo.
ISCIII 2003/2005.

Desarrollo de métodos virológicos y epidemiológicos para el estudio de las viriasis respiratorias.
Investigador colaborador: Salvador de Mateo.
Proyecto Intramural Carlos III. N.º proyecto: MPY 1175/04. 2004-2006.

Evaluación del riesgo de infección por lisavirus europeo de murciélago tipo 1 en manipuladores de murciélago y población general. Evaluación de la eficacia vacunal frente a este virus. Investigadores colaboradores en: Ayudas para la realización de Proyectos de investigación en Tecnologías Sanitarias y Ciencias de la Salud convocados por Orden 1451/2004 de la Consejería de Educación de la Comunidad Autónoma de Madrid, y resuelto por orden 5704/2004 de 9 de diciembre.

Estudio de la epidemiología de las gastroenteritis virales.
Entidad Financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Investigador: Gloria Hernández Pezzi.

Publicaciones

1. Agudo D, Gómez-Esquer F, Martínez-Arribas F, Núñez-Villar MJ, Pollán M, Schneider J.Nup88 mRNA overexpression is associated with high aggressiveness of breast cancer. *Int J Cancer* **2004**;109:717-720.
2. Alonso SR, Ortiz P, Pollán M, Pérez-Gómez B, Sánchez L, Acuña MJ, Pajares R, Martínez-Tello FJ, Hortelano CM, Piris MA, Rodriguez-Peralto JL. Progression in Cutaneous Malignant Melanoma Is Associated with Distinct Expression Profiles: A Tissue Microarray-Based Study. *Am J Pathol*. **2004** Jan;164(1):193-203.
3. Amela Heras C, Donado Campos J, Pachón del Amo I. Métodos cuantitativos y análisis epidemiológico en vigilancia. En: Martínez Navarro F (ed.) *Vigilancia epidemiológica*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana. **2004**.
4. Ballester Orcal E., Álvarez-Castillo M.ª C., Varela Santos C., Martínez Navarro. F. Evaluación del Sistema de Vigilancia de la Enfermedad Meningocócica en el Área 7 de la Comunidad de Madrid. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**;12 (17)185-188.

5. Barrasa A, Castilla J, del Romero J, Pueyo I, de Armas C, Varela JA, Ureña JM, Bru JF, Ordoñana JR, Sáez de Vicuña LM and the EPI-VIH Group. Sentinel surveillance of HIV infection in HIV test clinics, Spain 1992-2002. *Euro Surveill* 2004:9:27-29.
6. Barrasa A, del Romero J, Pueyo I, de Armas C, Varela JA, Ureña JM, Bru JF, Aguanell MV, Ordoñana JR, Balaguer J, Sáez de Vicuña LM, Castilla J y Grupo EPI-VIH. Prevalencia de VIH en pacientes de consultas especializadas en el diagnóstico de esta infección en nueve ciudades españolas, 1992-2001. *Aten Primaria* **2004**; 33:483-190.
7. Bassani, S., Toro, C., de la, F. L., Brugal, M. T., Jimenez, V., & Soriano, V. 2004, "[Rate of infection by blood-borne viruses in active heroin users in 3 Spanish cities]", *Med.Clin. (Barc)* **2004**; vol. 122, no. 15, pp. 570-572.
8. Belza MJ on behalf of the Spanish Group for the Unliked Anonymous Survey seroprevalence in STD patients. Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain, 2000-2001. *Eur J Epidemiol* **2004**;19:279-282.
9. Belza MJ, Clavo P, Ballesteros J, Menéndez B, Castilla J, Sanz S et al. Condiciones sociolaborales, conductas de riesgo y prevalencias de infecciones de transmisión sexual en mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid. *Gac Sanit* **2004**; 18:177-183.
10. Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por insuficiencia cardiaca en España, 1991-2000. [10 de marzo 2004]. (www.siicsalud.com).
11. Brugal M. Teresa, Barrio Gregorio, Royuela Luis, Bravo María J., De La Fuente Luis, Regidor Enrique. Estimación de la mortalidad atribuible al consumo de drogas ilegales en España. *Med Clin (Barc)* **2004** Dec 4;123(20):775-7.
12. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* **2004**;9:25-29.
13. Cano R, Prieto N, Martín C, Pelaz C, de Mateo S. Legionnaires'disease associated with travel to Spain during the period January 2001 to July 2003. *Euro Surveill* **2004**;9:14-15.
14. Carlos MJ, Castilla J, Lopez M, Arranz R, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Impact of chronic hepatitis C on HIV-1 disease progression. *HIV.Clin.Trials* **2004**;5:125-31.
15. Cerrato E, Boix R, Medrano MJ. Riesgo cardiovascular en España. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**; 12: 53-56.
16. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease. The Parkinson's Disease Sleep Scale. *Neurology* **2004**; 63 (Suppl 3): 17-20.
17. Chaudhuri KR, Schapira AHV, Martínez-Martín P, Brown R, Koller W, Sethi K, McMahon D, on behalf of The International Parkinson's Disease Non-Motor Symptom Scale Development Group. Can we improve the holistic assessment of Parkinson's disease? The development of a non-motor symptom questionnaire and scale for Parkinson's disease. **ACNR** *2004*; 4:20-25.
18. Cortes M, Pereira J, Pena-Rey I, Genova R, Amela C. Carga de enfermedad de la población española menor de 15 años para el año 1999. *Med Clin (Barc)* **2004**;122(10):369-71.
19. Cortes M, Pereira J, Pena-Rey I, Genova R, Amela C. Carga de la enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. *Gac Sanit* **2004**;18(4):312-20.
20. Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J, Fernández MD, Fernández O, García-López F, García-Merino JA, García-Montero R, Martínez-Matos JA, Palomo F, Pardo J and Tobías, for the Spanish GBS Epidemiological Study Group. Public Health Surveillance and Incidence of Adulthood Guillain-Barré Syndrome In Spain, 1998-1999. View From a Neurologists Sentinel Network. *Neurol Sci* **2004**:25:57-65.
21. Damián J, Valderrama-Gama E, Rodríguez-Artalejo F, Martín-Moreno JM. Estado de salud y capacidad funcional de la población que vive en residencias de mayores en Madrid. *Gac Sanit* **2004**; 18: 268-274.
22. Del Romero J, Castilla J, Marincovich B, Hernando V, García S, Rodríguez C. Mujeres que son pareja de un hombre infectado por el VIH: descripción de sus características y valoración del riesgo. *Aten Primaria* **2004** Nov 15;34(8):420-6.

23. Forsberg A, Press R, Einarsson U, de Pedro-Cuesta J, Widén Holmqvist. Impairtment in Guillain-Barré syndrome during the first two years after onset. A prospective study. *J Neurol Sci* 2004;227:131-138.

24. Françoise F Hamers, Angela M Downs and National Co-ordinators for the Surveillance of HIV/AIDS. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies? *Lancet* **2004**; 364: 83-94.

25. Garcia Ruiz P, Rojo A, Sánchez Bernardos V, Romero A, Cubo E, Aguilar M. Bloqueo (freezing) del gateo o bloqueo de la marcha cuadrúpeda. Neurología 2004;19:77-79.

26. Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus. Brotes de gastroenteritis por norovirus en España. 1999-2002. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**; 12: 1-4.

27. Herrera D., Martínez de Aragón MV, Soria F. Síndrome Respiratorio Agudo Severo. Vigilancia, Definiciones útiles y Actuaciones Epidemiológicas ante una epidemia global. *Bol Epidemiol Semanal* 2004; Vol. 12. N.º 9. 89-92.

28. Ian ST Fisher on behalf on the Enter-net participants. Dramatic shift in the epidemiology of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis phage types in Western Europe 1998-2003 - results from the Enter-net international salmonella database. *Euro Survei* 9(11), **2004**.

29. Ian ST Fisher on behalf on the Enter-net participants. International trends in salmonella serotypes 1998-2003 - a surveillance report from the Enter-net international surveillance network. Ian ST Fisher on behalf on the Enter-net participants. Euro Survei 9(11):9-10, **2004**.

30. Jonsson J, Galmés Truyols A, Varela Santos C, Martínez Navarro F. Evaluación del sistema de Vigilancia de la legionelosis en las Islas Baleares, 2001-2003. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**;12,7:65-68.

31. Kovats, R.S., Edwards, S.J., Hajt, S., Amstrong, B.G., Ebi, K.L., Menne. The Collaboratin Group, B. The effect of temperature on food poisoning: a time-series analysis of salmonellosis in the European countries. Epidemiology and infection **2004**;132(3):443-444.

32. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 2002-2003. Impacto de la vacuna conjugada en las tres temporadas posteriores a su introducción en España. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**;12:13-16.

33. Lemos C, Ramirez R, Ordobas M, Herrera D, Sanz J.C, Garcia L, Martinez-Navarro F. Brote de rubéola en la comunidad latinoamericana en Madrid, España. *Bol Epidemiol Semanal* **2004**;12 (16);173-176.

34. Lemos C, Ramirez R, Ordobas M, Herrera Guibert D, Sanz JC, Garcia L, Martinez-Navarro F. New features of rubella in Spain: the evidence of an outbreak. *Eurosurveillance* **2004**;9(4):19-20.

35. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, Suárez B. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* **2004**; 27: 165-173.

36. Lucas Wiessing, Fortune Ncube, and Dagmar Hedrich, Paul Griffiths, Vivian Hope, Noel Gill, Françoise Hamers, Luis de la Fuente, Irena Klavs, Pauli Leinikki, Hans Blystad, Andre Meheus, Giovanni Rezza, Gerry Stimson, David Goldberg, for the EMCDDA expert network on drug related infectious diseases. Surveillance of infectious diseases in IDUs across the EU: information from the EU expert network. *Eurosurveillance Weekly* **2004**: 8(4): 22/01/2004.

37. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Martin Rabey J, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, Kraus PH, van Hilten JJ. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2004**; 75: 388-395.

38. Martínez Navarro F, Donado Campos J. Estudio de brotes. En: Martínez Navarro F (ed.) *Vigilancia epidemiológica*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana. **2004**.

39. Martínez Navarro F, Simón-Soria F, Lopez-Abente G. Evaluación del impacto de la ola de calor en la mortalidad del verano de 2003. *Gac Sanit* **2004**;18 Suppl 1:250-8.

40. Martínez Navarro Fernando (editor). *Vigilancia Epidemiológica*. McGraw-Hill. Interamericana **2004**.

41. Martínez Navarro Ferran y Odorina Tello Anchuela. Vigilancia en Salud Pública: una perspectiva histórica. En: *Vigilancia Epidemiológica*, Ferran Martínez Navarro (Editor). McGraw-Hill Interamericana. **2004**;1-14.

42. Martinez Navarro Ferrán, Fernando Simón-Soria, Gonzalo López Abente. Valoración del impacto de la ola de calor del verano de 2003 sobre mortalidad. *Gac Sanit* **2004**;18(Supl1):250-8.

43. Martínez-Martín P, Benito-León J, Alonso F, Catalán MJ, Pondal M, Zamarbide I. Health-related quality of life evaluation by proxy in Parkinson's disease: Approach using PDQ-8 and EuroQoL-5D. Mov Disord **2004**; 19: 312-318.

44. Martínez-Martín P, Guerrero Díaz MT, Frades Payo B. Alteraciones neuropsicológicas en enfermedad de Parkinson: evaluación e impacto sobre el cuidador. *Rev Neurol* **2004**; 39: 639-645.

45. Martínez-Martín P, Salvador C, Menéndez-Guisasola L, González S, Tobías A, Almazán J, Chaudhuri KR. Parkinson's Disease Sleep Scale: Validation study of a Spanish version. Mov Disord 2004; 19: 1226-1232.

46. Martínez-Martín P. Lectura-elaboración de estudios de calidad de vida en neurología. Neurología **2004**; 19 (Supl 1): 55-63.

47. Méndez Martínez C, Páez Jiménez A, Cortés Blanco M, Salmoral Chamizo E, Mohedano Mohedano E, Plata C, Varo Baena A, Martínez Navarro F. Brote de brucelosis en Andalucía por consumo de queso de cabra fresco sin higienizar. *Bol Epidemiol semanal* **2004**;12,5:45-48.

48. Páez Jiménez A, Pimentel R, Martínez de Aragón MV, Hernández Pezzi G, Mateo Ontañon S, Martínez Navarro JF. Waterborne outbreak among Spanish tourists in a holiday resort in the Dominican Republic, August 2002. *Euro Surveill* **2004**;9:21-23.

49. Páez Jiménez A, Pimentel R, Martínez de Aragón MV, Hernández Pezzi G, Mateo Ontañon S, Martínez Navarro JF. Waterborne outbreak among Spanish tourist in a holiday resort in Dominican Republica, August 2002. *Eurosurveillance* **2004**;9(3):3-4.

50. Pálmer HG, Larriba MJ, García JM, Ordóñez-Morán P, Peña C, Peiró S, Puig I, Rodríguez R, de la Fuente R, Bernad A, Pollán M, Bonilla F, Gamallo C, García de Herreros A, Muñoz A. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nature Med* **2004**; 10: 917-919.

51. Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, García-Lopez JL, Piquer J, Safont MJ, Balaña C, Sánchez-Cespedes M, Garacía-Villanueva M, Arribas L, Esteller M. CpG Island Hypermethylation of the DNA Repair Enzyme Methyltransferase Predicts Response to Temozolomide in primary gliomas. *Clinical Cancer Research* **2004**;10:4933.4938.

52. Peña-Rey I, Pérez-Farinos N, Cortes-Garcia M, Amela-Heras C. [Cost-effectiveness of varicella vaccination in Spanish adolescents]. *Gac Sanit* **2004** Jul-Aug;18(4):287-94.

53. Peña-Rey Lorenzo I, Santa-Olalla Peralata P y Amela Heras C. Sarampión en España, desplazamiento a población adulta. *Atención Primaria* **2004**;33(4)2002-1.

54. Peña-Rey, I., Martínez de Aragón, MV., Cortés García M., Amela Heras, C. La varicela en España: incidencia y Hospitalazación. *Rev Pediatr Ate Primaria* **2004**;6:559-571.

55. Peña-Rey, Isabel; Pérez-Fariños and Sarría Santamaria, A. Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. *Public Health* **2004**;118:582-587.

56. Pérez-Gómez B, Escortell E. El método epidemiológico. En Perea R. *"Educación para la salud. Reto de nuestro tiempo*". Ed. Díaz de Santos. Madrid **2004**.

57. Pérez-Gómez B, Freire JM. Comentario sobre el artículo "Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom JAMA 2003;290:2129-2137". *Gestión Clínica y Sanitaria* **2004**;6(1):11.

58. Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, López-Abente G. Cutaneous melanoma: hints from occupational risks by anatomic site in Swedish men. *Occup Environ Med* **2004**; 61: 117-126.

59. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, Lewis V, Sutcliffe T, Guilivi A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel J-P, Alperovitch A, Zerr I, Poser S, Kretzschmar HA, Ladogana A, Rietvald I, Mitrova E, Martinez-Martin P, de Pedro-Cuesta J, Glatzel M, Aguzzi A, Cooper S, Mackenzie J, van Duijn VCM, Will RG. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* **2004**; 127: 2348-2359.

60. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Evarall I, Weber T, Bojar M, Martinez-Martin P, Kennedy PGE. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* **2004**; 11: 297-304.

61. Ramos H, Cubo E, Mateos MP, et al. Enfermedad de Huntington que simula síndrome de Tourette. Rev *Neurología* **2004**;39:927.

62. Regidor Enrique, de la Fuente Luis y de Mateo Salvador. La restricción al uso de datos personales en la práctica y en la investigación sanitarias: a propósito de una sentencia sobre el registro de infecciones por VIH. *Med Clin (Barc)* **2004** Nov 6;123(16):624-6.

63. Rodríguez-López R, Osorio A, Ribas G, Pollán M, Sánchez-Pulido L, de la Hoya M, Ruibal A, Zamora P, Arias JI, Salazar R, Vega A, Martínez JI, Esteban-Cardeñosa E, Alonso C, León R, Urioste Azcorra M, Miner C, Armengod ME, Carracedo A, González-Sarmiento R, Caldés T, Díez O, Benítez J. The variant E233G of the *RAD51D* gene could be a low penetrance allele in high risk breast cancer families without *BRCA1/2* mutations. *Int J Cancer* **2004**; 110: 845-849.

64. Rohlfs I, García M, Gavaldá L, Medrano MJ, Juvinyá D, Baltasar A, Saurina C, Faixedas MT, Muñoz D. Género y cardiopatía isquémica. *Gac Sanit* **2004**; 18 (supl 2):55-64.

65. Ruiz-Llorente S, Bravo J, Cebrián A, Cascón A, Pollán M, Tellería D, León R, Urioste M, Jose de Campos JM, Muñoz MJ, Lacambra C, Benítez J, Robledo M. Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. *Human Mutation* **2004**; 23: 160-169.

66. Sáez AI, Sáez AJ, Artiga MJ, Pérez-Rosado A, Camacho FI, Díez A, García JF, Fraga M, Bosch R, Rodríguez SM, Mollejo M, Romero C, Sánchez-Verde L, Pollán M, Piris MA. Building an outcome predictor model for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* **2004**; 164: 613-622.

67. Sáez AI, Sáez AJ, Artiga MJ, Pérez-Rosado A, Camacho FI, Díez A, García JF, Fraga M, Bosch R, Rodríguez SM, Mollejo M, Romero C, Sánchez-Verde L, Pollán M, Piris MA. Building an outcome predictor model for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Pathol* **2004**; 164: 613-622.

68. Sánchez-Serrano L.P, Abellan Garcia C., Amador R. & Rosinha A.J. Rabies in the Iberian Peninsular. En, *Historical Perspective of Rabies in Europe and the Mediterranean Basin*. Paris. eds A.A. King, A.R. Fooks, M. Aubert and A.I. Wandeler, OIE. **2004**, 186-99.

69. Sanz Juan Carlos, Lemos Cinthia, Herrera Dionisio y Ramírez-Fernández Rosa. "Brote de rubeola en población inmigrante de origen latinoamericano. *Enf Infecc Microbiol Clin* **2004**; 22(3):197.

70. Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P, Vaca-Baquero V. Validation and Cross cultural adjustment of PDQL-Questionnaire Spanish version (Ecuador) (PDQ-EV). *Parkinsonism Relat Disord* **2004**; 10: 433-437.

71. Simón F., de Mateo S., Pozo F., Martínez de Aragón M.V., Herrera D. Una reflexión sobre los riesgos de la gripe aviar. *Bol Epidemiol Semanal* **2004** Vol. 12 n.º 12 125-136.

72. Soriano V, Miro JM, Garcia-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Nunez M, del Romero J et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J.Viral Hepat* **2004**;11:2-17.

73. Tello Anchuela Odorina, Amela Heras Carmen. Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades prevenibles por vacunas. En "*Las vacunas 200 años después de Balmis*". Instituto de Salud Carlos III. Madrid **2004**.

74. Vasermanas D., Cubo E. Guia para familias. El síndrome de Tourette un trastorno frecuente poco conocido. In: Síndrome de Tourette y trastornos asociados. Editor: AMPASTTA, **2004**.

75. Wiessing L, Roy K, Sapinho D, Hay G, Goldberg D and Hartnoll R, for the EMCDDA Study group on the Drug related infectious diseases (L. et all). Surveillance of hepatitis C infection among injecting drug users in the European Union. In Hepatitis C and infecting drug use: impact, costs and policy options. EMCDDA monographs. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Lisbon **2004**.

Participación en Congresos, Reuniones Internacionales y Nacionales

- Red CIEN/Convenio F Pfizer-ISCIII: 4.ª reunión sobre reanálisis de estudios de demencias, ecv, parkinsonismos, factores de riesgo vascular y aspectos sociales. Madrid, 31-03-04.
- Red CIEN/Convenio F Pfizer-ISCIII: 5.ª reunión sobre reanálisis de estudios de demencias, ecv, parkinsonismos, factores de riesgo vascular y aspectos sociales.Madrid, 30-6-04.
- Red CIEN: Reunión Grupo de consenso sobre causas de Mortalidad Evitable. Barcelona, 26 de mayo 2004.
- Red Salud y Género: I Taller Mujer, Salud y Género: Construyendo el observatorio de salud de las Mujeres. Madrid, 5 y 6 de octubre 2004. Coordinación del grupo ISCIII (Madrid).
- Reunión científica de la red española de epidemiología cardiovascular (Proyecto ERICE) (FIS G03/065). 25 de noviembre de 2004. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.
- Red CIEN. Reunión Internacional del grupo EUROCJD, 22-23 de Octubre en la Escuela Nacional de Salud Pública, ISCIII Madrid.
- RCESP. Primeras jornadas comarcales de discapacidad en Cinco Villas. Ejea de los Caballeros 25-26 Junio 2004.
- Chair of the Closing Key Note Lecture: Cohort Studies in HIV/AIDS: From Etiology to Public Health. Speaker: Alvaro Muñoz. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal) 8-11 septiembre 2004.
- Pollán M. Moderadora de la mesa de comunicaciones orales "Epidemiología del Cáncer" en la XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre, 2004.
- Pollán M. Moderadora de mesa "Estudios de Epidemiología Genética". II Seminario de Epidemiología Genética. Barcelona 1 de diciembre de 2004.
- Odorina Tello Anchuela. *Conferencia Inaugural*. Vigilancia de la Salud Pública en el ámbito Hospitalario. VI Jornadas Nacionales sobre avances en Medicina Preventiva. 3 y 4 de Junio de 2004. Balneario de Archena. 2004.
- Odorina Tello Anchuela. *Moderadora*. Grupo de Trabajo. Valorar la capacidad de la organización de la vigilancia epidemiológica para asumir esta transformación. Taller de la Red de Vigilancia Epidemiológica a la Red de Vigilancia en Salud Pública. 21-22 de septiembre de 2004. Escuela de Verano de Salud Pública de Mahón.

Comunicaciones

- M.ª José Medrano, Raquel Boix, Javier Almazán, Elena Cerrato, Margarita Ramírez. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática. XXII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiologia. 27-29 de octubre de 2004. Cáceres. Gac San 2004; 18 (supl. 3): 57.

- E. Cerrato Crespán, MJ. Medrano, CM. Meseguer, R. Boix, J. Almazán. Prevalencia nacional de factores de riesgo cardiovascular: Revisión de 50 estudios transversales poblacionales. XXII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiologia. 27-29 de octubre de 2004. Cáceres. Gac San 2004; 18 (supl. 3): 56.
- J.L. del Barrio Fernández, J. de Pedro Cuesta, R. Boix Martínez. Prevalencia de demencia, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de Parkinson en poblaciones españolas. Revisión sistemática de publicaciones. XXII Reunión científica de la Sociedad Española de Epidemiologia. 27-29 de octubre de 2004. Cáceres. Gac San 2004; 18 (supl. 3): 81.
- Raquel Boix. La prevalencia del ictus en España: Integración de datos de estudios epidemiológicos. Reunión científica de la Red española de epidemiología cardiovascular (Proyecto ERICE) (FIS G03/065). 25 de noviembre de 2004. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.
- Medrano MJ. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en España: meta-análisis de estudios transversales. Reunión científica de la Red española de epidemiología cardiovascular (Proyecto ERICE) (FIS G03/065). 25 de noviembre de 2004. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.
- Medrano MJ. Homocisteina y riesgo cardiovascular. 1.ª Reunión española sobre Homocisteina. Segovia, 7 mayo de 2004.
- Martinez-Martin P, Catalan MJ, Ortega-Moreno A, Benito-Leon J, Zamarbide I, Cubo E, Campos V, Linazasoro G, van Blercom N, Pondal M, Alonso F, Frades-Payo B. Metric properties of a fatigue impact scale for daily use (D-FIS) in Parkinson's disease. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Roma, Italia, Junio 2004.
- Martínez-Martín P; Benito-León J; Burguera JA; Castro A; Linazasoro G; Martínez-Castrillo JC; Valldeoriola F; Vázquez A; Vivancos F; del Val J; van Blercom N; Frades B. The SCOPA-Motor Scale for Assessment of Parkinson's Disease: Consistency and Validity. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Roma, Italia, Junio 2004.
- Cubo E, Alvarez E, Morant C, Pedro Cuesta J, Martinez Martín P, Genova R. The burden of Parkinson's disease in Spain. VIII International Congress of PD and other Movement Disorders, Rome 2004. Mov Disorders 2004, 19:suppl 19:S171.
- Martinez-Martin P, Catalan MJ, Ortega-Moreno A, Benito-Leon J, Zamarbide I, Cubo E, Campos V, Linazasoro G, van Blercom N, Pondal M, Alonso F, Frades-Payo B. Propiedades métricas de una escala de impacto de la fatiga para aplicación diaria (D-FIS) en la Enfermedad de Parkinson. II Reunión Anual de la Asociación Madrileña de Neurología, Chinchón, Oct 2004.
- Martínez-Martín P; Benito-León J; Burguera JA; Castro A; Linazasoro G; Martínez-Castrillo JC; Valldeoriola F; Vázquez A; Vivancos F; del Val J; van Blercom N; Frades B. Estudio transversal de validez de la SCOPA- Motor Scale para Enfermedad de Parkinson. II Reunión Anual de la Asociación Madrileña de Neurología, Chinchón, Oct 2004.
- Martínez-Martín P, Catalán MJ, Ortega-Moreno A, Benito-León J, Zamarbide I, Cubo E, Campos V, Linazasoro G, van Blercom N, Pondal M, Alonso F, Frades-Payo B, Bleda MJ. Calidad de vida relacionada con la salud y fatiga en la Enfermedad de Parkinson. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- Martínez-Martín P, Serrano-Dueñas M, Vaca Baquero V. Adaptación transcultural y validación de la versión ecuatoriana del PDQ-39. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- Cubo E, Alvarez E, Morant C, de Pedro Cuesta J, Martínez-Martín P, Genova R. Estudio de los factores que contribuyen a la carga de enfermedad de Parkinson en España. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004.
- Martínez-Martín P, Martínez-Castrillo JC, Marco Llorente J, Pondal M, Guijarro C, Posada I, Fernández Carril JM, Sánchez Alonso P, Mendoza A, Rodríguez Sanz MF, López E, Catalán MJ, Vázquez A. Cuestionario de evaluación sobre el Síndrome de las piernas inquietas (IRLS): estudio piloto de una versión en castellano. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004.

- del Ser T, Aguilar M, Alberca R, Blesa R, Frank A, Marcos A, Martí Vilalte JL, Martínez-Martín P, Matías-Guiu J, Pantoni L, Peña Casanova J, Soler L, de la Torre, Villanueva J, Vivancos J, Inzitari D. Eficacia y seguridad del nimodipino en la demencia vascular subcortical: ensayo randomizado controlado con placebo. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004.
- Avellanal, J. Almazán, P Martínez y J de Pedro Cuesta. Diez años de vigilancia epidemiológica de las encefalopatías espongiformes transmisibles en españa, 1993-2002 F. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- M. Ramírez Santa-Pau, C. Suárez-Balseiro, I. Iribarren-Maestro, E. Sanz-Casado y J. de Pedro-Cuesta. Estudio bibliométrico sobre la actividad científica en las enfermedades producidas por priones, 1970-2002. producción, tendencias y líneas de investigación. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- M.J. Bleda, A. Rábano, J. de Pedro-Cuesta, K. Mølbak, Ä. Siden. Clasificación de procedimientos quirúrgicos para estudio del riesgo de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- L. Arriola Larrarte, J.M. Arteagoitia, J. De Pedro, F. Martínez Navarro y C. Varela Santos. Evaluación del sistema de vigilancia de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en la Comunidad Autónoma Vasca 1993-2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- C. Morant, E. Cubo, E. Álvarez, J. de Pedro, P. Martínez, R.Génova y J.M. Freire. Estudio de carga de enfermedad de Parkinson en España en 2000: métodos y resultados. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre, 2004.
- E. Cubo, K. Shannon, D. Tracy, J. A. Jaglin, B. Bernard, J. Wuu, S. E. Leurgans. The effect of donepezil on cognitive dysfunction in Huntington's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. VIII congress of the European Federation of Neurological Societies. European Journal of Neurology 2004; 11, pp. 2:S247.
- Anciones B, Cubo E, del Templo MT, et al. Estimación de la demanda neurológica en la consulta ambulatoria de la medicina privada española. LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología 2004;19: 647.
- Alonso-Navarro H, Cubo E, Mateos Beato MP, et al. Tourettismo secundario a enfermedad de Huntington. LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología 2004;19:564.
- Lemos Cinthia. Estudio descriptivo de una agregación de casos de brucelosis en población inmigrante residente en Madrid. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Jonsson Jerker. Brote de brucelosis en Ibahernando, Cáceres, 2003-2004. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Jonsson Jerker. Evaluación del Sistema de Vigilancia de la Legionelosis en las Islas Baleares, 2001-2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Sánchez Barco Cándida. Evaluación del Sistema de Vigilancia de la infección gonocócica en la Comunidad de Madrid. 2001-2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Soler Crespo Pilar. Brote por Neisseria meningitidis B:4:P1.19,15 ET-5 en un Área de Huelva. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Varela Martínez Carmen. Brote gastroenteritis aguda por astrovirus en una residencia de ancianos. Enero 2004. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiologia, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Arriola Lasarte Larraitz. Evaluación del Sistema de Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas en la Comunidad Autónoma Vasca 1993-2003. XXII

Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiologia, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.

- Arriola Lasarte Larraitz. Brote de Gastroenteritis por Norovirus en una residencia de ancianos. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiologia, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Ballester Orcal Elena. Evaluación de un Sistema de Vigilancia de la enfermedad meningocócica en el Área 7 de la Comunidad de Madrid. Años 2000-2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Varela Martínez M.ª Carmen. Brote por Campylobacter jejuni en un colegio de Madrid, 2003. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Arroyo Velasco Susana. Evaluación de Informes de Investigación de Brotes de la Comunidad de Madrid en 2002. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Sánchez Barco Cándida. Conocimientos y usos de los anticonceptivos en población inmigrante latinoamericana en Madrid. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, del 27 al 29 de octubre de 2004, Cáceres.
- Lemos Cinthia. An outbreak of rubella Latino American Immigrants, Madrid, Spain, December 2002 to March 2003. 3.ª Conference Scientific del Training Programs in Epidemiology and Public Health Intervention Network (TEPHINET), del 8 a 12 de November de 2004, Beijing (China).
- Lemos Cinthia. The Mozambique injection safety survey, March 2004. 3.ª Conference Scientific del Training Programs in Epidemiology and Public Health Intervention Network (TEPHINET), del 8 a 12 de November de 2004, Beijing (China).
- Ballester Orcal Elena. Evaluation of Surveillance for meningococcal disease in health district 7 of the Autonomous Community Of Madrid, Spain, 2000-2003. 3.ª Conference Scientific del Training Programs in Epidemiology and Public Health Intervention Network (TEPHINET), del 8 a 12 de Novembers de 2004, Beijing (China).
- Lemos Cinthia. Typhoid - Paratyphoid fever surveillance System Evaluation in Galicia, SPAIN, 1999. 3.ª Conferencia Científica del Training Programs in Epidemiology and Public Health Intervention Network (TEPHINET), del 8 a 12 de noviembre de 2004, Beijing (China).
- Sánchez Barco Cándida. Evaluation of the surveillance system of gonococcal infection in the Autonomous Community of Madrid (Spain), 2001-2003. 3.ª Conference Scientific del Training Programs in Epidemiology and Public Health Intervention Network (TEPHINET), del 8 a 12 de noviembre de 2004, Beijing (China).
- Ballester Orcal Elena. Brote de shigellosis en un colegio del Área 7 de la Comunidad de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Soler Crespo Pilar. Brote de meningitis en Nerva, Huelva. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- De los Ríos Rosa. Brote de tos ferina en niños vacunados de un colegio de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Jiménez Maldonado Mariana. Brote por norovirus en una residencia de ancianos de las Rozas. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Méndez Navas Isabel. Brote de brucelosis en Ibahernando, Extremadura. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Sánchez Barco Cándida. Evaluación de la Vigilancia de la infección gonocócica en Madrid.
- Varela Martínez Carmen. Diagnóstico de Campylobacter en laboratorios públicos y privados en España. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Ballester Orcal Elena. Evaluación del sistema de vigilancia de la enfermedad meningocócica en el Área 7 de la Comunidad de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.

- M.ª del Carmen Álvarez Evaluación de la vigilancia epidemiológica de la Hepatitis A en el Área 7 de la Comunidad de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Matambo Alberto. Evaluación del estudio de contactos de TB en el área 7 de la Comunidad de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Sánchez Barco Cándida. Brote de Salmonelosis en ocho banquetes en un establecimiento de Ceuta. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Méndez Navas Isabel. Brote de brucelosis ocupacional en industria láctea.
- Cante António Patricio. Situación de la Tuberculosis en inmigrantes en Valencia. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Jiménez Maldonado Mariana. Mortalidad por enfermedades no transmisibles en el área 6 de la Comunidad de Madrid. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- De la Vega Olías Javier. Modelo matemático para la difusión de un brote de meningitis. X Conferencia Anual del PEAC. 14 y 15 de diciembre de 2004, Madrid.
- Efectividad de la vacuna antimeningocócica C conjugada en España durante los tres años posteriores a su introducción. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 de octubre de 2004.
- La tuberculosis en España y su situación respecto a Europa. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 de octubre de 2004.
- Enfermedad del legionario asociada a viajar por España. Comparación entre viajeros españoles y extranjeros. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 de octubre de 2004.
- Vigilancia y diagnóstico de las infecciones humanas por Campylobacter en España y la Unión Europea. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 de octubre de 2004.
- La vigilancia epidemiológica de la tuberculosis en España. VIII Taller Internacional sobre tuberculosis, UITB-2004. Barcelona, 29-30 de noviembre de 2004.
- Multidrug-resistant tuberculosis in the enlarged European Union: a threat from the former Soviet Union? 9th EPIET Scientific Seminar, Menorca, 14-16 de Octubre de 2004.
- *Comparación de técnicas citológicas y microbiológicas para diagnosticar infecciones genitales en una población de prostitutas.* VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Abril 2004.
- *Citologías vaginales de una población de mujeres prostitutas de Madrid.* VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Abril 2004.
- Legionnaires' disease cases associated with travel to Spain: comparison between foreign and national travellers. Comunicación 19th meeting of the European Working Group of *Legionella* Infections. Chamonix, Francia del 15 al 18 de mayo de 2004.
- Fernando Simón. Presentación en el Foro Madrileño de Salud Pública. La crisis del Calor como Problema de Salud Pública. Foro de Salud. Madrid. 27 de Abril.
- Fernando Simón. Participación en Seminario Sobre Gripe Aviar de alta patogenicidad: Reacción ante una posible pandemia. CNE. 15 de Abril.
- Fernando Simón y Dionisio Herrera. Presentación en Unidad de alertas ISCIII. Sistemas de alerta sanitaria y vigilancia en salud pública. 2 junio.
- Fernando Simón. Coordinación de Visita del Ministerio de Sanidad de Rumania. Instituto de Salud Carlos III. 5 a 8 de Julio.
- Fernando Simón. Presentación Sobre Bioterrorismo y Vigilancia Epidemiológica. Universidad de Santiago de Compostela. 13 de Julio.
- Fernando Simón Presentación del Sistema de Alertas de la Red Nacional de Vigilancia al Ministro de Sanidad de Bulgaria. 19 de Julio.

- Fernando Simón y Dionisio Herrera. Participación en 9.º Seminario de EPIET en Mahón 15 al 17 de Octubre de 2004.
- Fernando Simón. Presentación en la Ponencia de Vigilancia del Análisis sobre mortalidad de Junio a Septiembre de 2004. 16 de Noviembre.
- Fernando Simón y Dionisio Herrera. Participación en Mesa temática: Sistemas de vigilancia para alertas sanitarias. XX Congreso de la SEE, Cáceres 28 de Octubre.
- Dionisio Herrera. Presentación del Sistema de Salud Pública a representación de funcionarios de salud del África Francófona. Octubre Escuela Nacional de Sanidad.
- Fernando Simón. Presentación del Sistema de Alertas de la Red Nacional de Vigilancia al Vice-ministro de Sanidad de China y una delegación del Ministerio de Sanidad de China. 4 de Noviembre.
- Fernando Simón. Presentación sobre impacto de la inmigración en la salud pública. Foro Mediterráneo de Inmigración y Salud. Estepona. 26 de Noviembre.
- Fernando Simón. Presentación sobre Gripe Aviar: ¿existe un riesgo de pandemia? Comunidad de Madrid. 2 de Diciembre.
- Dionisio Herrera. Participación en Mesa redonda de Congreso de Enfermedades Infecciosas de Andalucía. 17 de Diciembre de 2004.
- Pollán M, Aragonés N, Astray J, Martínez M, Gil E, Pérez-Meixeira A, de Paz C, Santos A, Iriso A. Surveillance of exposure to environmental pollutants using biomarkers in two health areas of Madrid. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal), 8-11 de septiembre de 2004. Abstract publicado en: Journal of Epidemiology & Community Heath 2004; 58 (Suppl1): A46.
- Gavrila D, Pollán M, Gustavsson P, Pérez B, Floderus B, Estirado A, Lope V, Aragonés N. Occupation, electromagnetic field exposure and risk of leukaemia. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal), 8-11 de septiembre de 2004. Abstract publicado en: Journal of Epidemiology & Community Heath 2004; 58 (Suppl1): A82.
- Lope V, Pérez-Gómez B, Pollán M, Aragonés N, Suárez B, Rofer S, Gustavsson P, Plato N, López-Abente G. Occupation and thyroid cancer risk in Sweden. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal), 8-11 de septiembre de 2004. Abstract publicado en: Journal of Epidemiology & Community Heath 2004; 58 (Suppl1): A94.
- Estirado A, Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Floderus B, Cárdaba M, Suárez B, Aragonés N. Risk of squamous cell skin cancer and chemicals exposure in working Swedish women. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal), 8-11 de septiembre de 2004. Abstract publicado en: Journal of Epidemiology & Community Heath 2004; 58 (Suppl1): A79.
- Pérez-Gómez B, Pollán M, Gustavsson P, Plato N, Aragonés N, Estirado A, Cárdaba M, Suárez B, López-Abente G. Occupational exposure to chemicals and risk of cutaneous melanoma in Swedish men. European Congress of Epidemiology. Oporto (Portugal), 8-11 de septiembre de 2004. Abstract publicado en: Journal of Epidemiology & Community Heath 2004; 58 (Suppl1): A110.
- Gustavsson P, Pollán M. Cancer incidence among Swedish physicians. 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health. Melbourne (Australia), 13-16 octubre, 2004. Abstract publicado en: Occupation & Environmental Medicine 2004; 61 (e57): 7.
- García-Sagredo JM, Villalón C, López-Abente G, Arranz L, Ferro MT, Terrando P, Pollán M, Aragonés N, Ferrer N, Sastre JM. Cytogenetic evaluation of hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. Assessment of two cytogenetic procedures: accumulated dosimetry versus radiosensitivity. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association. Madrid, 25-28 mayo, 2004.
- Lope V, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Suárez B, Carrasco JM, Rodríguez S, Ramis R, Gustavsson P, Plato N, López-Abente G. Exposición ocupacional a químicos y riesgo de cáncer de tiroides en Suecia. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004. Abstract publicado en: Gaceta Sanitaria 2004; 18 (Suppl 3): 17.

- Suárez B, López-Abente G, Martínez C, Navarro C, Tormo MJ Pérez-Gómez B, Lope V, Aragonés N, Pollán M por el Grupo Helios. Ocupación y cáncer de piel. Proyecto Helios. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004. Abstract publicado en: Gaceta Sanitaria 2004; 18 (Suppl 3): 18.
- Rodríguez-Fernández S, López-Abente G, Pollán M, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Suárez B, Lope V, Carrasco JM, Ramis R. Servidor interactivo de información epidemiológica. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004. Abstract publicado en: Gaceta Sanitaria 2004; 18 (Suppl 3): 73.
- Carrasco JM, Lope V, Pollán M, Suárez B, Pérez-Gómez B, Aragonés N, López-Abente G, Guzmán A, Villoria LJ, Artalejo F, Marqués F, Rodríguez S, Ramis R. Información y salud en las labores de limpieza del vertido del Prestige en Asturias y Cantabria. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004. Abstract publicado en: Gaceta Sanitaria 2004; 18 (Suppl 3): 84.
- De Paz C, Pollán M, Aragonés N, Gil E, Pérez AM, Cisneros M, Astray J, de Santos A, Martínez M, Iriso A, Sanz JC, García-Sagredo del grupo Biomarcadores-Madrid. Vigilancia de la exposición a contaminantes ambientales mediante biomarcadores en dos áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004. Abstract publicado en: Gaceta Sanitaria 2004; 18 (Suppl 3): 85.
- Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C, Pollán M, Cascón A, Letón R, Mercadillo F, González E, Yankilevich P, Urioste M, Benítez J, Dopazo J, Robledo M. Identificación de factores genéticos de riesgo asociados al desarrollo de carcinoma medular de tiroides esporádico. II Seminario de Epidemiología Genética. Barcelona, 1 de diciembre de 2004.
- Rodríguez-López R, Pollán M, Ruibal A, Arias JI, Zamora P, Barroso E, Barroso A, Osorio A, Ribas G, Benítez J. El análisis de polimorfismos genéticos identifica características fenotípicas en los tumores de mama. II Seminario de Epidemiología Genética. Barcelona, 1 de diciembre de 2004.
- Llácer A, Mazarrasa L, Castillo S y Martínez Blanco M.ªL.ª. "Salud, género e inmigración". XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres. 27-29 de octubre de 2004.
- Gispert R, Barés MA, Puigdefàbregas A, Grupo consenso (Alberquilla A, Albert X, Alfonso JL, Caminal J, Fernández-Cuenca R, García F, Gérvas J, Librero J, Martos C, Medrano MJ, Ruiz M). La Mortalidad Evitable (Mipse) revisitada: Revisión del estado de situación y consenso de la lista de causas. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología, Cáceres 27-29 de octubre de 2004.
- Mazarrasa L, LLácer A, Castillo S,. Martínez M.ª L, Morales C.: "Análisis de la interrupción voluntaria del embarazo y la anticoncepción en mujeres inmigrantes". Congreso de la SEC. Sociedad Española de Contracepción. Bilbao 19-22 octubre de 2004.
- Pazos A, Martínez M, Castillo S, Alameda A, Mazarrasa L, Llácer A, Colomo C, Lago M. "Prevención del VIH-Sida en la población inmigrante: una estrategia de promoción de la salud basada en la educación entre iguales". IV Congreso sobre la Inmigración en España. Gerona, 10-13 de noviembre de 2004.
- Donado Campos J. Donado Campos J y cols. Aplicación de una modificación de la ley gravitacional de Newton al estudio de la difusión espacial de un brote de meningitis meningocócica. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 octubre 2004.
- Juan Donado. Reunión Sistema de Información de Nuevas Infecciones (Plan Nacional sobre el SIDA). Diciembre.

Ponencias

- Vigilancia de la gripe en España. I Jornada de la Red de Médicos Centinela de Castilla-La Mancha. Alcázar de San Juan. 19 de noviembre de 2004.
- La vigilancia de la gripe por sistemas centinela. Reunión de la Red de Médicos Centinelas de Castilla-La Mancha. Guadalajara. Enero, 2004.
- Utilidad de la valoración de la calidad de vida en enfermedades neurológicas. Curso "Calidad de Vida y Esclerosis Múltiple". Programa Serono de Formación Continuada en Esclerosis Múltiple. Málaga, Enero, 2004. P. Martínez-Martín.
- Valoración de la calidad de vida en los afectados de Parkinson y sus cuidadores. V Curso de Formación en el Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Centro Médico Teknon, Barcelona, Feb 2004. P. Martínez-Martín.
- Health-related quality of life in Parkinson's disease. King's/South East Parkinson's Disease Group**.** Weston Education Centre, King's College. Londres, Marzo, 2004. P. Martínez-Martín.
- Calidad de Vida. Calidad de Vida relacionada con Salud en los Ancianos. Jornadas sobre Discapacidad en Las Cinco Villas. Ejea de los Caballeros, Zaragoza. Junio 2004. P. Martínez-Martín.
- Escala de sueño de la enfermedad de Parkinson. Estudio de validación de la versión española. Reunión del Grupo Centro de Trastornos del Movimiento. Madrid, Junio 2004. P. Martínez-Martín.
- Repercusiones sobre la calidad de vida del deterioro cognitivo en la Enfermedad de Parkinson. II Reunión de Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. Ribadesella (Asturias), Septiembre, 2004. P. Martínez-Martín.
- Tratamientos actuales para la enfermedad de Alzheimer y perspectivas de futuro. Symposium "Nuevos abordajes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer". Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, Septiembre, 2004. P. Martínez-Martín.
- Enfermedades por priones en patología humana. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 R. Sánchez Valle, A. Saiz, J. de Pedro.
- Estimación de riesgo vECJ para la población española (importaciones, BSE, donantes). Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J. de Pedro.
- Desarrollo de la vigilancia epidemiológica de EERTH. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J. de Pedro, O. Tello, F. Martínez Navarro.
- Características de la notificación al Registro Español de EETH. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J. Almazán, F. Avellanal, T. Arteagoitia.
- Diagnóstico de las EETHs en España. I. Clínica, EEG, RM. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J. Escudero, P. Martínez, J.M. Polo
- Diagnóstico de las EETHs en España. II. Proteína 14-3-3, Genética y AP. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004. M. Calero, N. Cuadrado, A. Rábano.
- ¿vECJ en España? Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J. de Pedro, M.J. Sierra, I. Cuadrado.
- ECJ esporádica en España. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J.M. Polo, P. Sánchez Juan, Martínez, A. Tobias.
- ECJ iatrogénica o accidental en España. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 J.F. Martínez Lage, P. Brown, P. Martínez.
- Ocupación y otros factores de riesgo de ECJ. Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 O. Tello, A. Tobías.
- Tratamiento de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Grupo de Neuroepidemiología, Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 P.Martinez-Martin.

- Evaluación funcional de la incapacidad por trastornos de la marcha. Grupo de Trastornos del Movimiento, Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre, 2004 P.Martinez-Martin.
- Tribunal de la Tesis Doctoral titulada "Niveles de homocisteína en población española y prevalencia de homocisteinemia" presentada en la Universidad de Alcalá de Henares el día 14 de junio de 2004. MJ Medrano.
- Discapacidad según la CIF y estimaciones de prevalencias en Cinco Villas. Calidad de Vida. Calidad de Vida relacionada con Salud en los Ancianos. Jornadas sobre Discapacidad en Las Cinco Villas. Ejea de los Caballeros, Zaragoza. Junio 2004. J. Almazán, J. JL del Barrio, J. de Pedro.
- Co-organizador y Co-chairman: Nuevos abordajes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, Septiembre 2004. P. Martinez Martín.
- Curso "Methodological bases for construction of clinical trials in Alzheimer, Lewy body and vascular dementia. Shared aspects and differential diagnosis". University of Milan-IS Carlos III, Madrid, Sept-Octubre, 2004. P-. Martinez Martin Coordinador Cientifico y ponente, J. de Pedro Ponente.
- Estudios Multicentricos y gerontopsiquiatria. Estudio longitudinal español de envejecimiento y demencias. Ponencia en Congreso de gerontopsiquiatria. 6-9 de Octubre, 2004. Zaragoza. J. de Pedro.
- Creutzfeldt-Jakob Disease and Surgery. "International Scientific Meeting and CJD working group meeting" de la Agencia Nacional de Salud Pública de Canada. Diciembre 9-10, 2004. Ottawa. J. de Pedro.
- Alvarez Epidemiología descriptiva de la Enfermedad de Parkinson en contexto interventivo. Simposium sobre Cirugía y E. de Parkinson. 27 Febrero, Salamanca. J. de Pedro.
- Cubo E, E, Morant C, et al. Estudio de carga de enfermedad de Parkinson. LVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología 2004; 19:516.
- Cubo E, Rojo A, Gonzales M, et al. Estudio de la relación entre estado motor y alucinaciones en la enfermedad de Parkinson. LVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología 2004; 19:460.
- El síndrome de Tourette. Curso de formación a médicos de atención primaria. Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid, 2004.
- Manifestaciones clínicas y tratamiento de los tics. II Congreso Nacional del síndrome de Tourette y trastornos asociados. Imserso, Madrid, 2004.
- Trastornos de la marcha en las miopatia y déficit sensoriales. LVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Neurología.
- Trastornos de la marcha en la enfermedad de Parkinson. Asociación de Parkinson, Madrid, noviembre, 2004.
- Pollán M. Impacto del programa gallego de detección precoz del cáncer de mama en la mortalidad. Mesa temática: Estudios de evaluación de programas: estudios y proyectos en marcha. Jornadas de ámbito ibérico de los Programas de detección precoz del cáncer de mama. Lisboa, 16-17 septiembre, 2004.
- Pollán M. Ejemplo de estudio de polimorfismos en cáncer de mama. Mesa redonda: "Epidemiología genética en España: Ejemplos de estudios en curso. II Seminario de Epidemiología Genética. Barcelona, 1 de diciembre de 2004.
- Pollán M. Epidemiología Molecular del Cáncer. III Encuentro Hispano-Luso sobre Epidemiología Molecular del Cáncer. Salamanca, 19-20 de febrero de 2004.
- Pollán M. Exposición de la población a las antenas de radiofrecuencia: Resultados de los estudios epidemiológicos. International Seminar on Electromagnetic Fields, mobile telephones and health. Madrid, 19 abril 2004.
- Pollán M. Epidemiología Molecular del Cáncer. Conferencia de inauguración del XVII Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid, 7 mayo 2004.

- Pollán M. Exposición de la población a las antenas de radiofrecuencia: Resultados de los estudios epidemiológicos. Seminario: Radiaciones electromagnéticas y salud. León, 31 mayo 2004.
- Pollán M. Genes de susceptibilidad y cáncer de mama: Ejemplo de un estudio de asociación. V Seminario sobre epidemiología clínica y molecular del cáncer. Organizado por ASEICA en colaboración con el IMIM. Barcelona 9-11 de junio de 2004.
- Pollán M. Evaluación del impacto del programa de cribado de cáncer de mama sobre la mortalidad por esta causa en Galicia. Dirección General de Salud Pública de Galicia. Santiago de Compostela, 30 de junio de 2004.
- Alberto Muñoz, Félix Bonilla, Marina Pollán. Mesa redonda: Investigación Oncológica: básica, clínica, expectativas de futuro. Por qué es importante investigar. Seminario: ¿Qué es el cáncer? Cursos de julio en Aranjuez. Aranjuez, 5 de julio 2004.
- Pollán M. Tendencia y variabilidad del cáncer en España. En las jornadas: Innovaciones en Cáncer. Plasencia, 5-9 julio 2004.
- Fernández-Cuenca R**.** Aplicación e incidencia de la legislación en la información sanitaria: Sistemas de Información de Salud Pública. I Foro sobre Protección de Datos de Salud, Sociedad Española de Informática de la Salud. Madrid, Febrero 2004.
- Martínez M.ªL, Mazarrasa L, LLácer A, Castillo S: "Realidad social de las mujeres inmigrantes en España". Congreso de la SEC. Sociedad Española de Contracepción. Bilbao 19-22 octubre de 2004.
- Odorina Tello Anchuela. Protección de datos personales aplicados a la salud. Mesa Coloquio 3. Aplicación de la Ley Orgánica de Protección de Datos al sector de la Tecnología Sanitaria. XXIV Symposium AEFI, Innovación farmacéutica en la nueva Europa. 18-19 de noviembre de 2004. Córdoba.
- Odorina Tello Anchuela. Evaluación de la TB de los programas de control en España. Taller de la Red de Investigación en Epidemiología y Salud Pública sobre programas de prevención y control de la Tuberculosis en España. 15 de diciembre de 2004. Barcelona.
- Odorina Tello Anchuela. Brotes e intoxicaciones alimentarías de incidencia en salud pública. Mesa Redonda: Salud: Riesgos y sistemas de control de la cadena alimentaría. VII CONAMA. 22 de noviembre de 2004. Madrid.
- Odorina Tello Anchuela. Redes de alertas nacionales. Jornada científica de la Sociedad Española de Epidemiología: Desarrollos en Vigilancia en Salud Pública, 4 de marzo de 2004. Sevilla.

Formación

Participación como profesores en los diferentes cursos:

- Curso de Investigación de brotes. PEAC. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. Febrero 2004.
- Curso Selectivo de Ingreso del Cuerpo de Médicos Titulares. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. Mayo 2004.
- Curso de Fundamentos de Epidemiología. PEAC. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. Septiembre 2004.
- Curso de Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas. Junta de Castilla y León. Medina del Campo. 15-17 de noviembre 2004.
- Master de Salud Pública. Módulo de Epidemiología. Escuela Nacional de Sanidad. Diciembre 2004.

- VI Curso de Marcadores Microbiológicos. Escuela Nacional de Sanidad y Centro Nacional de Microbiología. Majadahonda, 7-11 junio de 2004.
- II Curso de Prevención de la Legionelosis. Centro Nacional de Microbiología y Escuela Nacional de Sanidad. Madrid 21 a 25 de junio de 2004.
- Curso de Prevención y control de Legionelosis en instalaciones de riesgo. Distrito Sanitario de Córdoba 8-11 noviembre de 2004.
- Curso de prevención de la legionelosis Escuela de Ciencias de la Salud de la Junta de Extremadura. Primera edición en Mérida 18 octubre y Plasencia 29 de noviembre de 2004.
- Curso de Aspectos específicos sobre el estudio de brotes. Dirección General de Salud Pública y Consumo de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Valladolid, 21 de septiembre de 2004.
- Curso para inspectores del Ayuntamiento de Granada. Escuela Nacional de Sanidad. 11 marzo 2004. Madrid.
- Curso de formación continuada para ayudantes de inspección de Sanidad Exterior. Escuela Nacional de Sanidad. 20 abril 2004. Madrid.
- Curso de Epidemiología en toxiinfecciones e intoxicaciones alimentarías. Ayuntamiento de Madrid. 17 noviembre y 15 diciembre 2004. Madrid.
- Curso de profundización en el estudio de brotes epidémicos. Consejería de Sanidad de Madrid. 18 noviembre 2004. Madrid.
- Curso de Vigilancia epidemiológica de las zoonosis. Facultad de Veterinaria de Salud Pública de la Universidad Complutense. 20 diciembre 2004. Madrid.
- Curso de Introducción al análisis de Series Temporales. PEAC, 19 a 23 de Enero.
- Diplomado de Pediatría Tropical. Escuela Nacional de Sanidad (ENS) 19 a 23 de Enero.
- Curso de Brotes. PEAC, 26 y 30 de Enero.
- Curso de Vigilancia Sindrómica. Asociación de Alumnos de EPIET 6 y 7 de Febrero. Lyon. Francia.
- Curso de Introducción de Epidemiología de Intervención, 22 de Febrero a 6 de Marzo. Rumania.
- Curso de estudio de Brotes en Granada. Consejería de Sanidad, 14 al 18 de Junio.
- Curso de Brotes en Valladolid. Consejería de Sanidad de Castilla León. 21 de Septiembre.
- Participación en 10.º Curso Introductorio de EPIET en Maó, 20 de Septiembre a 13 de Octubre.
- Participación en Curso Introductorio del PEAC, 6 de Septiembre al 26 de Septiembre.
- Curso de Profundización en el Estudio de Brotes en Sevilla. Consejería de Sanidad, 18 al 22 de Octubre.
- Curso Básico de Epidemiología. Diplomado de Salud Internacional de la ENS, 27 de Octubre a 8 de Noviembre.
- Curso de Investigación Epidemiológica en intoxicaciones alimentarías Ayuntamiento de Madrid, 15 al 17 de Noviembre.
- Curso de Introducción al análisis de series Temporales. PEAC, 30 de Noviembre a 1 de Diciembre.
- Curso de Estudio de Brotes en el PEAC, 29 al 3 de Diciembre de 2004.
- Segundo Curso de Investigación Epidemiológica en intoxicaciones alimentarías. Ayuntamiento de Madrid, 13 al 15 de Diciembre.
- Módulo de método epidemiológico. Master en Salud Pública de la ENS.
- Módulo de elaboración de proyectos de investigación. Master en Salud Pública de la ENS.
- Modulo de trabajo de campo. Master en Salud Pública de la ENS.
- Modulo de Metodología de Investigación y Diseño de Proyectos. Master en Administración Sanitaria de la ENS.

- Curso de Fundamentos del PEAC.
- Módulo de epidemiología. Formación de Médicos Residentes en la Especialidad de Medicina del Trabajo. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo.
- Director y profesor del IV y V Curso de Experto Universitario en Epidemiología y Nuevas Tecnologías Aplicadas". Cursos 2003-2004 y 2004-2005.
- "Aplicaciones de la dinámica de sistemas al análisis epidemiológico". Mayo.
- "Técnicas de muestreo". PEAC. Junio 2004.
- Docencia en el Master en Salud Pública de 2003-2004 y 2004-2005.
- Aspectos generales del estudio de brotes. PEAC. Enero.
- Aspectos específicos del estudio de brotes. PEAC. Enero.
- Diplomado de Sanidad. Santiago de Compostela. Febrero.
- Máster de Salud Internacional. Marzo.
- Diploma Superior Internacional de Pediatría Tropical organizado por el Centro Nacional de Medicina Tropical del Instituto de Salud Carlos III. Marzo 2004.
- Master en Administración Sanitaria de 2002-2004. Abril y tutoría de un trabajo de campo.
- Curso de metodología cualitativa y cuantitativa. Fundación ONCE. Julio.
- Programa de Epidemiología Aplicada de Campo, curso de Fundamentos. Septiembre.
- Diploma de Salud Internacional. Octubre 2004.
- Curso Epi Info. Valencia. Noviembre.
- Curso de Alimentación Comunitaria. Noviembre 2004.
- Análisis del riesgo en torno a una fuente contaminante. En las Jornadas aplicadas de análisis geográfico y de estadística espacial. Universitat de Girona. Gerona 26-30 enero 2004.
- Análisis de estudios de supervivencia. En el III Encuentro Hispano-Luso para Residentes de Oncología. Epidemiología Molecular del Cáncer. Salamanca, 19-20 de febrero de 2004.
- Módulo de Métodos Epidemiológicos en Epidemiología Ocupacional. Máster de Salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 27 de febrero, 1 y 2 de marzo de 2004.
- Ejemplo de estudio de cohortes: Ocupación, radiaciones electromagnéticas y cáncer de mama. Curso de Epidemiología Ocupacional. Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. Madrid, 25 de marzo de 2004.
- Análisis de Supervivencia y Estudios de Factores pronósticos. Curso de Metodología de la Investigación. Hospital Gregorio Marañón. Madrid, 7 de abril de 2004.
- Análisis de tendencias temporales en morbilidad y mortalidad. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Pamplona 3-6 de mayo de 2004.
- Agregaciones temporoespaciales. Regresión de Poisson. Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. 21-25 de junio de 2004.
- ¿A quién le afecta el cáncer? Cifras: incidencia, mortalidad. Seminario: ¿Qué es el cáncer? Cursos de julio en Aranjuez. Aranjuez, 5-9 julio 2004.
- Apareamiento (MATCHING). Módulo II. Métodos Cuantitativos. Máster de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad. Noviembre 2004.
- Estudios de evolución de la incidencia y la mortalidad: Modelos Edad-Período-Cohorte. Máster de Salud Pública. Noviembre de 2004.
- El Atlas municipal de mortalidad por Cáncer en España. En las Jornadas aplicadas de análisis geográfico y de estadística espacial. Universitat de Girona. Gerona 26-30 enero 2004.
- Análisis de datos espaciales en epidemiología ambiental. Módulo e Epidemiología Ambiental. Master de Salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, marzo 2004.
- Análisis de datos espaciales en epidemiología. Introducción a la epidemiología espacial. Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. febrero de 2004.

- Estudios ecológicos. Módulo II. Métodos Cuantitativos. Master de Salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid. Noviembre 2004.
- Módulo de Epidemiología General del MIR de especialización en Medicina del Trabajo. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Noviembre 2004.
- Epidemiología y Prevención del Cáncer. Módulo de Epidemiología y Prevención de las Enfermedades Crónicas. Máster de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad. Febrero 2004.
- Tipos de Estudio. Módulo II. Métodos Cuantitativos. Máster de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad. Octubre 2004.
- Estudios de Cohortes. Módulo II. Métodos Cuantitativos. Máster de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad. Octubre 2004.
- Tipos de Estudio. Diplomatura de Enfermería de Empresa. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Octubre 2004.
- Validez y Sesgos. Diplomatura de Enfermería de Empresa. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Octubre 2004.
- Tipos de Estudio. Módulo de Epidemiología General del MIR de especialización en Medicina del Trabajo. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Noviembre 2004.
- Módulo de Epidemiología General del MIR de especialización en Medicina del Trabajo. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Noviembre 2004.
- Diplomatura de Salud Internacional. Epidemiología y Prevención del Cáncer. Perspectiva internacional. Escuela Nacional de Sanidad. Diciembre 2004.
- Curso de Investigación de Brotes. Centro Nacional de Epidemiología y Ayuntamiento de Granada.
- Curso de formación para el personal que realiza operaciones de mantenimiento higiénico-sanitario de las instalaciones de riesgo de Legioneolosis. "Red Europea de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 9 al 12 de marzo de 2004.
- Importancia sanitaria de la legionelosis. Facultad Ciencias Experimentales y de la Salud U.S.P. - CEU. Madrid, 1 de marzo de 2004.
- Curso de formación para el personal que realiza operaciones de mantenimiento higiénico-sanitario de las instalaciones de riesgo de Legioneolosis. "Importancia sanitaria de la Legionelosis". Colegio oficial de Químicos de Madrid. Madrid. 11 al 14 de mayo de 2004.
- "Importancia Sanitaria de la Legionelosis". Curso de Prevención y Control de la Legionella.. Alcalá de Henares, 28 de junio de 2004.
- "Sistemas de Control Epidemiológico"; Mesa Redonda: Enfermedades Virales: Nuevos Desafíos en la Era Global". Curso de Enfermedades virales emergentes. Sevilla, 16 y 17 de septiembre de 2004.
- Curso de Fundamentos "Vigilancia de Salud Pública". Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. Madrid, 30 de septiembre de 2004.
- Curso Prevención y Control de la legionelosis y Legionella "Importancia sanitaria de la legionelosis".. Training Industrial. Madrid. 25 de octubre de 2004.
- Curso Epidemiología de las enfermedades infecciosas y la interpretación epidemiológica de los resultados. Estudio especial de Tuberculosis y legionellosis.
- El patrón epidemiológico de las enfermedades infecciosas en el cambio del milenio. Emergencia y Reemergencia".. Dirección General de Salud Pública. Medina del Campo, 15 de noviembre de 2004.
- Curso Vigilancia en Salud Pública. Módulo: Usos y aplicaciones de la Epidemiología. Master de Salud Pública. Madrid, 13 al 15 de diciembre de 2004.
- Curso de Vigilancia en Salud Pública "Vigilancia en Salud Pública. Red de Vigilancia epidemiológica y Red Europea de Vigilancia Epidemiológica". Master de Salud Pública. Madrid, 13 de diciembre de 2004.

- Evaluación de proyectos de investigación de los alumnos del Master de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad del curso 2003-04.
- Morbilidad por enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Seminarios CNE. 20 de Mayo de 2004.
- Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares. Conferencia curso Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC). Madrid, 27 septiembre 2004.
- Enfermedades por priones. Curso de Doctorado. Servicio de Neurología, Hospital La Paz - Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Enero, 2004.
- Curso de Profundización en Investigación de brotes epidémicos. Sevilla.
- Curso sobre Investigación de brotes. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
- Coordinación del Master de Salud Pública.

Tutorías

Virginia Lope Carvajal. Colabora en el estudio: "Ocupación, exposiciones laborales y riesgo de cáncer de tiroides", que es objeto de su tesis doctoral.

José Miguel Carrasco. Participa en el estudio: "Calidad de vida y salud mental en la población afectada por el vertido del Prestige", que es objeto de su tesis doctoral.

Rebeca Ramis. Trabaja en el análisis estadístico del proyecto "Atlas municipal del cáncer en España".

Berta Suárez. Colabora en el estudio europeo: "Ocupación y cáncer de piel no melanoma. Proyecto HELIOS".

Elena Boldo. Participa en el proyecto "Evaluación del impacto en salud de la contaminación atmosférica en la Comunidad de Madrid", objeto de su tesis doctoral.

Iria Rodríguez Cobo. "Factores de riesgo de hepatitis B y C eb trabajadores de la flota no artesanal en Galicia". Master de Salud Pública. Tutora: Carmen Varela Santos.

Pedro L. Pita y Jorge Dopico Fraga. "Medidas de protección frente a brucelosis en personal de mataderos de A Coruña: conocimientos, usos y actitudes". Curso de Diplomado en Sanidad. Tutora: Carmen Varela Santos.

Juan Donado. Tutor de trabajo de campo de tres alumnos del Master de Salud Pública 2003-2004.

Tesis Doctorales dirigidas

- Paulino González Diego. Tendencia temporal de la Incidencia de Cáncer en Navarra (1973-1997): Efecto de la edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento. Universidad Pública de Navarra. Pamplona 2004. Sobresaliente Cum-Laude. Director: Gonzalo López-Abente.
- Tutoria cuatro tesis doctorales Instituto Karolinska (AM Thorsen, A. Forsberg, K. Gottberg, M. Jiménez Muro). J. de Pedro.

Tutorización de Tesinas, Proyectos de Tesis, etc.

- Sara Santos Sanz. Evaluación del impacto en la mortalidad por cáncer de la exposición a arsénico en el agua de consumo en Castilla y León. Tutoras: Aragonés N, Pollán M.

- Pollán M. Miembro del Tribunal de la tesis presentada por Enrique Ramalle Gómara, con el título: "Tendencias recientes en la mortalidad por cáncer en La Rioja, período 1991 a 2000", defendida en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Valladolid, 3 de febrero de 2004.
- López-Abente G. Miembro del Tribunal de la Tesis Doctoral de Concepción Villalón, "Análisis de la capacidad mutagénica de un campo magnético de 50Hz conmutado mediante la aplicación de las técnicas citogenéticas convencionales (AC y MN) y moleculares (HISF)". Universidad de Alcalá de Henares. Noviembre 2004.

Participación en Comisiones y Grupos de Trabajos Nacionales e Internacionales

— Reunión de Directores de Programa Mediterráneo de Zoonosis (MZCP) de la OMS en reuniones de planificación de actividades en Atena, Febrero 2004.
— Grupo de Experto del Programa de Control de Zoonosis (MZCP) de la OMS reuniones de planificación de actividades.
— Grupo de Expertos Europeo de actuaciones frene al SARS.
— Sistema de Alerta Rápida de la Unión Europea.
— Red Europea de Alertas contra amenazas bioterroristas.
— Noche Internacional de la Conferencia de EIS de los CDC. Atlanta.
— Conferencia Regional de TEPHINET de Africa. Uganda.
— Conferencia Regional de TEPHINET de América. Salvador.
— Reunión de Directores de TEPHINET. Francia.
— Grupo del Comité de Expertos de la OMS. Ginebra.
— Visita de Evaluación al Progre de Residencia en Epidemiología de Campo en Argentina y al Programa VIGI+A. Argentina.
— Conferencia Mundial de TEPHINET. Pekín.
— Reunión de la definición de la política de Estrategia Global de Salud de los CDC. Miami.
— Comisión de Salud Pública.
— Grupo de Vigilancia Epidemiológica.
— Ponencia de Programas y Registro de Vacunación del Grupo de Trabajo de Vigilancia Epidemiológica de las encefalopatías.
— Espongiformes de Transmisión Humana.
— Grupo de Vigilancia de la Gripe.
— Comité Network for the Epidemiological Surveillance an Control of Communicable Diseases.
— Comité director del Grupo Europeo para la vigilancia de las Infecciones por *Legionella* en Europa.
— Grupo de trabajo permanente de la red básica de vigilancia de enfermedades de la Unión Europea (Basic Surveillance Net).
— Red de Alerta precoz europea (HSSCD-Early Warning).
— Programa Europeo de Vigilancia de la Gripe (EISS).
— Participación en la 3.ª reunión del grupo permanente del proyecto SOFIE. Londres (Reino Unido). Abril 2004.
— Comité Nacional de Expertos para el Plan de Erradicación d ela Poliomielitis.

Participación como Jurado, Evaluación y Revisión

— Carmen Varela Santos. Evaluación de Proyectos del Master de Salud Pública.

— Pollán M. Adjunta de la "Comisión Técnica de Evaluación de Investigación en Epidemiología, Salud Pública y Salud Ocupacional" del FIS para el período 2004-2007.

— López-Abente G. Adjunto de la "Comisión Técnica de Evaluación de Investigación en Cáncer" del FIS para el período 2004-2007.

— Pollán M. Adjunta de la Comisión de Evaluación de Proyectos de la ANEP en el Área de Medicina desde noviembre de 2004.

— Tello Anchuela, O. Comisión de Evaluación de Proyectos de la ANEP. Julio y Septiembre 2004.

— Pollán M. Evaluadora de proyectos en la "a Convocatoria a Proyectos de Modernización de Equipamiento (PME)" de Argentina. Año 2004.

— Pollán M. Evaluadora de proyectos para la ANEP. Año 2004.

— Pérez Gómez B. Evaluadora de proyectos para la ANEP. Año 2004.

— Pollán M. Evaluación artículos de las siguientes revistas: *The Hematology Journal; Journal of Occupational and Environmental Medicine; Cancer Detection and Prevention.*

— Pérez Gómez B. Evaluación de artículos para la revista "*Occupational and Environmental Medicine*".

— Javier Damian. Participación en tribunales de evaluación de trabajos de los Master en Salud Pública, Salud Internacional y Administración Sanitaria.

— Javier Damian. Revisor de la revista Medicina Clínica.

— Juan Donado. Como Representante de la Escuela Nacional de Sanidad en el Diplomado en Sanidad. Mayo.

— Juan Donado. Como Representante del ISCIII en el Diploma Superior de Metodología en Investigación Clínica (DSMIC). Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES). Octubre.

— Juan Donado. Como representante de la Escuela Nacional de Sanidad en la evaluación de trabajos de la VII promoción del Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC). Octubre.

— Juan Donado. Como representante del Departamento de Epidemiología en la evaluación de trabajos del Master de Salud Pública.

— Juan Donado. Como representante del Departamento de Epidemiología en la evaluación de trabajos del Master de Administración Sanitaria.

— Juan Donado. Evaluador de proyectos de investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). Instituto de Salud Carlos III.

— Juan Donado. Revisor de artículos de la Revista Panamericana de Salud Pública.

— Revisión externa de artículos de la Revista Española de Salud Pública, Revista Española de Neurología, Neurología, Movement Disorders, Neuroepidemiology, Epidemiology and Public Health y otras.

— Evaluación proyectos FIS, Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca y ANEP.

— Asesoria-Coordinación del Ministerio de Sanidad y Consumo para el Centro de Investigación sobre Enfermedad de Alzheimer del "Proyecto Alzheimer"- Madrid, de la Fundación Reina Sofía, desde Febrero de 2003.

Informes

— Informes Ministerio Sanidad y Consumo y tras preguntas parlamentarias sobre tartamudez, daño cerebral sobrevenido, demencias y enfermedad de Parkinson.

— Informe Judicial (1.ª Instancia de Totana) sobre enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica.

— Informe diario de resultados del sistema de vigilancia de la mortalidad en el período estival (1 de junio - 30 de septiembre).

— Informe mensual y fin de temporada de evaluación de la evolución de la mortalidad durante el período estival en colaboración con el Área de epidemiología medio-ambiental.

Premios

Premio "Conde de Cartagena" de la Real Academia Nacional de Medicina por el trabajo: "Descripción de frecuentes perfiles genéticos de susceptibilidad individual a padecer cáncer de mama". Investigadores: Arias JI, Bermejo J, Menéndez P, Buelga JA, González R, Cervero R, Rodríguez-López R, Pollán M, Osorio A, Benítez J. Madrid, 2004.

Diversos

Asesoría Externa

— Pollán M. Miembro del Grupo de trabajo sobre Sistemas de Información del Plan Integral del Cáncer en España (PICA), en representación de la Sociedad Española de Epidemiología (Madrid, 2003-2004).

— López-Abente G. Miembro del Grupo de trabajo sobre Sistemas de Información del Plan Integral del Cáncer en España (PICA), en representación del CNE-ISCIII (Madrid, 2003-2004).

— NEUROCJD. Asesoria de J. de Pedro. Reunión en Copenhague Junio 3-5, 2004 y en Helsinki, 11 de Noviembre 2004.

— Enfermedades cardiovasculares. Producción y actualización de información epidemiológica sobre riesgo cardiovascular en España: mortalidad, morbilidad y factores de riesgo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular.

— European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Groups. Coordinación financiada por DG SANCO 2005-2008.

— Como asesoría y control sanitario, el Servicio de Epidemiología de enfermedades cardiovasculares ha continuado poniendo a disposición de los sanitarios y de la comunidad científica la información básica sobre mortalidad, morbilidad y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en España, actualizada periódicamente de acuerdo con los datos facilitados por el INE, a través de la página web del Centro Nacional de Epidemiología y de publicaciones en el Boletín Epidemiológico Semanal.

Seminarios/Sesiones Bibliográficas

Enero

Seminarios

- "Trastornos del comportamiento alimentario". **Ana Gandarillas** (Instituto de Salud Pública, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid).
- "Brote por enfermedad meningocócica en un municipio andaluz". **Ferrán Martínez Navarro** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Sesiones Bibliográficas

- I.Nerín et al. *"Encuesta sobre tabaquismo en estudiantes universitarios en relación con la práctica de ejercicio físico*". Archivos de Bronconeumología 2004; Volumen 40 (Número 01). Presentado por **Elena Cerrato y Marina Meseguer** (Servicio de Epidemiología Cardiovascular, Centro Nacional de Epidemiología).

Febrero

Sesión Bibliográfica

- Harhangi BS et al *"APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study"* Neurology 2000;54:1272-1276. Presentado por **José Luis del Barrio** (Área de Epidemiología Aplicada, Centro Nacional de Epidemiología).
- Sumathi Sivapalasingam et al. "A Multistate Outbreak of Salmonella enterica Serotype Newport Infection Linked to Mango Consumption: Impact of Water-Dip Disinfestation Technology" Clinical Infectious Diseases 2003; 37:1585-90. Presentado por **Larraitz Arriola Larrarte** (PEAC, Centro Nacional de Epidemiología).

Seminarios

- "El accidente del Prestige como problema de Salud Pública: Experiencia del grupo de expertos del Ministerio de Sanidad". **Marina Pollán** (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología).
- "Estudio de enfermedad invasora por neumococo en niños menores de 5 años". **Patricia Santa Olalla Peralta** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Marzo

Sesiones Bibliográficas

- Varma JK et al. *"An Outbreak of Escherichia coli O157 Infection Following Exposure to a Contaminated Building"*. JAMA 2003;290:2709-2712. Presentado por **Pilar Soler** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Seminarios

- "Demencias, parkinsonismos y enfermedad cerebro-vascular en España. Prevalencias, estado de salud y espacios para intervenciones comunitarias". **José Luis del Barrio** (Área de Epidemiología Aplicada, Centro Nacional de Epidemiología).

- **"**El Centro Europeo de vigilancia". **Odorina Tello Anchuela** (Dirección, Centro Nacional de Epidemiología).
- "Efectos agudos en la salud de los limpiadores del vertido del Prestige en Asturias y Cantabria". **Berta Suárez y Virginia Lope Carvajal** (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología).

Abril

Sesiones Bibliográficas

- Presentado por María Victoria Hernando (Unidad de VIH/SIDA, Centro Nacional de Epidemiología).

Seminarios

- "Gripe aviar de alta patogenicidad: reacción ante una posible pandemia". **Fernando Simón** (Unidad de Alertas, Centro Nacional de Epidemiología).
- "Encuesta Hospitalaria de pacientes VIH/SIDA 1996-2003". **Ana María Caro Murilla y Víctor Flores Segovia** (Unidad de VIH/SIDA, Centro Nacional de Epidemiología).
- Situación de la enfermedad meningocócica después de la introducción de la vacuna conjugada en España". **Amparo Larrauri** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Mayo

Seminarios

- "Presentación de la Red de investigación en Género y Salud (RISG-nodo Madrid)". **Alicia Llácer** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología) y **Lucía Mazarrasa** (Escuela Nacional de Sanidad).
- "Brote de enfermedad meningocócica en Nerva. Resultados finales del estudio". **Rosa Cano** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología) y **Julio Vázquez** (Centro Nacional de Microbiología).
- "Atlas municipal del Cáncer en España". **Gonzalo López-Abente** (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología).
- "Morbilidad por enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España". **Pepa Medrano** (Servicio de Epidemiología Cardiovascular, Centro Nacional de Epidemiología).

Junio

Sesiones Bibliográficas

- Karen M. Becker et al. *"Transmission of Norwalk virus during a football game"*. N Engl J Med 2000;343:1223-7. Presentado por **Carmen Varela Martínez** (PEAC, Centro Nacional de Epidemiología).

Seminarios

- "Presión arterial sistólica, diastólica y presión del pulso: una evaluación de su efecto conjunto sobre la mortalidad". **Roberto Pastor** (Centro Nacional de Epidemiología).

Octubre

Seminarios

- Presentación de dos protocolos de investigación: Brote de hepatitis C en un hospital oncológico de Granada y Mortalidad asociada a la ola de calor en España, verano 2003". **Dolores Martín Santa-Olalla y Fernando Vallejo** (PEAC, Centro Nacional de Epidemiología).
- "¿Son seguras las inyecciones en Mozambique? Resultados de la evaluación, 2004. Estudio realizado por colaboración entre la OMS, Unicef, EPIET, PEAC y Ministerio de Sanidad de Mozambique". **Cinthia M. Menel Lemos** (Centro Nacional de Epidemiología).

Sesiones Bibliográficas

- Hoebe CJPA et al "*Space-Time Cluster Analysis of Invasive Meningococcal Disease*". Emerging Infectious Diseases 2004; Vol. 10 (No. 9). Presentado por **Rosa Cano** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Noviembre

Seminarios

- "Efectos a corto plazo de factores ambientales sobre la morbilidad por asma en Madrid". **Aurelio Tobías** (Servicio de Epidemiología, Instituto de Salud Pública, Comunidad de Madrid).
- "Resistencias a fármacos antituberculosos de primera línea. Estudio ResTB".
- **Asunción Díaz Franco** (Área de Vigilancia VIH/SIDA, Centro Nacional de Epidemiología).

Sesiones Bibliográficas

- M. Kathleen Glynn et al. *"Prior Antimicrobial Agent Use Increases the Risk of Sporadic Infections with Multidrug-Resistant Salmonella enterica Serotype Typhimurium: A FoodNet Case-Control Study, 19961997"*. Clinical Infectious Diseases 2004; 38 (Suppl 3):S227-36. Presentado por **Pilar Soler** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Diciembre

Seminarios

- "El efecto de las relaciones sociales sobre la mortalidad en las personas mayores. El estudio "envejecer en Leganés". **Ángel Rodríguez Laso** (Servicio de Análisis e Intervención, Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid).
- "Muestreo de diseño complejo. Experiencia del estudio ResTB". **María José Bleda** (Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología).

Centro Nacional de Microbiología

Introducción

La importancia que reviste el diagnóstico microbiológico en el abordaje clínico de las enfermedades infecciosas no necesita ser destacado.

Durante la mayor parte del siglo XX, las enfermedades infecciosas disminuyeron significativamente. Esta aparente desaparición condujo a una drástica disminución presupuestaria y, por tanto, a la desestructuración y reducción de los Servicios de Salud Pública estatales con el frágil argumento de que esta patología estaba controlada. Sin embargo, en EE.UU. a partir de la década de los 80 se observó un aumento del 58% en la mortalidad relacionada con las mismas (de 30 casos a 60 casos por 100.000 habitantes). Esta elevación de la mortalidad, que se puede extrapolar al ámbito europeo, está directamente asociada a la aparición de nuevas infecciones como el SIDA, la enfermedad de los legionarios, la enfermedad de Lyme, el síndrome pulmonar causado por Hantavirus, la Hepatitis C, el Síndrome Agudo Respiratorio Grave originado por coronavirus, etc., y a la reemergencia de otras que se pensaba controladas como la tuberculosis, las neumonías bacterianas, las infecciones fúngicas, la malaria o la fiebre amarilla. Atendiendo a los datos disponibles, es evidente que el aumento de las enfermedades infecciosas, Det. durante la década de los 80, sigue su curso. Para documentar esta afirmación es necesario resumir algunos de los hechos más relevantes acaecidos en los últimos años, excluyendo, por conocida, la pandemia de SIDA.

En primer lugar, siguen apareciendo nuevas enfermedades infecciosas con una alta tasa de mortalidad, como las causadas por los virus Hendra y Nipah, desconocidos hasta hace pocos años.

En segundo lugar, se está produciendo el salto de microorganismos entre especies. Cabe citar como ejemplo, el caso bien conocido del virus causante del SIDA pero recientemente se han descrito otros, como la nueva cepa aviar del virus de la gripe. Este virus aviar se detectó en Hong-Kong cuando comenzó a infectar y matar a personas de tal forma que se temió la repetición de la pandemia de gripe de 1918 que terminó con el fallecimiento de 20 millones de personas.

En tercer lugar, los patógenos clásicos, gracias a su capacidad genética para adaptarse a la presión del medio, generan variantes que eluden la acción de los fármacos diseñados contra ellos. Así, en 1997 en EE.UU. y Japón se detectaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la vancomicina. El tratamiento de este microorganismo, que causa infecciones con mucha frecuencia, tenía en la vancomicina el antibiótico de reserva para eliminar cepas multirresistentes. La aparición de resistencia frente a la vancomicina nos trasladó a la era preantibiótica en la que no existían tratamientos efectivos contra patógenos comunes. Se pueden añadir numerosos ejemplos de especies que han desarrollado una elevada tasa de resistencia como *Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii,* etc. Por desgracia no solo las bacterias han desarrollado resistencia a los antibióticos, otros patógenos como los hongos, los parásitos y los virus los han imitado. Así, se han descrito brotes nosocomiales causados por hongos multirresistentes, es de todos conocido la resistencia de *Plasmodium* spp a los antimaláricos y se ha comprobado como los antivíricos dejan de ser eficaces contra el virus del SIDA, el Citomegalovirus o el Herpes virus.

En cuarto lugar, no se puede olvidar que algunas enfermedades de etiología anteriormente desconocida y de alta prevalencia, actualmente se sabe que son causadas por microorganismos. Entre ellas cabe destacar la úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*, la relación entre enfermedad coronaria y *Chlamydia pneumoniae* y la relación entre diversos cánceres con virus, bacterias y parásitos.

Por todas estas evidencias las enfermedades infecciosas van a seguir influyendo de forma preocupante en la esperanza y calidad de vida de la especie humana, parece conveniente resumir las razones conocidas por las que se ha producido este aumento de su incidencia:

1. Aumento de los viajes.
2. Globalización del suministro de comida y centralización de su procesamiento.
3. Aumento de la población y del agrupamiento en núcleos urbanos.
4. Movimientos masivos de población debido a las guerras civiles, al hambre, a los desastres naturales, etc.
5. Alteración del hábitat natural de insectos y animales por la conducta humana.
6. Nuevas conductas humanas como la adicción a drogas por vía parenteral o la conducta sexual de riesgo.
7. Aumento del uso de antimicrobianos y pesticidas que aceleran el desarrollo de resistencia.
8. Aumento de la presencia humana en hábitat salvajes donde existen reservorios de insectos o animales con infecciones desconocidas.
9. Descubrimiento de nuevos microorganismos.

España, por su localización geográfica y sus condiciones socioeconómicas, cumple todos los requisitos y así, se pueden citar las recientes epidemias de legionelosis, de meningitis, de aspergilosis, de tuberculosis multirresistente, sin contar con que es el primer país de Europa en casos de SIDA y uno de los que más incidencia tiene de microorganismos resistentes a los antimicrobianos.

Además, otros factores de los reseñados se multiplican en nuestro país ya que durante el año 2004 recibimos a unos 52 millones de visitantes y actualmente somos puerta de entrada de la masiva emigración que sufre África y algunos países del Continente Americano. Sin embargo, el gasto público sanitario en España es del 5,4% del PIB lo que contrasta con el que dedican otros países de nuestro entorno que promedia el 7,4%. Si a esta merma en el gasto público sanitario se añade que el dedicado a la salud pública es el menor, se puede entender perfectamente el por qué estamos lejos de conocer la realidad de lo que suponen las enfermedades infecciosas en España y por extensión, mucho más alejados de conseguir la disminución de la incidencia y prevalencia de las mismas. Para disminuir este constante aumento de la incidencia y prevalecía de las enfermedades infecciosas hay que diseñar numerosos programas con múltiples objetivos, que se pueden resumir en la necesidad de mejorar el sistema de vigilancia de los principales microorganismos y habilitar una respuesta coordinada cuando se detecte un cambio en la incidencia de una enfermedad infecciosa o se detecten nuevas variantes de algún patógeno. Los principales campos en los que es necesario aumentar los recursos son numerosos, aunque debido a la limitación de los mismos, hay que buscar programas prioritarios. Asimismo, nuestra pertenencia a la Unión Europea nos obliga a asumir las prioridades comunitarias, que por otro lado son las nuestras.

Los programas prioritarios se resumen a continuación:

1. Resistencia a los antimicrobianos.
2. Enfermedades infecciosas trasmitidas por los alimentos y el agua.
3. Enfermedades infecciosas trasmitidas por vectores y animales.
4. Enfermedades infecciosas trasmitidas por la sangre.
5. Enfermedades infecciosas crónicas.
6. Infecciones nosocomiales.
7. Desarrollo y uso de vacunas.

Asimismo, los grupos de población con mayores riesgos y que, por tanto, hay que vigilar y proteger más concienzudamente son:

1. Los pacientes transplantados y con inmunodepresión.
2. Las embarazadas y los recién nacidos.
3. Los viajeros, inmigrantes y refugiados.

La estructura del CNM pretende dar respuesta a las prioridades señaladas más arriba con los siguientes programas:

Programa de Referencia. Esta actividad está diseñada para identificar y/o caracterizar subespecíficamente mediante técnicas fenotípicas y genotípicas aquellos microorganismos patógenos que producen infecciones comunitarias o nosocomiales. El programa incluye la detección de la resistencia a los antimicrobianos. Los microorganismos analizados incluyen bacterias, hongos, parásitos y virus. Entre las actividades más destacadas de este programa esta la caracterización epidemiológica y microbiológica de brotes de infección comunitarios o nosocomiales.

- N.º de brotes caracterizados en el año 2004: **108.**

Programa de Diagnóstico. Esta actividad está orientada a colaborar con el Sistema Nacional de Salud en el proceso diagnóstico de las enfermedades infecciosas. Este programa incluye tanto métodos de confirmación para infecciones comunes como técnicas encaminadas al diagnóstico de procesos poco prevalentes en nuestro medio.

- N.º de muestras diagnósticas recibidas en el año 2004: **19.625.**

Programa de investigación. Esta actividad incluye programas de investigación básica y aplicada sobre patogénesis, respuesta inmunitaria, resistencia a los antimicrobianos, genómica y proteómica.

El principal objetivo es la generación de conocimientos que ayuden a mejorar el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control de las enfermedades transmisibles.

	Entidad financiadora	
N.º de PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN activos en el año 2004	Financiados por el ISCIII	44
	Financiados por otros Organismos	40
	TOTAL	**84**
N.º de CONTRATOS DE INVESTIGACIÓN activos en el año 2004	Centro Nacional de Microbiología	58
	TOTAL	**58**
N.º de CONVENIOS DE INVESTIGACIÓN activos en el año 2004		47
N.º de PATENTES DE INVESTIGACIÓN		4
N.º de Becarios asignados a Proyectos de Investigación		161

Programa de docencia. Cursos de formación en Microbiología Médica con contenidos específicos en todas las ramas de la Microbiología. El programa de docencia está dirigido a todo el personal del Sistema Nacional de Salud que tienen interés en las Enfermedades Infecciosas.

N.º de VISITAS / ESTANCIAS de personal ajeno al ISCIII en el año 2004	45
N.º de CURSOS / SEMINARIOS realizados en el CNM en este año	22

Entre los cursos cabe destacar:

Marcadores microbiológicos: elección e interpretación del marcador adecuado para el estudio de problemas infecciosos.

Funcionamiento del Laboratorio del Nivel 3 y Manejo de los Patógenos de Clase 3.

Microscopia Electrónica Diagnóstica.

Programa de acreditación y de bioseguridad de laboratorios de Microbiología. Una actividad dedicada a asesorar a los laboratorios en el proceso de evaluación y validación de la Microbiología Médica así como en el desarrollo de las medidas oportunas para que la bioseguridad sea completa.

Consolidación de la Unidad de Alerta y Emergencias

Antecedentes

La necesidad de responder rápida y coordinadamente a las situaciones de emergencia que puedan plantearse para la salud pública hace imprescindible diseñar sistemas de alerta y de respuesta rápida. Estos sistemas deben sustentarse en la vigilancia epidemiológica, con una circulación de la información multidireccional e inmediata y, en el caso de las emergencias producidas por microorganismos u otros agentes biológicos, en una asistencia microbiológica eficaz y urgente. Por ello, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tiene organizado un *Sistema de Alerta y Respuesta Rápida ante Agresiones con Agentes Biológicos y Situaciones de Emergencia para la Salud Pública*.

Como parte de este sistema, se ha creado la Unidad de Alerta y Emergencia constituida por nueve miembros adscritos al Centro Nacional de Microbiología (4 virólogos, 3 bacteriólogos, 1 micólogo y 1 parasitólogo) y dos adscritos al Centro Nacional de Epidemiología, todos ellos dependientes de la Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública (SGCN).

La Unidad de Alerta y Emergencia está orientada a la detección rápida de síndromes, enfermedades y otros episodios, principalmente de etiología infecciosa, que puedan constituir un riesgo para la salud, bien por su capacidad de propagación, su gravedad intrínseca, su inexistencia en la población o por otros factores adicionales, como la alarma social o la sospecha de un ataque bioterrorista.

La actividad de la Unidad de Alerta y Emergencia se realiza de manera permanente, 24 horas al día, 365 días al año.

Objetivos

La Unidad de Alerta y Emergencia participa de forma preferencial en las siguientes situaciones:

— Diagnóstico de casos de enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes o importadas e identificación de agentes infecciosos con riesgo de propagación.

— Detección de brotes epidémicos o agrupaciones de casos, de síndromes o enfermedades infecciosas dentro del territorio español.

— Vigilancia de brotes epidémicos, de enfermedades infecciosas o síndromes que ocurran fuera de nuestro territorio, con un elevado potencial de propagación y que representen una seria amenaza para la Salud Pública.

— Detección e identificación de agentes infecciosos liberados de manera intencionada (bioterrorismo) que representan un riesgo para la población.

Actividades desarrolladas

— Elaboración e implantación de protocolos de actuación ante situaciones de alerta:

Procesamiento de muestras clínicas de síndromes respiratorios de etiología desconocida en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3.

Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de SARS en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 e identificación del agente infeccioso.

Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de gripe aviar en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 e identificación del agente infeccioso.

Procesamiento de muestras sospechosas de contener patógenos relacionados con un ataque bioterrorista e identificación del agente causal (*Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, virus de la viruela, otros agentes infecciosos y toxinas).

Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de fiebre hemorrágica viral.

1. Desarrollo de metodología diagnóstica para su aplicación directa en la resolución de alertas sanitarias relacionadas con:

   Infección Respiratoria.

   Bioterrorismo.

   Fiebres hemorrágicas.

   Síndromes Neurológicos.

   Enfermedades transmitidas por agua y alimentos.

   Otros.
2. Participación en la vigilancia y diagnóstico diferencial.

   Casos importados sospechosos de SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Grave).

   Casos importados sospechosos de Gripe Aviar.

   Otras alertas microbiológicas.
3. Participación en la alerta sanitaria por la ola de calor en España (Agosto 2003).
4. Elaboración de informes sobre posibles alertas y medidas de actuación. Asesoramiento a laboratorios de microbiología y otros organismos del Sistema Nacional de Salud.
5. Colaboración en la implantación del Sistema de Calidad del ISCIII mediante la elaboración de protocolos normalizados.
6. Divulgación de las actividades relacionadas con la Unidad de Alerta y Emergencia en diferentes foros.

Los miembros de la UAE del CNM están integrados en los laboratorios de los siguientes servicios: Virología (Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios), Microbiología Diagnóstica (Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas), Bacteriología (Laboratorio de Espiroquetas y Patógenos Especiales y Laboratorio de Taxonomía Bacteriana), Micología y Parasitología (Laboratorio de Malaria y Laboratorio de Diagnóstico Molecular). La organización de la UAE permite la disponibilidad de sus miembros los 365 días del año, 24 horas al día.

Unidad de Alerta y Emergencia

Introducción

La necesidad de responder rápida y coordinadamente a las situaciones de emergencia que puedan plantearse para la salud pública hace imprescindible diseñar sistemas de alerta y de respuesta rápida. Estos sistemas deben sustentarse en la vigilancia epidemiológica, con una circulación de la información multidireccional e inmediata y, en el caso de las emergencias producidas por microorganismos u otros agentes biológicos, en una asistencia microbiológica eficaz y urgente. Por ello, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tiene organizado un *Sistema de Alerta y Respuesta Rápida ante Agresiones con Agentes Biológicos y Situaciones de Emergencia para la Salud Pública*.

Como parte de este sistema, se ha creado la Unidad de Alerta y Emergencia constituida por nueve miembros adscritos al Centro Nacional de Microbiología (4 virólogos, 3 bacteriólogos, 1 micólogo y 1 parasitólogo) y dos adscritos al Centro Nacional de Epidemiología, todos ellos dependientes de la Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública (SGCN).

La Unidad de Alerta y Emergencia está orientada a la detección rápida de síndromes, enfermedades y otros episodios, principalmente de etiología infecciosa, que puedan constituir un riesgo para la salud, bien por su capacidad de propagación, su gravedad intrínseca, su inexistencia en la población o por otros factores adicionales, como la alarma social o la sospecha de un ataque bioterrorista.

La actividad de la Unidad de Alerta y Emergencia se realiza de manera permanente, 24 horas al día, 365 días al año.

Objetivos

La Unidad de Alerta y Emergencia participa de forma preferencial en las siguientes situaciones:

— Diagnóstico de casos de enfermedades infecciosas emergentes, re-emergentes o importadas e identificación de agentes infecciosos con riesgo de propagación.

— Detección de brotes epidémicos o agrupaciones de casos, de síndromes o enfermedades infecciosas dentro del territorio español.

— Vigilancia de brotes epidémicos, de enfermedades infecciosas o síndromes que ocurran fuera de nuestro territorio, con un elevado potencial de propagación y que representen una seria amenaza para la Salud Pública.

— Detección e identificación de agentes infecciosos liberados de manera intencionada (bioterrorismo) que representan un riesgo para la población.

Actividades desarroladas

— Elaboración e implantación de protocolos de actuación ante situaciones de alerta:

— Procesamiento de muestras clínicas de síndromes respiratorios de etiología desconocida en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3.

— Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de SARS en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 e identificación del agente infeccioso.

— Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de gripe aviar en el laboratorio de bioseguridad de nivel 3 e identificación del agente infeccioso.
— Procesamiento de muestras sospechosas de contener patógenos relacionados con un ataque bioterrorista e identificación del agente causal (*Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, virus de la viruela, otros agentes infecciosos y toxinas).
— Procesamiento de muestras clínicas de pacientes con sospecha de fiebre hemorrágica viral.
— Desarrollo de metodología diagnóstica para su aplicación directa en la resolución de alertas sanitarias relacionadas con:

Infección Respiratoria.

Bioterrorismo.

Fiebres hemorrágicas.

Síndromes Neurológicos.

Enfermedades transmitidas por agua y alimentos.

Otros.

— Participación en la vigilancia y diagnóstico diferencial.

Casos importados sospechosos de SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Grave).

Casos importados sospechosos de Gripe Aviar.

Otras alertas microbiológicas.

— Participación en la alerta sanitaria por la ola de calor en España (Agosto 2003).

Elaboración de informes sobre posibles alertas y medidas de actuación. Asesoramiento a laboratorios de microbiología y otros organismos del Sistema Nacional de Salud.

Colaboración en la implantación del Sistema de Calidad del ISCIII mediante la elaboración de protocolos normalizados.

Divulgación de las actividades relacionadas con la Unidad de Alerta y Emergencia en diferentes foros.

Servicio de Bacteriología

Introducción

El Servicio de Bacteriología del CNM tiene como función básica, actuar como laboratorio de referencia para la Red Sanitaria del Estado. En sus laboratorios se reciben cepas bacterianas y muestras para diagnósticos especiales de 450 laboratorios hospitalarios, de Delegaciones Territoriales de Salud y otros. Las áreas de trabajo en que se divide la actividad del Servicio son:

— Vigilancia de bacterias patógenas (incluye la caracterización y aplicación de marcadores fenotípicos y moleculares a las principales especies bacterianas que circulan en nuestro medio.
— Vigilancia de resistencias a antimicrobianos incluye la detección y caracterización de resistencias y el análisis de los mecanismos encontrados.

— Taxonomía y análisis de poblaciones bacterianas estudio de nuevos marcadores en poblaciones de bacterias circulantes o emergentes y caracterización de patógenos inusuales. Caracterización polifásica (fenotípica y genotípica) de brotes y estudios filogenéticos.

— Diagnóstico de microorganismos que por su excepcionalidad o por requerir métodos especiales no se realizan en la mayoría de los laboratorios, también como diagnóstico de referencia de otros laboratorios.

— Investigación proyectos relacionados con las áreas de trabajo mencionadas y con cualquier aspecto de la investigación en enfermedades infecciosas producidas por bacterias.

— Otras actividades Mantenimiento de una colección de cultivos (250.000 cepas, recepción de visitantes de pre- y postgrado y profesionales de la red sanitaria. Participación en cursos de formación.

El Servicio cuenta con los siguientes laboratorios: Micobacterias, Zoonosis y Espiroquetas, Enterobacterias (*Salmonella, Shigella, E. coli* O157, *Yersinia, Vibrio* y *Campylobacter)*, *Neisseria* y *Listeria, Legionella*, Neumococo, *Haemophilus* y Taxonomía (Bacilos gram negativos no fermentadores y fastidiosos, *Bacillus y otros gram positivos y Streptococcus* beta-hemolíticos).

Investigacón

Las líneas de investigación y los objetivos de los proyectos de investigación que se desarrollan en el Servicio de Bacteriología, están relacionados con la actividad de diagnóstico y referencia mencionadas, estudios especiales de incidencia de determinados patógenos, desarrollo de nuevos métodos de tipado, análisis de mecanismos de resistencia detectados en la vigilancia y con cualquier otro aspecto de la investigación en enfermedades infecciosas, como factores de virulencia, bases moleculares de la infección, ensayos clínicos, etc. Estas líneas de investigación son financiadas intra o extramuralmente por organismos públicos y privados nacionales e internacionales.

Proyectos

— Aladueña, A. y Echeita, A. Diagnóstico y Referencia de diarreas bacterianas en Guinea Ecuatorial. Instituto de Salud Carlos III. (2004-2006).

— Anda, P. Emerging Diseases in an Changing European Environment (EDEN). Subproyecto de Enfermedades Transmitidas por Garrapatas 1(TBD1: Advanced molecular tools for detection of multiple infections in ticks): Unión Europea - 6.º Programa Marco.

— Anda, P. Detección de microorganismos potencialmente agresivos mediante hibridación molecular sobre soporte sólido. Subproyecto de *Francisella tularensis* y *Coxiella burnetii* (Proyecto ABIOVA). M.º Defensa (DN8836) (2000-2004).

— Campos, J. *Haemophilus influenzae* serotipos e y f: epidemiología molecular y mecanismos de resistencia a antibióticos en la Comunidad de Madrid. Comunidad Autónoma de Madrid. (2003-04).

— Campos, J. Estudio de los fallos vacunales de la vacuna de *Haemophilus influenzae* ser B. Instituto de Salud Carlos III, Programa Intramural. Duración: (2002-2004).

— Campos, J. Resistencia y consumo de antibióticos en la población española, sobre todo pediátrica". ISCIII, Programa Intramural.

— Casal, J. Desarrollo de un ensayo de opsonofagocitosis por citometría de flujo que correlacione anticuerpos funcionales con protección inducida por vacunas neumocócicas. Proyecto inramural ISCIII (2003-2005).

— Echeita, A. Estudio epidemiológico de la salmonelosis y de las infecciones por *Escherichia coli* verotoxigénico en España en el marco de la colaboración en el proyecto de la Unión Europea ENTER-NET Dirección General de Salud Pública (Ministerio de Sanidad y Consumo) (2004).

— Echeita, A. Investigación de los mecanismos de difusión y desarrollo de resistencias a los antibióticos en *Campylobacter* spp. enteropatógenos. Dirección General de Salud Pública (Ministerio de Sanidad y Consumo) (2004).

— Echeita, A. "Caracterización molecular de las especies entéricas de *Campylobacter*: Aplicación de la genotipificación al estudio de las fuentes de infección. Papel de la transmisión vertical en aves".ISCIII 02/26 (2002-2004).

— Echeita, A. "Epidemiología de la salmonelosis porcina en España y desarrollo de un método de ELISA de diagnóstico serológico" MCyT AGL 2002-04161-C02-01 e ISCIII. (2003-2005).

— Echeita, A. "Strengthening International *Salmonella* Surveillance Through Molecular Subtyping. Salm-Gene" Unión Europea QLK2-CTO-01-09140. (2001-2004).

— Echeita, A. "Diagnóstico rápido de campilobacteriosis patógenas (*Campylobacter* y *Helicobacter*) para su aplicación en seguridad alimentaria. Validación de métodos y construcción de bases de datos informatizadas" MCyT. (2003-2005). Investigador principal: Aurora Fernández Astorga.

— Fenoll, A. Casal, J. Estudio prospectivo para conocer la carga de la enfermedad neumocócica invasora en España. 2004. Convenio con la DGSP.

— Jiménez, S. "Caracterización fenotípica y genotípica de cepas de *Mycobacterium* aisladas en pacientes de Guinea Ecuatorial" (2004-2006) ISCIII-AECI.

— Jimenez, S. Bases moleculares de la resistencia a Rifampicina e Isoniacida en cepas del complejo tuberculoso aisladas en población inmigrante. Intramural del Instituto de Salud Carlos III. (2002-2005).

— Jimenez, S. Epidemiología molecular de la tuberculosis multirresistente en España: estudio de nuevos marcadores y caracterización molecular de cepas epidémicas. FIS (2003-2006).

— Pelaz, C. Armonización de métodos de genotipificación de L. pneumophila serogrupo 1. Colaborador del EWGLI (European Working Group on Legionella Infections) en España (1997 hasta la actualidad). Investigador responsable: Timothy Harrison, Respiratory and Systemic Infection Laboratory, Health Protection Agency, Colindale, London.

— Pelaz, C. Cano, R. Estudio de los factores que influyen en la legionelosis como problema emergente de salud pública. Control de calidad externo para cultivo de Legionella en muestras de agua. Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo (SBVI 1284/02-8) (2002-2005).

— Pelaz, C. Identificación de Legionella mediante técnicas de secuenciación de genes. Desinfecciones Alcora S. A. (MVP 1448/03 (Diciembre 2003 a Mayo 2004).

— Pelaz, C. Determinaciones de Legionella en presencia de QUATs. Objetivos: Evaluar la supervivencia de Legionella en presencia de 2 sales de amonio cuaternarias (QUATs) y cloro, mediante ensayos in vitro. ADIQUÏMICA S. A. (MVP 1236/2004) (Junio a Noviembre de 2004).

— Sáez Nieto, JA. Anda, P. Pelaz, C. "La infección respiratoria en el siglo XXI. Conocimiento de los microorganismos implicados en una posible alerta sanitaria" (2004-2006) INTRAMURAL ISCIII.

— Sáez Nieto, JA. "Caracterización fenotípica y genotípica de cepas de *Mycobacterium* aisladas en pacientes de Guinea Ecuatorial" (2004-2006) ISCIII-AECI.

— Vázquez, J.A. Seguimiento de la situación pos-vacunal de enfermedad meningocócica por serogrupo. Convenio con Wyeth España.

— Vázquez, JA. Impact of meningococcal epidemiology and population biology on public health in Europe", 5.º Programa Marco. QLK2-CT-2001-01436.

— Vázquez, JA. Tipabilidad de *Neisseria meningitidis* basada en proteína de tipo 1 y su implicación en el desarrollo de vacunas: caracterización molecular". Intramural I.S. Carlos III.

Participación en Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

— Anda, P. Red Temática de Investigación Cooperativa "Estudio de Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Garrapatas: Detección-Identificación-Prevención". FIS (G03/057) (2003-2005).

— Anda, P. Nodo Coordinador de la Red Red Temática de Investigación Cooperativa "Estudio de Enfermedades Bacterianas Transmitidas por Garrapatas: Detección-Identificación-Prevención" EBATRAG (G03/057). 2003-2005. FIS.

— Anda, P. Meeting of the Health Security Committee Working Group "Laboratory cooperation" DG SANCO (Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores de la Comisión Europea). Preparación y Respuesta de Laboratorios ante una situación de Alerta Sanitaria.

— Campos, J. Implementation of *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Europe and evaluation of vaccine failure. Entidad financiadora: Comunidad Europea, BIOMED. Instituto Carlos III, PHLS, UK (1999-04) Investigador Principal: Mary Ramsay, UK.

— Campos, J. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Entidad financiadora: Comunidad Europea, DG-V. Coordinador Nacional. Entidades: ISCIII, RIVM y otras (1998-05) Investigador Principal: Haio Grundman, Holanda.

— Campos, J. European Surveillance of Antimicrobial Comsumption. Coordinador Nacional (ESAC) CE, DG-Sanco.. IP: Herman Goossens (Bélgica) (2002- 07).

— Campos, J. Red Temática de Centros Investigación en resistencia a Antimicrobianos (REIPI). FIS, programa de Redes temáticas. (2003-2005). IP: Jerónimo Pachón.

— Casal, J. Red Española de Estudio de Patología Infecciosa (REIPI) FIS.

— Casal, J. Fenol, A. Red de Neumococos. FIS.

— Echeita, A. COLIRED-O157. "Patogénesis, diagnostico y Tipado molecular de E.coli verotoxigénicos (ECVT) O157:H7 y de otros serotipos". GO3/025. FIS G03/025 (2003-2004).

— Echeita, A. Network for the Prevention and Control of Zoonoses Comision Europea. Sexto Programa Marco: Prioridad 5 "Food Safety and Quality. (2004-2009).

— iménez, S. y Sáez Nieto, JA. EuroTB" European Surveillance of antituberculosis drug resistance. Investigador Principal: V. Schwoebel. Coordinador Nacional: JA. Sáez Nieto.

— Vázquez, JA. Red de excelencia de la Union Europea 6.º Programa Marco Sobre seguridad alimentaria acrónimo Med-Vet-Net.

— Vázquez, JA. Red de vigilancia de la DG-Sanco de la Union Europea sobre "European Union-Invasive Bacterial Infections Surveillance Network".

— Vázquez, JA. Red de vigilancia de la DG-Sanco de la Union Europea sobre "European Surveillance of Sexually Transmitted Infections".

— Vázquez, JA. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa. Red financiada con fondos FIS.

— Vindel, A. RED REIPi (FIS): Epidemiología clínica y molecular de infecciones por *Staphylococcusaureus*.

— Estudio de colonizaciones/infecciones por *Staphylococus aureus* resistentes a meticilina (2004).

— Bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres vasculares centralesutilizados para la nutrición parenteral (2004).

— Bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres vasculares centrales de pacientes ingresados fuera de las Unidades de Vigilancia Intensiva y no utilizados para la nutrición parenteral. (2004).

— Estudio Nacional de Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. (2004).

Formación

Participación en cursos

— Anda, P. Tularemia.Cursos de Otoño Universidad de Jaén: Enfermedades Emergentes Andujar, Jaén. 2004.

— Anda, P. Principales enfermedades bacterianas transmitidas por artrópodos vectores. Relevancia actual en España y a nivel global. Plagas urbanas y control vectorial Fac. CC. Biológicas, UCM, Madrid. 2004.

— Echeita, A. "Marcadores fenotípicos: Biotipia, serotipia, fagotipia y resistotipia". "VI Curso de Marcadores Microbiológicos: Elección e Interpretación del Marcador adecuado para el Estudio de Problemas Infecciosos". Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Microbiología. Majadahonda (Madrid). Junio de 2004.

— Echeita, A. "Es posible amplificar las diferencias: Modalidades y aplicaciones de la PCR" Ponente del curso "VI Curso de Marcadores Microbiológicos: Elección e Interpretación del Marcador Adecuado para el Estudio de Problemas Infecciosos". Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Microbiología. Majadahonda (Madrid). Junio de 2004.

— Echeita, A. Autor del curso de formación continuada On-Line "Técnicas Moleculares Aplicadas al Análisis Microbiológico de Alimentos y Aguas. Bloque III (Marcadores epidemiológicos). Marcadores epidemiológicos en Campylobacter y Yersinia *http://www.tecnicasmoleculares.com*. (Noviembre -Diciembre de 2004).

— Escudero, R. Bioterrorismo Bioseguridad en el laboratorio de Microbiología y funcionamiento de laboratorio de Nivel III. CNM-ISCIII, Madrid. 2004.

— Jado, I. Bioterrorismo Equipos de detección de agresivos químicos y biológicos. Dirección General de la Policía, Madrid. 2004.

— Jado, J. Clase práctica sobre uso de instalaciones P3. Bioseguridad en el laboratorio de Microbiología y funcionamiento de laboratorio de Nivel III. CNM-ISCIII, Madrid. 2004.

— Jinenez, S. Tuberculosis. II Curso de diagnóstico molecular de Enfermedades Tropicales. ENS, Madrid.

— Jinenez, S. Métodos moleculares en el diagnostico de micobacterias. II Curso de diagnóstico molecular de Enfermedades Tropicales. ENS, Madrid.

— Jinenez, S. Aplicación de métodos moleculares: Identificación del complejo tuberculoso, de micobacterias no tuberculosas y detección de resistencias. II Curso de diagnóstico molecular de Enfermedades Tropicales. ENS, Madrid.

— Jimenez, S. Micobacterias. Funcionamiento del Laboratorio de nivel 3 y manejo de los patógenos de clase 3.

— Pelaz, C. Master en Seguridad Alimentaría, 1.ª Edición. Módulo III de Control del agua. Organizado por la Consejería de Sanidad de la CAM y el Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, Facultad de Veterinaria de la UCM, (12 a 19 Abril 2004).

— Pelaz, C. Dirección y participación como docente. "III Curso teórico-práctico de prevención de legionelosis", Organizado por el Centro Nacional de Microbiología y la Escuela Nacional de Sanidad, Escuela Nacional de Sanidad (24 a 27 de Junio de 2004).

— Pelaz, C. "Legionella y balnearios", organizado por el Centro Mediterráneo y la Universidad de Granada, Lanjarón, 19 a 23 de Julio de 2004.

— Pelaz, C. "Módulo de epidemiología especial: de las enfermedades infecciosas y la interpretación epidemiológica de los resultados de laboratorio. Estudio especial de tuberculosis y legionelosis". Consejería de Sanidad de Castilla-León, (15 de Noviembre a 3 de Diciembre de 2004).

— Pelaz, C. "Curso de prevención y control de legionelosis, criterios higiénico-sanitarios", Escuela de Estudios de Ciencias de la Salud, en Mérida y Plasencia, (18 de Octubre y 29 de Noviembre de 2004).

— Valdezate, S. Bioterrorismo Bioseguridad en el laboratorio de Microbiología y funcionamiento de laboratorio de Nivel III. CNM-ISCIII, Madrid. 2004.

— Vázquez, JA. Dirección y docencia en el VI Curso de Marcadores Microbiológicos, CNM, Majadahonda.

— Vázquez, JA. Docente en Taller de la red SIREVA en Sao Paulo (Brasil).

Control Sanitario (Actividad de Servicio)

Actividad de Referencia

CEPAS ESTUDIADAS EN EL PERÍODO 1980-2004 (450 LABORATORIOS)

Especie	1980-2001	2002	2003	2004	Totales
Bartonella sp.	—	7	6	—	13
Borrelia sp.	28	8	—	—	36
BGNNF y fastidiosos[1]	1.365	274	379	614	2.632
Campylobacter sp.	—	951	897	628	2.476
Cocos y bacilos Gram +[2]	47	79	88	196	410
Enterococcus sp.	—	—	266	48	314
Escherichia coli	1.742	30	497	1.104	3.373
Francisella tularensis	6	7	7	4	24
Haemophilus influenzae	5.427	655	643	968	7.693
Legionella pneumophila	4.815	1.146	1.436	1.377	8.774
Listeria monocytogenes	1.194	235	148	227	1.804
Mycobacterium sp.	52.199	3.321	2.859	2.812	60.191
Neisseria gonorrhoeae	4.352	192	100	210	4.854
Neisseria meningitidis	13.604	638	847	682	15.771
Neisseria sp.	938	7	14	7	966
Otras enterobacterias	1.664	12	201	188	2.065
Otros estrep. Beta-hemol.	45	40	52	5	142
Pseudomonas aeruginosa	29.233	462	1.396	23	31.114
Salmonella enterica	104.665	7.910	8.139	8.840	129.554
Serratia marcescens	1.913	—	30	49	1.992
Shigella sp.	821	57	76	44	998
Staphylococcus aureus	34.345	2.130	1.183	2.361	40.019
Staphylococcus sp. (Coag-)	4.689	122	172	36	5.019
Streptococcus agalactiae	1.600	—	7	13	1.620
Streptococcus pneumoniae	29.850	3.351	4.453	3.705	41.359
Streptococcus pyogenes	598	172	68	87	925
Vibrio sp.	297	8	50	12	367
Yersinia enterocolitica	136	106	53	33	328
TOTALES	**295.493**	**21.920**	**24.067**	**24.273**	**365.753**

[1] Se incluye: Bacilos y coco-bacilos no fermentadores, fermentadores no enterobacterias y cocobacilos fastidiosos.
[2] Se incluyen: Nocardia, *Corynebacterium, Bacillus, Enterococcus* y otros bacilos y cocos gram positivos.

MARCADORES FENOTÍPICOS Y MOLECULARES DISPONIBLES EN EL SERVICIO DE BACTERIOLOGÍA

Especie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Bartonella sp.	X					X				X		X	X	X	
Borrelia sp.	X					X		X		X		X	X	X	
BGNNF y fastidiosos	X				X		X		X	X	X	X	X		
Campylobacter sp.	X		X							X	X	X	X		
Cocos y bacilos Gram +	X								X	X	X	X	X		
Escherichia coli	X	X				X				X	X	X	X		
Francisella tularensis	X					X				X		X	X		
Haemophilus influenzae	X	X	X			X				X	X		X	X	
Legionella pneumophila	X	X					X		X	X	X	X	X		
Listeria monocytogenes	X	X							X	X	X	X	X		X
Mycobacterium sp.	X		X		X	X				X		X	X		
Neisseria gonorrhoeae	X	X	X				X	X	X	X	X		X		
Neisseria meningitides	X	X	X				X		X	X	X		X	X	X
Neisseria sp.	X						X		X	X	X		X	X	
Otras enterobacterias	X									X	X		X		
Otros estrep. Beta-hemol.	X	X	X							X	X	X	X		
Pseudomonas aeruginosa	X	X	X	X			X		X	X	X		X		
Salmonella enterica	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serratia marcescens	X	X		X			X		X	X	X		X		
Shigella sp.	X	X							X	X	X	X	X		
Staphylococcus aureus	X		X	X		X	X		X	X	X	X	X		
Staphylococcus sp. (Coag-)	X		X	X						X	X	X	X		
Streptococcus agalactiae	X	X								X	X		X		
Streptococcus pneumoniae	X	X	X			X				X	X	X	X	X	
Streptococcus pyogenes	X	X	X			X				X	X		X		X
Vibrio sp.	X	X				X				X	X	X	X		
Yersinia enterocolitica	X	X	X			X				X	X	X	X		

1. Identificación y biotipia.
2. Serogrupado y serotipado.
3. Resistencia a antibióticos.
4. Fagotipia.
5. Cromatografía de gases.
6. Detección de genes/toxinas.
7. Isoenzimas.
8. Plasmidotipia.
9. Ribotipia.
10. Técnicas de PCR.
11. PFGE (elect. campo pulsado).
12. Sondas y frag. de restricción.
13. Análisis del genoma.
14. Análisis de proteinas.
15. MIST (Tipado de genes).

MUESTRAS DE DIAGNÓSTICO RECIBIDAS EN EL SERVICIO DE BACTERIOLOGÍA (1985-2004)

Diagnóstico	1985-2001	2002	2003	2004	Total	Técnicas
Aislamiento de Micobacterias	14.398	221	209	178	15.006	1,7,10
Coprocultivos	1.168	30	11	2	1.211	1,6
Enf. Transmisión Sexual	10.885	44	20	—	10.949	1,2,6,7
Sífilis	39.096	780	608	360	40.844	2,3,8
Borreliosis	19.382	2.729	2.288	1709	26.108	1,5,8,9
Fiebre Q	3.925	529	723	564	5.741	2,8
Ricketsiosis	4.410	72	22	33	4.507	2,8
Erhlichiosis	1.002	44	83	156	1.285	2,8
Bartonelosis	1.483	484	528	530	3.025	2,8
Tularemia	1.273	86	59	51	1.469	1,2,3,8
Legionelosis (Aguas)	3.739	442	407	126	4.714	1
Legionelosis (Clínicas)	4.341	86	67	66	4.560	1,2
Legionelosis (Serología)[1]	16.558	—	—	—	16.558	2
N. meningitidis (serología)	6.750	200	—	—	6.950	4
N. meningitidis (PCR)	49	144	—	156	349	8
S. pneumoniae (PCR)	—	30	10	156	196	8
Tropheryma	—	12	—	14	26	8
Brucellosis	—		18		18	8
M. tuberculosis (PCR)				14	14	8
TOTALES	**125.361**	**5.893**	**5.160**	**4.115**	**140.529**	

[1] Metodología que se realiza en el Servicio de Microbiología Diagnóstica.

Técnicas utilizadas:

1 Aislamiento e identificación.
2 Técnicas de fluorescencia.
3 RPR, TPHA, microaglutinación.
4 ELISA, y Pruebas Bactericidas.
5 Blotting.
6 Paneles de identificación.
7 Antibiograma.
8 Técnicas de PCR.
9 Aislamiento a partir de vectores.
10 Sondas y fragmentos de restricción.

Proyectos

Las líneas de desarrollo que se han llevado a cabo en el presente año, que incluyen la incorporación de nuevos métodos de diagnóstico y tipado, así como desarrollo de la vigilancia de patógenos previamente no estudiados en el servicio se relacionan a continuación:

— PCR-Multiplex para detestar genes spe en *S. pyogenes*.
— Tipado molecular de fragmentos de inserción de *B. melitensis*.
— Caracterización molecular de estreptococos beta hemolíticos C y G.

— Caracterización fenotìpica y molecular de. *Nocardia sp*.

— Desarrollo de microarrays para el tipado de genes de virulanecia, variabilidad antigenica y resistencia a antimicrobianos en *S. pyogenes*.

— Estudio de las bases moleculares de la resistencia de cepas de *M. tuberculosis* frente a Etambutol, Estreptomicina y Pirazinamida.

— Puesta a punto de técnicas en función de los resultados obtenidos en el anterior estudio para la detección rápida de resistencia de las cepas de *M. tuberculosis* a estas mismas drogas.

— Diagnóstico por PCR en tiempo real de neumonías neumocóccicas en líquido pleural.

— Serotipado por PCR de *S. pneumoniae*.

— Puesta a punto de un método de PCR Multiplex para el diagnóstico de enfermedades transmitidas por garrapatas.

— Puesta a punto de un método de identificación de *Rickettsia* en muestras clínicas mediante PCR genérico e hibridación posterior en fase sólida con sondas específicas.

— Puesta a punto de un método de identificación de *Bartonella* en muestras clínicas mediante PCR genérico e hibridación posterior en fase sólida con sondas específicas.

— Desarrollo de métodos de detección para agresivos biológicos bacterianos.

— Vigilancia medioambiental de patógenos bacterianos transmitidos por vectores.

— Cultivo y epidemiología molecular de *Coxiella burnetii*.

— Cultivo y epidemiología molecular de *Rickettsia* spp.

— Desarrollo de métodos de detección para agentes bacterianos productores de neumonías atípicas (*Chlamydia* spp y *Mycoplasma* spp.).

— Estudio de la incidencia en nuestro país de cepas de *S.aureus* resistentes a meticilina (SARM) en la comunidad, mediante detección del gen PVL en cepas comunitarias tanto sensibles como resistentes.

— Vigilancia de la sensibilidad a glucopéptidos en *S.aureus*.

— Tipificación mediante secuenciación de la proteina A (spa typing) de cepas SARM intrahospitalarias y comunitarias.

— Secuenciación de genes, para la identificación de especies y para la tipificación de *L. pneumophila* SG 1 (Multilocus sequence typing (MLST).

— Cultivo de amebas para su cocultivo con *Legionella* y su utilización en estudios de virulencia.

— Puesta a punto de técnicas moleculares de identificación de bacterias enteropatógenas: Secuenciación del gen 16S rDNA y PCR múltiple para la identificación de *Salmonella* spp.

— Incorporación a la serotipificación tradicional de *Salmonella* de la serotipificación molecular de las cepas de difícil tipificación.

— PCR múltiple desarrollada en nuestro laboratorio, que es Laboratorio Nacional de Referencia de *Salmonella* y *Shigella*.

— Secuenciación de antígenos flagelares de *Salmonella*.

— Secuenciación de genes subespecie-específicos de *Salmonella*.

— Ampliación del esquema de serotipificación de cepas de *Campylobacter jejuni,* de los principales serotipos Penner. Producción de antisueros.

— Caracterización de las bases moleculares de la resistencia a Antimicrobianos en *Salmonella* y *E. coli*.

— Detección de genes de resistencia a betalactámicos.

— Caracterización de betalactamasas de espectro ampliado.

— Detección de genes de resistencia a cloranfenicol, tetraciclinas, trimetoprim, sulfonamidas, etc.

— Detección de mutaciones en topoisomerasas, principales responsables de la resistencia a quinolonas.

— Detección de mutaciones y metilaciones en el gen 23S rDNA como principales responsables de la resistencia a macrólidos en *Campylobacter.*

— Detección de la presencia de integrones y otros elementos genéticos móviles que provocan difusión de las resistencias bacterianas.

Diversos

Publicaciones

— Alcalá, B. Salcedo, C. de la Fuente, L. Arreaza, L. Uría, MJ. Abad, R. Enriquez, R. Vázquez, JA. Motjé, M. de Batlle, J. (2004). *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. J Antimicro Agents, 53:409.

— Alcala, B. Salcedo, C. Arreaza, L. Abad, R. Enriquez, R. de la Fuente, L. Uría, MJ. Vázquez, JA. Motge, M. De Batlle, J.(2004).Antigenic and/or phase variation at PorA protein in non-subtypable Neisseria meningitidis strains isolated in Spain. J Med Microbiol, 53: 515-518.

— Arreaza, L. Salcedo, C. Alcalá, B. Uría, MJ. Abad, R. Enríquez, R. Vázquez, JA. (2004). *penA* gene sequencing in *Neisseria meningitidis*: the key to success in the definition of penicillin g breakpoints. Antimicrob Agents Chemother, 48: 348-349.

— Anda, P. Bacterias y Bioterrorismo. Resumen Científico ICAAC-2004, 6.ª Ed. (Antonio Tenorio y Pedro Anda Eds.). 2004: 173-179 Permanyer, Barcelona.

— Aspa, J. Rajas, O. Rodriguez de Castro, F. Blanquer, J. Zalacain, R. Fenoll, A. de Celis, R. Var-gas, A. Rodriguez Salvanes, F. Espana, PP. Rello, J. Torres, A. Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group. (2004) Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. Clin Infect Dis 15;38(6):787-98.

— Cabrera, R. Ruiz, J. Marco, F. Oliveira, I. Arroyo, M. Aladuena, A. Usera, MA. Jimenez De Anta, MT. Gascon, J. Vila, J. 2004. Mechanism of resistance to several antimicrobial agents in Salmonella Clinical isolates causing traveler's diarrhea. Antimicrob Agents Chemother. 48(10):3934-9.

— de la Campa, AG. Balsalobre, L. Ardanuy, C. Fenoll, A. Pérez-Trallero, E. Linares, J. Spanish Pneumococcal Infection Study Network G03/103. (2004). Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain. Emerg Infect Dis. 10:1751-9.

— Cano, R. Prieto, N. Martín, C. Pelaz, C. and de Mateo, S. (2004) Legionnaires'Disease clusters associated with travel to Spain during January 2001 to July 2003. Eurosurveillance, 9 (2): 9-10.

— Cicuttin, G. L. Rodríguez Vargas, M. Jado, I. Anda, P. (2004). Primera detección de *Rickettsia massiliae* en la ciudad de Buenos Aires.. Revista Argentina de Zoonosis 1: 8-10.

— Cuevas, O. Cercenado, E. Vindel, A. Guinea, J. Sánchez-Conde, M. Sánchez-Somolinos, M. Bouza, E. (2004).Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. Nov;48(11):4240-5.

— Fenoll, A. Casal, J. (2004) Impacto de la vacuna antineumocócica conjugada heptavaleste en la distribución de serotipos. Vacunas Ed. F.A. Moraga Llop Prous Science. 2004. Pg.139-151.

— García, FJ. Pérez, D. Hurtado, MD. Echeita, A. 2004. Importancia de Campylobacter en avicultura. Sel. Avic.; 703-710.

— García-Rey, C. Fenoll, A. Aguilar, A. Casal, J. (2004) Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and Streptococcus pneumoniae resistance in different provinces in Spain J Antimicrob Chemother 54:465-471.

— Güerri, ML. Aladueña, A. Echeíta, A. and Rotger R. 2004. Detection of integrons and antibiotic-resistance genes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates with resistance to ampicillin and variable susceptibility to amoxycillin-clavulanate. Int J Antimicrob Agents. 24(4):327-33.

— Herrera, L. Valverde, A. Saiz, P. Saez-Nieto, J.A. Portero, J.L. y Jiménez, M.S. (2004). Molecular characterization of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical strains isolated in the Philippines. Int J Antimicrob Agents 23:572-576.

— Herrera-Leon, S. McQuiston, JR. Usera, MA. Fields, PI. Garaizar, J. Echeita, MA. 2004. Multiplex PCR for distinguishing the most common phase-1 flagellar antigens of Salmonella spp. J Clin Microbiol. 42(6):2581-6.

— Idígoras, P. Beristain, X. Jiménez, S.(2004). Aislamiento de Mycobacterium lentiflavum sin valor clínico en 30 pacientes. Enf Infec Microbiol Clin. 22:199-200.

— Jiménez, M.S. Campos-Herrero, M.I. García, D. Luquin, M. Herrera, L. y García, M. J.(2004). Mycobacterium canariasense sp. nov. Int J Sys Evol Microbiol. 54:1729-1734.

— Mora, A. Blanco, M. Blanco, JE. Alonso, MP. Dhabi, G. Thomson-Carter, F. Usera, MA. Bartolome, R. Prats, G. Blanco, J. 2004. Phage types and genotypes of shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H7 isolates from humans and animals in spain: identification and characterization of two predominating phage types (PT2 and PT8). J Clin Microbiol. 42(9):4007-15.

— Padola, NL. Sanz, ME. Blanco, JE. Blanco, M. Blanco, J. Etcheverria, AI. Arroyo, GH. Usera, MA. Parma, AE. 2004. Serotypes and virulence genes of bovine Shiga toxigenic Escherichia coli (STEC) isolated from a feedlot in Argentina. Vet Microbiol. 20;100(1-2):3-9.

— Al-Saigh, H. Zweifel, C. Blanco, J. Blanco, JE. Blanco, M. Usera, MA. Stephan, R. 2004. Fecal shedding of Escherichia coli O157, Salmonella, and Campylobacter in Swiss cattle at slaughter. J Food Prot. 67(4):679-84.

— Oteo, J. Baquero, F. Vindel, A. Campos, J. (2004) Antibiotic resístanse in 3113 blood isolates of *Staphylococcus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000-2002). J Antimicrob Chemother 53: 1033-8.

— Oteo, J. Campos, J. 2004 Uso de quinolonas y resistencia (Editorial). Enf Infec Microbiol Clin; 22: 201-3.

— Oteo, J. Campos, J. Cruchaga, S. Baquero, G. Lazaro, E. Madurga, M. F. de Abajo Baquero, F. 2004 Increase of resístanse to macrolides in invasive *Streptococcus pneumoniae* in Spain (2000-2001). Clin Microbiol Infect 10: 843-60.

— Oteo, J. Lázaro, E. de Abajo, F. Baquero, F. Campos, J. (2004) Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001-2003): Decreasing penicillin-resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 42: 5571-7.

— Oteo, JA. Ibarra, V. Blanco, JR. Martinez de Artola, V. Márquez, FJ. Portillo, A. Raoult, D. Anda, P. (2004). *Dermacentor*-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. Clin Microbiol Infect 10: 327-31.

— Román, F. Cantón, R. Pérez-Vázquez, M. Baquero, F. Campos, J. (2004). Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in Cystic Fibrosis patients shows a marked increase in Hypermutable strains. J Clin Microbiol; 42: 1450-9.

— Romero, MP. Peinado, A. Sobrino, J.A. Sáez-Nieto, JA. Alvarez, D. Peña, P. (2004). Prosthetic mitral valve endocarditis due to *Ochrobactrum anthropi*: case report and review of literature. J OF Clin Microbiol 42: 3371-3373.

— Stichele, RV. Elseviers, MM. Fecrech Groossens, H. and the ESAC Project Group (Campos J, Spain, según listado del artículo). (2004) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data collection performance and methodological approach. Br J Clin Pharmacol (DOI: 10.1111/j. 1365-2125.2004.02164x).

— Tarrago, D. Aguilar, L. Gimenez, MJ. Fenoll, A. Casal, J. (2004).Effects of Amoxicillin Subinhibitory Concentrations on the Cross-Protection Developed by Pneumococcal Antibodies

in Mouse Sepsis Caused by an Amoxicillin-Resistant Serotype 6B Streptococcus pneumoniae Strain. Antimicrob Agents Chemother. 48:4144-4147.

— Tenorio, A. Anda, P. Rodríguez Tudela, JL. Guerra Biológica. XV edición del Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozman 2004: 2581-2585 Elsevier Sciencie Barcelona.

— Tiemersma, EW. Bronzwaer, SL. Lyytikainen et al AND EARSS participants (Campos J, Spain, según listado del artículo). (2004) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. Emerg Infect Dis 10: 1627-34.

— Uria, M J. García, JJ Menéndez, S. Jiménez.(2004) Infección por Mycobacterium lentiflavum a propósito de un caso y revisión de la literatura médica.Enf Infec Microbiol Clin 21:274-275.

— Valdezate, S. Astorga, S. Herrera-León, A. Perea, A. Echeíta, M.A. Usera. (2004). Caracterización de cepas de Salmonella enterica subsp. Enterica serotipo Abortusovis aisladas en diferentes áreas geográficas de España durante un período de cuatro años (1997-2001). Laboratorio Veterinario AVEDILA no 27:2-6.

— Valdezate, S. Vindel, A. Martin-Davila, P. Del Saz, BS. Baquero, F. Canton, R. (2004). High genetic diversity among Stenotrophomonas maltophilia strains despite their originating at a single hospital. J Clin Microbiol. 42(2):693-9.

Congresos, Ponencias y Conferencias

— Abad, R. Uría, MJ. Enríquez, R. y cols. Secuenciación del gen porB: una ayuda en el proceso de caracterización de cepas no tipables de *Neisseria meningitidis.* XI Congreso de la SEIMC, Bilbao.

— Alcala, B. Salcedo, C. Abad, R. y cols. Análisis de la dispersión de cepas de meningococo B:2 a:P1.5 probablemente originadas a partir de un mecanismo de intercambio capsular. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao.

— Amselem, L. Galiano, J. Gomila, B. Echeita, A. López-Portolés, JA. y Celades, ME. Estudio de la resistencia de *Campylobacter* a antimicrobianos en cepas aisladas de muestras clínicas en población pediátrica. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao.

— Bou, G. Vazdezate, S. Sáez Nieto, JA. (2004). Estudio de un brote hospitalario causado por una cepa de *Leuconostoc mesenteroides subsp.mesenteroides*. XI CONGRESO DE LA SEIMC. Bilbao.

— Campos, J. Valencia. Vigilancia Europea del consumo de antibióticos y resistencias bacterianas. Situación española. Reunión Uso de Antibióticos y resistencias bacterianas. Alzira, 2004.

— Campos, J. Sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. 2004. Congreso SEIMC, Bilbao.

— Campos, J. 2004. Changes brought about by EARSS: The Spanish experience. Noviembre. 3.ª Reunión Científica Conjunta de las Redes Europeas EARSS y ESAC.

— Cano, R. Prieto, N. Martín, C. Pelaz, C. and de Mateo, S. "Legionnaires' disease cases associated with travel to Spain: comparison between forein and national travellers" 19th Annual Meeting of the European Working Group on *Legionella* infections (EWGLI). Chamonix, France.

— Cogollos, R. Jimenez, MS. Herrera, L. Alhambra, A. Lopez, A.. Recuperación de micobacterias no tuberculosas antes y después de la introducción del cultivo en medios líquidos. XI Reunión del Grupo Español de Micobacteriología. Torrelavega. 30 Septiembre-1 octubre. 2004.

— Echeita, A. Campylobacteriosis: Revisión sobre el diagnóstico. Tipificación molecular. IX Simposio Anual AVEDILA. Córdoba.

— Elía, M. Escudero, R. Menéndez, V. Ruiz, M. Ramos, JM. Sáez-Nieto, JA. Gutiérrez, F. Anda, P. Royo, S. Bacteriemia por una cepa atípica de *Francisella tularensis* subespecie novicida V. Congreso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de la Comunidad Valenciana. Elche (Alicante), 25-27 Noviembre, 2004.

— Enriquez, R. Alcalá, B. Salcedo, S. y cols. PCR como herramienta para la determinación de resistencia intermedia a penicilina G en cepas de *Neisseria meningitidis*. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao.

— Escudero, R. Elia, M. Sáez Nieto, JA. Herrera, L. Galán, JA. Ruiz, M. Menéndez, V. Royo, G. Anda, P. (2004). Caracterización preliminar de *Francisella tularensis subsp. novicida* de origen humano. XI CONGRESO DE LA SEIMC. Bilbao.

— García Rojas, AP. Garcia, I. Alamo, A. Gonzalez, A. Bordes, J.A. Sáez-Nieto, M. Riba, A. Capon (2004). Estudio de un brote de toxiinfección alimentaria por *Streptococcus equi sbp. Zooepidemicus* Área de Salud de Gran Canaria 2003. XXII Reunion de la Sociedad Española de Epidemiología, Caceres.

— Gil, H. Barral, M. Escudero, R. Benach, JL. Garcia, AL. and Anda, P. Identification of a new kind of Spirochete among small mammals in endemic Lyme disease areas of the northern of Spain. Research Conference in the Biology of Spirochetes. Ventura, California, 2004.

— Gonzalez, A. Idigoras, P. Beristain, X. Larruscain, J. y Jiménez, MS. Mycobacterium lentiflavum*: una especie no tan rara. Aislamiento en 35 pacientes.* XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clíninica (SEIMC) Bilbao. 16-19 Mayo 2004.

— Herrera, L. Molina, T. Saiz, P. Sáez Nieto, JA. Jiménez, MS. (2004). New multiplex-PCR for rapid detection of isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis.* 25th. Annual Meeting of the European Society for Mycobacteriology. Alghero-Sardinia. Italia.

— Herrera, L. Saiz, P. Valverde, A. Molina, T. Jiménez, MS. Aplicación de metodos moleculares para la identificación de especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis.* XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (SEIMC) Bilbao. 16-19 Mayo 2004.

— Herrera, L. Valverde, A. Saiz, P. Molina, T. Jimenez, MS..Study of the *oxy*R-*ahp*C operon in Isionazid Resistant and Susceptible *Mycobacterium tuberculosis* isolates. 25th Annual Meeting of the European Society for Mycobacteriology. Alghero-Sardinia. Italia. 27-30 Junio. 2004.

— Herrera, L. Saiz, P. Valverde, A. Molina, T. Jiménez, MS. Identificación a nivel de especie de las cepas productoras de tuberculosis en España. XI Reunión del Grupo Español de Micobacteriología. Torrelavega. 30 Septiembre-1 octubre. 2004.

— Herrera-León, S. González-Sanz, R. Ramírez, MM. Aladueña, A. Valdezate, S. y Echeita, A. Caracterización molecular del patrón de resistencia ACGKSSUSxTTENx asociado a *Salmonella* ser.Typhimurium fagotipo 204C. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Bilbao.

— Herrera, L. Molina, T. Saiz, P. Valverde, A. Jimenez, MS. Bases moleculares de la resistencia a Isoniacida en *Mycobacterium tuberculosis.* Diseño de una PCR-múltiple para su detección rápida. XI Reunión del Grupo Español de Micobacteriología. Torrelavega. 30 Septiembre-1 octubre. 2004.

— Hurtado, MD. García-Peña, FJ. Pérez-Boto, D. Abad, JC. Varo, J.I. y Echeita, MA. "Evidencias indirectas del agua de bebida como fuente de infección por Campylobacter jejuni en granjas de gallinas reproductoras pesadas". IX Simposio Anual AVEDILA. Córdoba.

— Jimenez, MS. Rius, P. Herrera, L. Estudio de la resistencia primaria en cepas del complejo tuberculoso. Proyecto multicéntrico. XI Reunión del Grupo Español de Micobacteriología. Torrelavega. 30 Septiembre-1 octubre. 2004.

— Mazon, A. Gil Setas, A. Alvarez, MJ. Sánchez Maroto, AI. Alvarez, D. Sáez Nieto, JA.(2004)Características epidemiológicas y microbiologicas de la enfermedad perianal estreptococica. XI CONGRESO DE LA SEIMC. Bilbao.

— Pelaz, C "Legionelosis: importancia sanitaria y prevención" Jornada Técnica de Prevención de legionelosis. Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid.

— Pelaz, C. "Vigilancia en España, experiencia del Instituto de Salud Carlos III de Madrid""Simposio de Lanzamiento del Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica Integrada de la Enfermedad del Legionario en Portugal". Instituto Nacional de Salud de Portugal, Lisboa.

— Pelaz, C. Cano, R. and Baladrón, B. *Legionella* and spas in Spain (1993-2003)" 19th Annual Meeting of the European Working Group on *Legionella* infections (EWGLI). Chamonix, France.

— Pelaz, C. 1.ª Jornada de prevención de legionelosis y gestión del agua", organizada por el Instituto de Formación Profesional Superior San Jorge, de Santurce.

— Pérez-Boto, D. Varo, JI. Hurtado, MD. García-Peña, FJ. Abad, JC. y Echeita, MA. "Seguimiento en el tiempo de una población de Campylobacter jejuni en una granja de gallinas reproductoras pesadas mediante la aplicación de marcadores moleculares" IX Simposio Anual AVEDILA. Córdoba.

— Pérez-Boto, JA. López-Portolés, FJ. García-Peña, C. Simón, JC. Abad, I. Varo y Echeita, MA. Aplicación de marcadores epidemiológicos en la trazabilidad de *Campylobacter jejuni*. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Bilbao.

— Tomas, M. Caniche, D. Valdezate, S. Sousa, D. Diaz, M. Lueiro, F. Sáez Nieto, JA. Villanueva, R. Llinares, P. Bou, G. (2004). Nosocomial outbreak caused by an epidemic strain of *Leuconostoc mesenteroides sp. mesenteroides* (LM): Risk factors for infection or colonization. 44th. ANNUAL MEETING OF ICAAC. Washington, USA.

— Uria, MJ. Enríquez, R. Alcalá, B. Salcedo, S. y cols. Resistencia a la actividad bactericida del suero en cepas de *Neisseria meningitidis*. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao.

— Valdezate, S. idal, A. Herrera-León, S. Pozo, J. Rubio, P. Usera, MA. y Echeita, MA. Detección de un clon mayoritario de *Salmonella derby* en productos alimentarios humanos de origen porcino. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Bilbao.

— Valdezate, S. Arroyo, M. González-Sanz, R. Ramiro, R. Herrera-León, S. Usera, MA. y Echeita, MA. Caracterización genotípica y resistencia antimicrobiana de los diferentes serotipos de *Salmonella* spp procedentes de alimentos. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) Bilbao.

— Valdezate, S. Vidal, A. Herrera-León, S. Pozo, J. Rubio, P. Usera, MA. y Echeita, MA. Detección de un clon mayoritario de *Salmonella derby* en productos alimentarios humanos de origen porcino. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).Bilbao.

— Vázquez, JA. Experiences with Meningococcal Bacines. 22nd Meeting of the European Society for Pediadric Infectious Diseases. Tampere (Finlandia).

Tesis doctorales leídas

— Cuevas, O. (2004). Epidemiología de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a antimicrobianos en España. Fac. Ciencias Químicas. UCM, Apto "cuym laude". Director de la Tesis Ana Vindel y Emilio Bouza.

— Herrera León, L. (2004). Bases moleculares de la resistencia a Isoniazida y Rifampicina en *Mycobacterium tuberculosis*". FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE. Madrid. Calificación: Sobresaliente "cum laude". Director de la tesis: Juan Antonio Sáez Nieto.

— Herrera León, S. Serotipificación molecular de *Salmonella vs.* Serotipificación tradicional. Análisis molecular de los genes *fli*C y *flj*B que codifican antígenos flagelares de primera y segunda fase y de genes serogrupo específicos del cluster *rfb*. Fac. C. Biologicas. U. Complutense de Madrid. Sobresaliente *cum laude* Director de tesis: M.ª Aurora Echeita.

— Pérez-Vázquez, MD. (2004). Estudio fenotípico y genotípico de la resistencia a quinolonas en H. influenzae. Fac. Farmacia, UCM, Sobresaliente "Cum Laude". Director de la Tesis: Jose Campos.

— Román, F. (2004). Infecciones crónicas producidas por Haemophilus influenzae en pacientes de Fibrosis Quística: caracterización poblacional, resistencia a antibióticos e hipermutabilidad. Fac. Ciencias Biológicas UCM, Sobresaliente "Cum Laude". Director de la Tesis: Jose Campos.

— Salcedo, C. (2004). Desarrollo y aplicación de un Nuevo marcador molecular para Listeria monocytogenes: Multilocus Sequence Typing. Análisis de la estructura poblacional de la especie. Fac. C. Biológicas. UCM, Sobresaliente "Cum Laude". Director de tesis: Julio A. Vázquez.

Tesinas y diplomas de estudios avanzados

— Sánchez Maroto, A. (2004) "Brote de intoxicación alimentaria por *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus"*. Facultad de Veterinaria. U.C.M. (Diploma de Estudios Avanzados). Director: Juan Antonio Sáez Nieto.

— Jiménez Pajares, S. (2004) "Caracterización fenotipica y genotípica de cepas de *Micobacterium kansasii* aisladas en España (2002-2003).Facultad de Ciencias Biológicas. U.C.M (Diploma de Estudios Avanzados). Director: Juan Antonio Sáez Nieto.

Servicio de Micología

Introducción

El Servicio de Micología del CNM del ISCIII actúa como Centro de Referencia dentro del Sistema Nacional de Salud, en cuestiones microbiológicas relacionadas con las infecciones fúngicas. Durante las tres últimas décadas, el aumento en la prevalencia de las infecciones fúngicas ha sido constante. Todos los especialistas coinciden en señalar que el mayor número de pacientes inmunodeprimidos y que la generalización de agresivas prácticas diagnósticas y terapéuticas son las principales causas del incremento de las micosis. El aumento en la prevalencia de las micosis hace necesaria la utilización de fármacos antifúngicos en ciertos grupos de pacientes. La masificación de la profilaxis antifúngica y de los tratamientos empíricos ha ocasionado que cepas sensibles a los antifúngicos desarrollen resistencia secundaria, y que especies sensibles sean sustituidas por especies con resistencia intrínseca. De esta forma parece cada vez más importante identificar las especies fúngicas patógenas y conocer su perfil de sensibilidad.

Por otra parte, las micosis superficiales continúan siendo las infecciones por hongos de mayor prevalencia. No amenazan la vida de los enfermos, pero generan molestias, problemas de salud y un gran gasto sanitario. La identificación de la especie causante permite recomendar el tratamiento más eficaz, mejorando la calidad de la asistencia sanitaria y el bienestar de los enfermos. Asimismo las micosis primarias endémicas se han convertido en infecciones frecuentes en nuestro medio, debido al aumento de la inmigración y a los viajes turísticos a zonas endémicas. El aislamiento y la identificación de estos hongos, así como las pruebas diagnósticas serológicas permiten reconocer la infección y pautar un tratamiento, sin el cual pueden aparecer complicaciones graves e incluso mortales.

Por último, en los últimos años se están empezando a aplicar nuevas técnicas diagnósticas que pretenden mejorar el rendimiento de los métodos tradicionales. Una de las razones del mal pronóstico de las micosis profundas en enfermos inmunodeprimidos, es que el diagnóstico suele realizarse cuando la infección está tan diseminada que ningún tratamiento resulta eficaz. Por ello, se están desarrollando técnicas de diagnóstico precoz (detección de

anticuerpos, antígenos, moléculas fúngicas o ácidos nucleicos) que quizá en un futuro próximo permitan detectar la infección en sus fases iniciales. Además, las técnicas basadas en la biología molecular cada vez tienen una mayor implantación en Micología médica. La identificación de cepas por sus características genotípicas, la tipificación de cepas y la detección de mecanismos de resistencia son tres ejemplos de la utilidad de las técnicas moleculares en Micología. La identificación molecular va a permitir mejorar los métodos taxonómicos en cuanto a fiabilidad y rapidez. La tipificación ayuda a conocer la epidemiología de la infección fúngica, principalmente en lo que se refiere a la infección hospitalaria. La detección de mecanismos de resistencia complementa las técnicas de sensibilidad a los antifúngicos y quizá permita recomendar un tratamiento u otro, en función de la detección genotípica de un determinado carácter que genera la resistencia a los antifúngicos.

El Servicio de Micología del CNM actúa como centro de referencia para la identificación de levaduras y de hongos miceliales. Las levaduras son identificadas al nivel de especie mediante pruebas morfológicas y bioquímicas (galerías comerciales y pruebas confirmatorias en los casos necesarios) y los filamentosos se identifican al nivel de especie mediante el estudio de sus características macro y microscópicas y pruebas bioquímicas. En casos seleccionados se emplean técnicas moleculares para identificar la cepa al nivel de especie y subespecie.

Asimismo se realizan estudios de sensibilidad para hospitales y centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud. La mayoría de las cepas de levaduras y de filamentosos que son remitidas al Servicio de Micología para su identificación, son incluidas posteriormente en los estudios de sensibilidad, ya que las peticiones más frecuentes desde los centros sanitarios son identificación y estudio de sensibilidad. Los estudios de sensibilidad se realizan mediante la determinación de la CMI de varios antifúngicos (anfotericina B, fluorocitosina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol y terbinafina). En ocasiones, las pruebas de sensibilidad incluyen la determinación de la CFM, curvas de muerte, cinéticas de crecimiento y estudios de sinergismo.

Otra actividad de referencia es la caracterización de brotes nosocomiales de infección fúngica. Este servicio se ofrece a los centros sanitarios como un método para determinar las características genotípicas y fenotípicas de las cepas implicadas en un grupo de casos de infecciones nosocomiales, lo que ayudará a analizar las características epidemiológicas del brote (clonalidad, perfil de sensibilidad, etc...), colaborando a tomar medidas para su control y previsión de futuros casos.

Además, el Servicio realiza actividades de diagnóstico, entre las que se cuentan las determinaciones serológicas mediante inmunodifusión de anticuerpos de hongos patógenos verdaderos, es decir los agentes de las micosis primarias, que suelen causar infecciones importadas en nuestro país (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*). También se realiza la determinación de anticuerpos de *Sporothrix schenckii*. Asimismo, se realizan determinaciones de concentraciones de antifúngicos en líquidos orgánicos, técnicas que se consideran urgentes y se informan en 24-48 horas, ya que ayudan a ajustar o a modificar los tratamientos antifúngicos de los enfermos hospitalizados.

Investigación

Resultados de la actividad

El Servicio de Micología mantiene tres líneas principales de investigación:

- Estandarización de pruebas de sensibilidad a los antifúngicos.
- Modelos animales de infección fúngica.
- Detección de mecanismos de resistencia a los antifúngicos.

Para desarrollar estas líneas, el laboratorio ha contado y cuenta con la financiación Europea y Nacional. Entre los proyectos financiados por un organismo europeo destacan el programa TMR y un proyecto de la European Science Foundation. Ambos relacionados con las infecciones humanas causadas por hongos filamentosos. Además, durante los últimos cinco años el FIS, la CAM, la CICYT y entidades privadas como la Fundación Ramón Areces o la Fundación Mutua Madrileña han financiado varios proyectos de investigación. Asimismo, el ISCIII ha considerado estas líneas de interés prioritario y las ha apoyado con cuatro proyectos internos. Como consecuencia de este apoyo, El Servicio de Micología ha sido nombrada coordinadora del Subcommittee of Antifungal Susceptibility testing of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), organismo equivalente al NCCLS americano.

Proyectos

Proyectos de Investigación financiados con fondos públicos en 2004

— Título del Proyecto: "Modelo animal discriminatorio de infección fúngica invasora para estudios de correlación in vitro-in vivo".
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III: Proyecto n.º 1196/02.
Duración desde: 2002 Hasta: 2004.
Investigador principal: Juan Luis Rodríguez Tudela.

— Título del Proyecto: Mecanismos de resistencia de *Aspergillus fumigatus* a los antifúngicos.
Entidad financiadora: Instituto Salud Carlos III. Proyecto n.º 1120/03.
Cuantía de la ayuda: 22.500 €.
Duración desde: 2003 Hasta: 2005.
Investigador principal: Emilia Mellado Terrado.

— Título del Proyecto: Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia de *Aspergillus fumigatus* a los antifúngicos.
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología. Plan Nacional de Investigación Científica. Proyecto n.º SAF 2002-02089.
Cuantia de la ayuda: 63.250 €.
Duración desde: 200 Hasta: 2004.
Investigador principal: Emilia Mellado Terrado.

— Título del Proyecto: "La infección respiratoria en el siglo XXI: Conocimiento de los microorganismos implicados en una posible alerta sanitaria. MICOLOGÍA".
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III, exp:1021/04.
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.
Cuantia de la ayuda: 22.500 € (a confirmar, en el nodo del Servicio de Micología).
Investigador principal: Manuel Cuenca Estrella.

— Título del Proyecto: "Infecciones en donantes de órganos extranjeros".
Entidad financiadora: Fundación Mutua Madrileña Automovilística, exp: a designar.
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.
Cuantia de la ayuda: 37.090 € (a confirmar, en el nodo del Servicio de Micología).
Investigador principal: Gregorio Garrido.

— Título del proyecto: Diagnóstico molecular de la infección fúngica invasora. Utilidad de la PCR cuantitativa y de la detección de toxinas fúngicas.
Entidad financiadora: Fundación Areces.
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.
Cuantia de la ayuda: 105.000 €.
Investigador principal: Manuel Cuenca Estrella.

Redes de Investigación cooperativa

— Título del Proyecto: Red de Estudio de la Infección en el trasplante (RESITRA).
Entidad financiadora: FIS. Proyecto n.º CSAI.
Duración desde: 2003 Hasta: 2006.
Investigador principal: Albert Pahissa.
Investigador principal del nodo Centro Nacional de Microbiología: Juan Luis Rodríguez Tudela.

Proyectos de Investigación Financiados con Fondos Privados

— Título del Contrato: Evaluación de la actividad in vitro del triazol posaconazol frente a hongos patógenos humanos.
Empresa/administración financiadora: Schering Phlough. Proyecto n.º 1097/03.
Duración desde: 2003 HASTA: 2004.
Investigador/a responsable: Juan Luis Rodríguez Tudela y Manuel Cuenca Estrella.

— Título del Contrato: Estudio y control de un sistema comercial de sensibilidad in vitro a los antifúngicos.
Empresa/administración financiadora: Soria Melguizo S.A.
Duración: 2004-2005.
Investigador/a responsable: Manuel Cuenca Estrella.

Formación

Resultados de la Actividad

Gracias a las actividades asistenciales y a los proyectos de investigación, El Servicio de Micología mantiene un intenso programa formativo, que incluye becas pre- y posdoctorales, becas para técnicos de laboratorio y rotaciones de especialistas en Microbiología en formación o de becarios de otros centros, tanto nacionales como internacionales, en un total de 18 personas. Asimismo El Servicio participa desde hace años en el programa FINNOVA de la CAM sobre formación de técnicos de laboratorio, así como en el programa de verano del ISCIII de estudiantes en prácticas.

Por otro lado, El Servicio participa asiduamente en cursos y seminarios organizados por diferentes organismos e instituciones educativas. Durante el 2004 la participación docente puede resumirse de la siguiente forma:

— Curso “Funcionamiento del laboratorio de nivel 3 y manejo de los patógenos de clase 3”, perteneciente al Programa de Formación del Instituto de Salud Carlos III. Tema: *C. immitis*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*”.

— “V Curso de marcadores microbiológicos”. Curso organizado por el Centro Nacional de Microbiología del ISCIII.

— “I Curso de marcadores microbiológicos para la RED de CENTROS de Enfermedades Infecciosas. Centro Nacional de Microbiología del ISCIII.

— Curso Epidemiología, Clínica, Tratamiento y Control de Infecciones Tropicales. Escuela Nacional de Sanidad y Centro Nacional de Enfermedades Tropicales. Tema: Micosis tropicales.

— Curso para la obtención del Diploma en Pediatría tropical. Escuela Nacional de Sanidad y Centro Nacional de Enfermedades Tropicales. Tema: Micosis tropicales.

— VI Curso Hispano-Argentino de Micología Médica: determinación de la resistencia a los antifúngicos en el laboratorio. Curso organizado por el ISCIII de Madrid y el ANLIS de Buenos Aires.

Asimismo, la actividad del Servicio generó la lectura de una *Tesis doctoral*:

Tesinando: María Luisa González Santamaría.

— Título: Colonización del Tracto GI y Candidosis Sistémicas: Un modelo experimental murino para su estudio.
Directores: Juan Luis Rodríguez-Tudela y Emilia Mellado.
Universidad: Facultad Ciencias Biológicas, UCM.
Calificación y fecha de lectura: Apto *cum laudem*, 1 de abril de 2004.
También, en este apartado cabe resaltar la obtención del Diploma de Estudios Avanzados (DEA) de dos Tesis doctorales en desarrollo.

— Título: Mecanismos de resistencia de *Aspergillus fumigatus* a los antifúngicos. Estudio de las 14-α esterol demetilasas, diana de los antifúngicos azoles.
Doctorando: Guillermo García Effron.
Universidad: Complutense. Facultad Biología. AÑO: Iniciada 2002. Calificacion: D. E. A. Junio 2004. APTO.

— Título: Mecanismos de resistencia de *Aspergillus fumigatus* a los antifúngicos. Estudio de las C-5,6 desaturasas y sus implicaciones en la resistencia a azoles y anfotericina B.
Doctorando: Laura Alcázar Fuoli.
Universidad: Complutense, Facultad Biología. AÑO: Iniciada 2002.
Calificacion: D. E. A. Junio 2004. APTO.

Control Sanitario

Resultados de la actividad

La tabla resume los resultados de las actividades de El Servicio en lo que se refiere a la asistencia al Sistema Nacional de Salud.

Actividades	2001	2002	2003	2004
Identificación levaduras	400	453	766	430
Identificación hongos filamentosos	1.350	945	877	1.081
Identificación mediante técnicas moleculares	—	—	210	270
Sensibilidad a los antifúngicos	824	1.354	1.500	1.000
Concentraciones de antifúngicos	13	14	8	1
Brotes de infección nosocomial	3	2	4	1
Diagnóstico de hongos endémicos	92	121	97	118

Otra actividad de El Servicio es la participación en estudios epidemiológicos que tratan sobre infecciones fúngicas ya sean por levaduras o filamentosos. Por ejemplo en el año 1998 participó en un corte transversal en el que se analizaron las candidemias de 34 centros hospitalarios. En el verano del 2001 se realizó un estudio sobre la incidencia y distribución de los dermatofitos. En el año 2004 se ha terminado un estudio en el que se han analizado las candidemias que se diagnostican en todos los hospitales de la ciudad de Barcelona.

Acreditación

Durante el año 2004 se comenzó el proceso de acreditación de todas las técnicas de apoyo al Sistema Nacional de Salud siguiendo la norma UNE-EN ISO 15189.Se espera que en el año 2005 se realicen las Auditorías que determinen la consecución de acreditación para las técnicas solicitadas.

Proyectos en ejecución y futuro

En este punto debe indicarse que como ya se señaló en el apartado de investigación, el Servicio de Micología está desarrollando varias líneas que pueden conllevar la implantación de técnicas diagnósticas aplicables en la práctica clínica. Entre éstas destacan la detección de moléculas fúngicas como forma de diagnóstico precoz, y la identificación y tipificación de cepas patógenas por técnicas moleculares. Actualmente, el Servicio esta empleando modelos de infección fúngica en animales y cepas de la colección del CNM, pero en un futuro se pretende colaborar con centros sanitarios para la evaluación de muestras clínicas y de esta forma, valorar la aplicación de las nuevas técnicas diagnósticas en Micología médica.

Asimismo, El Servicio está investigando sobre el desarrollo de sistemas de sensibilidad a los antifúngicos aplicables a los laboratorios asistenciales. Entre estos sistemas se incluyen métodos de difusión en agar, que quizá en un futuro puedan emplearse en los laboratorios hospitalarios.

El Servicio de Micología mantiene varios proyectos de investigación concedidos por instituciones públicas y convenios con compañías farmacéuticas.

Los proyectos de futuro incluyen el desarrollo de dos líneas nuevas de investigación:

— Estudios farmacodinámicos de correlación.
— Diagnóstico de la infección fúngica (PCR en tiempo real y detección de moléculas fúngicas).
— Identificación y clasificación taxonómica de cepas clínicas de levaduras y hongos miceliales por métodos moleculares.

Para apoyar estas nuevas líneas se van a solicitar varios proyectos de investigación y convenios en las próximas fechas.

Se estima que en 2005, el número de becarios y de rotantes será igual o superior al de 2004. Asimismo la participación en cursos y seminarios se mantendrá o incrementará durante el próximo año.

Como resultado del programa formativo y de la actividad investigadora durante el 2004 se están preparando 3 tesis doctorales, que serán leídas durante 2005 ó 2006:

Publicaciones

— Maravi-Poma, E. Rodríguez-Tudela, JL. De Jalon, JG. Manrique-Larralde, A. Torroba, L. Urtasun, J. Salvador, B. Montes, M. Mellado, E. Rodriguez-Albarran, F. Pueyo-Royo, A. Outbreak of gastric mucormycosis associated with the use of wooden tongue depressors in critically ill patients. Intensive Care Med. 2004 Apr; 30 (4):724-8.
— Gadea, I. Cuenca-Estrella, M. Prieto, E. Diaz-Guerra, TM. Garcia-Cia, JI. Mellado, E. Tomas, JF. Rodríguez-Tudela, JL. Genotyping and Antifungal Susceptibility Profile of *Dipodascus capitatus* Isolates Causing Disseminated Infection in Seven Hematological Patients of a Tertiary Hospital. J Clin Microbiol. 2004 Apr; 42(4):1832-6.

— Garcia-Effron, G. Gomez-Lopez A, Mellado E, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. In vitro activity of terbinafine against medically important non-dermatophyte species of filamentous fungi. J Antimicrob Chemother. 2004 Jun;53(6):1086-9.

— Ramos, JM. Cuenca-Estrella, M. Gutierrez, F. Elia, M. Rodríguez-Tudela, JL. Clinical Case of Endocarditis due to *Trichosporon inkin* and Antifungal Susceptibility Profile of the Organism. J Clin Microbiol. 2004 May; 42(5): 2341-4Mellado E, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. Substitutions at Methionine 220 in the 14alpha-Sterol Demethylase (Cyp51A) of *Aspergillus fumigatus* Are Responsible for Resistance In Vitro to Azole Antifungal Drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jul;48 (7):2747-50.

— Cuenca-Estrella, M. Gomez-Lopez, A. Mellado, E. Garcia-Effron, G. Rodriguez-Tudela, JL. In vitro activities of ravuconazole and four other antifungal agents against fluconazole-resistant or -susceptible clinical yeast isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Aug;48(8):3107-11.

— Odds, FC. Motyl, M. Andrade, R. Bille, J. Canton, E. Cuenca-Estrella, M. Davidson, A. Durussel, C. Ellis, D. Foraker, E. Fothergill, AW. Ghannoum, MA. Giacobbe, RA. Gobernado, M. Handke, R. Laverdiere, M. Lee-Yang, W. Merz, WG. Ostrosky-Zeichner, L. Peman, J. Perea, S. Perfect, JR. Pfaller, MA. Proia, L. Rex, JH. Rinaldi, MG. Rodriguez-Tudela, JL. Schell, WA. Shields, C. Sutton, DA. Verweij, PE. Warnock, DW. Interlaboratory Comparison of Results of Susceptibility Testing with Caspofungin against *Candida* and *Aspergillus* Species. J Clin Microbiol. 2004 Aug;42(8):3475-82.

— Díaz, MC. Cristal, JL. Monzón de la Torre, A. Rodríguez-Tudela, JL. Absceso de herida operatoria por *Scedosporium prolificans*: primer aislamiento en Chile. Revisión de la literatura. Rev Chil Infect. 2004; 21(1):65-69.

— Mellado, E. García-Effrón, G. Alcázar-Fuoli, L. Cuenca-Estrella, M. Rodríguez-Tudela, JL. 2004. Substitutions at methionine 220 in the 14a-sterol demethylase (Cyp51A) of *Aspergillus fumigatus* are responsible for resistance in vitro to azole antifungal drugs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 48:2747-50.

— Cuenca-Estrella, M. 2004. Combinations of antifungal agents in therapy - what value are they? Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 54:854-869.

— Gadea, I. y Cuenca-Estrella, M. 2004. Diagnóstico micológico y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 22:32-39.

Conferencias en Congresos y Simposios

— Autores: Juan Luis Rodríguez Tudela.
Título: Fungi.
Tipo de participacion: Simposio. Antimicrobial susceptibility testing of difficult organisms. Moderador y ponente.
Congreso: 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Praga, República Checa.
Año: 2004.

— Autores: Juan Luis Rodríguez Tudela.
Título: Infección Fúngica Invasora. Reunión del Grupo de Estudio de Micología Médica.
Tipo de participacion: Moderador de la Reunión.
Congreso: XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Bilbao, España.
Año: 2004.

— Autores: Juan Luis Rodríguez Tudela.
Título: Infección fúngica invasora: actualización y controversia.
Tipo de participacion: Moderador del Simposio.
Congreso: XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Bilbao, España.
Año: 2004.

— Autores: Juan Luis Rodríguez Tudela.
Título: Resistance mechanisms of *Candida* spp. Clinical Relevance.
TIpo de participacion: Ponente en el simposio titulado: "Orofacial infections".
Congreso: XII Biennal Meeting of the International Association of Oral Pathologists.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Madrid, España.
Año: 2004.

— Autores: Juan Luis Rodríguez Tudela.
Título: Epidemiología molecular de la infección nosocomial causada por hongos filamentosos.
Tipo de participacion: Conferencia inaugural.
Congreso: X Reunión anual del Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria de la SEIMC con el tema: El hospital enfermo. Infecciones transmitidas por el medio ambiente hospitalario.
Publicación:
Lugar de celebración: Madrid, España.
Año: 2004.

— Autores: Manuel Cuenca Estrella.
Título: Diagnóstico de la infección fúngica invasora mediante técnicas serológicas y de biología molecular.
Tipo de participacion: Ponente.
Congreso: Reunión del grupo de estudio de micología médica. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Bilbao, España.
Año: 2004.

— Autores: Manuel Cuenca Estrella.
Título: Infección fúngica invasora: actualización y controversias. Candidemia en España. Epidemiología y resistencia a antifúngicos.
Tipo de participacion: Ponente.
Congreso: Simposio del XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Bilbao, España.
Año: 2004.

— Autores: Manuel Cuenca Estrella.
Título: Utilidad de las nuevas técnicas diagnósticas en el paciente crítico. Antifúngicos en el paciente crítico no neutropénico. Recomendaciones terapéuticas.
Tipo de participacion: Ponente.
Congreso: Simposio de la XV Reunión del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC.
Publicación: Libro de resúmenes.
Lugar de celebración: Valencia, España.
Año: 2004.

Servicio de Parasitología

Introducción

Las enfermedades parasitarias continúan incidiendo en la Salud Pública de nuestro país. Además de las patologías autóctonas clásicas como leishmaniasis, toxoplasmosis, fascioliasis, hidatidosis, triquinosis, anisakidosis y parasitosis intestinales varias, el espectro se ha ampliado en formas típicamente tropicales, como tripanosomiasis, malaria, esquistosomiasis, cisticercosis y filariasis, y la emergencia de otras enfermedades como la ya citada leishmaniasis, cryptosporidiosis, microsporidiasis. El cambio apreciado se explica por el incremento en los viajes a países endémicos, fuerte inmigración desde estas últimas regiones, cambios en hábitos y costumbres, extensión de otras patologías que nterfieren con el sistema inmune.

Dicha situación se traduce en una demanda creciente por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) de nuestro soporte técnico en la detección de las enfermedades citadas (Ver apartado "2. Prestación de Servicios"), al no existir en el mercado una oferta que reúna las propiedades buscadas en un buen diagnóstico. Así, la mayoría de los "kits" comerciales exhiben una muy pobre especificidad y escasa sensibilidad.

Las carencias citadas han determinado que en los últimos años el Servicio de Parasitología haya realizado un gran esfuerzo para mejorar el diagnóstico realizado. Este esfuerzo se ha dirigido a conocer mejor la composición molecular de aquellas especies parásitas de interés prioritario, centrándonos en el análisis de dos tipos de moléculas, proteínas (antígenos) y ácidos nucleicos (ADN y ARNm), seleccionando en ambos casos aquellos dominios o fragmentos que mejor se ciñeran a los objetivos planteados sobre diagnóstico específico y sensible. Una vez investigadas la naturaleza y propiedades de las dianas moleculares seleccionadas, se ha procedido a la puesta a punto de técnicas de laboratorio sencillas, de rápida ejecución y reproducibles, como son ELISA, Western-blot y PCR en todas sus modalidades. Estos avances se han aplicado, más o menos exhaustivamente, en las siguientes patologías: leishmaniasis, toxoplasmoosis, malaria, cryptosporidiasis, teniasis/cisticercosis, hidatidosis, triquinelosis, anisakidosis, oncocercosis y loasis. Para conseguir los objetivos propuestos se han solicitado proyectos de investigación a diversas agencias (Ver apartado 1. Investigación), de las que se han derivado publicaciones varias (Ver apartado 1. Investigación). En este sentido, no se debe olvidar que el Servicio también participa activamente en Redes de Investigación, Nacionales e Internacionales, que redundan positivamente en las labores que llevamos a cabo. Respecto a otras parasitosis menos relevantes para las que se nos pide soporte técnico, como son tripanosomiasis africana y americana, gnathostomiasis, dirofilariasis y filariasis linfática, aunque no contamos con proyectos de investigación relacionados, sí tenemos contactos con otros laboratorios que estudian estos patógenos. Si es preciso nos suministran material parasitario, o los correspondientes extractos proteicos, o bien se recurre a envíos ocasionales de las muestras. También, hemos de comentar que para algunos patógenos utilizamos kits comerciales bien contrastados y que habitualmente son acompañados por una segunda técnica confirmatoria, desarrollada por nosotros. Para terminar, hay que indicar que en ciertos patógenos se siguen aplicando las técnicas tradicionales de diagnóstico parasitológico, tinción de muestras, cultivo e inoculación de animales y xenodiagnóstico, según la demanda del facultativo o cuando las otras opciones diagnósticas no son aplicables.

En cuanto a las labores de referencia, la actividad principal del Servicio se centra en la detección y seguimiento de brotes por parásitos, utilizando en estos casos los marcadores moleculares definidos con anterioridad.

Resumiendo, y como resultado del trabajo realizado y explicado brevemente, podemos destacar los siguientes logros.

Logros

Investigación

— 30 publicaciones en revistas internacionales, nacionales, y capítulos de libros.
— Participación en 24 Proyectos de Investigación y 10 Convenios con la Industria.
— Colaboración en Redes Temáticas de Investigación, Nacionales e Internacionales.

Prestación de Servicios

— Se han procesado un 23% más de muestras biológicas.
— Se han seguido brotes de triquinosis y otras zoonosis.

Formación

— Se ha organizado un curso de Diagnóstico Molecular de Parásitos, y se ha participtado en múltiples Diplomas, Cursos y Conferencias de la especialidad.
— Se ha continuado con la dirección de estudiantes pre-doctorales, que en breve leerán sus tesis, formación de post-doctorales y personal técnico.
— Se ha atendido a personal que han solicitado estancias cortas en nuestro Servicio.

Diversos

— Participación en Congresos Nacionales e Internacionales.

Investigación

Resultados de actividad (publicaciones)

— Alvar, J. Cañabate, C. Molina, R. Moreno, J. Nieto, J. Canine leishmaniasis. *Adv. Parasitol.*, 57: 1-88. (2004).
— Borras, R. Fuentes, I. Control Interno de Calidad en Parasitología. Documento SEIMC (2004) (En formato libro in press).
— Cano, J. Berzosa, PJ. Roche, J. Rubio, JM. Moyano, E. Guerra-Neira, A. Brochero, H. Mico, M. Edu, M. Benito, A. Malaria vectors in the Bioko Island (Equatorial Guinea): estimation of vector dynamics and transmission intensities. *J Med Entomol.* 41(2):158-61. (2004).
— Eritja, R. Escosa, R. Lucientes, J. Marquès, E. Molina, R. Ruiz, S. Worldwide invasion of vector mosquitoes: Present European distribution and challenges for Spain. *Biological Invasions* (En prensa). (2004).
— Escalante, M. Romarís, F. Rodríguez, M. Rodríguez, E. Leiro, J. GÁRATE, MT. Ubeira, F.M. Evaluation of *Trichinella spiralis* larva group 1 antigens for serodiagnosis of human trichinellosis. *J Clin Microbiol*, 42: 4060-4066. (2004).
— Ferrer, E. González, L.M. Foster-Cuevas, M. Cortéz, M.M. Dávila, I. Rodríguez, M. Sciutto, E. Harrison, L.J.S. Parkhouse, R.M.E. Gárate, T. Taenia solium: characterization of a small

heat shock protein (Tsol-sHSP35.6) and its possible relevance to the diagnosis and pathogenesis of neurocysticercosis. *Exp Parasitology* (En prensa).

— Fuentes, I. Montoya, A.García-Pérez, AL. Ramírez, C. Rodríguez, M. Barandika, JF. Rubio, JM.Caracterización genómica de cepas de *Toxoplasma gondii* aisladas de óvidos en España: comparación de aislados procedentes de abortos frente alos procedentes de óvidos adultos asintomáticos. *Enf Emerg* 6 (3): 212. (2004).

— Fuentes, I. Rodríguez, M. Ladrón de Guevara, C. Pérez, c. del Castillo, F. Gutierrez, MJ., Rubio, JM. Caracterización genómica de cepas de *Toxoplasma gondii* asociadas a casos de toxoplasmosis humanas. *Enf Emerg* 6 (3): 190. (2004).

— Fuentes, I. García-Pérez, A. Ramirez, C. Rubio, JM. Genotypic characterization of Toxoplasma gondii isolates from ovine in Spain: comparison of natural abortion versus asymptomatic adult sheep. *J.Parasitol.* Aceptado.

— Garate, T. López-Velez, R. Infecciones causadas por cestodos. E. granulosus-Hidatidosis. Otros ténidos-Cisticercosis. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. (En prensa).

— Garrote, JI. Gutiérrez, MP. López Izquierdo, R. Dueñas, MAI. Cañabate, C. El Bali, M. Almaraz, A.. Bratos, MA. Orduña, A. Rodríguez-Torres, A. (2004). Seroepidemiological study of *Leishmania infantum* infection in the population of Castilla-León (Spain). *Am J Trop Med Hyg,* 71: 403-406. (2004).

— González, IM. Montero, E. Morakote, N. Puente, S. Díaz de Tuesta, JL. Serra, T.Lopez-Velez, R. Mcmanus, DP. Harrison, LJS. Parkhouse, RML. Gárate, T. PCR tools for the differential diagnosis of Taenia saginata and Taenia saginata asiatica taeniasis. *Diagn Microbiol Infect Dis,* 49: 183-188. (2004).

— Guerra-Neira, A. Rubio, JM. Roche, J. Cano, J. Sarrión, A y Benito, A. Variabilidad genética de *Plasmodium falciparum* en tres poblaciones de la Isla de Bioko (Guinea Ecuatorial) con diferente grado de aislamiento.*Enf Emerg* 6 (3): 190. (2004).

— Guerra-Neira, A. Roche, J. Berzosa, P. Rubio, JM. Raso, J. Edu, M. y Benito, A. Ajuste de las resistencias a los antipalúdicos por la distinción entre recaídas y nuevas infecciones de *Plasmodium falciparum* genotipado con PCRen Malabo (Guinea Ecuatorial). *Enf Emerg* 6 (3): 160. (2004).

— Guerra-Neira, A, Roche, J. Berzosa, P. Rubio, JM. Raso, J. Edu, M. y Benito, A. Duración de los estudios *in vivo* de sensibilidad a los antipalúdicos en áreas de alta endemicidad palúdica: ¿14 ó 28 días? *Enf Emerg* 6 (3): 159. (2004).

— Harrison, LJS. Gárate, T., Bryce, DM. González, IM. Foster-Cuevas, M. Wamae, LW. Onyango-Abuje, JA. Parkhouse, REM. Ag-ELISA and PCR for monitoring vaccination of cattle against Taenia saginata cysticercosis using an oncospheral adhesion protein (HP6) with surface and secreted localization. *Trop Anim Health Product* (En prensa).

— Kappe, G. Aquilina, JA. Wunderink, l. Kamps, B. Robinson, CV. Garate, T. Boelens, WC. Fejong, W.W. Tsp36, a tapeworm small heat-shock protein with a duplicated alpha crys domain, forms dimers and tetramers with good chaperone-like activity. *Proteins* 57 (1): 109-117. (2004).

— López-Vélez, R. Videla, S. Marquez, M. Boix, V. Jimenez-Mejias, M. Górgolas, M. Arribas, J. Salas, A. Laguna, F. Sust, M. Cañavate, C. Alvar, J. Amphotericin B lipid complex versus no-treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J. Antimicrob Chemoth,* 53: 540-543. (2004).

— Mank, R. Wiilson, MD. Rubio, JM. Post, RJ. A molecular marker for the identification of Simulium squamosum (Diptera: Simuliidae). *Ann Trop Med & Parasitol.*;98(2):197-208. (2004).

— Martinez Navarro, F. Simón Soria, F. López Abente, G. Aragones, N. Benitez, P. Buitrago, MJ. Rubio, JM. De la Vega, J. Valoración del impacto de la ola de calor del verano de 2003 sobre la mortalidad. Informe SESPAS 2004. La Salud Pública desde la Perspectiva de Género y Clase Social. *Gaceta Sanitaria*, Supl. I Vol:18: 250-258. (2004).

— Mas, J. Garate, T. Puente, S. Nematodos tisulares. Oncocercosis. Otras filariosis. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. (En prensa).

— MIró, G. Montoya, A. Jimenez, S. Frisuelos, C. Mateo, M. Fuentes, I. Prevalence of antibodies to Toxoplasma gondii and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. *Vet Parasitol*. 126: 249-255 (2004).
— Muro, A. Ubeira, FM. Rodríguez, E. Otras nematodosis tisulares de origen zoonótico. Triquinelosis, Toxocariosis, Angyostrongylosis, Esófagos. Larva migrans cutánea. Anisakiosis. Gnathostomosis. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Editorial Médica Panamericana. Madrid. España. (En prensa).
— Pérez-Arellano, jl. Rubio, JM. Hernandez-Cabrera, M. Carranza, C. Guijo, T. Santana, OE. y Benito, A. Síndrome nefrótico producido por *Plasmodium falciparum* en inmigrante guineano: diagnóstico mediante PCR. *Enf Emerg* 6 (3): 158. (2004).
— Perteguer, MJ. Rodríguez, E. Bonay, P. Romaris, F. Ubeira, F. Gárate, T. Minor interspecies variations in the sequence of gp53 TSL-1 antigen of *Trichinella* define species-specific immunodominant epitopes.*Mol Immunol,* **41**: 421- 433. (2004).
— Perteguer, M.J. Ortiz-Esparza, G. García-Bodas, E. Flores, M. Rodríguez, E. Ubeira, F.M. Gárate, T. Aplicación de la técnica PCR-RFLP en la identificación de nematodos implicados en la anisakiasis humana. *Med Cln (Barc)*, 122: 686-689. (2004).
— Rivas, L., F.J. Moreno, C. Cañavate, J. Alvar. Virulence and disease in leishmaniasis: what is relevant for the patient? *Trends Parasitol*, 20: 297-301. (2004).
— Rodríguez, E. Rodríguez, M. Nieto, J. Ubeira, F.M. Gárate, T. Revisión de los brotes de triquinelosis detectados en España durante 1990-2001. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 22:70-76. (2004).
— Rodríguez, E. Romarís, F. Lorenzo, S. Moreno, J. Ubeira, F.M. Gárate, T. recombinant enolase from *Anisakis simplex* is differentially recognized in natural human and mouse experimental infections. *Med Microbiol Immunol*. (En prensa).
— Selkirk, M.E. Hussein, A.S. Chambers, A.E. Goulding, D. Gares, M.P. Vasquez-Lopez, C. Vasquez-Lopez, C. Garate, T. Parkhouse, R.M.E. Gounaris, K. Trichinella spiralis secretes a homologue of prosaposin. *Mol. Biochem. Parasitol*., **135** (1): 49-56.

Proyectos

Líneas de investigación y objetivos

I. Diagnóstico Parasitario, Toxoplasmosis y otras protozoosis. Diagnóstico Serológico.

   A. Aislamiento y cultivo de parásitos autóctonos e importados.
   B. Serología de las parasitosis autóctonas e importadas.
   C. Diagnóstico y caracterización molecular de la TOXOPLASMOSIS: Aplicaciones en estudios epidemiológicos.
   D. Diagnóstico molecular de criptosporidios, microsporidios, amebas y otros protozoos emergentes.

II. Leishmaniasis: Centro Colaborador de la OMS.

   A. Epidemiología, Diagnóstico molecular, Farmacología e Inmunología de la LEISHMANIASIS HUMANA y CANINA.

III. Malaria.

   A. Diagnóstico molecular y Control del PALUDISMO.

IV. Helmintología.

A. Moléculas de interés diagnóstico y protector en TENIASIS y CISTICERCOSIS.
B. Diagnóstico y Epidemiología molecular de TRIQUINOSIS.
C. Diagnóstico serológico de ONCOCERCOSIS.
D. Diagnóstico molecular y biología de ANISAKIDOSIS.

V. Artropodología.

A. Biología y capacidad vectorial de FLEBOTOMOS, ANOFELINOS, TRIATOMINOS y GLOSINIDOS.
B. Evaluación entomológica de la eficacia de insecticidas y repelentes.
C. Caracterización molecular de poblaciones de *Phlebotomus perni-ciosus* de la península ibérica.

Proyectos de investigación

— "*Anisakis simplex:* caracterización molecular y funcional de alérgenos reconocidos por anticuerpos monoclonales específicos y su aplicabilidad al diagnóstico". MCyT, Plan Nacional I+D (SAF2002-04057-C02-01). 2002-2005.

— "Enfermedades tropicales: de la genómica al control". Red de Investigación de Centros de Enfermedades Tropicales (RICET C03/04). 2003-2005.

— "Caracterización molecular de productos de secreción de ténidos. Su utilización en el diagnóstico y control de teniasis/cisticercosis". ISCIII (MPY 1114). 2003-2005.

— "Loasis en Guinea Ecuatorial: Desarrollo de herramientas diagnósticas y su empleo en la evaluación de la prevalencia de la filaria". Instituto de Salud Carlos III, MPY 1200, 2004-2006.

— "Toxoplasmosis: caracterización de cepas autóctonas de *Toxoplasma gondii*: asociación con virulencia y factores epidemiológicos". ISCIII (MPY 1276/01).

— "Ratones Inmunodeficientes infectados con *Plasmodium falciparum*: un nuevo modelo para estudio de la biología de las formas sexuales de este parásito y la transmisión de la malaria". ISCIII (MPY 1118/03). 2003-2005.

— "Ratones inmunodeficientes infectados con *Plasmodium falciparum*: un nuevo modelo para estudiar la transmisión de la malaria". McyT, Plan Nacional I+D (MPY 1027/04). 2004-2006.

— "Studies on *Leishmania*/HIV co-infections". CTD/OMS (L3/181/4). 1994-2004.

— "Control de la leishmaniasis canina. Desarrollo y validación de antígenos recombinantes como candidatos a vacunas y adyuvantes". MCyT-DGESIC (AGL2000-0284). 2001-2004.

— "Diagnostic and epidemiological markers for tracking of endemic and resurgent European leishmaniasis/LEISHMANIA GENOTYPING". UE (QLK2-CT-2001-01810). 2001-2005.

— "Diagnóstico molecular simultáneo de las tripanosomiasis y leishmaniasis americanas: validación y utilidad epidemiológica en Taipiplaya y La Asunta, dos comunidades preandinas de Bolivia". ISCIII (SBPY 1246/02). 2002-2004.

— "Epidemiología molecular de la leishmaniasis en una zona endémica". ISCIII (TRPY 1013/04). 2004-2006.

— "Estudio de la infectividad, inmunogenicidad y capacidad protectora de cepas no virulentas de *Leishmania infantum* en el modelo experimental canino". ISCIII (MPY 1014/04). 2004-2006.

— "Interacción entre patógenos en la coinfección VIH/*Leishmania infantum*. Papel regulador de las citoquinas a nivel sistémico y en la célula huésped". ISCIII (MPY 1015/04). 2004-2006.

— "Estudio comparado de la cinética de lisis en tiempo real por complemento humano y de perro, de promastigotes de *Leishmania* obtenidos axénicamente y aislados del tracto digestivo de combinaciones naturales vector/parásito". ISCIII (MPY 1198/02). 2002-2004.

— "Diseño y estandarización de un modelo canino de transmisión de *Leishmania infantum* por la picadura de *Phlebotomus perniciosus*". ISCIII (MPY-1016/04). 2004-2006.

— "Estudio de las interacciones moleculares entre *Phlebotomus perniciosus* y *Leishmania infantum* en la transmisión de leishmaniasis en la Península Ibérica". Gobierno Vasco. 2002-2004.

— "Entomología médica: Aspectos entomológico-epidemiológicos de la relación flebotomo-*Leishmania"*. 2002-2006.

— "Diseño y estandarización de un modelo canino de transmisión de *Leishmania infantum* por la picadura de *Phlebotomus perniciosus*" (ISCIII, MPY-1016/04). 2004-2006.

— "Diagnóstico y referencia de protozoos causantes de diarreas en Guinea Ecuatorial, en el proyecto coordinado Laboratorio de salud pública para el control de endemias en Guinea Ecuatorial" (ISCIII, MPY). 2004-2006.

— "La infección respiratoria en el siglo XXI: conocimiento de los microorganismos implicados en una posible alerta sanitaria". (ISCIII, MPY). 2004-2006.

— "Apoyo al programa de control contra la Tripanosomiasis africana (PAAT) de la OMS en Guinea Ecuatorial". (ISCIII, MPY). 2004-2006.

— "Epidemiología molecular y serológica de Toxoplasma gondii infectando productos cárnicos, y su relación con la infección en pacientes inmunocomprometidos (Panamá)" AECI, 2003-2005.

— Enfermedades infecciosas en donantes de órganos extranjeros. Fundación MMA investigación médica. 2004- 2005.

Convenios con la Industria

— **Estudios parasitológicos de pacientes pediátricos tratados con Anfotericina B Liposomal (Laboratorios Gilead / ISCIII), 2002-2004.**

— Diagnóstico de la leishmaniasis en perros naturalmente infectados y evaluación de la respuesta al tratamiento con 107.01 (VIRBAC/Universidad Complutense de Madrid/ISCIII), 2003-2004.

— Un ensayo clínico en fase II de una vacuna frente a la leishmaniasis canina (DICTAGENE/ NOVARTIS / Fundación CSAI), 2003-2004.

— Evaluación de una técnica de diagnóstico de la Enfermedad de Chagas (Johnson& Johnson S.A. / ISCIII), 2004.

— Estudio de la seroprevalencia de la enfermedad de Chagas en donantes de sangre de la Cruz Roja procedentes de las Américas (Centro de Donación de Sangre de Cruz Roja Española / ISCIII), 2004-2005.

— Desarrollo y evaluación de una técnica rápida de diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas (OPERON S.A. / ISCIII), 2004-2005.

— Desarrollo de péptidos sintéticos para el diagnóstico de cisticercosis (Laboratorios Silanes, SA, México/ ISCIII), 2004.

— Insecticidal and repellent efficacy of the compound preparation imidacloprid 10% / permethrin 50% spot on against sand flies *(Phlebotomus perniciosus)* on dogs (Convenio UCM/ISCIII/Bayer S.A.). Investigadores Principales: Guadalupe Miró y Ricardo Molina. 2004-2005.

— Determinaciones de los protozoos Cryptosporidium y Giardia en agua (Empresa Pall/ISCIII).2003- Indefinido.

— Ensayos de PCR y métodos diagnósticos para detección de parásitos en muestras oftálmicas. (Empresa Biomitec S.L./ISCIII). 2004-Indefinido.

— Redes Temáticas de Investigación Cooperativa.

— Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (FIS).

Red de Centros de Investigación en Enfermedades Tropicales (RICET). Programa del Ministerio de Sanidad para financiación de Redes de Excelencia de Centros. 2003-2005. Proyectos en los que el Servicio de Parasitología está implicado:

— "Estudio de inmunogenicidad de moléculas recombinantes de *Leishmania infantum* en el modelo experimental canino". IP: J. Alvar. FIS (RICET CO3-04-12). 2003-2005.

— "Estudio sobre arbovirosis y robovirosis en muestras clínicas y artrópodos procedentes de Guinea Ecuatorial mediante métodos moleculares". IP: M.P. Sánchez-Seco. FIS (RICET CO3-04-10). 2003-2005.

— "Evaluación de sondas de ADN y antígenos recombinantes en el diagnóstico de teniasis/cisticercosis". IP: T. Gárate. FIS (RICET CO3-04-6). 2003-2005.

— "Culicidos vectores de enfermedades infecciosas, esencialmente malaria". IP: M.D. Bargues. FIS (RICET CO3-04-8). 2003-2005.

— "Diseño y producción de un kit para el diagnóstico de la hidatidosis". IP: M.M. Siles. FIS (RICET CO3-04-3). 2003-2005.

— "Diagnóstico de multiinfecciones por helmintos y enteropatógenos". IP: S. Más-Coma. FIS (RICET CO3-04-1). 2003-2005.

— "Polimorfismos en genes de *Plasmodium falciparum* implicados en resistencia a antimaláricos en Mozambique y Guinea Ecuatorial: Prevalencia y asociación con resistencia clínica". IP: C. Menéndez. FIS (RICET CO3-04-7). 2003-2005.

— "Búsqueda e identificación de dianas para mejora del diagnóstico de la malaria". IP: A. Benito. FIS (RICET CO3-04-9). 2003-2005.

— "Identificación de nuevas dianas terapéuticas en *Plasmodium falciparum* y desarrollo de compuestos con actividad antimalárica". IP: D. González. FIS (RICET CO3-04-13). 2003-2005.

Red de grupos de enfermedades víricas importadas transmitidas por artrópodos y roedores (EVITAR). Programa del Ministerio de Sanidad para financiación de Redes de Excelencia de Grupos. 2003-2005. En dicha Red, el Servicio de Parasitología coordina el Área de Conocimiento de Entomología y participa en los siguientes subproyectos:

— "Caracterización de las infecciones por flebovirus Toscana. IP: J.M. Navarro". FIS 2003-2005.

— "Catalogación de los vectores potenciales de arbovirus existentes en España y vigilancia de importación de vectores". IP: J. Lucientes. FIS 2003-2005.

— Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Europea:

Red Europea de Excelencia MED-VET-NET. En esta Red el Servicio de Parasitología está involucrado en dos proyectos:

— "Detección y control de *Cryptosporidium* (CrypNet)".

— "Factores de riesgo, detección y control de triquinelosis (TrichiNet)".

Red Europea sobre Enfermedades Emergentes (EDEN). Participación en el Proyecto: "Enfermedades emergentes transmitidas por flebotomos".

Prestación de servicios

Resultados de actividad

Referencia:
Triquinelosis

Estudio de un brote de triquinelosis humano detectado en la Comunidad Autónoma de Madrid. Los sueros de las personas presuntamente implicadas fueron remitidas por diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital La Paz, Severo Ochoa, Móstoles, Virgen de La Luz, La Princesa) así como por el Hospital General de Guadalajara, al Servicio de Parasitología del ISCIII. Se analizaron las muestras de suero correspondientes a 48 pacientes por inmunofluorescencia indirecta y ELISA de captura con el anticuerpo monoclonal US4 para la determinación de anticuerpos anti-*Trichinella*. De ellos, 17 pacientes resultaron positivos y 31 fueron negativos.

Paralelamente se realizó el análisis de la muestra de carne sospechosa procedente de un jabalí capturado en El Atazar (Madrid). La muestra cárnica fue sometida a digestión clorhidropépsica para el aislamiento de larvas de *Trichinella spp*., obteniéndose una carga parasitaria media de 70 larvas/gramo. La caracterización del aislamiento se llevo a cabo mediante el análisis inmunoenzimático, sobre membrana de nitrocelulosa, del extracto proteico crudo de las larvas aisladas y los anticuerpos monoclonales US5 y US9, y por la técnica de amplificación RAPD a partir de ADN crudo de la muestra parasitaria. El aislamiento productor del brote se identificó como *T. britovi* por ambas técnicas.

Marzo 2004

Se realizó el estudio de un brote de triquinelosis humana ocurrido en la provincia de Cáceres debido al consumo de carne de un jabalí, capturado en una montería en la localidad logroñesa de Brieva de Cameros (La Rioja). En el Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres) ingresa un paciente positivo a triquinelosis. El Servicio de Parasitología del ISCIII realiza el análisis de las muestras séricas de 5 personas presuntamente implicadas en dicho brote, remitidas por el Hospital de Ciudad de Coria (Cáceres). La determinación de anticuerpos anti-*Trichinella* se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta, resultando todas ellas negativas. Con respecto al aislamiento del agente etiológico implicado, se llevó a cabo el análisis del embutido elaborado con la carne del jabalí sospechoso. La muestra fue sometida a digestión clorhidropépsica para el aislamiento de larvas de *Trichinella spp*., obteniéndose una carga parasitaria media de 8,2 larvas/gramo. La caracterización del aislamiento fue realizada mediante el análisis inmunoenzimático, sobre membrana de nitrocelulosa, del extracto proteico crudo de las larvas aisladas y los anticuerpos monoclonales US5 y US9. El aislamiento se identificó como *T. spiralis*.

Diciembre 2004

Estudio de un brote de triquinelosis humana detectado en la Comunidad Autónoma de Madrid, por el consumo de carne de un jabalí capturado en Cuenca. Los sueros de tres personas presuntamente implicadas, remitidas al Servicio de Parasitología, fueron analizadas por Inmunofluorescencia Indirecta, resultando 2 de ellos positivos y 1 negativo. El análisis de la muestra cárnica del jabalí sospechoso se realizó por digestión clorhidropépsica, obteniéndose una carga parasitaria de 26 larvas/gramo. La caracterización del aislamiento se llevó a cabo mediante el análisis inmunoenzimático, sobre membrana de nitrocelulosa, del extracto proteico crudo de las larvas aisladas y los anticuerpos monoclonales US5 y US9, y por la técnica de amplificación RAPD a partir de ADN crudo de la muestra parasitaria. El aislamiento productor del brote se identificó como *T. britovi* por ambas técnicas.

Teniasis

Durante el año 2004 se realizó el diagnóstico de 18 muestras de heces de pacientes teniásicos para su diagnóstico morfológico (contaje de ramas uterinas) y molecular (Multiplex HDP2- PCR). En todos los casos se caracterizó a *T. saginata* como agente etiológico.

Leishmaniasis

Se ha realizado el aislamiento de 129 cepas de *Leishmania*, procedentes de 35 muestras humanas, 84 muestras caninas y 10 de flebotomos.

De ellas, se ha llevado a cabo la caracterización enzimática de un total de 41 aislados de *Leishmania infantum*, 32 procedentes de muestras humanas y 9 de muestras caninas.

También, se han caracterizado molecularmente 6 aislados procedentes de casos humanos de leishmaniasis importadas:

— *Leishmania braziliensis* (5).

— *Leishmania major* (1).

Diagnóstico

Se han realizado un total de 21.208 diagnósticos (con un promedio de 3 técnicas por muestra), lo que ha supuesto un incremento del 22.36% en relación con el año 2003. Se mantiene la línea ascendente de los últimos cuatro años, período en el que el número de diagnósticos llevados a cabo se ha duplicado. En la tabla siguiente se indica la variación registrada en los diagnósticos realizados en 2004, distribuido por grupos de patógenos, con respecto al año anterior.

	2001	2002	2003	2004	Variación sobre datos de 2003
Protozoosis	8.601	10.816	13.154	**16.0003**	**+17,8%**
Helmintiasis	2.141	3.452	3.285	**5.185**	**+36,64%**
Artropodosis	11	18	26	**20**	**0%**
TOTAL	**10.752**	**14.286**	**16.465**	**21.208**	**+22,36%**

Proyectos en ejecución y de futuro

Las actividades de asistencia del Servicio de Parasitología se centrarán en dos áreas: diagnóstico y referencia. A continuación se citarán los objetivos que se persiguen, así como su utilidad práctica.

Diagnóstico

Objetivos: Se mantiene como objetivo global el desarrollo de un plan diagnóstico de calidad que asegure el apoyo técnico requerido por el SNS, a través de los siguientes objetivos concretos:

1. *Aplicación de herramientas moleculares desarrolladas en el Servicio de Parasitología*.

    1.1. PCRs con muestras diversas.
    1.2. Ensayos serológicos de detección de anticuerpos con proteínas recombinantes, péptidos, extractos proteicos purificados y parásitos fijados.
    1.3. Ensayos serológicos de detección de antígenos mediante anticuerpos monoclonales.

2. *Utilización de "kits" comerciales contrastados*.

    2.1. Ensayos serológicos de detección de anticuerpos.
    2.2. Ensayos de detección de antígeno en suero y heces (coproantígeno).

3. *Empleo de pruebas parasitológicas tradicionales examen directo, concentración, tinciones, cultivos e inoculación de animales*.

    3.1. Coprologías.
    3.2. Genito-urinario.
    3.3. Sangre/órganos hematopoyéticos.
    3.4. Aparato respiratorio.
    3.5. Piel.
    3.6. Xenodiagnóstico.

Utilidad: La actividad presenta gran aplicabilidad y utilidad en el área de salud, ya que la Parasitología es un campo olvidado dentro del ámbito de las enfermedades infecciosas y la oferta de diagnóstico de estas patologías es, en general, muy pobre. Además del soporte necesario en el caso de parasitosis autóctonas, el incremento en el espectro de patologías tropicales a través de la inmigración y los viajes requiere de nuevas herramientas de detección que permitan una identificación correcta de la patología y un mejor seguimiento del enfermo. Para dar respuesta a este nuevo panorama de las parasitosis en la Salud Pública de nuestro país, la propuesta que se presenta incluye técnicas moleculares, serológicas y parasitológicas, muchas de ellas desarrolladas y puestas a punto en nuestro Servicio, que aseguran una oferta de calidad en el área del diagnóstico de las enfermedades parasitarias autóctonas y tropicales.

Referencia

Objetivos: Realización de la referencia/vigilancia de aquellas parasitosis que cursan como brotes epidémicos, o son emergentes, a través del análisis de marcadores moleculares únicos de dichos patógenos. Para ello se plantean los siguientes objetivos en relación con las enfermedades de mayor interés:

1. *Leishmaniasis,* a través del análisis isoenzimático y utilización de PCR-RFLP a partir de ADNk de cepas de *Leishmania infantum*.
2. *Malaria*, mediante SnM-PCR de ADNr de las especies de *Plas-modium* y examen de polimorfismo de MSPs.
3. *Criptosporidiosis,* gracias a la detección de coproantígenos especí-ficos y al empleo de anticuerpo monoclonal con reconocimiento por molécula de superficie de ooquistes.

4. *Toxoplasmosis,* genotipado de aislados de *T. gondii* mediante estu-dio del gen SAG-1 y SAG-2.
5. *Teniasis/Cisticercosis*, con la identificación de las formas parasi-tarias de los ténidos con HDP2-PCR del ADN parasitario y seguimiento serológico/LCR de pacientes con anticuerpo monoclonal HP10 y péptidos sintéticos.
6. *Triquinelosis,* haciendo uso de protocolos RAPD y ADN crudo de los aislamientos de *Trichinella* spp y de los anticuerpos monoclonales US5/US9 sobre extractos proteicos de los aislamientos.
7. Otras parasitosis emergentes.

Utilidad: La actividad de referencia tiene gran utilidad en el seguimiento de emergencias parasitarias de relevancia en el área de salud. Implica el establecimiento de un posible plan de seguimiento de parásitos implicados en la producción de brotes o de naturaleza emergente, con repercusión sanitaria e impacto social. Se basa en la utilización de marcadores moleculares únicos de los agentes de interés, que puedan ser utilizados en el caso de la presentación de una de las emergencias mencionadas y permita la identificación del patógeno implicado. Así, se conocerán las causas que están determinando su aparición y se adoptarán las medidas de control adecuadas a corto, medio y largo plazo.

Formación

Resultados de actividad

Organización de Cursos

— "II Curso de Diagnóstico Molecular de Enfermedades Tropicales" de ochenta horas lectivas. Centro Nacional de Medicina Tropical. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, en colaboración con la Red de Investigación de Centros de Enfermedades Tropicales (RICET).

Participación en cursos

— V Curso de Marcadores Microbiológicos: "Elección e interpretación del marcador adecuado para el estudio de problemas infecciosos". ISCIII, CNM.
— Master en Medicina y Cirugía Tropical. Fundación Universidad de Valencia-Instituto de Medicina Tropical OPVI-Valencia.
— Diploma Superior Internacional de Pediatría en Medicina Tropical. ISCIII, CNMTrop/ENS.
— Diploma Superior de Salud Pública Internacional. ISCIII, ENS.
— Curso Doctorado: "Técnicas de Diagnóstico Microbiológico". UAM, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva.
— Curso Monográfico de Doctorado. "Entomología médico-veterinaria", Universidad de Zaragoza, Facultad de Veterinaria, Departamento de Patología Animal.
— Cursos de Doctorado. UCM, Facultad de Farmacia.
— Cursos de Doctorado. UAM. Parasitología Molecular. Bioquímica y Biología Molecular.
— Diploma de especialización en clínica de enfermedades infantiles tropicales. Módulo: "Las grandes endemias tropicales en la infancia". ISCIII, ENS.
— "Técnicas instrumentales aplicadas al análisis de alimentos". Agencia Española de Seguridad Alimentaria.

— Curso de Plagas y Control Vectorial. Instituto de Salud Pública de la CAM y Facultad de Biología de la UCM. Madrid.

— Curso de Entomología Médico Veterinaria y Control de Vectores. Universidad de Zaragoza, Comarca de los Monegros y Ayuntamiento de Grañén. Grañén (Huesca).

— Curso de Enfermedades Tropicales y Salud en los Trópicos. Vocalía de Médicos en Desempleo del Colegio de Médicos de Madrid. Madrid.

— "Diagnóstico de triquina. Métodos autorizados. Eficacia y sensibilidad de las distintas técnicas. Toma de muestras". Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid., en colaboración con la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid.

— **Curso de Posgrado. "Genómica Vegetal. Secuenciación, metodología y utilización en caracterización vegetal". Organizado por el Departamento de Biología Vegetal de la Escuela Superior de Ingenieros Agrónomos de la Universidad Politécnica de Madrid.**

Entrenamiento y formación de personal

— Zhaoguo Chen. Universidad de Shanghai, China. Becario AECI.

— Marta Mateo Barrientos, estudiante de postgrado de la Facultad de Veterinaria de Madrid. Estancia de 8 meses.

— **Martin Crusat Cañada, estudiante del Master Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. Estancia de 3 meses.**

— **Becarios FP.**

— **Estudiantes Predoctorales.**

— **Estudiantes Posdoctorales.**

Tesis doctorales

— Marcela Escalante Guzmán. "Epitopos inmunodominantes de *Trichinella*".
Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela. Co-Directores: Prof. F.M. Ubeira, Dr. Romaris, Dr. Gárate.

Proyectos en ejecución

Organización de nuevos cursos, participación en programas de post-grado, post-doctorales, y cursos de la especialidad.

Continuar con la formación de estudiantes pre- y post-doctorales, entrenamiento de técnicos y otros especialistas interesados.

Lectura de Tesis.

Diversos

Congresos

VI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI). Lugar de celebración: Valencia.

IX European Multicolloquium of Parasitology (EMOP IX).
Lugar celebración: Valencia.

Congreso Leishmaniosis. Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Tarragona. Tarragona.

Congreso de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (SETS). Valencia.

XXVIII Annual Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT). Scotland (United Kingdom).

IV Bienal de Pesquisas na Fiocruz (2004). Rio de Janeiro, Brasil.

Asesorías

Varias.

Asesoría y participación en el Grupo de Trabajo Nacional para la elaboración de manual de control de calidad en Microbiología.

Servicio de Virología

Introducción

El Servicio de Virología del CNM actúa como Laboratorio de Referencia de virus causantes de enfermedades de gran repercusión sanitaria como son Gripe, SARS, Polio y Gastroenteritis víricas. La actividad referencial se dirige fundamentalmente al conocimiento de la circulación de estos virus, estudiando las características genotípicas o fenotípicas de los implicados en brotes epidémicos, como los virus de la gripe o de las gastroenteritis. Pero también se profundiza en los causantes de casos esporádicos de especial interés sanitario, como son en la actualidad los casos de parálisis flácida aguda o las sospechas de poliomielitis o de SARS. Todos estos estudios se enmarcan en programas de importancia en Salud Pública o promovidos por la OMS y se llevan a cabo en colaboración con las redes de Laboratorios para la vigilancia de Gripe, Polio y Gastroenteritis víricas.

La investigación que se realiza en este servicio está también ligada a los mismos programas y se centra en primer lugar en el desarrollo de una metodología basada en técnicas genéticas rápidas y sensibles para lograr la detección y caracterización, en el menor tiempo posible, de estos grupos de virus, principalmente aquellos menos conocidos o los que pueden desencadenar brotes de gran alcance. Estos nuevos ensayos se van evaluando como marcadores genéticos a medida que se aplican en relación con los marcadores antigénicos o clínicos, cuya utilización en la vigilancia es más conocida. Otras líneas de investigación se dirigen al estudio de los componentes virales y sus funciones, teniendo como objetivo final el control de estas infecciones, ya que en el momento actual este aspecto no está resuelto ni aún en los países más desarrollados. Todavía no existen vacunas ni tratamientos etiológicos eficaces frente a ellas, excepto en los casos de polio, gripe y, en un grado menos avanzado, de rotavirus cuya vacuna está comenzando a ser utilizada.

Lab. Polio y Enterovirus.

Lab. virus respiratorios.

Lab. de Cultivos celulares.

Sección de Gastroenteritis víricas.

Sección de Replicación viral.

Laboratorio de Polio y Enterovirus

El Laboratorio de Enterovirus del CNM del ISCIII recibe virus aislados de muestras clínicas de los diferentes cuadros neurológicos en los que éstos virus están implicados, para su caracterización y tipificación. Además es el laboratorio certificado por la OMS como Laboratorio Nacional de Poliovirus y es el más directo responsable y coordinador de la red de Laboratorios Españoles del Programa de Erradicación de la Poliomielitis. Por otra parte realiza el control virológico de aguas procedentes del Canal de Isabel II.

Su línea de investigación tiene como objeto profundizar en el conocimiento de los virus implicados en casos de excepcional importancia clínica o epidemiológica, especialmente si están en relación con el programa de erradicación de la polio.

Investigación

Resultados de la actividad

— Estudio epidemiológico molecular de brotes de meningitis producidos por enterovirus en el 2004.
— Estudio molecular de todos los poliovirus de cualquier procedencia clínica aislados en España.

Proyectos en ejecución

— Estudio de la epidemiología molecular de los Enterovirus no polio:
— Estudio molecular de brotes de meningitis producidos por el
— Enterovirus Echovirus11 y Coxsackievirus A24.
— Implicación etiológica de los Enterovirus no polio en distintas enfermedades.
— Estudio molecular de Poliovirus de origen vacunal con especiales características de neurovirulencia.
— Desarrollo de un ensayo de PCR múltiple para la detección de Enterovirus no polio, Poliovirus, Adenovirus y hepatitis A para el control virológico de aguas.

Prestación de servicios

Resultados de la actividad

En la línea de Referencia de Enterovirus se destaca:

— Incorporación a la rutina del laboratorio de un sistema de tipificación molecular de Enterovirus, para identificar los enterovirus no tipificables por las técnicas clásicas.
— Estudio de 239 aislamientos de enterovirus procedentes de laboratorios distribuidos por toda España. Entre ellos se caracterizaron 15 Poliovirus y los 224 restantes se identificaron como otros tipos de enterovirus por técnicas de inmunoflorescencia, microneutralización y tipado molecular, con los resultados se muestran el la tabla.

POLIO1SL	10	COXA9	9
POLIO2SL	5	COXA24	15
ECHO3	2	COXB2	4
ECHO5	2	COXB3	1
ECHO6	8	COXB4	2
ECHO7	7	COXB5	37
ECHO9	14	ENT71	1
ECHO11	1	ADENOVIRUS	2
ECHO13	1	HERPES1	1
ECHO16	5	RHINOVIRUS	1
ECHO18	10	Contaminado	3
ECHO21	10	No tipables	5
ECHO25	21	Falsos positivos	37
ECHO26	1		
ECHO30	18		
ECHO33	6		

Es de destacar un brote de conjuntivitis hemorrágica que sólo se pudo caracterizar con técnicas moleculares y el enterovirus causante del brote fue el Coxsackievirus A24.

En el Programa de Erradicación de la Poliomielitis se ha llevado a cabo.

— Control de Calidad del año 2004 suministrado por la OMS, en el que se ha alcanzado un 100% aciertos.
— Caracterización intratípica de 15 aislamientos de poliovirus como Sabin-like (100% de concordancia con el Regional Reference Laboratory de la OMS).
— Coordinación de la Red de Laboratorios españoles de Vigilancia de PFA, con la validación y envío de un ensayo de Control de Calidad.

En el control virológico de aguas procedentes del Canal de Isabel II, se han estudiado 78 muestras que resultaron todas negativas y 10 muestras de agua de depuradoras, de las cuales 4 fueron positivas para enterovirus.

Proyectos

— Referencia de Enterovirus.
— Tipificación de enterovirus. La identificación de los distintos serotipos causantes de meningitis y su distribución a lo largo del tiempo, puede ayudar a comprender los distintos patrones epidemiológicos de las enfermedades producidas por enterovirus.

Erradicación de la Poliomielitis.

— Caracterización intratípica de todos los poliovirus localizados por la Red de Vigilancia de PFA y por cualquier otro laboratorio de Virología, con el fin de detectar posibles poliovirus salvajes importados desde áreas endémicas.
— Plan de Contención de Poliovirus Salvaje en los Laboratorios:
— Elaboración del documento final llamado: “Plan de actuación para la Contención de Poliovirus Salvaje en los Laboratorios”.

— Elaboración de resultados del plan de contención.
— Tipificación de los Enterovirus y Poliovirus no caracterizados localizados a través del Plan de Contención.
— Continuación del desarrollo de la vigilancia de Enterovirus, complemento a la vigilancia de PFA.

Control virológico de aguas

Se continuará con el análisis virológico de aguas residuales del Canal de Isabel II.

Formación

Resultados de actividad

Participación como docente de Gloria Trallero en el III Curso de funcionamiento del Laboratorio de Nivel 3 y manejo de los patógenos de clase.

Diversos

— Participación en el Grupo de Trabajo de Contención de Poliovirus salvaje en los laboratorios. M.º de Sanidad y Consumo.
— Participación en el Grupo de Trabajo del Plan para mantener a España libre de poliovirus salvajes. M.º de Sanidad y Consumo.
— Coordinación del laboratorio de bioseguridad nivel 3 (P3).

Publicaciones

— Avellon, A. Trallero, G. Merino, B. Pachon, I. Sanz, C. Pérez-Brena, P. Poliomyelitis eradication initiative. Search and control of wild poliovirus stored at Spanish laboratories. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004 Feb;22(2):77-82.
— Trallero, G. y Avellón, A.. Importancia del Diagnostico de los Echovirus desde el punto de vista Epidemiológico. Circulación de Echovirus 11 en los últimos años en España. Available from: *http://www.seimc.org/control/revi_viro/pdf/Echo11.pdf*.

Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios

Personal que compone la sección

Pilar Pérez Breña	**Jefe del Servicio**.
Soledad Carlos Sánchez	Auxiliar de investigación.
Nieves Cruz Hdez.	Técnico de Laboratorio.
Manuela López Valero	Técnico de laboratorio.
Inmaculada Casas	Contratado de la Unidad de Alertas.
Francisco Pozo	Contratado de la Unidad de Alertas.
Belsy Acosta	Becaria predoctoral del Instituto Pedro Kourí, Cuba.

Introducción

La elevada variabilidad de los virus respiratorios y en especial de los virus influenza (virus gripales), condiciona el papel de los laboratorios de virología de la Red de Vigilancia de Gripe en España (RLG), que se centra en detectar el mayor número posible de virus, procedentes de las situaciones epidemiológicas mas diversas posibles, y en caracterizarlos rápidamente a fin de identificar sus cambios. Desde la temporada 2003-2004, a causa de los casos de gripe humana producidos por virus aviares AH5N1 y AH7, es prioritario vigilar la posible aparición de nuevos virus influenza y su capacidad para producir pandemias, añadiéndose a ello el descubrimiento en los últimos años de nuevos virus respiratorios humanos (Metapneumovirus en 2001, el CoV del SARS en 2003 y otros dos Coronavirus humanos en 2004 y 2005). Estos planteamientos constituyen las bases para determinar los objetivos de la referencia y de la investigación que se llevan a cabo en este laboratorio actualmente.

Este Laboratorio es "*National Influenza Centre*" del programa de Vigilancia de Gripe de la OMS, que además lo reconoció en 1997 como "*WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Rapid Diagnosis of Viral Infections and Acute Respiratory Infections*". Por otra parte, en el nivel nacional es el Laboratorio que ha impulsado y coordina la Red Española de Laboratorios de Gripe.

Investigación

Resultados de la actividad

— Inicio de proyecto DISSECT, sobre CoV SARS, en colaboración con grupos españoles, europeos y chinos. La participación de este laboratorio comienza con la extensión y perfeccionamiento de un ensayo de microarrays, iniciado anteriormente, para la detección de SARS CoV y de otros virus respiratorios. En 2004 se han estudiado distintas posibilidades para la amplificación genómica, utilizando como modelo el genotipado de adenovirus y parainfluenzavirus, con el fin de evitar en lo posible el uso de patógenos peligrosos como el CoV SARS.

— Puesta apunto de un ensayo de PCR de gran sensibilidad para la detección de influenza A(H5N1), cuyo protocolo se ha incorporado al EISS (Sistema Europeo para la Vigilancia de Gripe).

— Puesta apunto de un ensayo para la detección de Metapneumovirus humano, en los genes de la polimerasa y de la proteína matriz y su aplicación a la presencia de este virus en las infecciones pediátricas en Madrid.

Proyectos

Continuación de los proyectos comenzados en 2004:

— Proyecto DISSECT (Development of Intervention Strategies against SARS ina European - Chinesse Task Force) financiado por la UE, cuyo n.º de registro es MPY 1167/04.

— Proyecto sobre "Viriasis Respiratorias: I. Desarrollo de métodos virológicos y epidemiológicos para su estudio. II. Estudios funcionales de proteínas virales variantes como herramienta de control sanitario", financiado por el ISC III. MPY 1175/04.

— Proyecto sobre "La Infección Respiratoria en el siglo XXI, conocimiento de los microorganismosimplicados en una posible alerta sanitaria", financiado por el ISC III. MPY 1018/04.

Prestación de servicios

Resultados de Actividad

ESTUDIO DE VIRUS RESPIRATORIOS ENTRE 2001 Y 2004

Años	Vigilancia de Gripe		Vigilancia de Virus Respiratorios*		Referencia V. Resp
	N.º muestras	Resultados	N.º muestras	Resultados (+)	N.º muestras
2001	137	31 VIA+1 VIB	396	234 VRS+5 VIA+10 AV	178
2002	146	37 VIA+29VIB	297	195 VRS+8VIA+5VIB+24 AV+12PIV	195
2003	180	26 VIA+40VIB	320	121 VRS+28VIA+3VIB+28 AV+11PIV+30 "Otros"	156
2004	178	22 VIA	516	229 VRS+55AV+4VIA+23PIV+87RIV+ 11 "Otros"	182

En la tabla se incluyen los virus respiratorios detectados con mayor frecuencia, como son respiratorio sincitial (VRS), virus influenza (VI), parainfluenza (VPI), adenovirus (AD) y desde 2004 rinovirus (RiV).

El número de muestras recogidas en las columnas de "Vigilancia" fluctúa en los distintos años, como corresponde a infecciones que cursan en brotes. Durante el año 2004 el estudio realizado en las muestras recogidas en la tabla ha supuesto efectuar un total de más de 6.000 determinaciones diferentes, que han dado lugar a más de 20.000 resultados.

En la columna "Referencia de Virus Respiratorios", se incluyen los aislados enviados por la Red de laboratorios de Gripe (RLG), que en 2004 corresponden principalmente a los brotes de gripe de todo el territorio nacional, así como algunos brotes hospitalarios importantes por VRS y por adenovirus. En todos ellos la caracterización final y el estudio filogenético se ha llevado a cabo por secuenciación de algunos de sus genes.

Proyectos en ejecución y de futuro.

La función de Vigilancia de Gripe y virus Respiratorios continuará desarrollándose teniendo como base la referencia de la RLG, que abarca ya 14 Comunidades Autónomas. Se colabora de forma especial con la Comunidad de Madrid, su red de Médicos Centinela y hospitales. A nivel internacional se participa en varias redes de laboratorios, FluNet (OMS, de ámbito mundial), en la que somos Centro Nacional de Gripe. También participamos en el proyecto EISS (European Influenza Surveillance Scheme), financiado por la UE, como laboratorio fundador del mismo.

El perfeccionamiento alcanzado en la vigilancia de infecciones respiratorias por la incorporación del sistema de RT-PCRs múltiples desarrollado en nuestro laboratorio, ha permitido en 2004 detectar los tipos de virus influenza A, B y C, VRS A y B, todos los serotipos de adenovirus, los 4 tipos de virus parainfluenza y además enterovirus, rinovirus, coronavirus humanos y metapneumovirus. Se proyecta ampliar el estudio que actualmente se realiza en niños de hospitales de Madrid, a infecciones respiratorias en niños oncológicos y con SIDA.

Formación

Resultados de la actividad: participación en cursos y otras actividades relacionadas

— SARS, Gripe Aviar y Gripe Humana. Necesidad del diagnóstico de laboratorio. Ponente en el CURSO DE CASTILLA Y LEÓN: "Epidemiología de Enfermedades Infecciosas e Interpre-

tación de Resultados de Laboratorio". Medina del Campo, 15 de Noviembre de 2004.- Razones para la vigilancia virológica de la Gripe. Ponente en la Jornadas organizadas por Castilla-La Mancha en Alcázar de S. Juan, 9 de Noviembre de 2004.

— Curso de Doctorado con una clase sobre "La Gripe como amenaza biológica". Valencia, 1 de diciembre de 2004.

— Curso sobre "Virus que pueden originar "riesgo biológico". Mecanismos de emergencia de nuevos virus respiratorios". Facultad de Farmacia. Madrid, 25 de Noviembre de 2004.

Proyectos en ejecución y de futuro

— Curso sobre la Aplicación de métodos moleculares en la identificación de virus respiratorios, organizado por este laboratorio (probablemente en Junio de 2005 y principalmente dirigido a traspasar tecnología como preparación ante una posible pandemia gripal.

— Colaboración en cursos de doctorado en las Facultades de Medicina Farmacia y de Veterinaria de Madrid.

— Colaboración en cursos organizados por las Comunidades autónomas.

Otras actividades

— Participación en un control de calidad internacional sobre identificación de virus influenza y VRS, obteniendo la máxima puntuación (100%).

— Asistencia a las reuniones del EISS (dos veces al año) como Miembro del Steering Commitee del EISS.

— **Participación de las reuniones de la OMS sobre Vigilancia de Gripe en Ginebra, como National Influenza Centre**.

— Miembro del Comité Ejecutivo del Plan Pandemico de España. Participación en el grupo organizador y en varios Subcomités. Mrio. Sanidad y Consumo.

— Organización, en colaboración con el Centro Nacional de Epidemiología de las reuniones (tres durante 2004) del Grupo de Vigilancia de Gripe (GVG).

Congresos

Pérez Breña, Pilas. Evolución y tendencias de los virus Influenza A y B en España en los últimos 5 años. Ponencia en Simposium La Amenaza de los Nuevos Virus Respiratorios. Congreso SEIMC, Bilbao, Mayo 2004.

Design of two different RT-PCR assays for human metapneumovirus specific diagnosis in nasopharingeal aspirates. M.R. López-Huertas, I Casas, M T Coiras, J: C. Aguilar, ML Garcia, B.Acosta, PP Breña. Eurovirology-2004, Madrid. Septiembre de 2004.

Pérez Breña, Pilar. La Gripe, un virus siempre emergente. Ponencia en Simposium Alertas Biológicas. Congreso Anual de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Huelva, Diciembre, 2004.

Publicaciones

— Coiras, MT. Aguilar, JC. García, ML. Casas, I. Pérez-Breña, P. (2004). Simultaneous detection of fourteen Respiratory Viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. J MedVirol, 72: 484-495.

— García, ML. García, C. Calvo Rey, C. Martín del Vallle, F. López Huertas, MR. Casas Flecha, I. Díaz-Delgado, R. y Pérez-Breña, P. (2004). Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. AnEspPediatría, 61 (3): 213-218.

— García García, M.L. Calvo Rey, C. Quevedo Teruel, S. Martínez Pérez, M. Sánchez Ortega, F. Martín del Valle, F. Verjano Sánchez, F. y Pérez-Breña, P. (2004). Radiografía de tórax en la bronquiolitis, ¿es siempre necesaria? Anales Esp.de Pediatría, 61 (3): 219-225.
— Avellón, A. Trallero, G. Merino, B. Pachón, I. Sanz, C. Pérez Breña, P. 2004. Erradicación de la poliomielitis. Búsqueda y control de poliovirus salvajes almacenados en los laboratorios españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin, 22 (2): 77-82.
— Pérez Breña, P. Casas, I. "Infecciones producidas por los virus de la Gripe Aviar A(H5N1). 2004. Enferm Infecc Microbiol Clin, 22 (7): 412-418.
— Pérez Breña, P. Avellón, P. Tratado de Microbiología. Vol. 2. Cap. 92 Poliomielitis. Ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2004.
— Pérez-Breña, P. y Casas, I.La vacunación contra la gripe y contra el síndrome respiratorio agudo grave (SARS). en: Las vacunas doscientos años después de Balmis. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, (NIPO354-04-005-3).
— El virus del "SRAS", un nuevo reto para la salud. Publicaciones de la Real Academia de Farmacia (en prensa).
— Manual de Procedimientos para el Diagnóstico de Laboratorio de las Infecciones Respiratorias Agudas de Etiología Viral. Instituto Pedro Kourí de Cuba. Ed. JM Gabastou y P Pérez-Breña. Organización Panamericana de la Salud (OMS) e Instituto Carlos III. 2004.

Laboratorio de Cultivos Celulares

Introducción

Esta unidad organiza, mantiene y mejora y las líneas de cultivos celulares de la Colección existente en el C.N.M. Funciona como un laboratorio de apoyo para el CNM y otros laboratorios españoles.

Investigación

Resultados de actividad

Suministra todas las líneas celulares necesarias para esta actividad en el Servicio de Virología.

Prestación de servicios

Se han cubierto los objetivos previstos para 2004 con los siguientes resultados.

— Desarrollo y mantenimiento de cultivos celulares.
— Ampliación de stoks de líneas celulares establecidas.
— Tratamientos especiales a determinadas líneas celulares.
— Preparación de nuevas líneas.
— Colaboración con otros servicios del Instituto de Salud Carlos III.
— Suministro de cultivos a Laboratorios de Navarra, Alicante, Canarias, Asturias, Madrid.

Proyectos

— Tratamiento y mejora de la colección de células en cuanto a:
— Reforzar la viabilidad de las líneas celulares renovando los lotes existentes.
— Disminuir y eliminar las contaminaciones.

— Obtener líneas diploides humanas de alta sensibilidad a partir de pulmón de embrión humano.
— Prestar asesoramiento y facilitar cultivos a los laboratorios de las Redes españolas de Virología.

Formación

Resultados de la actividad

Participación en cursos de Virología de la Red Nacional de Gripe, facilitando los cultivos necesarios.

Proyectos en ejecución

Colaboración en formación de cultivos celulares a los virólogos que así lo soliciten.

Sección de Virus Productores Gastroenteritis

Personal que compone la sección

Alicia Sánchez Fauquier	(jefe de sección Funcionario grupo A).
Eusebio Cubero Gil	**Auxiliar de investigación (Funcionario grupo D).**
Vanessa Montero	**Técnico de laboratorio (Becaria del ISCIII).**
Silvia Moreno	Técnico de laboratorio (Becaria del ISCIII).
Ana Revilla	**Contratada como técnico sup invest. (ISCIII).**
Enrique Royuela Casamayor	Becario predoctoral (ISCIII).

Introducción

La sección de Virus Productores Gastroenteritis del Servicio de Virología del CNM efectúa labores de referencia sobre los rotavirus, astrovirus, calicivirus humanos y adenovirus y de investigación sobre los astrovirus.

Las gastroenteritis agudas virales (GEAVs) son una de las principales causas de mortalidad en los países en vías de desarrollo y de morbilidad en los países industrializados, lo que se traduce en un alto coste sanitario y social.

Los diferentes agentes causantes de las GEAVs presentan una gran variabilidad antigénica, por ello es necesario realizar múltiples ensayos para identificar los serotipos/genotipos predominantes. Así, se ha podido observar que se detectan importantes variaciones en la distribución de los tipos antigénicos circulantes entre diferentes poblaciones y/o períodos de tiempo. Esta situación es más relevante en el caso de los rotavirus, ante la inminente instauración de una vacuna, constituyendo un objetivo destacado de la OMS, ya que se calcula que la prevención de esta infección evitaría más de 18 millones de episodios de diarrea grave.

En España son poco numerosos los estudios de incidencia, caracterización clínica e impacto de la enfermedad por rotavirus del grupo A, (Wilhelmi y cols.1999; 2001; 2003; Sánchez-Fauquier y cols. 2004). También son infrecuentes los estudios con detección sistemática de astrovirus y calicivirus (Román E y cols. 2002; Dalton y cols. 2002) y sólo existe uno que estudie la presencia de rotavirus C en niños con diarrea. (Sánchez-Fauquier A. 2003).

Esta patología puede presentarse en forma de casos esporádicos o de brotes epidémicos siendo la transmisión persona-persona una ruta importante de contagio; teniendo fre-

cuentemente un origen hídrico o alimentario. Esto implica que se pueden producir brotes epidémicos con suma facilidad. A pesar de ello la morbi-mortalidad de los agentes infecciosos asociados a brotes, así como su distribución en la población y muchas de sus características epidemiológicas, son casi desconocidas en nuestro país.

Referencia

La actividad de referencia se dirige fundamentalmente a intentar estimar la variabilidad de los agentes infecciosos mencionados anteriormente. Se efectúa tanto en casos esporádicos como en brotes epidémicos no bacterianos, utilizando métodos inmunoenzimáticos (ELISA) y moleculares (RT-PCR), así como estudios genéticos a nivel de secuenciación y filogenia, todo ello para generar, unificar y difundir los conocimientos necesarios y así dar respuesta a los problemas asociados con esta patología en España.

Durante el año 2004, se han analizado 2035 muestras de las cuales 1.532 procedían de niños menores de 5 años aquejados de cuadros de GEAVs y 503 de 97 brotes epidémicos.

El criterio que se utiliza consiste en realizar un análisis exhaustivo y sistemático para intentar disminuir los casos de etiología desconocida por ello la cantidad de determinaciones pasa de 8.200.

Respecto a los casos esporádicos

Los resultados desvelan que los rotavirus A han sido los agentes más frecuentemente detectados (32%), seguidos de los astrovirus (14%). En cuanto a los calicivirus se ha estimando una incidencia del 6%. Además se ha estimado una incidencia del 3% para los adenovirus. En cuanto a la gravedad clínica cabría destacar que los Rotavirus del grupo A son los asociados a una mayor gravedad, siendo los calicivirus el segundo agente viral considerando este factor. En cuanto a los astrovirus, y adenovirus producen un cuadro clínico generalmente más leve. Los análisis de variabilidad genética nos han revelado que los serotipos/genotipos G predominantes de los rotavirus circulantes han sido G1 y G4. Los genotipos prevalentes del astrovirus han sido el 1 y el 2 En cuanto a los calicivirus se ha observado el predominio del género norovirus sobre sapovirus siendo el genotipo Lordsdale el predominante.

Respecto a los brotes epidémicos

Los datos obtenidos sobre los brotes epidémicos en el estudio mencionado nos indican que el agente causal del 69% de los brotes recibidos fue Norovirus de los que un 92% pertenecían al genogrupo GII El genogrupo GI se pudo determinar solo en 2 brotes. Además se obtuvieron 4 brotes positivos a Rotavirus (genotipo 3) y uno positivo a Astrovirus (genotipo 2).

Investigación

La sección de Virus Productores de Gastroenteritis se centra en la caracterización estructural y antigénica del astrovirus humano serotipo 2.

A pesar de la relevancia clínica de este agente todavía se conoce muy poco sobre numerosos aspectos de su biología molecular. Por ello, se estudian diferentes aspectos como son: aislamiento y propagación de cepas de nuestro medio, clonaje y expresión de diferentes proteínas virales, caracterización de éstas, y si es posible una mejora de los métodos de detección. Además la discrepancia en el tamaño de la proteína estructurales y el hecho de que todavía se desconoce su localización en la partícula viral indica la necesidad de seguir investigando acerca de la caracterización de las proteínas estructurales de este virus.

Proyectos

— Estudio de la epidemiología de las gastroenteritis virales" Financiación Intramural (MPY 1.176/04) Duración 2004-2007 Investigador principal A. Sánchez Fauquier.

— Caracterización estructural y antigénica del astrovirus humano serotipo2 Investigador principal A. Sánchez Fauquier.

— Vigilancia epidemiológica y desarrollo de técnicas para la caracterización genética de los principales virus productores de la gastroenteritis Financiado por la CM Investigador principal A. Sánchez Fauquier.

— Coordinación científica de "Estudio Sobre la Incidencia Y Significación Clínica De los principales Virus Productores de Gastroenteritis en Población Pediátrica.

  Entidades que lo constituyen: Hospital Severo Ochoa, Instituto de Salud Carlos III (Hal Severo Ochoa y Hal de Fuenlabrada (Madrid), Hal de la Ribera, Alzira (Valencia), Complejo hospitalario San Pedro de Alcántara (Extremadura), Hal General de Albacete (Castilla-La Mancha), Hal de León (Castilla-León). Laboratorio de Salud Pública de la CM.

— Global surveillance and strategies in vaccination for human rotaviruses; (WHO-sponsored group).

— Prevention of emerging food borne viral infections, diagnosis, viability, testing, networking and epidemiology (DIVINE-NET) Financiado por la UE) Investigador principal A. Sánchez Fauquier.

Publicaciones

— Lopman, B. Vennema, H. Kohli, E. Pothier, P. Sánchez- Fauquier, A. Negredo, A. et al. -Recent increase in outbreaks of viral gastroenteritis in Europe may be related to epidemic spread of a new Norovirus variant Lancet 2004 febr v363-9410 -IP 15,40.

— Román, E. Wilhelmi, I. Cilleruelo, ML. Calvo, C. García, ML. Sánchez-Fauquier, A. Gastroenteritis aguda nosocomial e infección asintomática por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados.(Nosocomial Gastroenteritis and asymptomatic rotavirus and astrovirus infection in hospitalized children- An Pediatr (Barc)). 2004 Apr;60(4):337-43.

— Sánchez-Fauquier, A. Wilhelmi, I. Colomina, J. Cubero, E. Roman, E. Diversity of Group A Human Rotavirus Types Circulating over a 4-Year Period in Madrid, Spain. -J Clin Microbiol. 2004 Apr;42(4):1609-13. (IP ·3,56) 53,163.

— Sánchez-Fauquier, A. Roman, E. Colomina, J. e Wilhelmi, I. Características Clínicas Y Microbiológicas De LasGastroenteritis Por Astrovirus-Control de calidad de la SEIMC Noviembre 2004.

— Sánchez-Fauquier, A.-Tipos circulantes de rotavirus humanos del grupo a en españa: implicación en estrategias de vacunación-Autora invitada al CISS salud REVISTA CISS salud y: ciencia trabajos distinguidos 17 Noviembre 2004 http://www.siicsalud.com/tit/autcom.htm.

Presentaciones a Congresos

— Sánchez-Fauquier, A. La gastroenteritis viral un diagnóstico en aumento. I Jornada de las gastroenteritis virales Madrid Septiembre 2004.

— Revilla, A. Negredo, A.I. Moreno, S. Cubero, E. Sanz, JC. and Sánchez-Fauquier, A. Diversity of Norovirus cocirculating over 5 Year Period in Spain.IInd International Calicivirus Conference Dijon Francia 6-10 Novviembre 2004.

— Revilla, A. Sanz., JC. Negredo, AI. Alonso, A. Montero, V. Cubero, E. Moreno, S. Royuela, E. and Sánchez-Fauquier, A. A pilot study of circulating genotypes of astrovirus and norovi-

rus from non-bacterial gastroenteritis outbreaks ocurred in madrid from 2000 to 2004" IInd European Virology Congress EUROVIROLOGY Madrid 5-9 september 2004.

— Negredo, A. Montero, V. Cubero, E. and Sánchez-Fauquier, A. Diversity of Norovirus cocirculating over 3 Year Period in Spain IInd European Virology Congress EUROVIROLOGY Madrid 5-9 september 2004.

— Sánchez-Fauquier, A. Alonso, A. Cubero, E. Montero, V. Revilla, A. Moreno, S. Nosocomial Gastroenteritis and Asymptomatic Rotavirus and Astrovirus infection In Hospitalized Children IInd European Virology Congress EUROVIROLOGY Madrid 5-9 september 2004.

— Vivo, A. de la Loma, A. Pérez-Pastrana, P. Negredo, A. Sánchez-Fauquier, A. Varela, C. Hernández-Pezzi, G. and Herrera, MI. Diagnostic electron microscopy in Norovirus gastroenteritis outbreaks in Spain: Update 2003-IInd European Virology Congress EUROVIROLOGY Madrid 5-9 september 2004.

— Royuela*, E. Alonso, A. Cubero, E. Montero, V. Revilla, A. Moreno, S. Sánchez-Fauquier, A. "Developed Of A Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction One Step Method For A Sensitive Detection Of Human Astrovirus" IInd European Virology Congress EUROVIROLOGY Madrid 5-9 september 2004.

Cursos

Docencia en:

— Experimentación en Animales (impartido en el CNM Abril 2004).

Colaboraciones

A nivel Local, en colaboración con la Comunidad de Madrid (Laboratorio Regional y hospitales del sistema de Salud).

A nivel Nacional Participación en grupos multidisciplinares pertenecientes a diversas Comunidades Autónomas para el estudio de las gastroenteritis virales.

A nivel Internacional**,** participando en proyectos europeos y en varias redes de laboratorios refrendados por la OMS y el CDC.

— **Grupos de trabajo sobre Rotavirus como experta (nombrada por la OMS**).

— Miembro en el International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Danforth Center.

— Evaluadora de publicaciones en diversas revistas de medicina interna o enfermedades infecciosas.

— Revisora para el Comité Editorial de la revista Emerging Infectous Diseases.

— Organizadora de I Jornada de Gastroenteritis Virales Majadahonda Madrid Septiembre 2004.

— Evaluador de proyectos de investigación FISS e I+D.

Formación

Dos visitantes en formación.

Sara Quevedo.

Marisa Marí.

Dirección y coordinación de 2 DEA

— Título Desarrollo de una RT-PCR a tiempo real para la detección del astrovirus humano. Tesinando: Enrique Royuela Casamayor Calificación: Sobresaliente: Universidad: Complutense Facultad/Escuela: Medicina Fecha: Junio 2004.

— Título Estudio de viremia en niños con gastroenteritis. Tesinando: Sara Quevedo Soriano s Calificación: Sobresaliente: Universidad: Universidad Complutense Facultad/Escuela**:** Medicina Fecha: Septiembre 2004.

Servicio de Microbiología Diagnóstica

Introdución

El Servicio de Microbiología Diagnóstica del CNM fue creado en 1990 para cubrir las responsabilidades del Centro en todo lo referente al diagnóstico de laboratorio de infecciones víricas. Se estructura en cuatro unidades (Sección de Serología y Unidades de Aislamiento y Detección, Hepatitis Víricas y Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas) e incluye el Laboratorio Nacional de Referencia para Rabia y Zoonosis Víricas, así como el Laboratorio de Referencia para Virus transmitidos por artrópodos y roedores en España. En el año 2004, contó con cuatro Facultativos de plantilla, cuatro titulados superiores contratados, un becario post-doctoral, tres becarios pre-doctorales, trece auxiliares de laboratorio de plantilla, cinco auxiliares contratados. Además, el Servicio contó con dos titulados superiores contratados procedentes del Sistema de Alerta. A fecha de hoy, la baja laboral definitiva del Facultativo responsable de la Unidad de Hepatitis Víricas, que se produjo en el mes de Abril de 2003, no ha sido aún cubierta. La Unidad ha continuado funcionado bajo la responsabilidad directa del Jefe del Servicio.

Investigación

Proyectos en ejecución y de futuro

Las líneas de investigación y los objetivos de los proyectos de investigación que desarrolla el Servicio de Microbiología Diagnóstica se centran en los agentes víricos más relevantes en Salud Pública y en los aspectos relacionados con su diagnóstico, vigilancia y prevención. Ello incluye el desarrollo, evaluación y validación de nuevos procedimientos de diagnóstico y la obtención de datos sobre la circulación de los agentes, su implicación en la producción de enfermedad y la patogenia de las infecciones que producen. En el año 2004, se han mantenido vivos los siguientes proyectos:

— European Seroepidemiology Network. Workpackage 4. Varicella zoster virus. 5.º Programa Marco, Comunidad Europea. MPY 1075/01 (F. de Ory, Investigador Principal).

— Emerging Diseases in a Changing European Environment,. 6.º Programa Marco, Comunidad Europea. MPY1093/05-1 (A. Tenorio, Investigador Principal).

— Arbovirus circulantes en Guinea Ecuatorial. Instituto de Salud Carlos III. MPY1207/04 (M. P. Sánchez Seco, Investigadora Principal).

— Aplicación de métodos moleculares para el diagnóstico y la epidemiología del virus parotiditis en España. Instituto de Salud Carlos III. MPY1190/02 (F. de Ory, Investigador Principal).

— Estudio prospectivo de la nefritis intersticial por poliomavirus en los trasplantados renales: características, factores de riesgo y marcadores diagnósticos precoces. Fondo de Investigación Sanitaria MPY01/1556 (G. Fedele, Investigador Participante).

— Nuevas estrategias para el diagnóstico y la vigilancia de las infecciones por virus Dengue. Instituto de Salud Carlos III. MPY1194/02 (A. Tenorio, Investigador Principal).

— La infección respiratoria en el siglo XXI: El conocimiento de los microorganismos implicados en una posible alerta sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. MPY1109/04 (F. de Ory, Investigador Principal).

— Molecular Epidemiology of European bat Lyssaviruses. Workpackage 5. Red Europea de Excelencia Med-Vet-Net. Unión Europea. MPY 1310/04 (J. E. Echevarría, Investigador Participante).

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa.

— Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria EVITAR: Enfermedades Víricas Transmitidas por Artrópodos y Roedores en España. FIS. (A. Tenorio, Coordinador Científico).

— Red Temática de Investigación Cooperativa Sanitaria RICET: Red de Investigación de Centros en Enfermedades Tropicales. FIS (A. Tenorio, Coordinador de Nodo).

Formación

Tesis doctorales - Becas

Ana Vázquez. Beca pre-doctoral. “Nuevos flavivirus de los humedales españoles”. Financiación FIS. Red EVITAR. Tutores: A. Tenorio y M. P. Sánchez-Seco.

Ximena del Carmen Collao Ferrara. Beca pre-doctoral. “Nuevos phlebovirus detectados en españa”. Financiación Universidad de Valparaíso (Chile). Red EVITAR. Tutores: A. Tenorio y M. P. Sánchez-Seco.

María Cabrerizo. Beca post-doctoral. “Nuevas estrategias para el diagnóstico y la vigilancia de las infecciones por virus dengue”. Financiación ISCIII. Tutores: A. Tenorio y C. Domingo.

Sonia Vázquez. Beca predocotoral “Situación de la rabia de murciélagos en españa”. Financiación ISCIII. Tutor: J. E. Echevarría.

Estancias de formación

Estancias de becarios:

Juan Ledesma Moreno, becario predoctoral del Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidad de Alcalá (Madrid). 01-12-2003 a 30-6-2004.

Sara Sanbontmatsu, becaria predoctoral del Hospital Virgen de las Nieves (Granada). 01-05-2004 a 03-06-2004.

Estancias de residentes:

Manuel Martínez Padial, residente de Microbiología del Hospital Carlos III (Madrid). 01-02-2004 a 31-05-2004.

Laura Valdés Verelst, residente de Microbiología del Hospital Universitario La Paz (Madrid). 01-04-2004 a 30-06-2004.

María del Pilar Romero, residente de Microbiología del Hospital Universitario La Paz (Madrid). 01-11-2004, continuando en la actualidad.

Participación en cursos

— De Ory, F. Estudios serológicos: otra forma de hacer epidemiología. VI Curso de marcadores microbiológicos: elección e interpretación del marcador adecuado para el estudio de problemas infecciosos. Instituto de Salud Carlos III y Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Majadahonda.

— De Ory, F. Diagnóstico Microbiológico. III Curso de Prevención de Legionelosis. Centro Nacional de Microbiología y Escuela Nacional de Sanidad, Madrid.

— De Ory F. Diagnóstico de Legionelosis. Curso "Módulo de Epidemiología Especial: Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas y la Interpretación Epidemiológica de los Resultados de Laboratorio. Estudio Especial de Tuberculosis y Legionelosis". Dirección General de Salud Pública y Consumo de la Consejería de Sanidad. Junta de Castilla León. Medina del Campo, Valladolid.

— Domingo C. Epidemiología molecular de las Enfermedades Infecciosas. Curso de Doctorado. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

— Domingo C. Dengue and other Emerging Viral Diseases. IV Curso Ibero-Americano de Epidemiología Molecular em Doenças Infecciosas e Parasitárias Emergentes. CYTED: Programa Iberoamericano Ciencia y Tecnología para el Desarrollo, Bahia, Salvador (Brasil).

— Domingo C. Cultivos Celulares. III Curso de Bioseguridad en el Laboratorio de Microbiología. Funcionamiento del laboratorio de nivel 3. Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

— Domingo C. Dengue y otras fiebres hemorrágicas virales. Master en Salud Internacional. Escuela Nacional de Sanidad, Madrid.

— Echevarría JE. Técnicas de detección directa en el diagnóstico microbiológico. Curso "Módulo de Epidemiología Especial: Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas y la Interpretación Epidemiológica de los Resultados de Laboratorio. Estudio Especial de Tuberculosis y Legionelosis". Dirección General de Salud Pública y Consumo de la Consejería de Sanidad. Junta de Castilla León. Medina del Campo, Valladolid.

— Echevarría JM. Nuevos virus de hepatitis y herpes. XX Cursos de Verano de Laredo. "Un nuevo reto: enfermedades emergentes y re-emergentes". Universidad de Cantabria. Laredo.

— Echevarría JM. Hepatitis. Curso sobre Actualización en el Manejo de Infecciones Tropicales. Centro Nacional de Medicina Tropical, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

— Fedele CG. Riesgos asociados a enfermedades bacterianas. Bioterrorismo. Curso de verano Universidad de Santiago. Ribadeo, Lugo.

— Fedele CG. Bioterrorismo. Equipos de detección de agresivos químicos y biológicos. Dirección General de la Policía, Madrid.

— Sánchez-Seco MP. Arbovirus. III Curso de Bioseguridad en el Laboratorio de Microbiología. Funcionamiento del laboratorio de nivel 3. Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

— Sánchez-Seco MP. Diagnóstico molecular de arbovirosis: PCR, análisis de secuencias. II Curso de Diagnóstico Molecular de Enfermedades Tropicales. RICET: Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales, Madrid.

— Sánchez-Seco MP Riesgos asociados a enfermedades víricas. Bioterrorismo. Curso de verano Universidad de Santiago. Ribadeo, Lugo.

— Tenorio A. Red Temática EVITAR: Enfermedades Víricas Transmitidas por Artrópodos y Roedores en España. II Jornadas de Investigación del Sistema de Salud de les Illes Balears. Consejería de Salud y Consumo. Gobierno de las Islas Baleares, Palma de Mallorca.

— Tenorio A. Fiebres hemorrágicas y otras arbovirosis. II Curso de Diagnóstico Molecular de Enfermedades Tropicales. RICET: Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales, Madrid.

— Tenorio A. Principales enfermedades víricas transmitidas por artrópodos vectores. Relevancia actual en España y a nivel global. Curso: Plagas Urbanas y Control Vectorial. Instituto de Salud Pública de Madrid, Madrid.

— Tenorio A. Emergencia y reemergencia en Arbovirus: Dengue y West Nile. Curso "Módulo de Epidemiología Especial: Epidemiología de las Enfermedades Infecciosas y la Interpretación Epidemiológica de los Resultados de Laboratorio. Estudio Especial de Tuberculosis y Legionelosis". Dirección General de Salud Pública y Consumo de la Consejería de Sanidad. Junta de Castilla León. Medina del Campo, Valladolid.

— Tenorio A. Encefalitis por virus West Nile. Taller sobre Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Red de Centros de Investigación Cooperativa en Epidemiología y Salud Pública, Barcelona.

— Tenorio A. West Nile y otros arbovirus neurotropos. Master en Salud Internacional. Escuela Nacional de Sanidad, Madrid.

— Tenorio A. Vigilancia de infecciones víricas por técnicas moleculares. VI Curso de Marcadores Microbiológicos: Elección e Interpretación del Marcador Adecuado para el Estudio de Problemas. Instituto de Salud Carlos III y Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Majadahonda.

— Tenorio A. West Nile y otros arbovirus neurotropos en España. Curso "Enfermedades emergentes". Cursos Universitarios de Otoño de la Universidad de Jaén. (Andújar, Jaén).

— Tenorio A. Arbovirus. Seminario Avanzado sobre enfermedades olvidadas para países lusófonos del África Subsahariana. Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid.

— Tenorio A. Dengue and other Emerging Viral Diseases. IV Curso Ibero-Americano de Epidemiología Molecular em Doenças Infecciosas e Parasitárias Emergentes. CYTED: Programa Iberoamericano Ciencia y Tecnología para el Desarrollo, Bahia, Salvador (Brasil).

Ponencias, conferencias y participaciones invitadas en congresos y reuniones

— Avellón, A. Echevarría, JM. HBsAg variants among unselected HBV carriers from Spain. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Castellanos, A. Sanz, JC. Mosquera, MM. De Ory, F. Guisáosla, ME. Fernández, M. Vera, M. Herranz, N. Salvador, F. de la Loma, A. Echevarría, JE. Study of parotitis aetiology and genotyping in an outbreak context. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Cuevas, L. Echevarria, JE. Fedele, CG. Ruiz, G. Fernández del Jampo, JA. Santa María, Y. Varela, JM. de la Loma, A. Herrera, MI. Virus in the urine of transplant recipients: Five years of PCR and Electron Microscopy analyses. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— De Ory, F. Echevarría, JM. Andrews, N. Kafatos, G. Nardone, A. Miller, E. Backhouse, JL. Vranckx, R. Davidkin, I. Tischer, A. Faerber, I. Tsakris, A. Jones, L. Smetana, Z. Gabutti, G. Mossong, J. Berbers, G. Bruckova, B. Johansen, K. Linde, A. European Sero-Epidemiology Network: standardisation of varicella zoster virus assays. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— de Ory, F. Guisáosla, ME. Fernández, M. Minguito, T. Herranz, N. Sanz, JC. Comparison of three commercial methods for the diagnosis of pertussis in single serum samples. Panel. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Praga.

— de Ory, F. Guisáosla, ME. Balfagón, P. Minguito, T. de la Fuente, J. Pérez, I. Comparación de métodos serológicos para el diagnóstico en muestras pareadas de la neumonía por *Chlamydia*. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao.

— de Ory, F. Diagnóstico de la meningitis aséptica. Ponencia. Seminario: desafíos y actualidad de la serología 2004. Perelada, Girona.

— de Ory, F. Meningitis asépticas: hacia un protocolo diagnóstico (Ponencia). LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona.

— Domingo, C. Molecular epidemiology of imported dengue infections in Europe: preliminary report (Ponencia). 13th Meeting of the European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD), Ljubljana, Eslovenia.

— Domingo, C. de Ory, F. Cabrerizo, M. Gascón, J. Puente, S. López-Vélez, R. Reyes, N. Oliveira, I. de la Fuente, J. Sánchez-Seco, MP. Tenorio, A. Diagnóstico de infecciones secundarias por dengue en viajeros (panel). IV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI IV), Valencia, 18-22 Julio, 2004.

— Domingo, C. Enfermedades Víricas Emergentes. Ponencia. Seminario: desafíos y actualidad de la serología 2004. Perelada, Girona.

— Domingo, C. Gascón, J. Puente, S. López-Vélez, R. Téllez, A. de Ory, F. Cabrerizo, M. Reyes, N. de la Fuente, J. Sánchez-Seco, MP. Tenorio, A. Diagnóstico y caracterización de las infecciones importadas por dengue en viajeros. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Grupo de Estudio de Patógenos Emergentes. Bilbao.

— Domingo, C. de Ory, F. Sánchez-Seco, MP. Fedele, CG. Varela, JM. Marañés, A. López-Montes, A. Balfagón, P. de Miguel, T. Tenorio, A. Infecciones importadas por Hantavirus en viajeros con fracaso renal agudo. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.Grupo de Estudio de Patógenos Emergentes. Bilbao.

— Domingo, C. Cabrerizo, M. Puente, S. Gascón, J. López-Vélez, R. Reyes, N. Sánchez-Seco, MP. Tenorio, A. Genotyping of Dengue viruses in travel acquired infections as a tool for global epidemiological surveillance. Comunicación Oral. II International Congress on Dengue and Yellow Fever. La Habana, Cuba.

— Echevarría, JM. Avellón, A. Identification of hepatitis B virus (HBV) genotypes and prediction of antigenic subtypes among unselected HBV carriers from Spain. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Echevarría, JM. HBsAg variability in HBV carriers. Ponencia. Roundtable conference on diagnostic problems caused by HBsAg mutants. Wiesbaden, Alemania.

— Echevarría, JM. El laboratorio de Serología como referencia del banco de sangre. Ponencia. Seminario: desafíos y actualidad de la serología 2004. Perelada, Girona.

— Fedele, CG. de Ory, F. Sánchez-Seco, MP. Vázquez, A. de la Loma, A. Simón, F. Ruiz, S. Escosa, R. Aranda, C. Molero, F. Sanz, M. Minguito, T. Hernández, L. Bustillo, MA. Tenorio, A. Respuesta ante la alerta de circulación del virus West Nile en España. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Grupo de Estudio de Patógenos Emergentes, Bilbao.

— Fedele, G. Negredo, A. Sánchez-Seco, MP. Tenorio, A. Real time PCR for identification and differentiation of smallpox virus and other orthopoxviruses. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Fernández-Rodríguez A, Ballesteros S, de Ory F, Tenorio A, Álvarez-Lafuente R, Vallejo G, Gómez J. Papel de la serología y los análisis virológicos en la muerte súbita. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, 2004.

— Mosquera, M. de Ory, F. Echevarría, JE. Genotypes of measles virus of measles in Spain during 2001-2003. Panel. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Praga, 2004.

— Mosquera, M. Serología versus PCR/virología en enfermedades exantemáticas Ponencia. Seminario: desafíos y actualidad de la serología 2004. Perelada, Girona.

— Mosquera, M. de Ory, F. Gallardo, V. Cuenca, L. Morales, M. Sánchez-Yebra, W. Cabezas, T. Hernández, JM. Balfagón, P. Castellanos, A. de la Fuente, J. González, I. Guisáosla, ME. Herranz, N. Lucas, P. Minguito, T. Pérez, I. Salvador, F. Vera, M. Echevarría, JE. Estudio de los marcadores diagnósticos de sarampión en el contexto de un brote. Panel. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao, 2004.

— Mosquera, M. de Ory, F. Gallardo, V. Cuenca, L. Morales, M. Sánchez-Yebra, W. Cabezas, T. Hernández, JM. Balfagón, P. Castellanos, A. de la Fuente, J. González, I. Guisáosla, ME. Herranz, N. Lucas, P. Minguito, T. Pérez, I. Salvador, F. Vera, M. Echevarría, JE. Evaluation of the efficacy of diagnosis markers on measles in the context of an outbreak. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid, 2004.

— Nardone, A. Andrews, N. Edmunds, WJ. Kafatos, G. Miller, E, de Ory, F. Vranckx, R. de Cock, LD. Theeten, H. van Damme, P. Davdikin, I. Tischer, A. Reiter, S. Carton, M. Jones, L. Cohen, D. Smetana, Z. Gabutti, G. Rota, C. Mossong, J. Schneider, F. Berbers, G. de Melker, H. Slacikova, M. Vargova, B. The comparative Sero-epidemiology Varicella Zoster Virus in 10 countries participating in the European Sero-Epidemiology Network (ESEN2). Comunicación Oral. Health Protection Agency's Annual Conference 2004, Warwick, Reino Unido.

— Negredo, A. Sánchez-Seco, MP. Fedele, G. and Tenorio, A. A specific Nested-RT-PCR for detection of Crimea Congo Hemorrhagic Fever Virus. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Puente, S. Martínez, M. Descalzo, MA. Bayona, JF. Gutiérrez, M. Tenorio, A. Domingo, C. González-Lahoz, JM. High prevalence against dengue virus in patients from Equatorial Guinea. Panel. II International Congress on Dengue and Yellow Fever. La Habana, Cuba.

— Puente, S. Martínez, M. Lago, M. Bayona, JM. Tenorio, A. Domingo, C. de Ory, F. González-Lahoz, JM. Imported dengue from Equatorial Guinea: Three cases (Comunicación Oral). II International Congress on Dengue and Yellow Fever. La Habana, Cuba.

— Ruiz, G. Echevarría, JE. Evaluation of real time polymerase chain reaction commercial assays for quantification of Epstein-Barr virus. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Sánchez-Seco, MP. Hernández, L. Molero, F. Reyes, N. Fedele, G. Eiros, JM. and Tenorio, A. Detection and identification of Orthopoxviruses genus members by nested-PCR followed by sequencing. Panel. II European Congress of Virology: EuroVirology, Madrid.

— Tenorio, A. Red EVITAR: Una visión global de la Red. Ponencia. VI Jornadas de Investigación en Salud en Andalucía. Servicio Andaluz de Salud. Granada.

— Tenorio, A. Red para el estudio de enfermedades víricas importadas y transmitidas por artrópodos y roedores (EVITAR). Descripción. Objetivos. Posibilidad de incorporación de nuevos investigadores. Conferencia. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Grupo de Estudio de Patógenos Emergentes, Bilbao.

— Tenorio, A. West Nile Virus. Ponencia. Mesa Redonda: Alertas Biológicas. VI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Huelva.

— Vázquez, S. Muñoz, M. Vera, M. Echevarría, JE. Molecular epidemiology of rabies virus in Ceuta and Melilla. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— Vázquez, S, Avellón, A. Vera, M. Muñoz, M. Echevarría, JE. A new RT-PCR for detection of all seven genotypes of lyssavirus genus. Panel. The Second European Congress of Virology EuroVirology 2004, Madrid.

— von Hunolstein, C. Alfarone, G. Olander, RM. Andrews, N. Kafatos, G. Berbers, G. Broughton, K. Diacunescu, A. Kriz, B. de Ory, F. Valinsky, L. Schneider, F. Nardone, A. Miller, E.

European Sero-Epidemiology Network (ESEN-2): Evaluation of diphtheria antibody tests. Comunicación oral. 8th ELWGD & Diphtheria Surveillance Network (DIPNET). Copenague, Dinamarca.

Control sanitario (Actividad de Servicio)

Diagnóstico de enfermedades infecciosas

La actividad de Servicio, abierta a los centros del Sistema Nacional de Salud, está centrada en el diagnóstico de laboratorio de infecciones víricas, coordinada con la actividad del Servicio de Orientación Diagnóstica (SOD) del CNM. Se detallan las determinaciones realizadas durante el año 2004 sobre las muestras remitidas para estudio desde el SOD. Dado que el Servicio utiliza con frecuencia métodos de estudio múltiples, el número de determinaciones no refleja siempre el número de ensayos realizados, aunque sí el de resultados para marcadores individuales emitidos. Los detalles respecto al número de muestras y de pacientes estudiados se pueden consultar en la memoria del SOD.

— **Unidad de Aislamiento y Detección**
Número de determinaciones realizadas: 31.150.

— Sección de Serología.
Anticuerpos específicos por fijación del complemento: 43.483.
Anticuerpos específicos por enzimoinmunoanálisis: 23.065.
Anticuerpos específicos por inmunofluorescencia:10.092.
Anticuerpos específicos por neutralización: 1.683.
Ensayos de avidez de IgG específica: 915.
Técnicas auxiliares: 505.
Total Determinaciones serológicas: 79.743.

Total determinaciones diagnóstico: 110.893.

Estas determinaciones incluyen las realizadas para el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión, en el que el Servicio es Laboratorio Nacional de Referencia y laboratorio primario para las CC.AA. que no disponen de laboratorio propio, así como del Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis.

Actividades de referencia

Laboratorio de Hepatitis Víricas

Servicio de referencia para centros conveniados, centrada en la confirmación y caracterización de casos de infección por virus causantes de hepatitis. En el año 2004, se han realizado 3.006 estudios sobre 2.818 muestras remitidas por 68 centros. Se detalla a continuación la naturaleza de los estudios realizados:

Marcadores de infección por VHA: 52.
Marcadores de infección por VHB: 118.
Confirmación de infección por VHB: 163.
Detección y cuantificación de ADN del VHB: 940.
Caracterización molecular de VHB: 78.
Marcadores de infección por VHC: 44.

Confirmación de infección por VHC: 466.
Detección de ARN del VHC: 485.
Cuantificación de VHC: 47.
Caracterización molecular de VHC: 519.
Marcadores de infección por VHD: 64.
Marcadores de infección por VHE: 30.
Total estudios referencia hepatitis: 3.006.

Laboratorio de Rabia

Las actuaciones de servicio como Laboratorio Nacional de Referencia de Rabia están centradas en el estudio de tejido nervioso de animales agresores y en la determinación de anticuerpos frente al virus de la rabia en sueros humanos. Durante el año 2004 se han realizado 132 determinaciones de rabia en cerebros de animales sospechosos. Además, se pudo diagnosticar un caso humano positivo importado de Marruecos en un turista austriaco. El genotipado por secuenciación permitió establecer que el perro transmisor había contraído la rabia en Marruecos y no en Austria, excluyéndose que fuera un caso comunitario. Se realizaron también determinaciones de anticuerpos específicos en 86 muestras.

Total estudios referencia rabia: 218.

Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis

Dentro de las funciones que el Servicio tiene asignadas en el Plan Nacional de Erradicación de la Poliomielitis, se han continuado realizado estudios de diagnóstico sobre muestras procedentes de casos de parálisis fláccida aguda (PFA) y de pacientes con meningitis linfocitaria aguda.

Plan Nacional de Eliminación de Sarampión

Dentro de las funciones que el Servicio tiene asignadas en el Plan Nacional de Eliminación del Sarampión, se han continuado realizado estudios de diagnóstico sobre muestras procedentes de casos de exantema, tanto virológicamente como serológicamente. Además, se realizaron 21 genotipados de virus del sarampión.

Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas

La Unidad de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas del SMD se crea como nueva unidad en el año 2001. Las actividades realizadas en el año 2004 pueden resumirse como sigue:

— Vigilancia de fiebres hemorrágicas virales importadas.
  En colaboración con la Sección de Serología. Se ha realizado el diagnóstico y caracterización de infecciones por virus dengue en viajeros procedentes de zonas de riesgo, incluyendo 150 casos para diagnóstico primario (20 positivos) y 44 casos enviados por la Red Europea de Infecciones Víricas Importadas para genotipificación, de los que se ha completado el estudio en 27. Se ha estudiado un caso de enfermedad viscerotrópica letal tras vacunación frente a fiebre amarilla confirmándose la etiología de la enfermedad. Igualmente se ha verificado la producción intratecal de anticuerpos frente a fiebre amarilla

en un caso de enfermedad neurológica asociado a vacunación, verificándose también como una reacción grave a la vacuna. Se ha estudiado además un caso con sospecha de síndrome respiratorio por hantavirus, descartándose la infección.

— Vigilancia de arbovirosis autóctonas.
Meningoencefalitis víricas. Realizada sobre las muestras que llegan al Centro Nacional de Microbiología para diagnóstico de infección neurológica, en colaboración con la Sección de Serología. Se han estudiado 431 muestras de LCR de casos de meningitis víricas no filiada para diagnóstico de infección aguda por Alphavirus, Phlebovirus y Flavivirus. Se ha evidenciado amplificación genómica de virus Toscana en 3 casos; no se ha encontrado evidencia de virus West Nile u otro flavivirus relacionado. Además se han estudiado la presencia de anticuerpos frente a virus Toscana y West Nile en 103 muestras de suero; encontrándose un caso de infección reciente por Toscana, y 18 casos con evidencia de infección anterior. Se detectaron 3 casos con presencia de anticuerpos IgG frente a West Nile; de los que ninguno se confirmó por neutralización, quedando los casos clasificados como reactividades inespecíficas, compatibles con infección pasada por otro flavivirus.
Se han estudiado, en colaboración con la Sección de Serología, muestras recibidas específicamente para búsqueda de arbovirus enviadas desde hospitales de Huelva, Granada, Tortosa, Barcelona, Gerona y Sevilla, todos ellos en las cercanías de humedales y/o pertenecientes a la Red EVITAR. Se ha buscado presencia de Alphavirus, Phlebovirus, Flavivirus, Arenavirus y Bunyavirus mediante amplificación genómica en 33 muestras siendo todas ellas negativas. Se ha buscado el virus Toscana en 25 muestras de sueros habiéndose obtenido evidencia de infección pasada en 7 de ellos, y el virus West Nile u otro flavivirus en 21 muestras de sueros, obteniéndose evidencia, mediante ensayos de neutralización, de infección pasada por este virus en 4 de ellos y de infección pasada por un flavivirus relacionado en 2 más. Además en una muestra de suero se detectó infección reciente por un flavivirus diferente a West Nile.

— Vigilancia de campo.
Se han estudiado 1242 muestras de *pooles* de culícidos y flebotomos obtenidos por entomólogos de la Red EVITAR para evidencia de presencia de genoma de West Nile o de otros Arbovirus. Se ha podido descartar la presencia de genoma del virus West Nile, aunque se ha encontrado en 46 de ellas señales compatibles con presencia confirmada de genoma de phlebovirus (11 *pooles*) y flavivirus (13 *pooles*), y posible presencia de alphavirus (51 *pooles*) o bunyavirus (15 *pooles*). Los trabajos realizados hasta el momento permiten afirmar que en los vectores españoles se ha detectado la presencia de al menos 8 nuevos flavivirus y de 2 nuevos phlebovirus (además del propio virus Toscana), hasta ahora no descritos en las bases de datos de genomas virales.
En conjunto, la actividad de referencia del Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Víricas Importadas contabilizó 692 casos humanos (con un total de más de 800 muestras) y más de 1200 *pooles* de mosquitos, sobre las que se han realizado las siguientes determinaciones:

Reacciones de amplificación: 3.374.
Determinaciones de anticuerpos: 1.009.
Determinaciones de anticuerpos por neutralización: 21.
Total determinaciones: 4.404.

Proyectos en ejecución y de futuro

Al margen de continuar con la actividad rutinaria de diagnóstico de enfermedades infecciosas y referencia en hepatitis víricas y rabia; con las actividades ligadas a los Planes Nacionales de Erradicación de la Poliomielitis y el Sarampión; con las propias de los proyectos de investigación y desarrollo en ejecución; y con las referentes a la vigilancia de arbovirosis y enfermedades víricas importadas, cabe destacar los siguientes proyectos concretos de trabajo:

— Desarrollo de técnicas moleculares de diagnóstico de infecciones víricas. El objetivo de esta línea es nutrir de nuevas técnicas a la actividad de servicio en diagnóstico y referencia, con especial atención a los métodos de amplificación en tiempo real.

— Genotipificación de cepas de virus de la hepatitis B mediante secuenciación y caracterización de variantes en HBsAg de interés en Salud Pública.

— Investigación de la circulación de arbovirus en Guinea Ecuatorial.

— Potenciación de las actividades de la Red Temática EVITAR y de los Grupos de Trabajo creados en ella.

— Vigilancia de sarampión. Actuamos tanto como Laboratorio Nacional de Referencia de la Red de Laboratorios de Sarampión del Plan Nacional de Eliminación del Sarampión, como laboratorio primario de aquellas comunidades autónomas que no disponen de él.

— Vigilancia de rabia. Actuamos como Laboratorio Nacional de Referencia de Rabia (RD 1940/2004 de 27 de septiembre, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos), y como laboratorio primario para toda España excepto la Comunidad Valenciana, Andalucía, Ceuta y Melilla que disponen de laboratorios propios.

Para apoyar estos y otros proyectos de trabajo, se cuenta con los proyectos de investigación enumerados más arriba y con los siguientes elementos adicionales:

— Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Salud Pública) y el Instituto de Salud Carlos III (DGVI 1312/04).

  Subproyecto Erradicación de la poliomielitis en España (A. Tenorio Investigador participante).

  Subproyecto Vigilancia de las fiebres hemorrágicas en España (A. Tenorio, Investigador Principal).

  Subproyecto Caracterización molecular de las cepas de virus del sarampión detectadas en España a través de un sistema de vigilancia activa de enfermedades exantemáticas víricas. (J. E. Echevarría, Investigador principal).

— Convenio con Abbott Científica S.A. para la "Realización de estudios serológicos de confirmación de infecciones congénitas" (MVP1113/02) (F. de Ory, Investigador Principal).

— Convenio con Innogenetics S.A.U. para la "Realización de estudios de caracterización molecular de cepas del virus de la hepatitis B en España" (MVP 1038/03) (J. M. Echevarría, Investigador Principal).

— Convenio de colaboración entre el Ministerio de Defensa y el Instituto de Salud Carlos III para la "Detección de Agresivos Biológicos, Subproyecto Arbovirus" (SLVI 1421-1/01).(A. Tenorio, Investigador principal).

— Contrato entre la empresa Pharma Gen S.A. y el Instituto de Salud Carlos III para la "Licencia de Explotación de la Patente P9201174". (A. Tenorio, Investigador Principal).

— Contrato entre al empresa IBERMUTUAMUR - LEÓN, M.A.T.E.P.S.S. n 274 y el Instituto de Salud Carlos III para la Realización de estudios de anticuerpos frente al virus de la rabia (MVP1268/04) (F. de Ory, Investigador principal).

— **Contrato entre la empresa Abbott Científica y el Instituto de Salud Carlos III para la Validación de sueros de control de IgM frente a citomegalovirus, mediante ensayo de IMX (MVP1272/04) (F. de Ory, Investigador Principal).**

— **Contrato entre la empresa Vitro SA y el Instituto de Salud Carlos III para la Evaluación de recativos para Legionella pneumophila (MVP1410/04) (F. de Ory, Investigador principal).**

Publicaciones

— Avellón, A. Trallero, G. Merino, B. Pachon, I. Sanz, C. Pérez-Brena, P. Coordinadores Autonómicos responsables del Plan de Contención de Poliovirus salvaje en los laboratorios españoles. Erradicación de la poliomielitis. Búsqueda y control de poliovirus salvajes almacenados en los laboratorios españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22:77-82.

— de Ory, F. Guisáosla, ME. Coccola, F. Téllez, A. Echevarría, JM. Evaluation of an automatic complement fixation test (seramat) for diagnosis of acute respiratory infections caused by viruses and atypical bacteria. Clinical Microbiology and Infection 2004; 10:220-223.

— de Ory, F. Ramírez, R. García Comas, L. León, P. Sagües, MJ. Sanz, JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? European Journal of Epidemiology 2004; 19:84-89.

— de Ory, F. Guisáosla, ME. Téllez, A. Sanz, JC. Aplicación de un ensayo comercial de ELISA al diagnóstico de la tos ferina sobre muestra única de suero. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22:254-255.

— de Ory, F. Sanz, JC. Echevarría, JE. Mosquera, M. Guisáosla, ME. y Red de Laboratorios Autonómicos para el Plan de Eliminación del Sarampión. IgM específica frente al virus del sarampión. Estudio de intercomparación de los laboratorios del Plan para la Eliminación del Sarampión. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22:319-322.

— de Ory Manchón, F. Delgado-Iribarren García-Campero, A. Fuertes Ortiz de Urbina, A. García Bermejo, I. Sierra Soler, M. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. En: Cercenado E, Cantón R (eds): Procedimientos en Microbiología Clínica 2.º ed. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid 2004.

— Delgado-Iribarren, A. Echevarría, JM. León, P. Serología de las hepatitis víricas. En Cercenado E, Cantón R (eds) Procedimientos en Microbiología Clínica, 2ª ed., vol. 2a. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Madrid 2004.

— Domingo, C. Palacios, G. Niedrig, M. Cabrerizo, M. Jababo, O. Lipkin, WI. Tenorio, A. A new tool for the diagnosis and molecular surveillance of dengue infections in clinical samples. WHO Dengue Bull. 2004; 28: 87-95.

— Domingo, C. Gascón, J. López-Vélez, R. Puente, S. Tenorio, A. 2004. Desarrollo de vacunas frente a las infecciones por dengue. Vacunas 5: 24-32.

— Domingo C, Tenorio A. Virosis emergentes vinculadas a la globlización: Dengue. En Nuevos Retos, Nuevas Vacunas. En "Las vacunas doscientos años después de Balmis". Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. NIPO: 354-04-005-3. pp. 251-267. 2004.

— Echevarría, JE. Situación actual de la rabia. Argos 2004; 59: 34-36.

— Echevarría, JE. Rabia en España: razones para no bajar la guardia. Profesión Veterinaria 2004; 60: 10-13.

— Echevarría, JE. Rabia. En Farreras, Rozman (eds) Medicina Interna, 15.ª edición, Elsevier España, Madrid. cap 318, pp. 2521-2524, 2004.

— Echevarría, JM. León, P. Pozo, F. Reactividad para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ausencia de anticuerpos frente al antígeno de la cápside: un patrón serológico atípico de significado diverso. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22:6-12.

— Echevarría, JM. León, P. Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22:452-454.

— Echevarría, JM. Uso correcto y significado del término "portador crónico del virus de la hepatitis B en la literatura científica y en la práctica médica". Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22: 306.

— Echevarría, JM. The expanding role of quality control issues in infectious disease testing. Hospital Healthcare Europe 2004/2005, L10-L12. Campden Publishing Ltd. Londres, 2004.

— Echevarría, JM, Echevarría JE. Infecciones causadas por papilomavirus, poliovirus y parvovirus. En Farreras, Rozman (eds), Medicina Interna, 15.ª edición, Elsevier España, Madrid. cap 308, pp. 2477-2481, 2004.

— Eiros, JM. Sánchez-Seco, MP. Enfermedades víricas emergentes. Punto de vista actual. Eidon 2004. 16: 55-60.

— Jiménez, M. Sánchez-Seco, MP. El virus del Nilo Occidental (Virus West Nile): epidemiología, prevención y control. Profesión Veterinaria 2004; 60: 64-69.

— León, P. Pozo, F. Echevarría, JM. Detection of hepatitis B virus variants resistant to lamivudine and famciclovir among randomly selected chronic carriers from Spain. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004; 22:133-137.

— Mosquera, MM. Echevarría, JE. Puente, S. Lahulla, F. de Ory, F. Use of whole blood dried on filter paper for detection, and genotyping of measles virus. Journal of Virological Methods 2004; 117:97-99.

— Navarro, JM. Fernández-Roldán, C. Pérez-Ruiz, M. Sanbonmatsu S de la Rosa, Sánchez-Seco MP. Meningitis por virus Toscana en España: descripción de 17 casos. Med Clin 2004; 122: 420-422.

— Norder, H. Couroucé, AM. Coursaget, P. Echevarría, JM. Lee, S-D. Mushahwar, IK. Robertson, BH. Locarnini, S. Magnius, LO. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004; 47:289-309.

— Polo, C. Pérez, JL. Mielnichuck, A. Fedele, CG. Niubo, J. Tenorio, A. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. Clin Microbiol Infect. 2004;10:640-644.

— Ramos Rincón, JM. Masiá, M. Canuto, F. de Ory Manchón, F. Gutiérrez Rodero. Tos ferina en el adulto. Una entidad poco reconocida en nuestro entorno. Revista Clínica Española 2004; 204:502-503.

— Rodriguez-Pla, A.. Bosch-Gil, JA. Echevarría, JE. Rosello-Urgell, J. Solans-Laque, R. Huget-Redecilla, P. Stone, JH. Vilardell-Tarres, M. No detection of parvovirus B19 or herpesvirus DNA in giant cell arteritis. Journal of Clinical Virology 2004; 31: 11-15.

— Sevilla, J. Fernández-Plaza, S. González-Vicent, M. Colmenero, I. Echevarría, JM. Pérez, A. Díaz, MA. Madero, M. Fatal hepatic failure secondary to acute herpes simplex virus infection. Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2004; 26:686-8.

— Tarrago, D. Mateos, ML. Avellon, A. Pérez-Vázquez, MD. Tenorio, A. Quantitation of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid and serum specimens from AIDS patients using a novel highly sensitive nested competitive PCR and the cobas amplicor CMV monitor. J Med Virol 2004;72:249-256.

— Tenorio, A. Virus y Bioterrorismo. En Resumen científico ICAAC 2004. Gilead Sciences SL. Madrid. ISBN: 84-934131-0-0. pp. 181-186. 2004.

— Tenorio, A. Anda, P. Rodríguez-Tudela, JL. Guerra Biológica. En "Tratado de Medicina Interna" 13.ª Edición. Ausina V y Moreno S, editores. Ed. Panamericana. ISBN 84-8174-736-X. Capítulo 328, pp. 2581-2585. 2004.

Comités de expertos

Grupo de trabajo para la erradicación de la poliomielitis en España (A. Tenorio, J. E. Echevarría, F. de Ory).

Grupo de trabajo para la eliminación del sarampión (J. E. Echevarría, F. de Ory, M. Mosquera)

Consejo Editorial de la revista "Virología" (F. de Ory).

Pertenencia a la European Network for diagnostic of Imported Viral Diseases. (A. Tenorio).

Pertenencia a la European Seroepidemiology Network (F. de Ory).

Pertenencia a la la Red Europea de Excelencia Med-Vet-Net. Molecular Epidemiology of European bat Lyssaviruses. Workpackage 5 (J. E. Echevarría).

Pertenencia a la Red Iberoamericana de Virosis Emergentes (A. Tenorio).

Consejo editorial de la revista "Enfermedades Emergentes" (A. Tenorio).

R&D Expert Group on Countering the Effects of Biological and Chemical Terrorism (A. Tenorio).

Asistencia en calidad de Delegado de Naciones Unidas al "European Workshop on Bat Rabies" Vilnius, Lituania (J. E. Echevarría).

Patentes, Licencias

— Tenorio A: Procedimientos de amplificación de genoma y oligonucleótidos iniciadores para la detección y la identificación de secuencias genómicas relacionadas. N.º de solicitud: P92/01174. País de prioridad: España. Dirección web: *http://www.oepm.es/pdf/2/04/86/2048652_a1.pdf*. Fecha de prioridad: 1992. Entidad titular: Instituto de Salud Carlos III. Empresa/s que la están explotando: PharmaGen SA (Genómica SA) (http://www.pharmagen.es/pharmagenesp/kits.htm), C.E. Durviz S.L. (http://www.durviz.com/CatalogoMicro/Espanol/MicroClinica/MicroClinicaPag01.htm).

— Casas I, Tenorio A, Echevarría JM, Klapper PE, Cleator GM.: Procedimientos de amplificación de genoma y oligonucleótidos iniciadores para la detección e identificación de virus neurotropos. N.º de solicitud: P95/00320. País de prioridad: España. Dirección web: *http://www.oepm.es/pdf/2/09/35/2093554_a1.pdf*. Fecha de prioridad: 1995. Entidad titular: Instituto de Salud Carlos III. Empresa/s que la están explotando: C.E. Durviz S.L. (*http://www.durviz.com/CatalogoMicro/Espanol/MicroClinica/MicroClinicaPag01.htm*).

Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus

Introducción

La actividad del Servicio de Diagnóstico y Referencia de Retrovirus y Papilomavirus (DRRP) está enmarcada en el ámbito de la Salud Pública y responde a la misión de apoyo científico y técnico al Sistema Nacional de Salud, que la Ley de Sanidad establece para el Instituto de Salud Carlos III. Dentro de este marco de actuación se desarrollan las funciones y objetivos que realizamos en colaboración con microbiólogos, clínicos, epidemiólogos e investigadores de diferentes instituciones, tanto centrales como autonómicas. El personal científico está formado por: Alfredo García Sáiz (Jefe de Servicio), Lourdes Muñoz (Adjunto), Marta Ortiz (adjunto) y Luis García Albert (adjunto), así como un becario postdoctoral y dos becarios predoctorales. El personal auxiliar está constituido por: 1 ATS/DUE, 4 técnicos de laboratorio (plantilla), 2 auxiliares de investigación (plantilla), 4 FP2 (contratados).

Investigación

Resultados de la actividad

Proyectos en ejecución

— (2002-2004). Proyecto del *European Comission Concerted Actions. Virology CASCADE*. "Virological Characterization of Primary HIV infection in the Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe". Subgrupo de Virología de España; Investigador Principal: Alfredo García Sáiz.

— (2003-2004). Proyecto de la *Generalitat* Valenciana. Factores asociados a la prevalencia y persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) e impacto del VIH en mujeres que acuden a un Centro de información y prevención del SIDA (CIPS) en Alicante. En colaboración.

— (2003-2005). Proyecto del Programa Intramural de promoción de la investigación biomédica y ciencias de la salud, Instituto de Salud Carlos III. "Estudio de marcadores genéticos y antigénicos de la infección por papilomavirus humano". Investigador Principal: Alfredo García Sáiz.

— (2003-2005). Proyecto de REDES del FIS. Inmunopatogenia del SIDA; genómica y proteómica. Grupo de "Análisis de la respuesta humoral en la infección por VIH-1, mediante *microarrays* de interacción antígeno-anticuerpo". Investigador Principal de Grupo: Alfredo García Sáiz.

— (2004). Convenio de colaboración entre el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Salud Pública-Secretaria del Plan Nacional sobre el sida) y el Instituto de Salud Carlos III. Subgrupo de "Seroprevalencia de VIH y otros virus de transmisión sanguínea", Investigador Principal del subgrupo: Alfredo García Sáiz.

— (2004-2006) Proyecto del Programa Intramural de promoción de la investigación biomédica y ciencias de la salud, Instituto de Salud Carlos III**.** Estudio de las infecciones en el Trópico. Subproyecto de "Análisis de la infección por Retrovirus y Papilomavirus en Guinea Ecuatorial" Investigador Principal de Subproyecto: Alfredo García Sáiz.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

Línea: Desarrollo y aplicación de técnicas de microarrays con péptidos sintéticos al estudio de perfiles de reactividades serológicas en pacientes VIH-1 positivos. Red de Investigación en SIDA (RIS). Plataforma de genómica y proteómica.

Centro: Redes Temáticas de Investigación Cooperativa. (2003-2005). (G03/173(4)).

Prestación de servicios

El Servicio de DRRP tiene, como laboratorio especializado en retrovirus y papilomavirus humanos, los objetivos siguientes:

Estudios de diagnóstico de infección por retrovirus humanos (VIH-1, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II) y de los marcadores de evolución y pronóstico de la infección por VIH:

— Diagnóstico de referencia para laboratorios de Microbiología y Bancos de Sangre.

— Diagnóstico precoz de infección pediátrica.

— Análisis de mutaciones puntuales asociadas a resistencias de antirretrovirales, en pacientes sometidos a tratamiento.

— Caracterización de aislados mediante estudios biológicos, antigénicos y genéticos.

Estudios de control de calidad de VIH:

— Desarrollo y producción de estándares para tres Programas Nacionales de Control de Calidad. Dos de dichos programas están relacionados con la aplicación de técnicas de cuantificación de carga viral de VIH-1 y uno está dedicado a las técnicas que detectan mutaciones relacionadas con resistencias a antirretrovirales (genotipado). Todos los programas se vienen realizando en colaboración con la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).
— Desarrollo y producción de estándares para un Programa Catalán de Control de Calidad de Resistencias a Antirretrovirales, en colaboración con la Dirección General de Salud Pública de Cataluña.

Estudios de seroprevalencia y vigilancia epidemiológica de ámbito nacional, en colaboración con las Comunidades Autónomas y la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA:

— Prevalencia de VIH en neonatos.
— Prevalencia de VIH en centros de ETS y de atención primaria.
— Prevalencia de VIH en encuesta de población general.
— Vigilancia y circulación de subtipos de VIH.

Estudios de diagnóstico de referencia y epidemiología molecular de los retrovirus y papilomavirus humanos en Guinea Ecuatorial. Proyecto coordinado por Centro Nacional de Enfermedades Tropicales del ISCIII y en colaboración con las autoridades guineanas de Salud Pública y la Cooperación Internacional Española.

Estudios de diagnóstico, genotipado, carga viral y epidemiología molecular de Papilomavirus Humanos (HPV) en población general y de alto riesgo, así como en población infectada por VIH.

Resultados de la actividad

TABLA 1. MUESTRAS DE RETROVIRUS Y PAPILOMAVIRUS ESTUDIADAS ENTRE 2001 Y 2004

Actividades	AÑO			
	2001	2002	2003	2004
Diagnóstico de Referencia Retrovirus	494	437	551	
Diagnóstico transm. vertical de VIH-1	331	356	311	294
Bancos de Sangre	261	140	160	187
Banco de Huesos	36	14	0	0
Referencia HTLV	92	131	146	148
Informes Legales	35	41	7	7
Carga Viral VIH-1	767	0	0	131
Carga Viral de VIH-2, HTLV-I	—	—	—	25
Carga Viral de HPV	—	—	—	400
Resistencias antirretrovirales	854	1.005	806	643
Prevalencia recién nacidos VIH	93.620	91.900	110.000	130.000
Prevalencia ETS y otros. VIH y HTLV	2.940	0	0	0
Refer. de VIH para Guinea Ecuatorial	835	1.196	574	1.002
Diagnóstico y genotipado de HPV	464	1.485	2.934	3.375
TOTAL	**100.730**	**96.707**	**115.492**	**115.492**

VI Curso de Marcadores Microbiológicos (mayo 2004)

— Profesores de los temas de retrovirus: Marta Ortiz, Alfredo García Sáiz.
I Curso de Diagnóstico Molecular de Enfermedades Tropicales en el marco del RICET (Junio 2004).

— Profesores de los temas de retrovirus: Marta Ortiz, Lourdes Muñoz Juárez.
III Curso de Bioseguridad en el laboratorio de infecciosas (2004).

— Coordinador del curso: Alfredo García Sáiz.

Diversos

— Del Amo, J. González, C. Losana, J. Clavo, P. Muñoz, L. Ballesteros, J. García-Sáiz, A. Belza, Mj. Ortiz, M. Menéndez, B. Del Romero, J. Bolumar, F. *Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papilloma virus in migrant female sex workers in Spain*. Sex. Transm. Infect Dis. 2005;81:79-84.

— Ortíz, M. Benítez, L. Muñoz, L. Cabornero, AI. Menéndez, B. Clavo, P. Ballesteros, J. del Romero, J. García-Sáiz, A. Molecular detection and genotyping of Human Papillomavirus in cervical samples by HC2, PCR, RFLPs, cloning and sequencing**.** XXI International Conference Papillomavirus. Febrero 2004, Mejico.

— Gonzalez, C. Losana, J. Jarrin, I. Canals, J. Ortiz, M. Muñoz, L. García-Saiz, A. García, M. del Amo, J. Prevalence and risk factors for High risk human papilloma virus infection in wo-

men attending family planning in Alicante (Spain). XXI International Conference Papillomavirus. Febrero 2004, Méjico.

— Jarrin, I. Gonzalez, C. Losana, J. Canals, J. Ortiz, M. Muñoz, L. García-Saiz, A. García, M. Del Amo, A. Differences by educational level in the prevalence of HPV infection in Spanish women attending family planning. XXI International Conference Papillomavirus. Febrero 2004, Méjico.

— Losana, J. González, C. Clavo, P. Ballesteros J. Menéndez, B. del Romero, J. Muñoz, L. García-Sáiz, A. Ortíz, M. Del Amo, J. Prevalence and risk factors for high risk HPV infection in migrant female sex workers in Madrid. XXI Reunión de la Sociedad Española de Epidemiología. Octubre 2004, Toledo (España).

— Gifford, R. Cane, P. Back, N. Fleury, H. Nielsen, C. Ortíz, M. Balotta, C. Porter, K. Pillay, D. and CASCADE Virology Collaboration. Phylogenetic relationships between HIV-1 viruses from seroconverters across Europe. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI). San Francisco, USA 2004.

— B. Masquelier, D. Pillay, L van der Hoek, M. Prins, E. Balestre, C. Nielsen, C. Pedersen, J del Romero, M. Ortíz, C. Balotta, G. Rezza, R. Gifford, K. Porter and the CASCADE Virology Collaboration. Changes in prevalence and characteristics of transmitted resistance over time amongst european seroconverter cohorts. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection (CROI). San Francisco, USA 2004.

— C. Mendoza, M. Ortíz, S. Pérez-Hoyos, A. García-Sáiz, J. del Amo, J. del Romero, V. Soriano, C. Rodríguez and the Madrid Seroconverters Study Group. Are CD4 decays affected after transmission of drug-resistant viruses in HIV recent seroconverters? XV International AIDS Conference. Bangkok, Tailandia. 2004.

— Lopez Campos G., Garcia Albert L. Martin Sánchez F, Garcia Saiz A.: Bioinformatic analisys of HIV peptide microarrays; TISUE ANTIGEN 64 (4): 427-427 Oct 2004 Comunicación: Análisis and Management of HIV peptide Microarray Experiments: Abril 13 2004 IJM EuroMISE (Praga).

Tesis: Lectura tesis doctoral, “Subtipos de VIH-1 circulantes en España. Desarrollo y aplicación de metodologías de serotipado”, Luis García Albert. Junio 2004.

Asesoramiento: Durante 2004 se han realizado labores de asesoramiento a la dirección del CNM en la mecanización de los laboratorios de Diag y Ref. que incluye la preparación de reuniones para la presentación de las líneas de futuro en la externalización de la mecanización del CNM.

Área de Coordinación Clínica y Unidades Compartidas

Introducción

Este Área centra sus actividades en:

La coordinación de los servicios técnicos comunes del CNM (Orientación Diagnóstica, Microscopía Electrónica y Veterinaria).

La gestión directa del Servicio de Orientación Diagnóstica.

Investigación

Proyectos

Participación, mediante la gestión de muestras idóneas y obtención de datos clínico-epidemiológicos de interés, en proyectos de investigación que requieren muestras clínicas recibidas en el Centro con fines diagnósticos. En concreto, participación en el proyecto titulado "Aplicación de métodos moleculares para el diagnóstico y la epidemiología del virus de la parotiditis" (años 2002-2004).

Prestación de servicios

Resultados de la actividad

La coordinación de las Unidades Compartidas ha permitido en los 3 últimos años:

— Participar de forma integradora en 4 proyectos de investigación.
Desarrollar la implantación de un sistema informatizado de trabajo en el Servicio de Orientación Diagnóstica, relacionado con los restantes laboratorios del Centro.

— Proyectos en ejecución.
Supervisión y validación de todos los informes diagnósticos del Centro.
Coordinación técnica de Servicios Centrales del CNM.
Perfeccionamiento de la aplicación informática en marcha.

Formación

Docencia en el curso de formación interna "Microscopía Electrónica en Microbiología y Salud Pública". (7 al 11 de junio de 2004).

Formación continuada para la promoción de personal del ISCIII, impartiendo la clase "Toma de muestras. Su registro y almacenamiento. Preparación y datos de interés sanitario" (marzo 2004).

Sesión clínica en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús: "Diagnóstico virológico de las infecciones" (Madrid, 17 de noviembre de 2004).

Formación de residente del Hospital General de Móstoles (Madrid), en una rotación externa en el Área de Coordinación Clínica y Unidades Compartidas. (febrero a junio de 2004).

Diversos

Publicaciones

— Herrera, M.I. Pérez-Pastrana, E. De la Loma, A. "Enfermedad de Whipple por Microscopía Electrónica". Neurología. Vol. 9 (n.º 9): 24-25. 2004.

— Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus (García, R. Hernández-Pezzi, G. Ordóñez, P. Varela, MC. Herrera, MI. Loma, A. Negredo, A. Sánchez-Fauquien, A. Vino, A. Bosch, A. Guix, S. Pintó, R.M. Abu Mallouh, R. Buesa, J. Montave, R. Rodríguez-Díaz, J.): "Brotes de gastroenteritis por norovirus en España. 1999-2002. Boletín epidemiológico semanal, vol. 2 (1): 1-4-2004.

Servicio de Orientación Diagnóstica

Intoducción

Este servicio central se responsabiliza de la admisión de muestras del CNM, del manejo de la Seroteca, de las actividades de orientación microbiológica, interpretación de resultados y emisión de informes relativos a muestras recibidas con fines diagnósticos. Asimismo, elabora estudios sobre brotes epidémicos, cuyas muestras se han procesado en el Centro.

Investigación

Colaboración, mediante asesoría médica, en el proyecto "Estudio de zoonosis bacterianas trnsmitidas por garrapatas, en cuatro áreas piloto" (2003-2005).

Prestación de servicios

Admisión de muestras

Durante el año 2004 se han registrado 19.625 muestras enviadas con fines diagnósticos. En el año 2001 se recibieron 17.502 para estudios diagnósticos (Ver cuadro evolutivo).

EVOLUCIÓN DE MUESTRAS RECIBIDAS CON FINES DIAGNÓSTICOS AÑOS 2001 - 2004

Año	N.º muestras
2001	17.502
2002	22.248
2003	21.594
2004	19.625

Seroteca

De las muestras procesadas en la unidad de Seroteca, 17.350 fueron sueros, lavados broncoalveolares y líquidos cefalorraquídeos que se etiquetaron, clasificaron y distribuyeron entre los distintos laboratorios específicos del Centro, conservando a bajas temperaturas las alícuotas sobrantes para posibles estudios posteriores. Las muestras restantes fueron heces, orinas y biopsias, principalmente, que se alicuotaron y distribuyeron desde Admisión de muestras.

Orientación diagnóstica de muestras

Su cometido, consiste en la identificación de síndromes ligados a cada muestra, la realización de peticiones analíticas en función de la clínica, y la interpretación de resultados fina-

les de forma integradora. Ha respondido a las necesidades diagnósticas de 19.625 muestras. Éstas se han agrupado en los siguientes protocolos: síndromes febriles, síndromes neurológicos, infecciones de transmisión vertical, cuadros respiratorios, enfermedades en inmunodeprimidos, personas con alto riesgo de infección por VIH, otras patologías de difícil filiación, estudios de rabia y estudios de referencia de hepatitis (en estos dos últimos casos no se han realizado interpretaciones en el Servicio de Orientación Diagnóstica).

Información Microbiológica de casos y brotes

Esta Unidad mantiene una base de datos sobre casos clínicos (paciente con varias muestras) y brotes de enfermedades infecciosas, estudiados en el CNM.

Como consecuencia de su análisis estadístico, proporciona (de forma periódica y sistemática), información epidemiológica descriptiva, a la Dirección del Centro y al Centro Nacional de Epidemiología.

DISTRIBUCIÓN ANUAL DE BROTES EPIDÉMICOS

Año	N.º de brotes
2001	76
2002	104
2003	64
2004	108

DISTRIBUCIÓN DE BROTES POR AGENTES ASOCIADOS

Agente	Total	Gripe	Gastro-enteritis	Fiebre Q	Meningitis
Virus Influenza A	1	1			
Astrovirus	1		1		
Parvovirus Like	2		2		
Norovirus	54		54		
Rotavirus	7		7		
Coxiella burnetii	1			1	
Enterovirus	1				1
Negativo	41		41		
TOTAL	**108**	**1**	**105**	**1**	**1**

Diversos (publicaciones)

De Ory, F. Guisáosla, M.E. Téllez, A. Sanz, J.C. “Aplicación de un ensayo comercial de ELISA al diagnóstico de la tos ferina sobre muestra única de suero”. Enfermedades Infecciosas M. Clínica 2004; 22(4)251-6.

De Ory, F. Guisasola, M.E. Téllez, A. Echevarría, J.M. "Evaluatin of an automated complement-fixation test (Seramat) for diagnosis of acute respiratory infections caused by viruses and atypical bacteria". Clinical Microb. and Infect. 2004; 10(3)220-223.

Servicio de Microscopía Electrónica

Introducción

Las funciones propias del Servicio de Microscopía Electrónica (SME) del CNM se desempeñan en dos vertientes: la actividad diagnóstica ordinaria y la investigación, enfocada a la comprensión de los mecanismos patogénicos de enfermedades víricas o causadas por agentes no convencionales, utilizando para ello una amplia y avanzada metodología de trabajo, aplicada tanto al análisis ultraestructural directo como por inmunomicroscopía electrónica.

La actividad diagnóstica consiste en el diagnóstico de laboratorio de infecciones víricas, principalmente en infecciones emergentes de importancia sanitaria (como "punta de lanza" en la caracterización de nuevos agentes patógenos cuya identificación no es posible inicialmente por otros métodos diagnósticos), y en general, en todas aquellas infecciones por agentes víricos para los que no existe o no está generalizada su identificación por métodos convencionales. Este servicio se presta a todos los Centros y Hospitales del Sistema Nacional de Salud. Para el diagnóstico se emplean principalmente técnicas rápidas de microscopía electrónica (M.E.), como la tinción negativa (T.N.), a las que se añaden todas las técnicas clásicas que se utilizan para la identificación ultraestructural de cualquier microorganismo, pues el Servicio dispone de 17 métodos distintos (algunos de los cuales son desarrollos propios) tanto para estudios por M.E. de transmisión (M.E.T.) como por M.E. de barrido (M.E.B.). El Servicio es laboratorio de referencia en la especialidad diagnóstica y pertenece a la red internacional de laboratorios de referencia para diagnóstico rápido por T.N., participando semestralmente en ensayos interlaboratorios internacionales para evaluación externa de la calidad (EQA).

La investigación se desarrolla mediante proyectos de investigación propios, de financiación externa o en colaboración para la realización de otros proyectos y convenios del CNM, bien sea mediante la participación de alguno de los miembros del SME como investigador o prestando los servicios de ME requeridos, dada la demanda originada por la disponibilidad de técnicas y la versatilidad del equipamiento del Servicio.

Entre los principales logros conseguidos en 2004 cabe destacar el incremento del diagnóstico de infecciones de importancia sanitaria, en especial, el del diagnóstico de los brotes de gastroenteritis agudas no bacterianas remitidos por el SNS al CNM (pues el 40% de los brotes anuales declarados en España son de etiología desconocida), con 105 brotes analizados (el 57% de los cuales fueron causados por Norovirus o virus "Norwalk-like") y el del diagnóstico de la enfermedad de Whipple, enfermedad infrecuente cuyo bacilo causal es el *Tropheryma whipplei*, para cuyo diagnóstico de laboratorio no existen actualmente técnicas de rutina que permitan establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías multisistémicas similares.

Como proyectos futuros de gran interés señalar: a) la participación en el proyecto "European Diagnostic EM-net" para constituir una Red Cooperativa de laboratorios europeos especializados en el diagnóstico microbiológico por M.E., cuya financiación está previsto obtener, contando con el apoyo de los Ministerios de Sanidad nacionales, por medio del programa DG-SANCO o en el marco del EU-FP7 y b) la futura acreditación de los ensayos diagnósticos por M.E. según nuestro sistema de calidad basado en la Norma ISO 17025.

Equipamiento del Servicio: Cuatro microscopios electrónicos (un microscopio electrónico de transmisión Philips 400T, dos microscopios electrónicos integrados de transmisión y barrido, modelos Philips CM12 y Philips Tecnai 12 Twin, ambos con detectores de electrones secundarios y retrodispersados y un microscopio electrónico de barrido Philips SEM 501); una

cámara CCD Multiscan Gatan mod. 794; un ultramicrotomo LKB 2128 Ultratome; un ultramicrotomo Leica Ultracut UC6; un crioultramicrotomo RMC MT 6000-XL; un vibratomo Leica VT 1000 S; un equipo de criofractura Balzers; dos equipos para inclusiones a bajas temperaturas Balzers, modelos LTE 010 y TTP 010; un microscopio óptico Zeiss Axioskop; dos metalizadores para oro/carbón Balzers, modelos SCD 020 y MED 010 con dispositivo para "planar magnetron sputtering" y un desecador por punto crítico Balzers CPD030.

Investigación

Resultados de actividad

Se ha continuado la línea de investigación iniciada en 2001, relacionada con el estudio de los mecanismos patogénicos de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) o prionopatías humanas y que se basa en el análisis de la expresión de la proteína de prión PrP en cerebro y en órganos periféricos, analizando en especial su expresión a nivel subcelular, empleando para ello técnicas de inmunomicroscopía electrónica de transmisión (IMET) y de barrido (IMEB). Los estudios realizados se han centrado en la detección de la isoforma normal de PrP, la PrP celular (PrP^c), que se expresa constitutivamente en los mamíferos, utilizando como modelo tejidos ovinos (cerebro, amígdalas, pulmón, músculo). Para potenciar la sensibilidad de las técnicas de inmunomicroscopía electrónica en la detección específica de PrP^c se ha desarrollado una nueva técnica de IMET (inmunomarcado "pre-inclusión" sobre tejidos en fresco, seccionados con vibratomo) y se han empleado técnicas ya desarrolladas para otros proyectos (pre-marcado de células en suspensión) para analizar cultivos celulares por IMEB e IMET. Los tejidos se han analizado también por técnicas clásicas de IMET (inmunomarcado "post-inclusión" a bajas temperaturas), ya utilizadas en anteriores estudios de cerebro y ganglio de hámster. Simultáneamente, los tejidos se han analizado por técnicas de Western Blot. (Financiación ISCIII para Investigación Intramural).

Se ha inicado una nueva línea de investigación cuyo objetivo principal es poner a disposición de la comunidad biomédica una batería de métodos de microscopía electrónica que permitan hacer frente lo más rápidamente posible a una alerta respiratoria en Salud Pública. Para ello se están diseñando, desarrollando y evaluando métodos y reactivos específicos para Coronavirus SARS, Virus de la Influenza, Adenovirus respiratorios, Metapneumovirus, virus Hendra y Hantavirus causante del síndrome pulmonar. (Financiación ISCIII para Investigación Intramural).

Se ha continuado la colaboración con el Servicio de Parasitología (CNM), en la detección ultraestructural de enzimas de *Plasmodium falciparum* por técnicas de inmunomicroscopía electrónica.

Se ha iniciado una colaboración para el análisis ultraestructural de integrinas y fibrinógeno con el Dpto. de Biofísica del Instituto de Química-Física Rocasolano (CSIC).

Se ha colaborado con el Dpto. de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria (UCM) analizando, por técnicas de inmunomicroscopía electrónica, la localización intra- y extracelular de antígenos inmunodominantes de potencial utilidad diagnóstica y vacunal (p17 y sag4) de *Neospora caninum*.

Proyectos

Proyectos de Investigación Intramural

— **Título: "Expresión selectiva de las proteínas priónicas en sangre y tejidos periféricos: estudios de inmunolocalización por microscopía óptica y electrónica. Nuevas estrategias".**

E. Financiadora: ISCIII. MPY 1121/03.
Invest. Principal: Herrera Calvet, María-Inmaculada. Participantes del Servicio: A.Vivo. E. Pérez Pastrana. Y. Santa-María.

— **Título: "La infección respiratoria en el Siglo XXI: conocimiento de los microorganismos implicados en una posible alerta sanitaria".**
E. Financiadora: ISCIII. MPY 1022/04.
Invest. Principal (Subproyecto Microscopía Electrónica): Cuevas Beltrán Laureano. Participante del Servicio: J. A. Fernández del Campo.

Convenios

"Caracterización por microscopía electrónica de esporas de microsporidia y de estados multiplicativos del parásito en muestras de pacientes y en cultivos celulares".

E. Financiadora: Convenio específico de colaboración entre el CNM y la Facultad de C.C. Experimentales y Técnicas de la Universidad San Pablo (CEU). MPVI 1218/98.

Invest. Principal: Herrera Calvet, María-Inmaculada. Participantes del Servicio: E. Pérez-Pastrana. Y. Santa-María.

Prestación de servicios

Resultados de actividad

Diagnóstico

N.º total de diagnósticos efectuados: 1.284. N.º total determinaciones: 2.716.

Metodología de trabajo: a) análisis ultraestructural directo por la técnica rápida de tinción negativa (1.247 muestras) y b) por técnicas de ultramicrotomía (37 muestras).

Distribución de las muestras: Proceden de casos clínicos remitidos por S.N.S. con diagnóstico de presunción de enfermedad infecciosa (principalmente vírica) y son, mayoritariamente:

Brotes y casos esporádicos de gastroenteritis agudas (GEA) víricas (norovirus, calicivirus, rotavirus, adenovirus, astrovirus y otros virus esféricos de pequeño tamaño). Se han analizado 105 brotes (encontrándose los Norovirus como agente causal del 57% de ellos) y 22 casos esporádicos. N.º de diagnósticos: 585. N.º determinaciones: 1.170.

El diagnóstico de los brotes de gastroenteritis recibidos en el CNM se realiza por M. Electrónica y los resultados contribuyen al estudio epidemiológico realizado en el C. N. de Epidemiología (ISCIII).

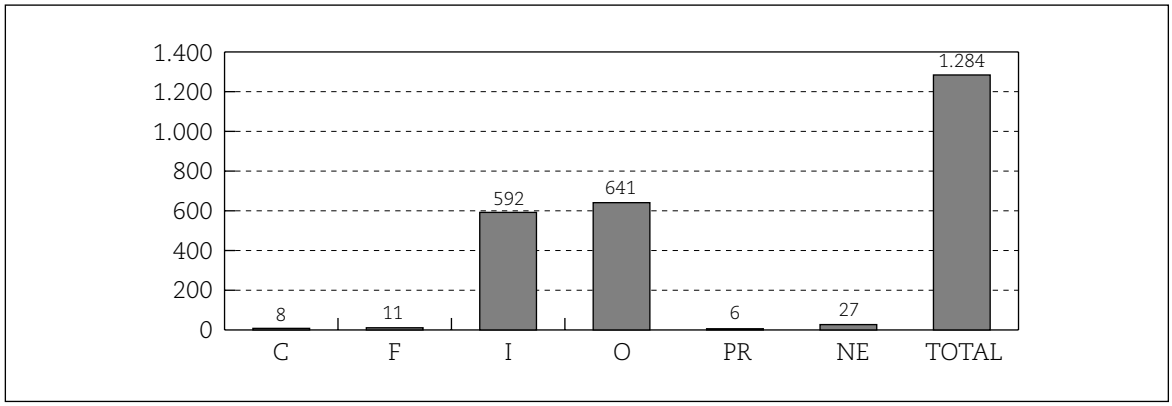
Infecciones víricas en trasplantados, inmunodeprimidos y SIDA (polyomavirus, herpesvirus, adenovirus y otros virus oportunistas). N.º de diagnósticos: 592. N.º de determinaciones: 1.184.

Encefalopatías víricas o bacterianas (*Tropheryma whipplei*). N.º de diagnósticos: 27 N.º de determinaciones: 162.

Infecciones cutáneas víricas (orthopoxvirus, parapoxvirus, molluscipoxvirus, herpesvirus, papillomavirus). N.º de diagnósticos:12. N.º de determinaciones: 72.

Las muestras clínicas procesadas y diagnosticadas por M.E. se resumen, distribuídas por síndromes, en la siguiente tabla.

DIAGNÓSTICO POR MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA



Referencia y Servicios a laboratorios externos

N.º total de muestras recibidas y analizadas: 210.

El laboratorio de ME es referencia en la especialidad. Pertenece a la red internacional de laboratorios de referencia para diagnóstico rápido por microscopía electrónica por el método de T.N. (ver Apéndice A, en P.R. Hazelton y H.R. Gelderblom "Electron Microscopy for Rapid Diagnosis of Infectious Agents in Emergent Situations", 2003. Emerging Inf. Dis. 9: 294). El laboratorio participa semestralmente en ensayos interlaboratorios internacionales para evaluación externa de la calidad (EQA, coordinados por el Robert-Koch Institute, Berlin) de la técnica T.N. para diagnóstico rápido por M.E. El Servicio dispone de 17 métodos distintos (algunos de los cuales son desarrollos propios) tanto para estudios por M.E. de transmisión (M.E.T.) como por M.E. de barrido (M.E.B.). La disponibilidad de técnicas y la versatilidad del equipamiento del Servicio, origina una demanda (procedente tanto de otras Áreas del CNM, como de otros Centros y grupos de investigación nacionales y extranjeros) de estudios dirigidos a la:

Identificación taxonómica o morfológica: 20 muestras.

Confirmación o estudio de microorganismos o macromoléculas que precisan de análisis ultraestructural: 73 muestras.

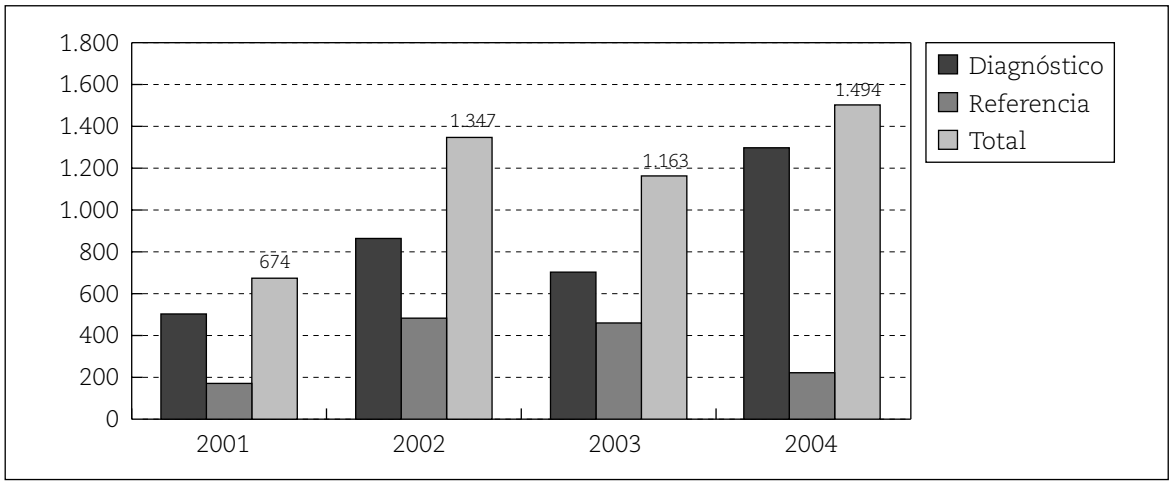
Identificación específica de proteínas de microorganismos por inmunomicroscopía electrónica: 93 muestras.

Controles: 24 muestras.

N.º. total de muestras recibidas y analizadas (año 2004): 210.

Tabla de datos comparativos de las actividades analíticas en el período 2001-2004 (cifra anual de muestras analizadas).

MICROSCOPÍA ELECTRÓNICA: EVOLUCIÓN DE LAS ACTIVIDADES DIAGNÓSTICAS Y DE REFERENCIA (2001-2004)



Documentación iconográfica

La Unidad de Fotografía del Servicio centra su actividad en la elaboración y preparación del material iconográfico necesario para completar la documentación requerida en la ejecución de diversas actividades, tanto del propio CNM, como de otros Centros del ISCIII y de las actividades originadas por la ejecución de Proyectos o Convenios de Colaboración con otras instituciones. El material iconográfico producido en esta actividad se destina a:

Documentación de casos diagnósticos y de resultados experimentales.

Preparación de publicaciones.

Preparación de material didáctico para presentaciones orales de investigadores del CNM en reuniones científicas y en cursos internos y externos del ISCIII.

Elaboración de posters, paneles y material diverso, destinados a la difusión de las múltiples actividades del CNM.

Durante el año de referencia esta actividad ha producido 5.000 unidades, distribuídas del modo siguiente:

Revelado de negativos (película plana, película de 35 mm. etc.): 2.344. Positivado (copias en papel) de negativos: 2.457.

Preparación de diapositivas (analógicas, digitalizadas): 199.

Proyectos en ejecución

Mejoría de técnicas

Además de desempeñar la actividad diagnóstica habitual de las infecciones mencionadas en el apartado 2.1.1, se ha previsto un posible incremento futuro en la demanda del diagnóstico de enfermedades cutáneas, en especial de las causadas por Poxvirus (viruela humana o simia, vaccinia, Orf) y en el de enfermedades emergentes (virus Nipah, Marburg, Ebola, arenavirus, bunyavirus o flavivirus), debido a la posibilidad de alertas sanitarias. Para llevar a cabo esta actividad de un modo inmediato y dadas las características de estos virus, se procede al entrenamiento continuado en el trabajo de laboratorio en condiciones P3, combinando el empleo de las técnicas diagnósticas rápidas con la inactivación de estos agentes por fijación química, desarrollando para ello nuevos protocolos de trabajo.

Acreditación de los ensayos diagnósticos por M.E.

Con objeto de acceder a la futura acreditación de los ensayos diagnósticos del Servicio se están elaborando los correspondientes protocolos normalizados de trabajo según nuestro Sistema de la Calidad basado en la Norma ISO 17025.

Formación

Resultados de actividad - Actividad docente

Cursos impartidos

— "XX Curso de Histoquímica Vegetal". CSIC. Centro de Ciencias Medioambientales. Madrid. 24 de marzo de 2004. Docentes: A. Vivo y L Cuevas.

— Curso "Microscopía electrónica en microbiología y salud pública". Plan de Formación Continuada. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda (Madrid). 2-6 junio 2004. Coordinación y docencia: M.I. Herrera. Docentes: L. Cuevas. A. Vivo. Y. Santa María.

Curso "Control de Equipos en el Sistema de Calidad del Centro Nacional de Microbiología". Plan de Formación Continuada. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda (Madrid). 2004. Coordinación y docencia: L. Cuevas.

— Curso "Aplicación del Manual de Calidad a los laboratorios de Microbiología". Plan de Formación Continuada. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda (Madrid), 2004. Docente: L. Cuevas.

— Seminario CNM: "Conversaciones celulares entre glias y axones. Origen de la maquinaria traduccional axonal". 12 de noviembre de 2004. Ponente: Dra. Alejandra Kun. Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Montevideo, Uruguay.

Estancias investigadores extranjeros

Dra. Alejandra Kun (Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay). Noviembre de 2004.

Jornada de Puertas Abiertas.

"IV Semana de la Ciencia". Conferencia y visita a los laboratorios del Servicio. 22 de noviembre de 2004.

Tesis doctorales

Esperanza Pérez Pastrana: "Expresión selectiva de las proteínas priónicas en sangre y tejidos periféricos: Estudios de inmunolocalización por microscopía correlativa óptica y electrónica. Nuevas estrategias". En realización.

Proyectos

Actividad docente

En el Servicio de Microscopía Electrónica se mantiene un programa formativo en el que se incluyen, como se indica en el apartado anterior y en otros apartados.

— la organización, coordinación y docencia en cursos de la especialidad
— la participación en cursos y seminarios organizados por diferentes organismos e instituciones educativas
— la realización de tesis doctorales
— la formación de especialistas de otros centros, tanto nacionales como internacionales
— la participación en Jornadas de Puertas Abiertas (Semana de la Ciencia)
— la participación en exposiciones científicas, como la exposición "Ciencia e Imagen: evolución de la imagen en la investigación" organizada en años anteriores por el ISCIII con el patrocinio de Obra Social Caja Madrid.

Como continuación de algunas de estas actividades, están en preparación, entre otros, los cursos "Microscopía electrónica y salud: técnicas rápidas para el diagnóstico de infecciones de importancia sanitaria" (4.ª ed), del Programa de Actividades Docentes de la Escuela Nacional de Sanidad, previsto para los días 14-17 de noviembre de 2005 y "Microscopía electrónica diagnóstica", del Plan de Formación del Instituto de Salud Carlos III, previsto para los días 6-9 de junio de 2005.

Diversos

Participación en Redes Internacionales

Ensayos interlaboratorios europeos EQA-EMVD (External Quality Assurance on EM Viral Diagnosis).

Publicaciones y Documentos Científico-Técnicos

— Herrera. MI. Pérez-Pastrana, E. de la Loma, A. Enfermedad de Whipple: Diagnóstico de laboratorio por microscopía electrónica. Neurología 2004;19 (9):468-9.
— Grupo de Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico de Norovirus (García, R. Hernández-Pezzi, G. Ordóñez, P. Varela, M.C. Herrera, M.I. Loma, A. Negredo, A. Sánchez-Fauquier, A. Vivo, A. Bosch, A. Guix, S. Pintó, R.M. Abu Mallouh, R. Buesa, J. Montava, R. Rodríguez-Díaz, J.) Brotes de gastroenteritis por norovirus en España. 1999-2002. Boletín Epidemiológico Semanal. 2004; 1: 1-12.
— De Gaspar, I. Pérez-Pastrana, E. Vivo, A. Santa-María, Y. Eguiluz, C. Herrera, M.I. Sobre la expresión selectiva de las proteínas priónicas en tejidos periféricos: estudios comparativos por Western blot, inmunohistoquímica e inmunomicroscopía electrónica. Neurología 2004;19(9):685.
— Echevarría, JM. Herrera, MI. Infecciones causadas por filovirus. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna (15.ª ed.). Madrid-Barcelona-Amsterdam: Elsevier España; 2004. p. 2519-21.
— Herrera, MI. Vivo, A. Pérez-Pastrana, E. de la Loma, A. Diagnosing *norovirus* gastroenteritis outbreaks in Spain by electron microscopy: a four year survey (2000-2003). En: Schryvers D, Timmermans JP, eds. EMC 2004:Proceedings 13th European Microscopy Congress;2004 aug 22-27; Antwerp, Belgium. Liège, Belgian Society for Microscopy; 2004. vol. III Life Sciences p. 339-40.
— Cuevas, L. Fernández, JA. Santa María, Y. Varela, JM. de la Loma, A. Herrera, MI. Rapid diagnosis by electron microscopy of viral infections in urine from transplant patients: a five year survey (1999-2003) En: Schryvers D, Timmermans JP, eds. EMC 2004:Proceedings 13th European Microscopy Congress;2004 aug 22-27; Antwerp, Belgium. Liège, Belgian Society for Microscopy; 2004. vol. III Life Sciences p.343-4.

— Cuevas, L. (miembro del Grupo Preparatorio del Comité de Calidad). Manual de la Calidad. Majadahonda (Madrid): Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad; Ediciones anuales desde 1999. Revisión y nueva edición; 2004.

— Cuevas, L. (miembro del Grupo Preparatorio del Comité de Calidad). Procedimientos Operativos Generales. Majadahonda (Madrid): Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad; 2001 hasta la actualidad. Revisión y nuevas ediciones; 2004.

Reuniones Científicas

— Herrera, M.I. and Cuevas, L. European Workshop on "Diagnostic Electron Microscopy in Infectious Diseases". Antwerp (Bélgica), 21 de agosto 2004.

— Herrera, M.I. Diagnosing Norovirus gastroenteritis outbreaks in Spain by electron microscopy: a four year survey (2000-2003). Ponencia. XIII European Microscopy Congress. Antwerp (Bélgica). 22-27 agosto de 2004.

— Herrera, M.I. Sobre la expresión selectiva de las proteínas priónicas en tejidos periféricos: estudios comparativos por Western blot, inmunohistoquímica e inmunomicroscopía electrónica. Ponencia. Reunión Anual del Club Español de Neuropatología. Barcelona. 26 de noviembre de 2004.

— Herrera, M.I. Enfermedad de Whipple: Diagnóstico de laboratorio por microscopía electrónica. Ponencia. LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-26 de noviembre de 2004.

— Cuevas, L. Rapid diagnosis by electron microscopy of viral infections in urine from transplant patients: a five year survey (1999-2003). Ponencia. XIII European Microscopy Congress. Antwerp (Bélgica). 22-27 agosto de 2004.

— Limia, A. Sanz, J.C. García-Comas, L. Rodero, I. Vivo, A. Sánchez Fauquier, A. Diagnóstico de brotes de Gastroenteritis producidos por Norovirus mediante una técnica de Enzimoinmunoanálisis. XI Congreso de la SEIMC 2004. Bilbao. Mayo de 2004.

— Vivo, A. de la Loma, A. Pérez-Pastrana, E. Negredo, A. Sánchez Fauquier, A. Varela, C. Hernández-Pezzi, G. Herrera, M.I. Diagnostic electron microscopy in Norovirus gastroenteritis outbreaks in Spain: Update 2003. Eurovirology 2004 (II European Congress of Virology). Madrid. 5-9 septiembre 2004.

— Cuevas, L.. Echevarria, JE. Fedele, CG. Ruiz, G. Fernández del Campo, JA. Santa Maria, Y. Varela, JM. de la Loma, A. Herrera, MI. Viruses in the urine of transplant recipients: Five years of PCR and Electron Microscopy analyses. Eurovirology 2004 (II European Congress of Virology). Madrid. 5-9 septiembre 2004.

— Cuevas, L. Reunión del Comité de expertos en "Gestión de la Calidad de los Laboratorios de Salud" de la OPS (WHO). 8-16 de diciembre de 2004. Buenos Aires (Argentina). Ponencia.

Comités de Expertos

Comité de expertos en "Gestión de la Calidad de los Laboratorios de Salud" de la OPS (WHO), Área de Tecnología y Prestación de Servicios en Salud (THS). Asesor: L. Cuevas.

Grupo Preparatorio del Comité de Calidad (GPC) de la Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública (SGCN). Miembro del Grupo: L. Cuevas.

Asesorías Técnicas

Área de Tecnología y Prestación de Servicios en Salud (THS) de la OPS (WHO). Tema: Gestión de la Calidad de los Laboratorios de Salud. Asesor: L. Cuevas.

Bases de Datos (creación y actualización)

Base de Datos de "Gestión de Equipos", dentro de nuestro Sistema de la Calidad basado en la Norma ISO 17025, utilizada por diferentes laboratorios del CNM. Autor– actualizador: L. Cuevas.

Base de Datos de "Gestión de Muestras" utilizadas en algunos laboratorios del CNM. Autor-actualizador: L Cuevas.

Aparición en medios de comunicación

El Servicio proporciona la iconografía requerida para la difusión de múltiples actividades científicas del CNM y del ISCIII.

Sección de Veterinaria

Introducción

El fundamento de la Sección de Veterinaria es suministrar los animales que posibilitan realizar los proyectos de investigación así como los que se precisan para diagnóstico. Estando estructurada por:

Área de animalario para producción y experimentación.

Y área de laboratorio de patología animal.

Para cumplir con este objetivo se han producido:

Los datos corresponden a los animales producidos en el año, con los datos comparativos con años anteriores:

ANIMALES PRODUCIDOS

		2001	2002	2003	2004
Ratones	CD1	12.320	10.081	7.347	3.375
Ratones	BALB/c	5.631	5.960	6.211	6.256
Ratones	C3H/He	322	412	289	325
Ratones	C57BL/6	280	340	356	360
Ratones	SJL/J	187	152	166	155
Ratones	DBA/1	231	192	181	174
Ratones	C57BL/6 Hla/B27			92	95
Ratones	C57BL/6 Hla/A2			77	80
Ratones	C57BL/6 B-/-	36	0	0	0
Ratones	C57BL/6 GFP			98	96
Hamsters	Sirio	42	31	26	34

Los animales utilizados en nuestro animalario durante el año 2004, en comparación con años anteriores es el siguiente:

ANIMALES UTILIZADOS

		2001	2002	2003	2004
Ratones	CD1	8.648	6.731	6.890	3.370
Ratones	BALB/c	5.228	5.301	6.211	6.256
Ratones	C3H/He	216	216	167	258
Ratones	C57BL/6	194	249	327	360
Ratones	SJL/J	79	68	60	150
Ratones	DBA/1	125	218	0	170
Ratones	C57BL/6 B27				62
Ratones	C57BL/6 A2				40
Ratones	C57BL/6 GFP				83
Hamster	Sirio	17	28	37	40
Cobayo		68	38	32	30
Conejo	Neozelandés	149	137	114	121

Se han suministrado productos de origen animal para mantenimiento de cepas de Leishmania.

Sueros inmunes frente a diversos organismos han sido producidos para ser utilizados en los laboratorios de referencia. También se obtienen frente a diversas proteinas.

A diario se realizan múltiples inoculaciones a distintas cepas de roedores, correspondientes a la parte experimental de diversos proyectos.

El laboratorio de patología se han realizado los análisis parasitológicos, bacteriológicos, anatomo-patológicos y virológicos para asegurar el buen estado de salud de las distintas cepas de roedores.

Se realiza sobre el 5% de la población y con una frecuencia de tres meses para los recién destetados y de seis para los adultos.

Resultados

PARASITOLOGÍA

N.º de muestras	350	Agentes detectados
Positivos	10	Aspiculuris y Syphacea*

* No se ha observado la presencia de ectoparásitos.

BACTERIOLOGÍA

Tipo de aislamiento	N.º de aislamientos
Streptococcus	93
Stafilococcus	22
Pasteurella	2
Proteus	12
E. Coli	35
Aerobacter	4
Citrobacter	3
TOTALES	**171**

Muestra	N.º de muestra	Aislamientos
Gargantas	41	103
C. intestinal	30	58
Hígado	18	5
Pulmón	14	3
Riñón	3	0
Otros	1	2
TOTALES		**171**

SEROLOGÍA

Agente	Micoplasma	Sendai	Hepatitis	Edim	Pneumonía
N.º de sueros	20	20	20	40	40
Positivos	0	0	19	24	0
Negativos	20	18	1	8	40
Dudosos	0	2	0	8	0

Análisis de orina: 271. Hallazgos patológicos: 0.

Analítica sanguínea:

Sueros analizados: 81. N.º de test. realizados: 425. Parámetros analizados: AST, ALT, LDH, AC. URICO, COLESTEROL, GLUCOSA, BUN UREA, PROT.T0TALES, ALKP, CREATININA.

Anatomia patológica de animales de laboratorio

En el año 2003 se realizaron aproximadamente 2000 cortes histológicos, teñidos rutinariamente con H&E, utilizándose las técnicas de PAS y de Giemsa en casos puntuales.

Casi la totalidad de los mismos se han realizados para trabajos en colaboración con otros servicios, tanto intra como extramurales. Se ha colaborado con:

— Dpto. de Parasitología, CEU-S. Pablo: En ratones knock-out inoculados con microsporidios y encephalitozoon.
— Servicio de Parasitología, CNM-ISCIII:
— En ratones CD1 inoculados con Trichinella spp.
— En ratones NOD-SCID inoculados con Plasmodium spp.
— Muestras de animales sospechosos (cerdo, vaca) para detección de parásitos.

En cuanto al uso de esta técnica para el control sanitario de nuestro animalario, la indicación es realizar cortes ante la presencia de lesiones macroscópicas a la necropsia. Con este criterio no se realizó ningún corte, ya que no se detectaron. Sin embargo se realizaron cortes en algunos ratones ante la ausencia de lesiones.

En el estabulario de producción por los cuidadores de animales se han producido y mantenido las múltiples cepas de roedores existentes.

El estabulario de experimentación, que contiene todos los animales inoculados, es cuidado y mantenido por los cuidadores encargados de estas tareas.

Principales objetivos para el 2005.

— Puesta en marcha de análisis elementales de sangre, en ratones.
— Estudio de las poblaciones de linfocitos por citometría de flujo, para así comprobar el estado del sistema inmune en las distintas cepas de ratones.

Área de Patogenia Viral

Introducción

Como consecuencia de los diferentes convenios que el Área de Patogenia Viral, del Centro Nacional de Microbiología, Firmados por el Instituto de Salud Carlos III y rubricados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, ha establecido con diferentes Países y Comunidades Autónomas, en esta Área se han realizado las siguientes actividades:

Investigación

Durante el año 2004 se han recibido en el Área de Patogenia Viral 2027 muestras de plasma de pacientes infectados por VIH-1 para la realización de los diferentes estudios que esta Unidad está llevando a cabo. De estas muestras 392 procedían de Galicia, 382 del País Vasco, 142 de Madrid, 702 de Cuba, 152 de Rusia y 257 de Ghana.

— Investigación en identificación, incidencia y prevalencia de resistencias a fármacos antirretrovirales inhibidores de la Transcriptasa Inversa y Proteasa.

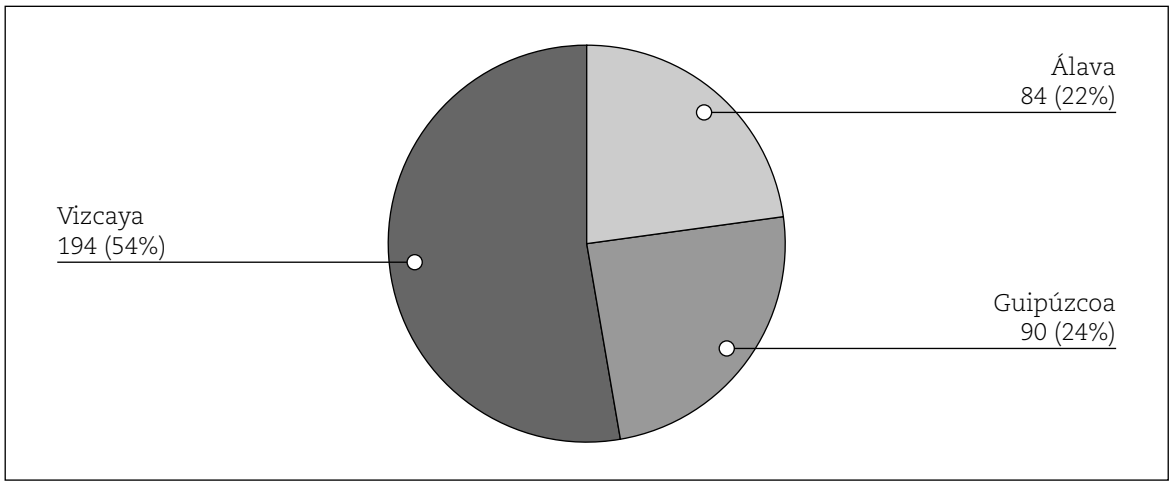
Estudio de resistencias en pacientes procedentes del País Vasco

Informe

Como consecuencia del acuerdo de colaboración existente entre el Servicio Vasco de Salud Osakidetza y el Instituto de Salud Carlos III, desde el año 2001 se vienen recibiendo en el Área de Patogenia Viral del Centro Nacional de Microbiología, muestras clínicas para el estudio de resistencias a fármacos antirretrovirales y determinación de subtipos de VIH-1 diferentes al B que puedan infectar a la población.

Durante el año 2004 se han recibido en estos laboratorios un total de 382 muestras. De ellas 84 procedían de la Álava, 208 de Vizcaya y 90 de Guipúzcoa (Fig. 1).

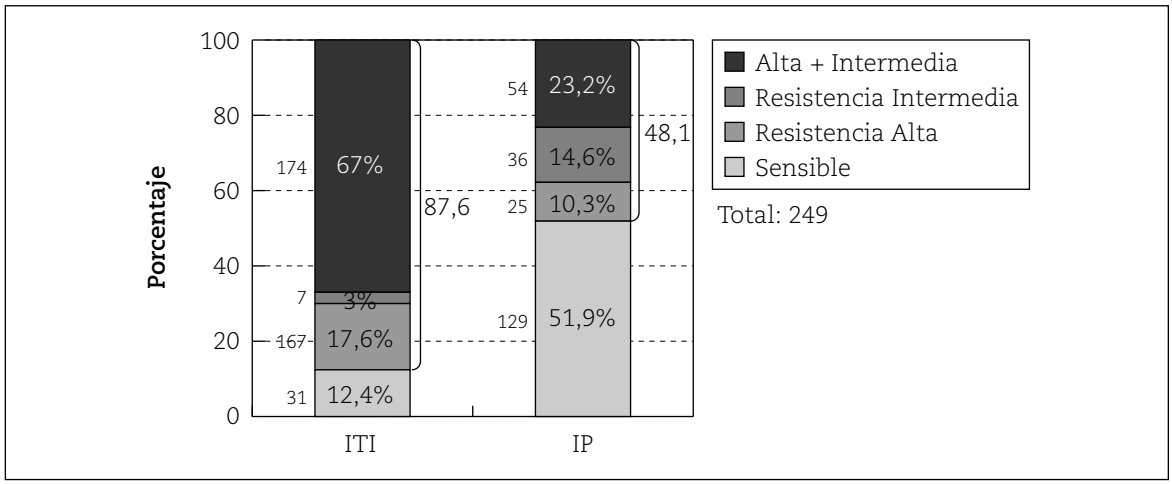
FIGURA 1. MUESTRAS RECIBIDAS POR PROVINCIAS DEL PAÍS VASCO DURANTE 2004
N = 382



De entre los pacientes no tratados, solamente se han encontrado resistencias en dos casos a inhibidores no nucleosídicos y en uno a AZT. Dado que el número de muestras de pacientes sin tratamiento no es estadísticamente significativo, este dato no debe ser considerado como que el número de resistencias transmitidas no debe ser tenido en cuenta.

En total 249 pacientes estaban bajo tratamiento. En general, habían recibido múltiples pautas terapéuticas durante más de 10 años lo que ha dado lugar a un cúmulo de resistencias a los diferentes fármacos.

FIGURA 2. RESISTENCIAS ALTA Y/O INTERMEDIAS A ITI Y IP EN PACIENTES TRATADOS INFECTADOS POR VIH-1 EN EL PAÍS VASCO. AÑO 2004

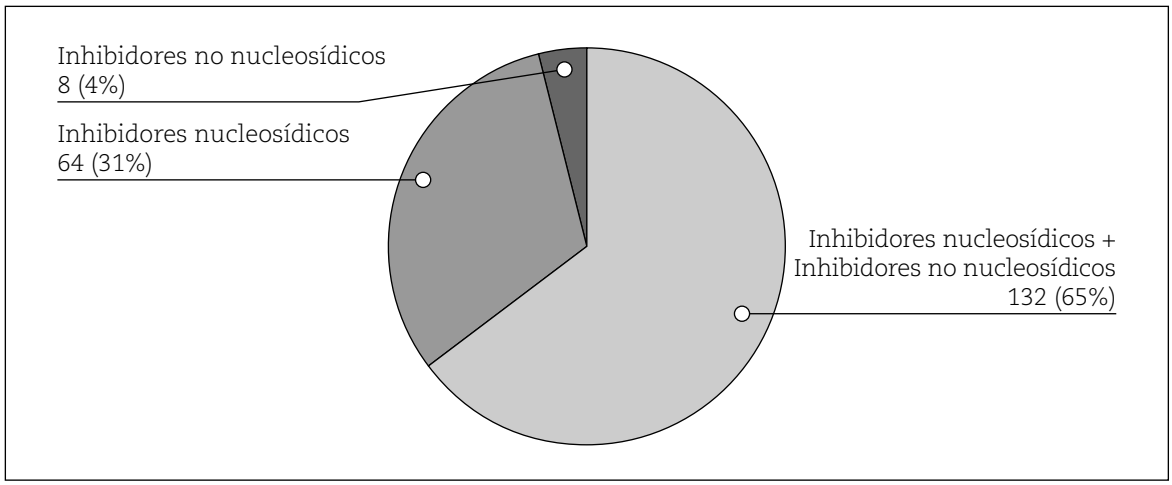


Como se ve en la figura 2, el 67% de ellos presentaban mutaciones de alta resistencia a alguno de los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, con valoración superior a 60 en la valoración de Stanford, y media a otros fármacos (entre 30 y 60 según la misma valoración). Un 17,6% solamente presentaban mutaciones de alta resistencia a alguno de los fármacos y solamente el 3% tenían resistencias de valoración media a alguno de medicamentos. Tan solo el 12,4% de las muestras no tenían alguna de las mutaciones que dan lugar a resistencias a los inhibidores de transcriptasa inversa.

Con respecto a los fármacos inhibidores de la proteasa, según se ve en la misma figura, en el ARN obtenido de las muestras, el 51,9% no presentaban ninguna mutación de resistencia. De los 249 el 23% presentaban mutaciones de resistencia alta o media a alguno de los fármacos, el 10% solamente de alta resistencia y el 14,6% de resistencia media.

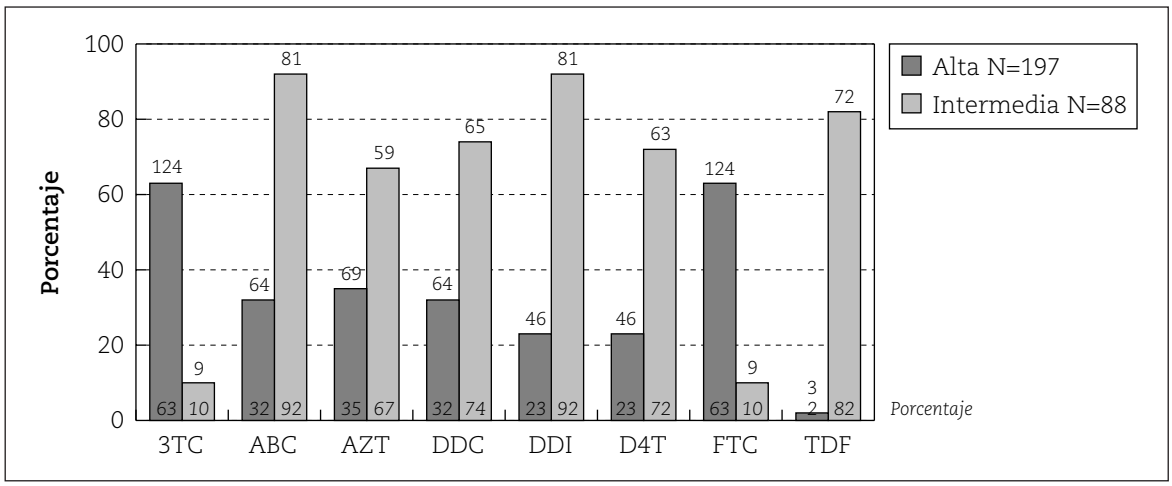
Las resistencias frente a los virus VIH producidas por mutaciones en la transcriptasa inversa encontradas producen resistencias tanto a los fármacos nucleosídicos como no nucleosídicos en 172 plasmas, es decir, en el 65% de los casos. Solamente a inhibidores nucleosídicos en 77 (31%) y únicamente a no nucleosídicos en 10 (4%) tal y como se ve en la figura 3.

FIGURA 3. RESISTENCIAS A INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA INVERSA DE VIH-1 EN EL PAÍS VASCO. AÑO 2004



En la figura 4 vemos los resultados del estudio individualizado de las muestras con mutaciones de resistencia a los distintos fármacos. Entre las 197 muestras en las que se han detectado mutaciones, o asociaciones de ellas, que confieren alta resistencia a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, las más significativas son a la lamivudina y, su análogo, la emtricitabina al depender de mutaciones puntuales del genoma entre la que la que la más frecuente, porque no se puede decir que es prácticamente la única, es la M184V. En los demás fármacos son más frecuentes las resistencias intermedias porque no es fácil que se agrupen todas las mutaciones necesarias para alcanzar mayores niveles de resistencia a no ser que se encuentre entre ellas la Q151M o alguna similar.

FIGURA 4. RESISTENCIAS ALTA Y/O INTERMEDIAS A ITI EN PACIENTES TRATADOS INFECTADOS POR VIH-1 EN EL PAÍS VASCO. AÑO 2004



Más evidente es esta situación en el caso de los inhibidores no nucleosídicos en los que las mutaciones casi siempre confieren mutaciones de alta resistencia a alguno de los fármacos si no a los tres. Este es el caso de la K103N, que es mayoritaria, sola o asociada a otras como la Y181C, a la V106M o a la G190A que solo confieren resistencia alta a dos de los fármacos. En algunos casos se han presentado únicamente estas mutaciones. Es raro encontrar otras variaciones como la K103R u otras que apenas modifican el resultado.

Ya se ha comentado que el número de muestras con mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa, es sensiblemente menor, aproximadamente 48%. Solamente destacar que, dentro de aquellas en las que se han encontrado mutaciones de resistencia, o asociaciones de ellas que confieren alta resistencia a los fármacos, el mayor número de ellas son responsables de que el nelfinavir se vaya mostrando como el fármaco al que el mayor número de virus es resistente. Esto se refleja en el hecho de que combinaciones de mutaciones, además de otras específicas, lo hacen más susceptible.

Es de hacer notar que, entre los plasmas en los que se detectaron mutaciones de alta resistencia, en el 32% de ellos, lo eran a 6 o a los 7 fármacos inhibidores de proteasa aprobados por las autoridades sanitarias para su uso. Y, es porque las mutaciones, con exclusión de la D30N, confieren resistencias cruzadas a la mayoría de los fármacos.

Con respecto a estudios anteriores se ve que el número de resistencias a los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa ha aumentado desde el 65% hasta el 87,6% que se ha registrado en el año 2004. Son llamativos fundamentalmente los datos de resistencia obtenidos frente al 3TC, el FTC y los inhibidores no nucleosídicos con un elevado número de muestras con cepas resistentes.

Han permanecido estable el porcentaje de resistencias a los inhibidores de proteasa que no llega a alcanzar el 50% de las muestras.

Estudio de prevalencia de resistencias a inhibidores de transcriptasa inversa y proteasa en Rusia

Informe

Bajo los auspicios de ONUSIDA y en colaboración con la Prof Aza Rakhmanova del Bolkin Infectious Diseades Hospital, se realizó un estudio con el fin de conocer la prevalencia de mutaciones de resistencia frente a inhibidores de transcriptasa inversa (TI) y proteasa (PR) en pacientes procedentes de diferentes ciudades de Rusia infectados por diferentes subtipos y formas recombinantes del VIH-1 y definir los polimorfismos característicos en las secuencias de TI y PR en los diferentes subtipos.

Se recibieron ciento cincuenta y dos muestras de plasma de pacientes de Rusia recogidas de 2002 a 2004. Ochenta y siete (57,2%) de estos 152 pacientes estaban bajo tratamiento antirretroviral: 7 (4,6%) con monoterapia, 7 (4,6%) con biterapia, y 8 (5,2%) con terapia de alta eficacia (TAE). En 65 (42,7%) pacientes no había datos acerca de los fármacos incluidos en el tratamiento.

Para el análisis consiguieron amplificar ciento diez secuencias y amplificar la TI de VIH-1 y 109 la PR de las 152 muestras iniciales. No hubo suficiente volumen de muestra en las restantes.

Las mutaciones de resistencia encontradas fueron: 27 (24,54%) secuencias de TI y 7 (6,4%) de PR presentaron mutaciones de resistencia, correspondiendo a un total de 29 pacientes.

58 de 110 pacientes estaban tratados (7 (6,36%) con monoterapia, 7 (6,36%) con biterapia, 8 (7,27%) con TAE, y 36 (32,7%) sin este dato) y 52 no tratados.

En los 58 pacientes tratados, 24 (21,8%) secuencias de TI y 5 (4,6%) de PR presentaron mutaciones de resistencia frente al tratamiento, y, en los 52 pacientes no tratados, 1 (0,9%) TI y 1 (0,9%) PR presentaron mutaciones de resistencia.

Tres pacientes de los 110 seleccionaron resistencias, dos frente a inhibidores no nucleosídicos de la TI (INNTI) y uno frente a inhibidores de proteasa (IP), aunque no sabemos si han sido o no tratados.

Nueve de 29 pacientes (8,25%) seleccionaron resistencias frente a inhibidores nucleosídicos de la TI (INTI), 8 tratados y 1 sin dato; 8 (7,3%) frente a INNTI, siendo 6 tratados y dos sin este dato; 5 (4,6%) tanto a INNTI como a INTI, 4 (3, 7%) a INTI, INNTI e IP, 1 (0, 9%) tanto a INTI como a IP, y 2 (1, 8%) a IP, uno no tratado y el otro sin dato.

Todos los pacientes con tratamiento conocido presentaban correlación con las mutaciones de resistencia seleccionadas.

Estudio de resistencias en proteasa y transcriptasa inversa en Cuba

Informe

Merced a una colaboración con el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri de Cuba, patrocinado por ONUSIDA, se pudo hacer un estudio de 425 muestras de plasma, recogidas durante el año 2003, de pacientes infectados por VIH-1, para evaluar la prevalencia de resistencias a fármacos inhibidores de proteasa y de transcriptasa inversa.

Entre los 160 pacientes tratados con fármacos antirretrovirales, la prevalencia de mutaciones de resistencia en transcriptasa inversa fue del 56,2 y del 25,6% a los inhibidores de proteasa. Las mutaciones de resistencia eran acordes con los tratamientos recibidos. Se encontraron mutaciones de resistencia e transcriptasa inversa en el 6% los 265 pacientes sin tratar y en el 3,1% frente a los inhibidores de proteasa.

Estudios de resistencias en proteasa y transcriptasa inversa en Ghana

Informe

Análisis de PR-RT de VIH-1 en Ghana

En 2004 se analizaron muestras de plasma procedentes de 177 individuos de Ghana infectados con VIH-1. La amplificación por RT-PCR de una región de *pol*, y la posterior secuenciación del genoma codificante de proteasa y transcriptasa inversa (PR-RT) aportó datos que sirvieron tanto para realizar un estudio filogenético de las formas genéticas de VIH-1 presentes en Ghana, como para analizar polimorfismos y mutaciones relacionadas con resistencia a fármacos antirretrovirales en estas muestras. El análisis de mutaciones de resistencia está en proceso, ya que es preciso cotejarlo con la situación terapeutica de cada paciente en particular.

Resistencias naturales al T-20 en pacientes infectados por VIH-1

Informe

La gran variabilidad genética del VIH constituye la base biológica que justifica la existencia de cepas resistentes previas a la instauración de tratamientos. De hecho, se ha demostrado la presencia de resistencias naturales a ITI y a los IP en pacientes que no han recibido dichos fármacos. Era previsible que también existieran resistencias naturales frente a otros medicamentos que vayan instaurándose, incluidos los nuevos inhibidores de fusión. Actualmente, el Enfuvirtide (T-20) es el único inhibidor de la fusión en uso clínico, por lo que era necesario estudiar las resistencias en pacientes sin tratamiento con dicho inhibidor de fusión y de este modo conocer la prevalencia de dichas resistencias naturales en la población. Por otro lado, teniendo en cuenta que la diversidad de formas genéticas en nuestro entorno está aumentando, era necesario conocer también la prevalencia de resistencias naturales entre cepas de subtipos no-B y Formas Recombinantes.

Las mutaciones de resistencia al T-20 se han descrito en estudios *in vitro* y en los ensayos clínicos con cepas de subtipo B. Era importante conocer si los polimorfismos y mutaciones más frecuentes en la gp41 de las Formas Recombinantes y subtipos no-B pueden influir en la selección de mutaciones al T-20 de forma diferente al subtipo B, así como su papel respecto a la sensibilidad hacia el T-20.

Para conseguir estos objetivos se seleccionaron 200 muestras pertenecientes a 187 pacientes que no habían sido tratados con Enfuvirtide. La proporción del número de ellos era proporcional a las distintas formas de transmisión del VIH, Tras la extracción del ARN, su amplificación y la posterior secuenciación de la región codificadora de la gp41, se analizaron todas las mutaciones de resistencia al T-20 definidas en los estudios *in vitro,* correspondiendo a sustituciones en el motivo GIV (36-37-38) y las posteriormente descritas en pacientes en régimen de monoterapia con el fármac0:G36D, V38A, Q32R, L46M, y V69Y. También se han analizado las mutaciones descritas en los ensayos clínicos en fases II y III: G36D/S.

En 21 (10.5%) de las 200 muestras se detectaron resistencias naturales al T-20. En 15 (7.5%) las mutaciones observadas fueron las mismas que aquellas descritas en pacientes bajo una monoterapia con el T-20. En las otras 6 muestras (3%) las mutaciones detectadas fueron alguna de las descritas en pacientes bajo un tratamiento de T-20 + un tratamiento de alta eficacia. Se detectaron resistencias naturales en 15 (9.1%) muestras de subtipo B y 6 (16.7%) muestras de subtipos no-B.

La elevada frecuencia de mutaciones de resistencias naturales que hemos demostrado y las diferencias entre los subtipos, y en particular el haber detectado una ausencia de mutaciones de resistencias en las muestras de subtipo G, plantea si existe una influencia del subtipo sobre la selección de resistencias al T-20 y si ésta puede afectar a la respuesta virológica

al tratamiento. Nuestro estudio justifica el seguimiento de los pacientes tratados con T-20 infectados con diferentes formas genéticas evaluando si los antecedentes genéticos afectan la eficacia del tratamiento antirretroviral y su relevancia en términos de progresión de la enfermedad cuando el paciente es tratado con este fármaco.

Comparación de diferentes métodos de genotipado para la identificación de resistencias a antirretrovirales en pacientes infectados por diferentes formas genéticas de VIH-1 Aplicación del método ola para la detección de resistencias a nuevos agentes antirretrovirales inhibidores de fusión

Informe

Como ya se había demostrado en estudios anteriores el método OLA (Oligonucleotide Ligation Assay) es eficaz para la detección de resistencias a los antirretrovirales en cepas de VIH-1 del subtipo B con mucha más sensibilidad que la secuenciación con la que, en el caso de mezclas de cepas sensibles y resistentes, la población minoritaria no se detecta si representa menos del 20%.

Nos planteamos si el método sería igual de eficaz en la detección de resistencias en virus pertenecientes a subtipos distintos al B teniendo en cuenta que, con frecuencia tienen polimorfismos, algunos de ellos próximos a los codones de resistencia que podrían invalidar el método.

Se comprobó que, tras el diseño de los oligonucleótidos adecuados, los resultados eran así mismo satisfactorios pues se detectaron todas las mutaciones de resistencia que se habían advertido por secuenciación y la sensibilidad para detectar cepas minoritarias se mostró capaz de detectar mutaciones en cepas que representaban el 3,8% de la población.

Del mismo modo, nos planteamos si el método OLA serviría también para detectar las mutaciones de resistencia al T-20. Sin embargo, la presencia de múltiples polimorfismos genéticos en la región a analizar, además de la dificultad añadida de detectar diferentes mutaciones situadas en una región muy limitada del genoma (desde el aminoácido 36 al 45 de la gp41), nos hace plantear que la utilización del método OLA para detectar mutaciones de resistencia frente al T-20 no pueda llevarse a cabo con resultados tan satisfactorios como los obtenidos en relación a la detección de resistencias frente a inhibidores de transcriptasa inversa o proteasa.

Análisis filogenético de las muestras

Epidemiología molecular de la infección por VIH-1 en el País Vasco.

Informe

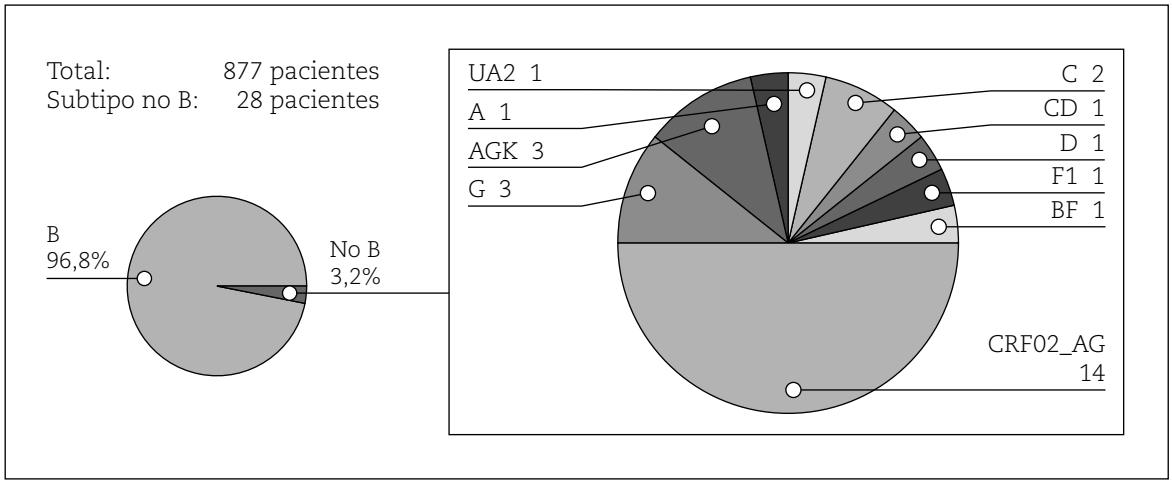
Desde 2001 hasta diciembre de 2004, se han recibido 1274 muestras de plasma infectado con VIH-1, procedentes de 961 pacientes del País Vasco. Hasta la fecha, se han analizado muestras de 877 pacientes, de las que 28 (3,2%) corresponden a virus de subtipos no B y a recombinantes ínter subtipo, según la siguiente distribución: 14 (50%) CRF02_AG, 3 (10%) de subtipo G, 3 (10%) recombinantes AGK, 2 C, 1 A, 1 F1, 1 recombinante BF, 1 recombinante CD y otro UA2. (Figura 1).

Años: 2001-2004

Total: 877 pacientes

Subtipo no B: 28 pacientes (3,2%)

FIGURA 5



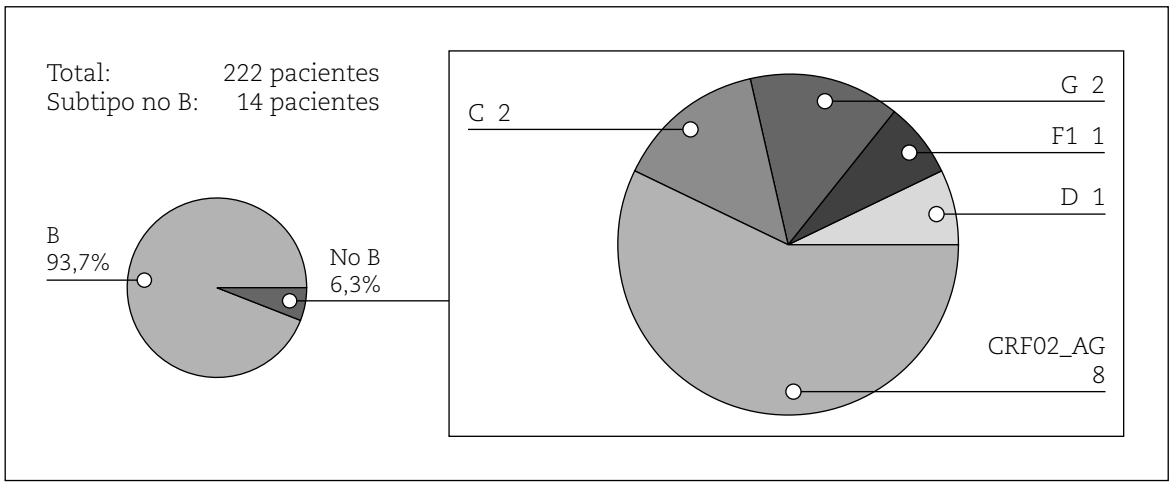
Durante el año 2004 se han recibido 222 muestras correspondientes a nuevos pacientes, distribuidos por provincias de la siguiente manera: 124 de Vizcaya, 58 de Álava y 40 de Guipúzcoa. Entre estas infecciones, se han identificado 14 nuevos casos de subtipos no-B: 9 en Vizcaya y 5 en Álava. No se ha registrado ninguna infección con subtipos no-B en las muestras procedentes de Guipúzcoa.

Año: 2004

Total: 222 pacientes

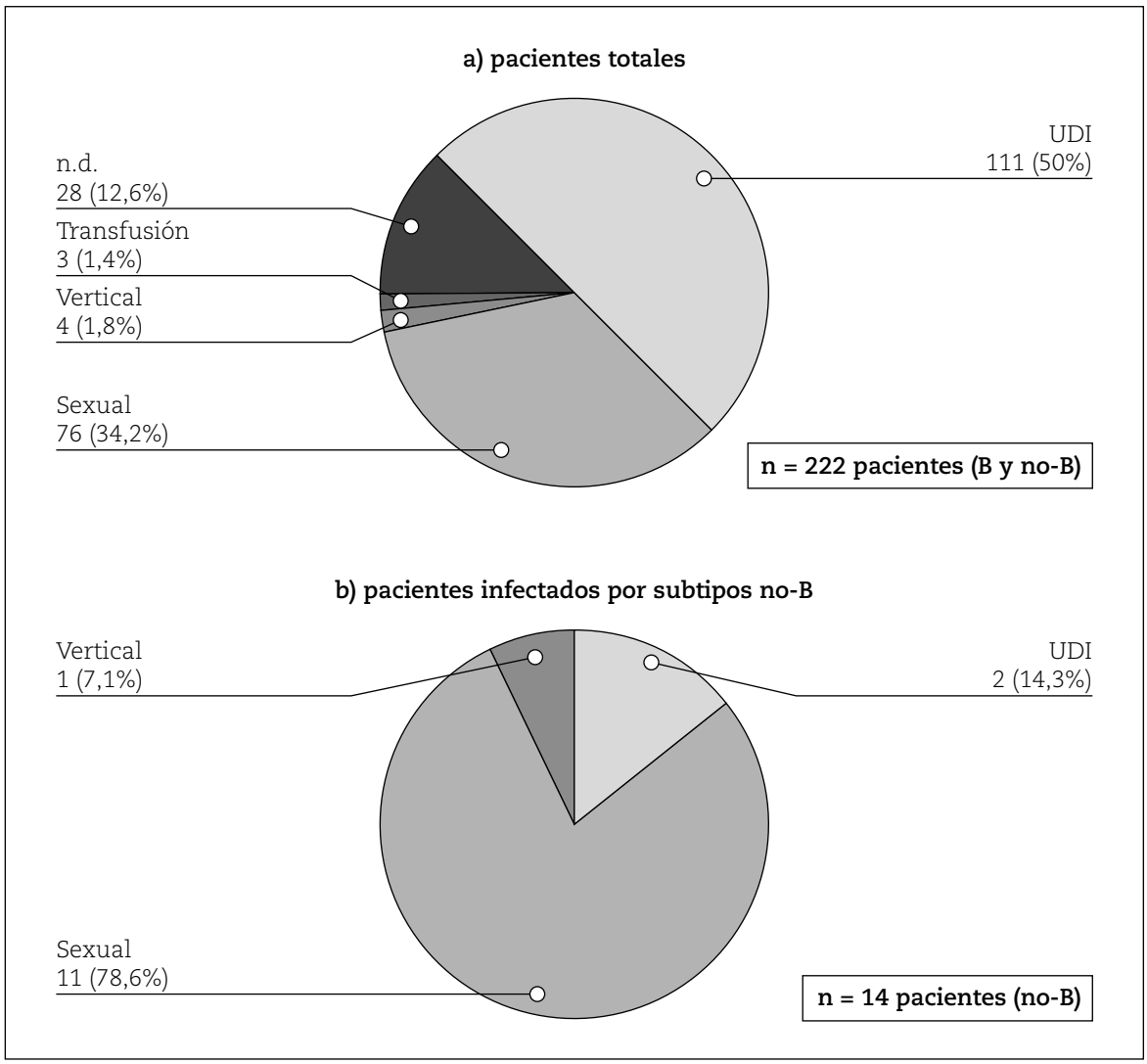
Subtipo no B: 14 pacientes (6,3%)

FIGURA 6



A pesar de que la práctica de riesgo más frecuente en País Vasco es compartir jeringuillas entre usuarios de drogas intravenosas (UDIs), la transmisión sexual es más frecuente entre subtipos no-B. Entre las infecciones con subtipos no-B, 11 de los 14 casos registrados en 2004, se han transmitido por vía sexual (78,5%). También hay que destacar algunos casos registrados de UDIs portando virus CRF02_AG; siendo, esta forma recombinante, el virus predominante en países de África Occidental, donde se transmite prioritariamente por vía sexual.

FIGURA 7. VÍA DE TRANSMISIÓN DE VIH-1 EN LOS NUEVOS PACIENTES ANALIZADOS EN 2004: A) PACIENTES TOTALES, B) PACIENTES INFECTADOS POR SUBTIPOS NO-B

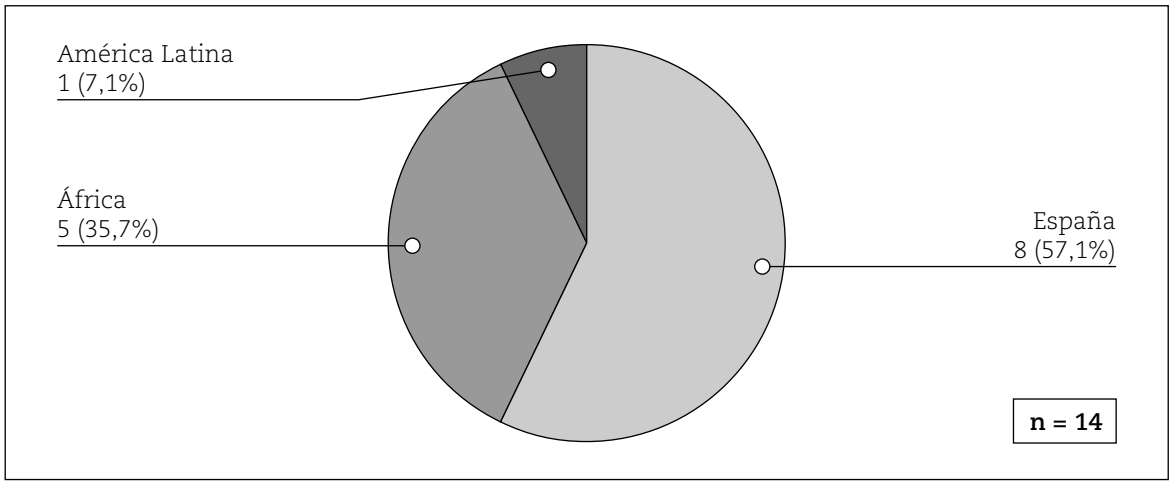


Origen de los pacientes infectados con subtipos no-B

En el presente estudio hay que destacar que el 57% de los pacientes que portan virus de subtipos no-B y recombinantes ínter subtipo son de origen español. Hasta ahora otros estudios habían hallado en España este tipo de infecciones casi exclusivamente entre la población inmigrante.

Al menos dos de los pacientes españoles declaran haber viajado a África, donde circulan casi todos los subtipos de VIH, y de donde provienen la mayoría de los pacientes extranjeros infectados con formas genéticas no-B.

FIGURA 8. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES INFECTADOS CON SUBTIPOS NO-B EN EL PAÍS VASCO EN 2004



Frecuencia de subtipos no-B en el País Vasco

Entre las muestras analizadas en 2004, hemos identificado un 6,3% de subtipos no-B y formas recombinantes entre los pacientes del País Vasco, que suponen un 50% de los casos registrados desde el comienzo del estudio en 2001, lo que indica una creciente tendencia de infecciones con subtipos no-B en el País Vasco.

FIGURA 9. PACIENTES ANALIZADOS CADA AÑO DEL ESTUDIO (2001-2004)

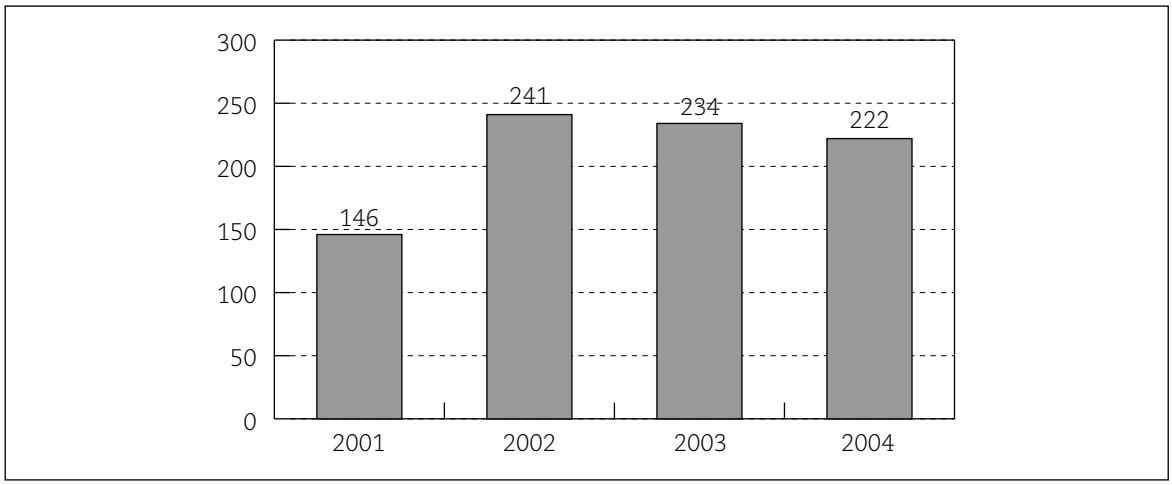


FIGURA 10. FRECUENCIA DE INFECCIONES CON SUBTIPOS NO-B CADA AÑO DEL ESTUDIO (2001-2004)

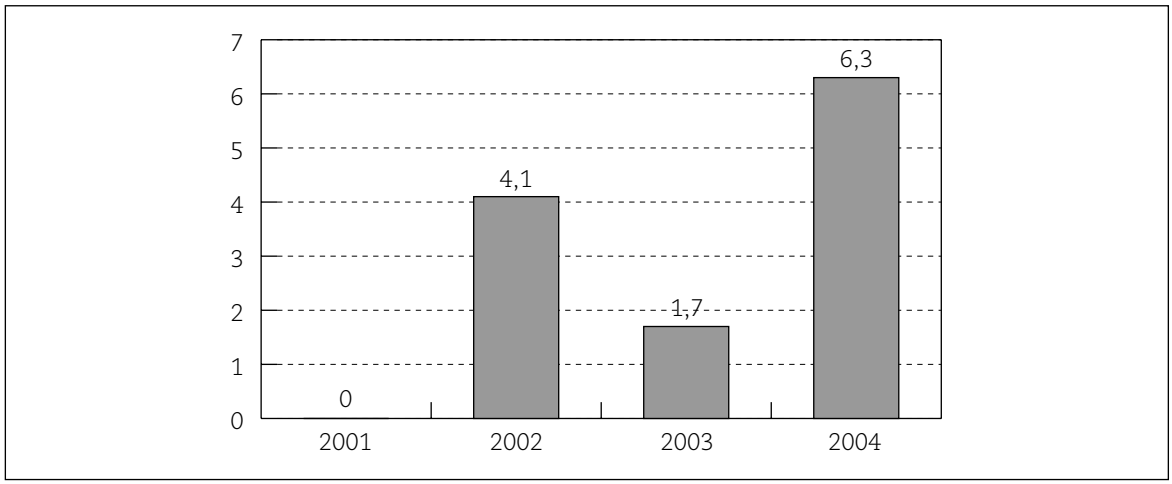
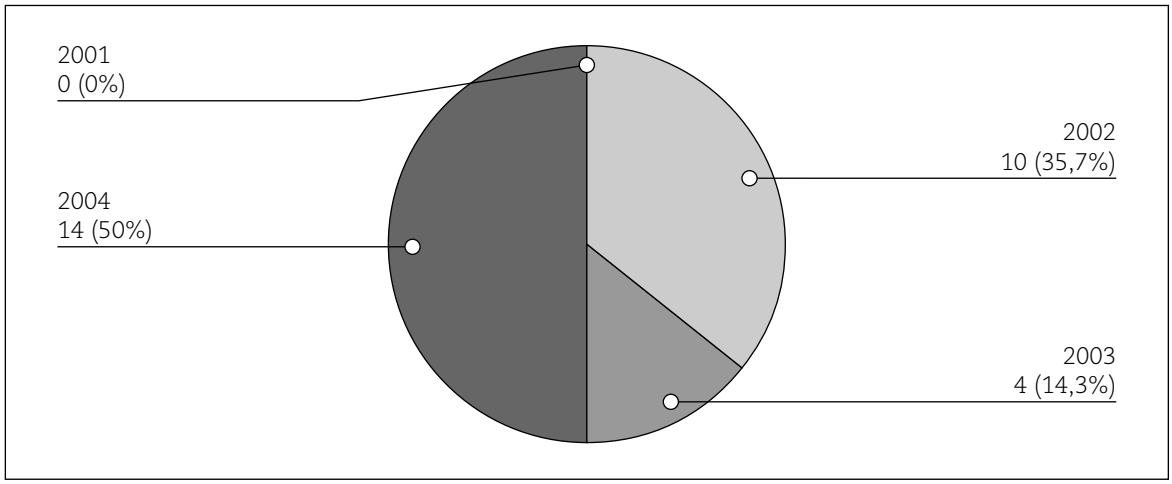


FIGURA 11. AÑO DE IDENTIFICACIÓN DE INFECCIONES CON SUBTIPOS NO-B EN EL PAÍS VASCO



Estos resultados demuestran que aunque en España, como en el resto de Europa hay un claro predominio del subtipo B en las infecciones con VIH-1, estamos observando una alta incidencia de subtipos no B y formas recombinantes en nuevos diagnósticos que alertan acerca de las posibles implicaciones de estas formas genéticas en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de estos pacientes. Algunos estudios han revelado una menor sensibilidad de algunas pruebas de diagnóstico, determinación de carga viral y de determinación de resistencia a fármacos cuando se analizan muestras de ciertos subtipos. Además, los patrones de mutaciones de resistencia pueden estar condicionados por polimorfismos de subtipo, y por tanto la respuesta a fármacos podría ser diferente, aunque hasta ahora todos los fármacos que se emplean han demostrado su eficacia en diferentes subtipos del grupo M de VIH-1.

Por otra parte, la co-circulación de diferentes subtipos está favoreciendo la aparición de formas genéticas nuevas de VIH-1 que se producen como resultado de infecciones de un mismo individuo con diferentes virus. La creciente variedad de nuevos recombinantes alerta acerca de la importancia en la prevención de nuevas reinfecciones de un mismo individuo que traen como consecuencia el aumento de la complejidad genética del VIH-1, dificultando aún más las posibilidades para diseñar una vacuna eficaz.

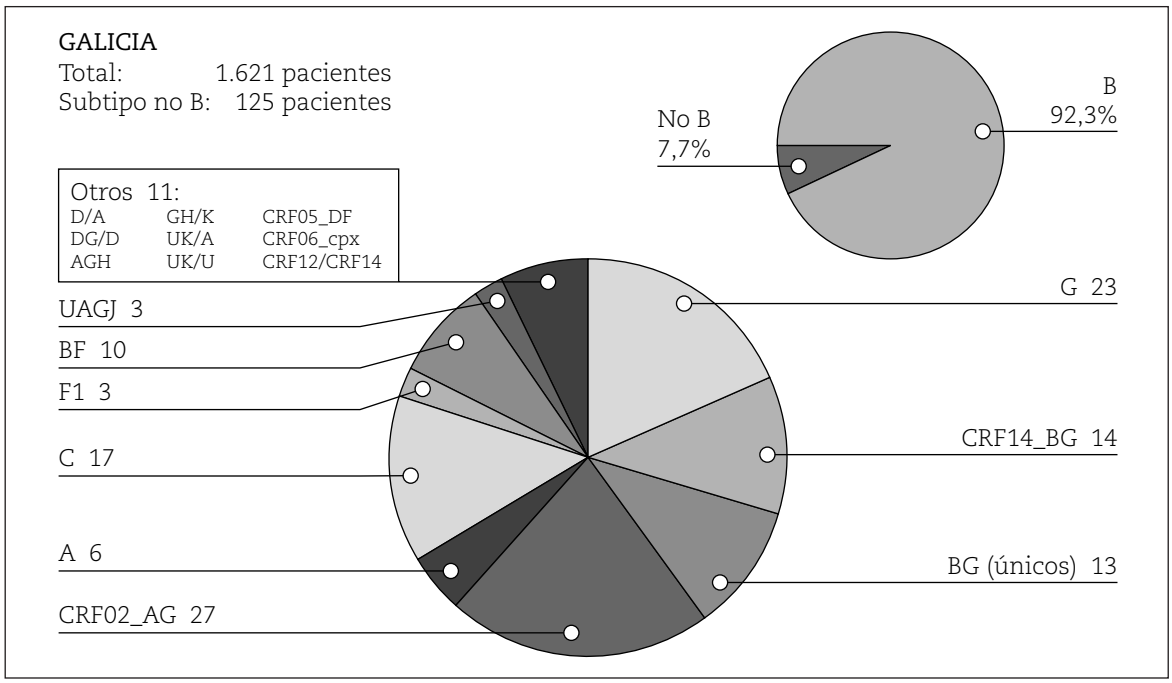
Epidemiología molecular del VIH en Galicia

Informe

Durante el año 2004 se han recibido un total de 311 muestras de VIH-1 procedentes de Galicia, para estudio de resistencias a antirretrovirales y para caracterización filogenética de las cepas. De esta forma se continua el estudio de vigilancia epidemiológica molecular de la infección por VIH-1 en la Comunidad de Galicia, que se inició en 1999.

Hasta la fecha, en Galicia se han analizado muestras de VIH-1 de 1610 pacientes, de las que 123 (7,6%) corresponden a virus de subtipos no B y a recombinantes intersubtipo, según la siguiente distribución: 23 (19%) de subtipo G, 27 (22%) recombinantes BG, (de los cuales 14 son CRF14_BG), 26 (21%) CRF02_AG, 16 (13%) de subtipo C, 6 (5%) A, 3 (2%) F1, 10 (8%) recombinantes BF. Las 12 muestras restantes corresponden a recombinantes únicos y a dos muestras de recombinantes circulantes (CRF05_DF y CRF06_cpx) como se ve en la figura 12.

FIGURA 12



A pesar de que la vía de transmisión de la infección que ha resultado más frecuente entre los pacientes de Galicia ha sido globalmente el uso de drogas intravenosas, la transmisión heterosexual ha resultado más frecuente entre subtipos no-B, excepto en CRF14_BG que se propaga entre UDIs. También hay que destacar algunos casos registrados de UDIs portando virus CRF02_AG; siendo esta forma recombinante el virus predominante en países de África Occidental donde se transmite prioritariamente por vía sexual.

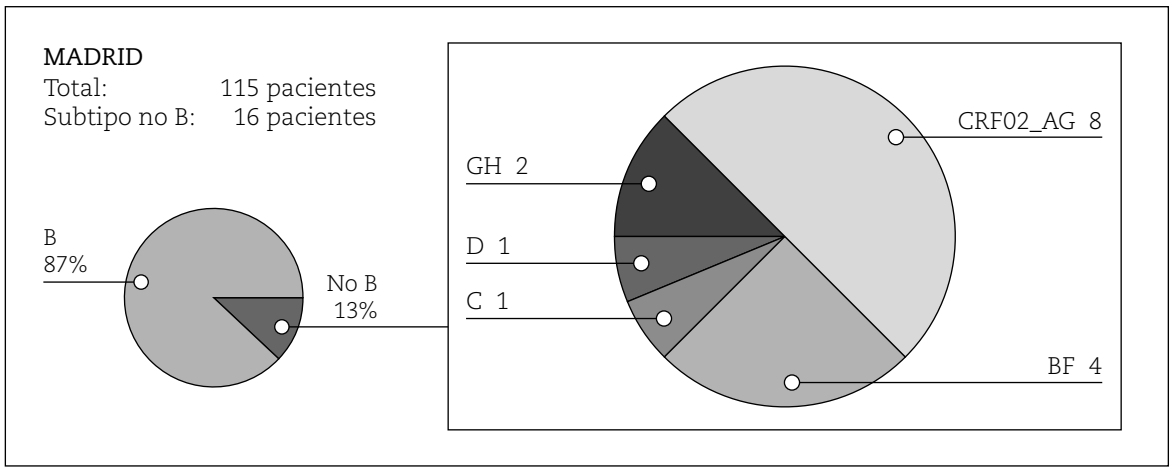
Estudios anteriores habían destacado hallazgos de virus de subtipos no B principalmente en población inmigrante africana en España, sin embargo, en el presente estudio hay que destacar que aproximadamente el 50% de los pacientes que portaban estos virus eran de origen español. Y en particular, subtipo G y los recombinantes BG de Galicia circulan mayoritariamente entre individuos españoles y portugueses.

Epidemiología molecular de la infección por VIH-1 en Madrid

Informe

Por el acuerdo de colaboración concertado con la Comunidad de Madrid se han estudiado 115 muestras de plasma procedentes del Hospital Ramón y Cajal. De ellas, 16 pertenecían a subtipos no B repartidos según se ve en la figura 13.

FIGURA 13



La falta, por el momento de datos epidemiológicos no nos permite hacer una valoración de los resultados aunque el que el 14% de las muestras no sean del subtipo B hace pensar en una diseminación de la infección por subtipos distintos al B.

Epidemiología molecular del VIH-1 en Rusia

Informe

Las 152 muestras recibidas procedían de ciudades de distintas áreas geográficas.: 77 pacientes de San Petersburgo, 53 de Yamal, (13 de Urengoi, 8 de Salekhard, 14 de Nojabrsk, 6 de Muravlenko, 6 de Gubkinsky y 6 de otras áreas) y 22 de Sochi.

Setenta y dos muestras de 110 (65,45%) agruparon con subtipo A, 29 (26,36%) con subtipo B, 4 (3,63%) con subtipo C, 2 (1,81%) con subtipo F, 2 (1,81%) con la CRF01_AE, y 1 (0,9%) con la CRF03_AB.

Los resultados obtenidos en el análisis filogenético fueron clasificados según vía de transmisión. De 49 casos iniciales de usuarios de drogas intravenosas (UDI), obtuvimos resultados de 41. Treinta y ocho (92,7%) agruparon con subtipo A, 1 (2,4%) con la CRF03_AB, 1 (2,4%) con subtipo B y 1(2,4%) con subtipo C.

Treinta y uno (75,6%) de los 41 eran hombres y 10 (24,4%) mujeres. De 31 hombres, 28 (90,3%) agruparon con subtipo A, 1 (3,2%) con la CRF03_AB, 1 (3,2%) con subtipo C y 1 (3,2%) con subtipo B. El total de las 10 mujeres UDI agruparon con subtipo A.

De 60 casos iniciales de pacientes heterosexuales, obtuvimos resultados de 42. Veintinueve (69%) de 42 agruparon con subtipo A, 6 (14,3%) con subtipo B, 3 (7,14%) con subtipo C, 2 (4,7%) con la CRF01_AE y 2 agruparon con (4,7%) subtipo F.

Quince (35,7%) de 42 eran hombres, 25 (59,5%) mujeres y 2 (4,7%) no presentaron este dato. En el grupo de hombres, 12 (80%) agruparon con subtipo A, 2 (13,3%) con subtipo B y 1 (6,6%) con subtipo F. En las 25 mujeres, 16 (64%) agruparon con subtipo A, 2 (8%) con la CRF01_AE, 2 (8%) con subtipo C, 4 (16%) con subtipo B y 1 (4%) con subtipo F.

Un caso de los 2 sin dato agrupó con subtipo A, y el otro, con subtipo C.

De los 27 casos iniciales de homosexuales infectados, 17 fueron positivos para el análisis. 16 (94,1%) presentaron subtipo B y 1 (5,9%) subtipo A.

Dieciséis (94,1%) de los 17 eran hombres y 1(5,88%) mujer. Los 16 hombres estaban infectados por virus de subtipo B, mientras que la mujer presentó virus de subtipo A.

Los seis hombres bisexuales estaban infectados por virus de subtipo B.

Los dos casos de transmisión vertical agruparon con subtipo A.

Una paciente fue infectada por vía parenteral, con virus de subtipo A, y otra mujer fue infectada por virus de subtipo A mediante transfusión de sangre.

Epidemiología molecular del VIH-1 en Cuba

Informe

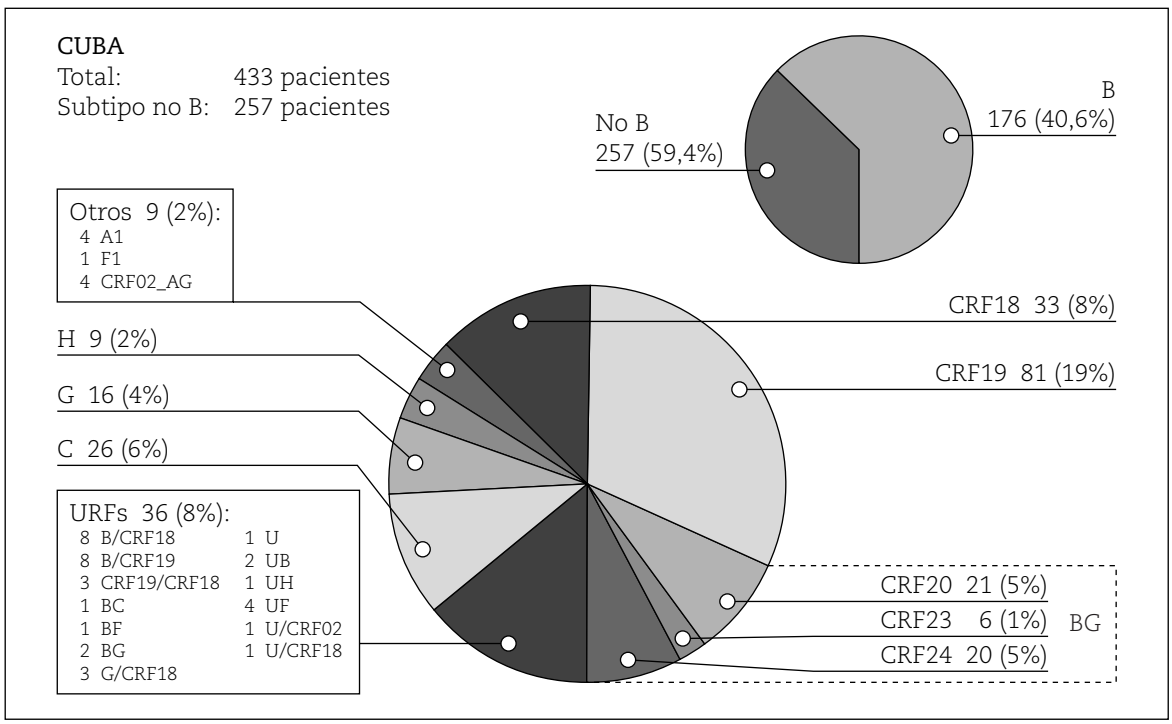
En las 425 muestras de plasmas de pacientes infectados por VIH-1 estudiadas se encontró una extraordinaria diversidad genética incluyendo frecuentes recombinaciones.

El 40,9% pertenecían al subtipo B, el 21,5% CRF19-cpx, recombinantes BG el 11,5%, CRF18_cpx el 7,8%, subtipo C el 6,1%, subtipo G el 3,8% y varios recombinantes más.

El subtipo B era prevalente entre personas homosexuales (el 49% mientras que entre los heterosexuales no era mas que del 15%) y fundamentalmente en la provincia y ciudad de la Habana donde forman un subcluster distinto.

Las cepas recombinantes BG se han expandido notablemente entre los varones homosexuales de la ciudad de La Habana.

FIGURA 14. SUBTIPOS EN PR-RT DE VIH-1 EN CUBA

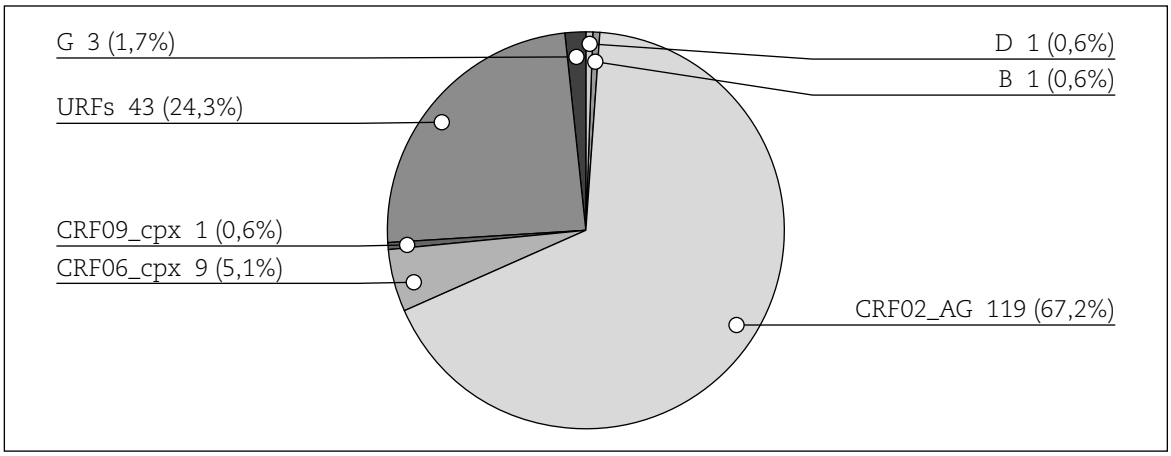


Epidemiología molecular del VIH-1 en Ghana

Informe

En la figura adjunta se muestra la distribución de formas genéticas en Ghana, resultado del análisis filogenético de la región codificante de PR-RT. La forma recombinante circulante CRF02_AG está presente en el 66% de las infecciones, hallándose también, en menor medida, virus de otras CRFs circulantes en África Occidental: CRF06_cpx y CRF09_cpx, así como casos aislados de subtipos G, D y B. El dato más relevante derivado de este estudio es que, al menos, la cuarta parte de las infecciones con VIH-1 producidas en Ghana corresponden a cepas virales complejas, con patrones de recombinación únicos, que son probablemente resultado de infecciones duales.

FIGURA 15



Estudios de secuencias completas del genoma del VIH-1

Informe

En 2004 se han obtenido y analizado secuencias completas de 33 aislados de VIH-1 de pacientes de Galicia, País Vasco, Madrid, Cuba y Argentina, incluidos virus de subtipos no B y recombinantes, así como de subtipo B de pacientes no progresores y progresores, que se desglosan de esta forma por áreas geográficas y formas genéticas:

Galicia: 4 (1 subtipo C, 1 CRF14_BG, 1 CRF12_BF, 1 recombinante BF).

País Vasco: 1 (subtipo G).

Madrid: Con los ARN conservados de proyectos anteriores se han hecho las secuencias completas de 17 (subtipo B, correspondiendo 9 a individuos no progresores y 8 a progresores).

Cuba: 10 (3 recombinantes BG, 3 CRF18_cpx, 3 CRF19_cpx, 1 CRF19/CRF18).

Argentina: 1 recombinante BF.

Además se han obtenido secuencias aún incompletas, >4 kb de longitud, de 15 virus adicionales.

Son de destacar los resultados de Cuba, que han permitido identificar 5 nuevas formas recombinantes circulantes (CRFs) de VIH-1, cuyos análisis se han presentado en la XV International AIDS Conference, en Bangkok y en la 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections en Boston, y algunos de ellos se han descrito en artículos remitidos para publicación.

Proyectos

Realización de estudios seroepidemiológicos de la infección por VIH: Identificación de prevalencia de resistencias a antirretrovirales en pacientes del Este de Europa, en colaboración con ONUSIDA. Nuevos métodos de detección de resistencias.
Entidad financiadora: Plan Nacional sobre el SIDA-Ministerio de Sanidad y Consumo.
2004.

Circulación de resistencias y subtipos no-B y recombinantes en Galicia.
Entidad financiadora: Consellería de Sanidade e Servicios Sociais de la Xunta de Galicia.
2004.

Estudio de investigación sobre la prevalencia de resistencias a los antirretrovirales y de subtipos no-B y recombinantes de VIH-1 en el País Vasco.
Entidad financiadora: Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.
2003-2004.

Estudio de investigación de subtipos no-B y recombinantes del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en usuarios de drogas por vía parenteral y su seguimiento en Galicia.
Entidad financiadora: Consellería de Sanidade e Servicios Sociais de la Xunta de Galicia. Plan de Galicia sobre drogas.
2003-2004.

Estudio de investigación de resistencias y subtipos no-B y recombinantes del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en usuarios de drogas por vía parenteral y su seguimiento.
Entidad financiadora: Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid 2003-2004.
Molecular epidemiological surveillance of HIV-1 genetic variation in dIfferent areas of the Russian Federation.
Entidad financiadora: WHO-UNAIDS.
2004.

Nuevos métodos de detección de resistencias a nuevos antirretrovirales en la infección VIH.
Entidad financiadora: Plan Nacional sobre el SIDA- Ministerio de Sanidad y Consumo.
2004.

Recombinación genética entre Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1, *in vivo* e *in vitro*: Modelos de recombinación y su repercusión sanitaria.
Entidad finaciadora: FIS.
2005-2007.

Resultados de la actividad

Los trabajos realizados en el Área de Patogenia Viral han dado lugar a las siguientes publicaciones aparecidas o preparadas durante el año 2004.

— Thomson, MM. Sierra, M. Tanuri, A. May, S. Manjón, N. and Nájera, R. Independent origins of Human Immunodeficiency Virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Brazil revealed by analysis of near full-length genome sequences. AIDS Res.Hum Retroviruses,2004;20:1126-1133.

— Sierra, M. Thomson, MM. Ríos, M. Casado, G. Ojea de Castro, R. Delgado, E. Echevarría, G. Muñoz, M. Colomina, J. Carmona, R. Vega, Y. Vázquez de Parga, E. Medrano, L. Pérez-Alvarez, L. Contreras, G. and Nájera, R. The análisis of near full-lenght genome sequences of Human Immunodeficiency Virus Type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Chile, Venezuela and Spain reveals their relationship to diverse lineages of recombinant viruses related to CRF12_BF. Infection, Genetics and Evolution, 2005;5:209-217.

— Thomson, M. Casado, G. Sierra, M. Nájera, R. Identification of a novel HIV-1 Complex Circulating Recombinant Form of Central African origin in Cuba. AIDS. 2005 (en prensa).
— Nájera, R. Delgado, E. Pérez-Alvarez, L. y Thomson, MM. El papel de la recombinación genética en el desarrollo de la pandemia del SIDA. Inv. Clín. Farm. 2005;2,1: (en prensa).
— Carmona, R. Pérez-Alvarez, L. Muñoz, M. Casado, G. Delgado, E. Sierra, M. Thomson, M. Vega, Y. Vázquez de Parga, E. Contreras, G. Medrano, L. Nájera, R. Natural resístanse-associated mutations to Enfuvirtide (T-20) and polymorphisms in the gp41 region of different HIV-1 genetic forms from T-20 naive patients. J.Clin.Virology. 2005;32:248-253.
— Muñoz, M. Carmona, R. Pérez-Alvarez, L. Cilla, G. Suárez, MD. Delgado, E. Contreras, G. Corra, J. López de Goicoetxea, MJ. Medrano, L. Lezaún, MJ. Nájera, R. and the Spanish Group for Antiretroviral Resistance Studies in Basque Country. J. Clin.Virol. Aceptado, en prensa.
— Vega, Y. Pérez-Alvarez, L. Delgado, E. Nájera, R. Oligonucleotide ligation assay (OLA) for detection of point mutations associated with reverse transcriptase and protease inhibitors resistance in Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) from non-B Subtypes and Recombinant Forms. Enviado para publicación a J.Clin.Microbiol.
— Vázquez de Parga, E. Rakhmanova, A. Pérez-Alvarez, L. Vinogradova, A. Delgado, E. Thomson, MM. Casado, G. Sierra, M. Muñoz, M. Carmona, R. Vega, Y. Contreras, G. Medrano, L. Osmanov, S. Nájera, R. Resístance associated mutations in patients infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union. Enviado para publicación a J.Med.Virology.
— Pérez-Alvarez, L. Carmona, R. Ocampo, A. Asorey, A. Miralles, C. Pérez de Castro, S. Pinilla, M. Contreras, G. Taboada, JA. Nájera, R. Long-term monitoring of genotypic and phenotypic resístanse to T20 in treated HIV-1 infected patients. Enviado para publicación a AIDS Res.Hum.Retrov.
— Wang, F. Xu, Y. Sullivan, J. Souder, E. Argyris, EG. Acheampong, E. Fisher, J. Sierra, M. Thomson, MM. Nájera, R. Frank, I. Kulkoskt, Pomerantz, RJ. Nunnari, G. IL-7 is a Potent and proviral strain-specific inducer of latent, *In Vivo* HIV-1 Cellular Reservoirs of Infected Individuals on Virally-Suppressive HAART. J.Clin.Investigation. 2005;115(1):128-137.

Servicio de Virología Molecular

Introducción

Durante el año 2004 se han continuado los trabajos de investigación sobre la "Variabilidad Genética del VIH-1" y sus consecuencias en la biología del virus.

Estos estudios se han desarrollado en los siguientes apartados:

Estudio sobre la variación del VIH-1 *in vivo*

Para el estudio de la evolución del virus *in vivo* nos hemos centrado en el análisis de la evolución viral en pacientes no progresores a largo plazo (LTNPs). En este apartado, hemos estudiado el efecto que tiene la carga viral sobre la heterogeneidad genética que tienen los pacientes infectados (Bello y cols 2004). Además, mediante un método de datación de las poblaciones virales que hemos puesto a punto en el laboratorio, hemos analizado las cuasispecies virales de algunos de estos pacientes y detectando en un mismo paciente la presencia de poblaciones viralesancestrales (que no han evolucionado) junto con poblaciones modernas (Bello y cols 2004). En la actualidad continuamos este estudio analizando mas pacientes con estas características.

Estudios sobre resistencia a antirretrovirales y sobre eficacia biológica (fitness) de variantes

En este apartado se ha finalizado el proyecto de investigación sobre la "Evolución del VIH-1 en pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente potente: Orientaciones para la implantación de terapias para el manteniendo de cargas virales bajas" analizado las poblaciones virales en muestras seriadas de pacientes que mantienen cargas virales por debajo de 50 copias/ ml. En este estudio hemos comprobado como, en general, se producían pocas mutaciones de resistencia en los 64 pacientes seguidos aunque sin embargo existía evolución molecular en el virus de algunos de los pacientes en seguimiento (Pariente y cols 2004).

Por otro lado, dentro del proyecto de investigación "Papel de mutaciones de resistencia a antirretrovirales no análogos de nucleósido en la eficacia biológica de los virus VIH-1 resistentes" hemos caracterizado biológica y fenotípicamente diversos mutantes con cambios tanto individuales como en distintas combinaciones en los siguientes residuos L100I, K101E, K103N, V106A, V108I, Y181C, G190A, P225H, M230L y P236L. En la actualidad se están llevando a cabo estudios de eficacia biológica por competición de mutantes con el tipo salvaje.

Estudios sobre la persistencia del VIH-1

En los trabajos realizados con las líneas persistentemente infectadas por un aislado del VIH-1 (H9, MT4 y U-937), tras la secuenciación del genoma de provirus de las tres líneas y el virus original hemos identificado una serie de mutaciones que estaban presentes en los tres virus persistentes y que no estaban en el virus parental. Para estudiar el papel que juegan en la persistencia las hemos introducido en un clon molecular del laboratorio y hemos comprobado su efecto en la replicación del virus. Por el momento las mutaciones que han mostrado mas efecto se han localizado en el gen vpr y las regiones LTRs.

Por otro lado, y en colaboración con el Dr L. Menéndez del CBMSO, hemos estudiado el efecto que distintas mutaciones en la transcriptasa en reverso del virus tienen sobre la eficacia biológica y replicación del virus (Olivares y cols 2004).

Publicaciones

— Bello, G. Casado, C. García, S. Rodríguez, C. Del Romero, J. López-Galíndez, C. Co-existence of recent and ancestral nucleotide sequences in viral quasispecies of HIV-1 patients. Journal of General Virology 85, 399- 407. 2004.
Índice de Impacto: 3.036.

— Pariente, N. Pernas, M. de la Rosa, R. Gomez-Mariano, G. Fernández, G. Rubio, A. López, M. Benito, J.M. López-Galíndez, C. Leal, M. Domingo, E. Martinez, MA. Mas, A. Long-term suppression of plasma viremia with highly active antiretroviral therapy despite virus evolution and very limited selection of drug-resistant genotypes. Journal of Medical Virology 73, 350-360, 2004.
Índice de Impacto: 2.371.

— Bello, G. Casado, C. García, S. Rodríguez, C. Del Romero, J. López-Galíndez, C. RNA viral load does not predict HIV-1 quasispecies heterogeneity. Archives of Virology 149, 1761-1711, 2004.
Índice de Impacto: 1.526.

— Olivares, I. Gutierrez-Rivas, M. López-Galíndez, C. Menéndez-Arias, L. Trypthoan scanning mutagenesis of aromatic residues within the polymerase domain of HIV-1 reverse transcriptase: critical role pf Phe-130 for p51 function and second site revertant restoring viral replication capacity. Virology 324, 400-411, 2004.
Índice de Impacto: 3.391.

Proyectos

— Título del proyecto: Papel de mutaciones de resistencia a antirretrovirales no análogos de nucleósido en la eficacia biológica de los virus VIH-1 resistentes.
Entidad financiadora: FIPSE.
Duración, desde: 2003 hasta: 2004. Cuantía de la subvención: 41282,49.
Investigador responsable: Cecilio López Galíndez.

— Título del proyecto: Papel de mutaciones de resistencia a antirretrovirales no análogos de nucleósido en la eficacia biológica del VIH-1.
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Duración, desde: 2002 hasta: 2004. Cuantía de la subvención: 49584.
Investigador responsable: Cecilio López Galíndez

— Título del proyecto: Detección y estudio de las alteraciones virales y de los genes celulares asociados con la persistencia del VIH-1 in vitro.
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología.
Duración, desde: 2002 hasta: 2004. Cuantía de la subvención: 80000.
Investigador responsable: Cecilio López Galíndez.

— Título del proyecto: Evaluación de marcadores para la identificación de pacientes infectados por el VIH no progresores.
Entidad financiadora:Ministerio de Ciencia y Tecnología.
Duración, desde: 2003 hasta: 2005. Cuantía de la subvención: 80000.
Investigador responsable: Cecilio López Galíndez.

Tesis

— Título: Estudios de neutralización y evolución del VIH-1.
Doctorando: M.ª José Dueñas Decamps.
Universidad: Universidad Complutense de Madrid.
Facultad / Facultad de Biología.
Fecha: 9/2004.

Unidad de Inmunopatología del SIDA

Introducción

La Unidad de Inmunopatología del SIDA se creó en el año 2000 en el Centro Nacional de Biología Fundamental del Instituto de Salud Carlos III. El grupo procedía del Hospital 12 de Octubre donde desarrollaba una serie de líneas de investigación sobre la patogenia de la infección por el VIH. Estos trabajos fueron continuados en el Instituto donde se iniciaron nuevos proyectos.

La Unidad es dirigida por el Dr José Alcamí y está compuesta por 4 investigadores post-doctorales, 5 becarios pre-doctorales, tres técnicos y un asistente científico.

La financiación de la Unidad es de 300.000 € anuales que es obtenida en un 90% de fondos externos procedentes de proyectos de investigación en regimen de concurrencia competitiva y convenios con la industria farmaceútica. En el momento actual la Unidad es financiada por proyectos del Ministerio de Educación y Ciencia, Fondo de Investigaciones Sanitarias, Comunidad de Madrid, Financiación Intramural del ISCIII, Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, Fundación FIPSE, Secretaría del Plan Nacional del SIDA y laboratorios Bristol Myers Squibb.

Los principales logros conseguidos a lo largo del año 2004 han sido:

El mantenimiento del nivel de producción científica del grupo (9 artículos publicados con un factor de impacto de 29.65).

El trabajo de divulgación y formación en el campo de la infección por el VIH mediante la publicación de 3 revisiones, 5 capítulos en libros y 13 masters y cursos de formación o de doctorado.

La consolidación de la financiación del grupo para el trienio 2004-2007.

Nuestro grupo es coordinador de la Red de Investigación en SIDA y lidera dentro de la misma la línea de investigación en Inmunopatogenia.

Hemos sido el único grupo español que ha formado parte del Comité Científico de la Conferencia Mundial del SIDA celebrada en Bangkok en Julio de 2004 en el que participamos con dos ponencias.

Se ha registrado una patente en colaboración con la Fundación FIPSE en la que se desarrollan nuevas aplicaciones diagnósticas y de investigación basadas en la utilización de virus recombinantes.

Nuestro grupo ha coordinado la Red SIDANAT, financiada por el Ministerio de Educación y Ciencia y que ha realizado el cribado de 3.500 compuestos con actividad frente al VIH de los que se han obtenido 12 "hits" activos.

Los principales objetivos a desarrollar en el año 2005 son los siguientes:

Continuar las lineas de investigación básica desarrolladas por la Unidad.

Mantener el liderazgo y coordinación de la Red de Investigación en SIDA.

Coordinar el "Club Tat", un proyecto en el que participan cinco laboratorios de investigación básica sobre el VIH financiado por el FIS.

Desarrollar los proyectos del recientemente constituido grupo español de desarrollo de vacunas preventivas y terapeúticas frente al VIH.

Establecer convenios de colaboración con la industria farmaceútica mediante la oferta de los modelos virales y celulares desarrollados.

Constituir una plataforma de Cribado y caracterización de antivirales dentro del Instituto de Salud Carlos III en colaboración con las unidades de Biología Celular (Dr. JM Rojas) y Expresión viral (Dra ME Gonzalez).

Mantener las colaboraciones y la proyección internacional del grupo.

CUADRO 1. COMPONENTES ACTIVOS DE LA UNIDAD DE INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA

Director: José Alcamí

Investigadores post-doctorales	*Investigadores pre-doctorales*	*Técnicos*
— Mercedes Bermejo	— Javier García-Pérez	— Manuela Beltrán
— Mayte Coiras	— Nuria González	— Belén Fernández
— Mayte Pérez-Olmeda	— María Rosa López-Huertas	— Elena Mateos
— Luis Miguel Bedoya	— Rocío Sancho	
	— Tomás Ureña	
		Asistente Científico
		— Olga Palao

CUADRO 2. PROYECTOS ACTIVOS DE LA UNIDAD DE INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA

— Número total de proyectos y convenios: 11 proyectos, 2 convenios.

- Proyectos de Investigación en convocatorias de concurrencia competitiva.
  - o *Ministerio de Educación y Ciencia (2 proyectos).*
  - o *Comunidad Autónoma de Madrid (1 proyecto).*
  - o *Instituto de Salud Carlos III (1 proyecto).*
  - o *Fundación FIPSE (2 proyectos).*
  - o *Fundación MMA (1 proyecto).*
  - o *Red de Investigación en SIDA.*
  - o *Proyecto Intramural ISCIII (1 proyecto).*
  - o *Fondo de investigaciones Sanitarias. Proyecto propio.*
  - o *Fondo de investigaciones Sanitarias. Proyecto red.*
- Convenios con compañías e instituciones públicas.
  - o *Convenio con la Secretaría del Plan Nacional del SIDA.*
  - o *Laboratorios Bristol Myers Squibb.*

CUADRO 3. FINANCIACIÓN DE LA UNIDAD DE INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA (2000-2005)

(en euros)

Año	Personal	Inventariable	Fungible	Viajes	Total
2000	75.727,53	84.141,69	98.636,85	7.212,15	265.718,22
2001	115.875,13	35.983,44	117.285,06	14.900,40	284.044,03
2002	146.104,11	20.729,86	96.216,05	13.276,87	276.326,89
2003	184.536,37	6.000,00	86.539,33	7.908,39	284.984,09
2004	196.180,91	—	91.605,00	8.356,02	296.141,93
2005	248.646,11	—	113.011,00	3.000,00	364.657,11
TOTAL	**967.070,16**	**146.854,99**	**603.293,29**	**54.653,83**	**1.771.872,27**

Investigación

Resultados de actividad

Artículos publicados en revistas nacionales

Alcamí J. Resumen del Área de Ciencia Básica de la 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *HIV Conference Reports* 2004; 5:2-7.

Alcami J. Avances en la Inmunopatología de la infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22:486-496 *IF: 0.87.*

Artículos publicados en revistas internacionales

Gil J, García MA, Gómez-Puertas P, Guerra S, Rullas J, Alcami J, Moscat J, and Esteban M. TRAF Family Proteins Link PKR with NF-kB Activation. *Mol.Cell.Biol. 2004; 24:4502-12 IF: 8.84.*

Gil J, Bermejo M, Alcami J. HIV and apoptosis: a complex interaction between cell death and virus survival. Prog Mol Subcell Biol. 2004;36:117-49.

García F, Plana M, Arnedo M, Brunet M, Castro P, Gil C, Vidal E, Millan O, López A, Martorell L, Fumero E, Miró J, Alcami J, Pumarola T, Gallar T, Gatell JM. Effect of Mycophenolate Mofetil on Immune Response and on Plasma and Lymphatic Tissue Viral Load During and After Interruption of Haart in Chronic HIV-Infected Patiennts. A Randomized Pilot Study. J. AIDS 2004; 36:823-30 *IF: 3.9.*

Sancho R, Márquez N, Gomez M, Calzado MA, Bettoni G, Alcamí J, Lopez-Cabrera M, Appendino G, and Muñoz E. Imperatorin Inhibits HIV-1 Replication Through A Sp1-Dependent Pathway. J. Biol. Chem. 2004; 279: 37349-37359 *IF: 6.696.*

Bermejo M, Sánchez-Palomino S, Usán L and Alcamí J. Dynamics of HIV Replication in Lymphocytes and Consequences in the Efficacy of Protease inhibitors J Med Virol 2004;73:502-507 *IF: 2.629.*

Sancho R, Medarde M, Sánchez-Palomino S, Muñoz E, Madrigal BM Alcamí J and San Feliciano A. Anti-Hiv Activity Of Lignanolides And Synthetic Intermediates. Bioorganic Med Chem. Letters 2004; 14:4483-6 *IF: 2.051.*

Rullas J, Bermejo M, Garcia-Pérez J, Beltrán M, Brown S and Alcamí J. Prostratin induces HIV reactivation and downregulates HIV receptors in PBMCs. Antiviral Therapy 2004;9:545-554. *IF: 6.565.*

Patentes

INVENTORES: Alcami J, Sánchez-Palomino S, García J, Gonzalez N.

— TÍTULO: Utilización de virus recombinantes en tests de sensibilidad a fármacos, detección de anticuerpos neutralizantes y cribado y caracterización de compuestos con actividad antiviral.

  N.º de Solicitud: 200.400.116.

  País de Prioridad: España. Fecha de prioridad: 10-05-2004.

  Entidad Titular: Fipse - Isciii, Alcami J, Sánchez-Palomino S, García J, González N.

Capítulos en libros

— Alcamí, J. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV). Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica J. Arístegui. (Ed) Ciclo Editorial Bilbao, 2004.

— Alcamí, J Semejanzas y diferencias entre VIH y el VHC. Infección por el virus de la Hepatitis C. Soriano, González-Lahoz (Eds) Permanyer. Barcelona, 2004.

— Alcamí, J Estructura y cinética de replicación del VIH-1. Efuvirtide T-20. Gatell JM. (Eds), Antares, Barcelona, 2004.

— Alcami, J et al. Inmunopatología del SIDA en "Guía Práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento", Gatell JM, Clotet V, Potzamczer D, Miró JM y Mallolas J. 8.ª Edición. Masson. Barcelona, 2004.

— Alcamí, J. Retrovirus Citopáticos Humanos: VIH-1 y VIH-2. en "Tratado de Medicina Interna" 2.ª Edición Rodés, Guardia et al (Eds), Barcelona, MASSON, 2004.

Comunicaciones a Congresos nacionales

— Alcamí, J. Situación Actual en el Desarrollo de una Vacuna Frente al VIH.
Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Bilbao. San Feliciano A. et al. Natural Phenylcoumarins as Tat-VIH and Viral Replication Inhibitors. Congreso de la Farmacología Española. Salamanca.

— Coyras, M. et al. El Sistema Nf-Kb/Ikb como Terminador Transcripcional. Quinta Reunión de la Sociedad de Transcripción Génica. Córdoba.

— Alcamí, J. Desarrollo de Nuevos Antivirales frente al VIH. Reunión de La Red Española de Enfermedades Tropicales. Salamanca.

— Alcamí, J. et al. Utilización de Virus Recombinantes como Sistemas de Cribado y Caracterización de Nuevos Antiretrovirales. Tercera Reunión de La Xarxa de Química Médica de Cataluña. Barcelona.

— Alcamí, J. Una Vacuna frente al VIH ¿Por qué es tan difícil? VIII Congreso de La Sociedad Española Interdisciplinaria de Sida. Madrid.

— Gonzalez, N. et al. Impacto de la Producción de Sdf1 por Células Dendriticas en la propagación del VIH. VIII Congreso de la Sociedad Española Interdisciplinaria de Sida. Madrid.

— García-Pérez, J. et al. Desarrollo de un modelo basado en la Utilización de Virus Recombinantes para el Estudio de la Capacidad Replicativa del VIH en Pacientes en Fracaso Terapéutico. VIII Congreso de la Sociedad Española Interdisciplinaria de Sida. Madrid.

— Bedoya LM et al. Aplicación de Virus Recombinantes Portadores de Genes Marcadores al Estudio del Cribado y Caracterización de la Actividad Frente al VIH de Nuevos Compuestos. VIII Congreso de la Sociedad Española Interdisciplinaria de Sida. Madrid.

— Alcamí, J. Situación Actual en el Desarrollo de una Vacuna Frente al VIH. V Congreso de la Sociedad Valenciana de Enfermedades Infecciosas. Elche, Alicante.

— Alcamí J. Lo que Sabe la Ciencia Básica Sobre El Sida. Jornada Sobre Sida. Fundación Ciencias de la Salud. Madrid.

Comunicaciones a Congresos internacionales

— Alcamí, J et al. Sdf-1/Cxcl12 Production by Dendritic Cells Decreases Infection of Lymphocytes By X4 Strains in the Immune Synapsis. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, USA.

— Caruz, AJ et al. Partial Resistance to HIV-1 Disease Progression Induced by Sdf1 3'utr A801g Polymorphism: a Molecular Explanation.

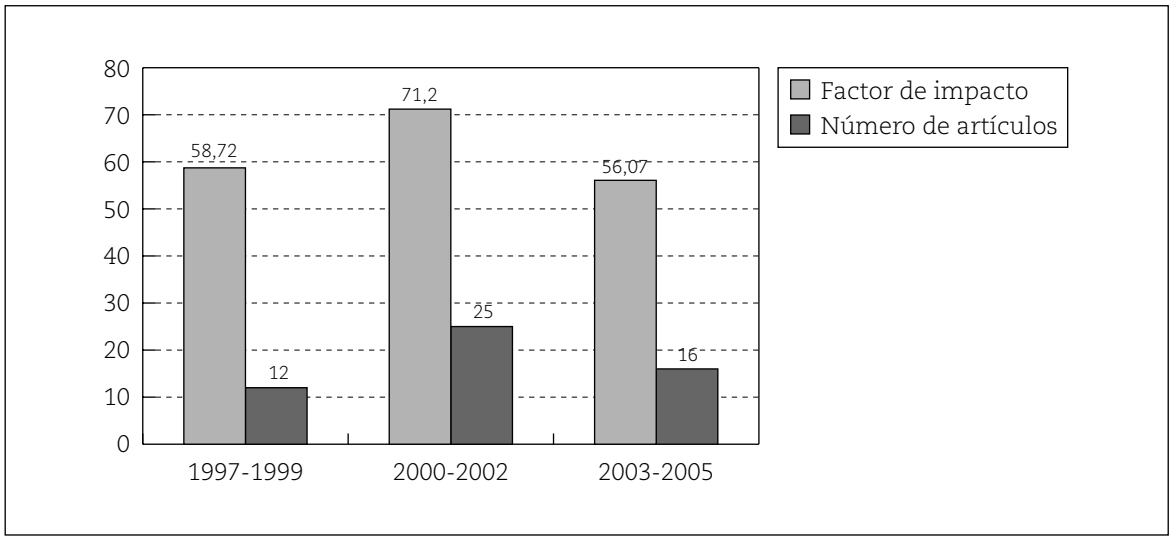
— 13th International Symposium on HIV & Emerging Infectious Diseases. Toulon (France).

— Alcamí, J et al. Impact of CXCL2 Production by Dendritic Cells in HIV Infection. XV International AIDS Conference. Bangkok (Tailandia).

— Alcamí, J et al. A New Strategy Based on Recombinant Viruses as a Tool for the Study of Replicative Capacity and Determinants of Viral Fitness. XV International AIDS Conference. Bangkok (Tailandia).

— Alcamí, J et al. Induction of the SDF1/CXCL12 Expression by HTLV-I Tax. Implications in HIV co-infection. XV International AIDS Conference. Bangkok (Tailandia).

FIGURA 1. EVOLUCIÓN BIBLIOMÉTRICA DE LA UNIDAD DE INMUNOPATOLOGÍA DEL SIDA



* 2005 constan los artículos aceptados hasta el mes de marzo.

Proyectos

La unidad de Inmunopatología del SIDA desarrolla dos proyectos de investigación básica que estudian aspectos importantes en la patogenia de la infección por el VIH. Asimismo, el laboratorio desarrolla un gran esfuerzo en la aplicación de las técnicas desarrolladas por el grupo a preguntas y problemas de relevancia clínica para los pacientes con infección por el VIH. Por ultimo, en colaboración con otros grupos de investigación y compañías farmacéuticas participamos activamente en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos y vacunas frente a la infección por el VIH.

Proyectos de investigación básica desarrollados

— Papel del factor de transcripción NF-kB y la proteína viral Tat en la regulación de la latencia y reactivación del VIH.
En este proyecto se pretende comprender a nivel molecular los mecanismos de latencia y reactivación del VIH en los linfocitos CD4.

Hemos observado que en linfocitos en estado de reposo existe un trafico continuo de IkBα entre núcleo y citosol que podría jugar un papel como regulador negativo de la transcripción basal de determinados genes y contribuir a la latencia de las formas provirales del VIH.
El tratamiento con fármacos inmunosupresores como dexametasona aumenta los niveles de expresión de IkBα y disminuye la expresión viral.

— Estudio de la regulación de los coreceptores CXCR4/CCR5 y la quimiocina SDF-1 en linfocitos T y células dendríticas.
En colaboración con el Dr. Antonio Caruz de la Universidad de Jaén estamos analizando la regulación del promotor de CXCL12/SDF-1.
Hemos analizado la producción de CXCL12/SDF-1 por células dendríticas *in vitro* e *in vivo*. Nuestros datos muestran que las células dendríticas en la región parafolicular de los órganos linfoides producen SDF-1 y que esta producción se asocia con un bloqueo en la propagación de variantes del VIH que utilizan CXCR4 como coreceptor.
Actualmente estamos analizando el papel de CXCL12/SDF-1 en distintas situaciones patológicas: infección y propagación del VIH, procesos de transformación tumoral y enfermedades inflamatorias.

Aplicaciones de las técnicas generadas por el grupo

— Desarrollo de sistemas basados en la utilización de virus recombinantes.
En el laboratorio hemos diseñado un modelo de generación de virus recombinantes ha partir de muestras de pacientes que presentan una serie de ventajas técnicas sobre los actuales. Los modelos desarrollados han revelado su utilidad para distintas aplicaciones: *determinación de resistencias fenotípicas a antiretrovirales, estudio del tropismo viral, análisis del fitness viral, determinación de niveles de anticuerpos neutralizantes.* Estas aplicaciones se encuentran registradas como *patente de FIPSE y del ISCIII*.

— Estudio de la actividad y mecanismo de acción de nuevos compuestos frente al VIH.

— Los modelos celulares y los virus recombinantes generados en el laboratorio nos han permitido desarrollar una serie de sistemas para evaluar con rapidez la potencial actividad frente al VIH de distintos tipos de compuestos. Estos modelos nos han permitido establecer numerosas colaboraciones y plantear nuevos proyectos de investigación.

— Hemos aplicado esta tecnología al cribado de compuestos y productos naturales generados por la red Sidanat.

— En el momento actual nuestro objetivo es el *establecimiento de una plataforma tecnológica para el estudio y caracterización de compuestos con actividad frente al VIH*. Este proyecto ha sido considerado prioritario en la última convocatoria intramural del Instituto Carlos III y en él hemos sumado los esfuerzos de tres unidades del Instituto, la dirigida por el Dr. JM Rojas, la unidad de la Dra ME Gonzalez y nuestro propio grupo como coordinador.

Investigación y desarrollo de nuevos fármacos y vacunas frente al VIH

— Desarrollo de nuevos fármacos frente al VIH.

— Hemos desarrollado una *inmunotoxina* capaz de erradicar el VIH en cultivo y que tiene una potente actividad antiviral “in vivo” en un modelo de SCID mice que hemos desarrollado. Además hemos caracterizado la sinergia de esta inmunotoxina con otros fármacos y la base molecular de los mecanismos de interferencia inmunológica.

— En colaboración con AIDS Research Alliance y la UCLA hemos caracterizado el mecanismo de acción de Prostratina. Un éster de forbol no tumorigénico que reactiva los reservorios virales permitiendoun mayor control de la infección por el VIH.

— A partir del cribado realizado por la red Sidanat hemos caracterizado 12 "hits" activos. Tres de los mismos tienen actividad en rango nanomolar por lo que estamos realizando en colaboración con otros grupos la caracterización química y mecanismo de acción de estos compuestos.

— Desarrollo de vacunas frente al VIH.
`

— En colaboración con el grupo del Dr. Jose Maria Gatell del Hospital Clinic de Barcelona hemos participado en el desarrollo y evaluación de una vacuna terapeútica de células dendríticas pulsadas con virus antólogos de los pacientes.

— Recientemente se ha constituído el grupo español de investigación en vacunas preventivas y terapeúticas frente al VIH del que formamos parte.

Estas líneas de investigación han sido financiadas por los siguientes proyectos y convenios durante el período 2000-2004:

— Título del Proyecto: "Estudio de la actividad antiviral frente al VIH "in vitro" e "in vivo" de la proteína de fusión (DAB389CD4) y desarrollo de una nueva generación de inmunotoxinas".
Entidad Financiadora: Fundación Caja de Madrid.
Duración desde: 1-7-1997 Hasta: 1-7-2001.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Desarrollo de nuevos sistemas de determinación de resistencias fenotípicas a antiretrovirales".
Entidad financiadora: Fundación Fipse.
Duración desde: 01-01-2000 Hasta: 31-12-2002.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Mecanismos de latencia proviral en linfocitos infectados por VIH".
Entidad financiadora: Plan Nacional de Salud (SAF 00/0028).
Duración desde 01-10-2000 Hasta 30-09-2003.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Historia natural de la infección por VIH-1:base molecular de la resistencia parcial al virus conferida por los polimorfismos humanos G801A 3'UTR de SDF-1a y V64I de CCR2".
Entidad financiadora: Fundación Fipse.
Duración desde: 01-01-2000 Hasta: 31-12-2002.
Investigador principal: Antonio Caruz Arcos (Universidad de Jaen), Jose Alcami (ISCIII).

— Título del Proyecto: "Generación de anticuerpos neutralizantes frente al VIH a partir de librerías de pacientes supervivientes a largo lazo".
Entidad financiadora: Fundación Fipse.
Duración desde: 01-10-2001 Hasta: 31-09-2003.
Investigadores principales: Teresa Gallart (Hospital Clinic) José Alcami (ISCIII).

— Título del Proyecto: "Estudio de la regulación de la quimiocina SDF-1 y su impacto en la infección por VIH".
Duración desde: 01-07-2001 Hasta: 31-12-2003.
Entidad financiadora: Financiación intramural ISCIII.
Investigador principal: Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Cribado y caracterización de la actividad frente al VIH de extractos naturales y librerías de compuestos puros seleccionados".
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología.
Duración desde: 01-10-2001 Hasta: 31-10-2003.
Coordinador del proyecto: José Alcami (ISCIII).

Investigadores principales: Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba), Arturo San Feliciano (Universidad de Salamanca).

— Título del Proyecto: "Caracterización del fit viral en pacientes en fracaso terapeútico y situación clínica e inmunológica estables".
Entidad financiadora: Bristol Myers Squibb.
Duración desde: 01-11-2001 Hasta: 31-11-2002.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Seguimiento virológico y caracterización de resistencias en pacientes en tratamiento con Lopinavir (Estudio Real Madrid)".
Entidad Financiadora: Abbott.
Duración desde: 01-12-2001 Hasta: 31-12-2002.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Seguimiento virológico y caracterización de resistencias en pacientes en tratamiento de rescate con Nelfinavi (Estudio Inkafor)".
Entidad financiadora: Roche.
Duración desde: 01-12-2001 Hasta: 31-12-2002.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— TItulo del proyecto: "Análisis de la regulación de la quimiocina SDF-1 y su impacto en la infección por el VIH-1".
Entidad financiadora: Comunidad de Madrid.
Duración desde: 01-06-2002 Hasta 31-05-04.
Investigador principal: José Alcami Pertejo.

— Título del Proyecto: "Red de investigación en SIDA".
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad.
Duración desde: 01-01-2003 Hasta 31-12-2005.
Coordinadores: José Alcami Pertejo, Dr. José María Gatell.

— Título del Proyecto: Análisis de la regulación de la quimiocina SDF-1 en células dendríticas y su impacto en la infección por el VIH-1.
Duración desde: 01-01-2004 Hasta 31-12-2006.
Entidad financiadora: fundación Fipse n.º expediente: 36453/03.
Investigador principal: José Alcamí.

— Título del Proyecto: Desarrollo de una plataforma tecnológica para el cribado y caracterización de compuestos con actividad antiviral.
Duración desde: 01-01-2004 Hasta 31-12-2006.
Entidad financiadora: Financiación Intramural. Instituto de Salud Carlos III.
Investigador principal: José Alcamí.

— Título del Proyecto: Estudio De La Regulación De La Expresión De Sdf-1 En La Artritis Reumatoide: Bases Genéticas Y Fisiopatológicas.
Entidad financiadora: Fundación M.M.A.
Duración desde: 01-10-2004 Hasta: 31-09-2007.
Investigador principal: J.L. Pablos (Hospital 12 de Octubre), José Alcamí (ISCIII).

— Título del Proyecto: Estudio de la regulación de la quimiocina CXCL12/SDF-1 en linfocitos humanos. Papel de la activación celular y proteínas transactivadoras de virus linfotropos. Implicaciones en la génesis de tumores.
Duración desde: 01-10-2004 Hasta: 31-09-2007.
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología N.º: SAF 2004-04258.
Investigador principal: José Alcamí.

— Título del Proyecto: Estudio de los mecanismos de generación de las mutaciones de resistencia Q151M y K65R en la retrotranscriptasa del VIH-1 y análisis de su impacto en la capacidad replicativa.

Duración desde: 01-01-2005 HASTA: 31-12-2007.
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS).
Investigador principal: José Alcamí.

— Título del Proyecto: Análisis las modificaciones celulares inducidas por la proteína viral TAT y estudio de potenciales inhibidores de la misma.
Duración desde: 01-01-2005 Hasta: 31-12-2007.
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS).
Investigador principal: José Alcamí (Coordinado).

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

— Nuestro grupo coordina junto con Hospital Clinic de Barcelona la *Red de Investigación en SIDA*. Esta red multidisciplinar Incluye 30 grupos de investigación de 10 comunidades autónomas y representa el primer gran intento de coordinar la investigación sobre SIDA en nuestro país.

— La Red de SIDA está estructurada alrededor de 5 plataformas tecnológicas: cohortes de pacientes seropositivos, biobanco, genómica, agencia de ensayos clínicos y plataforma de cribado y desarrollo de nuevos antivirales. Los proyectos de investigación se agrupan en siete líneas: toxicidad, resistencias, salud pública, estudios estratégicos, infecciones oportunistas, inmunopatogenia y pediatría.

— El nodo del Instituto de Salud Carlos III que dirijo coordina la plataforma de cohorte prospectiva de pacientes seropositivos, la plataforma de genómica y la línea de investigación en inmunopatogenia. Además participa activamente en la plataforma de antivirales, y en las líneas de investigación de resistencias.

— La coordinación de esta red, especialmente en sus aspectos de investigación básica supone un objetivo prioritario para nuestro laboratorio en el próximo trienio.

Prestación de servicios

Nuestro grupo realiza una actividad esencialmente investigadora aunque dadas las aplicaciones generadas no descartamos en un futuro realizar una oferta de algunas de las técnicas de utilidad clínica a los hospitales y laboratorios del Sistema Nacional de Salud.

Algunas de las tecnologías desarrolladas son de utilidad para ensayos de investigación clínica y protocolos de desarrollo de productos por parte de la industria farmaceútica con la que desarrollamos convenios y colaboraciones científicas que esperamos potenciar en el futuro.

Formación

Resultados de actividad

— Curso de Doctorado sobre la Infección por el VIH. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
— Master Avances en la Infección sobre el VIH. Hospital Clínico de Barcelona.
— Master en Sida. Hospital Carlos III, Madrid.
— Curso para Residentes sobre Infección por VIH. El Escorial, Madrid.
— Curso de Doctorado Vacunas VIH. Universidad de Oviedo.

— Master sobre Vacunas. Universidad Juan Carlos I, Madrid.
— Curso de Doctorado Sistema Inmune y Agentes Infecciosos. Centro Nacional de Biotecnología, Madrid.
— Curso Doctorado Enfermedades Virales Emergentes. Univ. de Sevilla.
— II Curso de Inmunología para Especialistas en VIH. Madrid.
— II Curso de Inmunología para Especialistas en VIH. Barcelona.
— II Curso de Inmunología para Especialistas en VIH. Sevilla.
— Coordinador de la serie: Curso de Resistencias a antiretrovirales. Scientific Comunication Management, 2004.
— Curso de formación continuada para médicos generales. Avances en la Inmunopatología de la infección por el VIH. Publicado en la revista de Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004; 22:486-496.

Tesis Doctoral

— Análisis de las interacciones moleculares y del tráfico entre el citosol y el núcleo del factor de transcripción NF-kB (p50/p65) y de su inhibidor IkB.α Mecanismos de acción de los corticoides y prostatina sobre la activación de NF-KB y la replicación del VIH.
Doctorando: Joaquín Rullas Trincado.
Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Ciencias. Dpto. de Biología Molecular.
Fecha: 2004.
Sobresaliente "Cum Laude".
Director: José Alcamí Pertejo.

Proyectos

— Curso de inmunología para especialistas en VIH. Cursos previstos en Valencia, Asturias, Galicia, Madrid y Barcelona.
— Curso de Biología Molecular para médicos. Hospital Carlos III.
— Master en SIDA. Hospital Clinic de Barcelona.
— Tesis doctorales de Javier García-Pérez. Nuria Gonzalez Fernandez y Juan Manuel Alonso Lobo. Defensa prevista a lo largo del año 2005.

Diversos

Colaboraciones científicas

— *Dr. Mariano Esteban. Centro Nacional de Biotecnología. Madrid.* Mecanismos moleculares de inducción de NF-kB por PKR.
— *Dr. Carlos Suñe. Centro Nacional de biotecnología.* Regulación de la expresión génica por la proteína viral Tat.
— *Dr. Eduardo Muñoz. Universidad de Córdoba.* Mecanismo de acción de la proteína viral Tat.
— *Dra Maria Angeles Muñoz. Hospital Gregorio Marañón.* Mecanismo de acción de la proteína viral Tat.
— *Dr. Manuel Fresno. Centro de Biología Molecular.* Mecanismo de acción de la proteína viral Tat.

— *Dr. R.Franco. Facultad de Química. Univ. Central Barcelona.* Estudio de la actividad NFAT inducido por ADA.

— *Dr. F Arenzana. Instituto Pasteur. París***.** Estudio de la expresión de SDF-1 por células dendríticas.

— *Dr. A.Caruz. Universidad de Jaén.* Estudio de la regulación del promotor de SDF.

— *Dr. JL Pablos. Hospital 12 de Octubre. Madrid.* Estudio de la expresión de SDF-1 en artritis reumatoide.

— *Dr. M.A. Piris. CNIO. Madrid.* Estudio de la expresión de SDF en linfomas.

— *Dr. M.Leal. H. Virgen del Rocio. Sevilla.* Caracterización tropismo viral en pacientes con respuesta discordante al tratamiento antiretroviral.

— *Dr. J. Miró. H. Clinic Barcelona.* Estudio del tropismo viral en pacientes con infección por el VIH en fase de seroconversión.

— *Dra. T. Gallart. H. Clinic. Barcelona.* Generación de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes de la infección por VIH-1 a partir de pacientes infectados de forma crónica por el VIH.

— *Dr.JM Gatell. Dr F.García. Hospital Clinic. Barcelona.* Estrategias inmunomoduladoras y desarrollo de vacunas frente al VIH.

— *Dra. P.Bermejo. Facultad de Farmacia, UCM, Madrid***.** Estudio de la capacidad antiviral de derivados de plantas de la Com. de Madrid.

— *Dr. E. Muñoz. Facultad de Medicina de Córdoba. Dr. A. San Feliciano. Facultad de Farmacia de Salamanca.* Cribado y caracterización de la actividad frente el VIH de extractos naturales y librerías de compuestos puros seleccionados (Red SIDANAT).

— *Dr. S. Brown. AIDS Research Alliance. USA***.** Prostatina como una estrategia de erradicación del VIH.

— *Dr. Jose María Rojas. Instituto Carlos III.* Estudio del mecanismo de acción de nuevos antivirales frente al VIH.

— *Dr. Jose María Rojas. Instituto Carlos III.* Estudio de los mecanismos de oncogénesis de virus linfotropos.

— Dr. Vicente Soriano. Hospital Carlos III. Estudio del fitness viral y de las características del LTR de pacientes en fracaso terapéutico y con subtipos no-B.

Asesor y participante en comités de expertos

— Consultor de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología.

— Consultor de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva.

— Consultor del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

— Consultor de la Comunidad Europea.

— Consultor y evaluador del INSERM (Institut Nacional de la Santé et Recherche Médicale, Francia).

— Consultor del Plan Nacional del SIDA.

— Consultor de FIPSE (Fundación Prevención e Investigación del SIDA de España).

— Experto y consultor de la Agencia Española del Medicamento.

— Experto de la Comisión de Biotecnología de la Agencia Europea del Medicamento.

— Experto del Comité Productos Humanos Medicinales (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento.

— Experto del grupo de Terapia Genica de la Agencia Europea del Medicamento.

— Consultor de las revistas Medicina Clínica, Journal of General Virology, AIDS y AIDS Medecine.

Organización de reuniones y congresos

Miembro del Comité Científico de la XV Conferencia Internacional del SIDA. Bangkok 2004.

Unidad de Biología Viral

Introducción

La Unidad de Biología Viral lleva a cabo trabajos de investigación sobre virus RNA, especialmente virus respiratorios tales como el virus respiratorio sincitial (VRS), el metaneumorivus humano (MNH) y el virus de la gripe. El principal objetivo de la Unidad es estudiar los mecanismos moleculares de los procesos de entrada de virus en la célula, su replicación en el interior de la misma y el ensamblaje de nuevas partículas progenie. Además, esos estudios se extienden a analizar los procesos inmunopatológicos asociados a la respuesta del organismo frente a una infección viral. Estos estudios nos permitirán identificar nuevas dianas sobre las que diseñar drogas antivirales y nuevas estrategias para el diseño de vacunas seguras y eficaces frente a estos virus. En este sentido es de resaltar la firma durante 2004 de un Contrato de Licencia entre el ISCIII y la empresa Centocor Inc. para la cesión a esta empresa de anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al VRS, obtenidos en esta Unidad.

Investigación

Resultados de actividad

Los principales resultados obtenidos durante el año 2004 se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. *Entrada del VRS en la célula e inicio del ciclo infectivo:* En este proceso están implicadas las dos glicoproteínas principales del virus: La glicoproteína G, que media la unión del virus al receptor celular y la glicoproteína F, que actúa posteriormente promoviendo la fusión de las membranas viral y celular. Nuestros estudios sobre la proteína G se han dirigido al centrado en las interacciones de las dos formas de esta proteína (soluble y anclada en la membrana) con componentes de la superficie celular. Mientras que la forma soluble de la proteína G es monomérica, la forma anclada en la membrana es oligomérica (probablemente un tetrámero). Sin embargo, ambas formas de la proteína G son capaces de interaccionar con proteoglicanos de la superficie celular. Por otro lado, hemos hecho un análisis filogenético de aislados del VRS que tienen una inserción de 60 nucleótidos (20 aminoácidos) en el gen de la proteína G. Esta inserción sirve de marca para analizar la evolución natural de estos virus. Los primeros virus con esta inserción se aislaron en Buenos Aires en 1999. Posteriormente se han descrito virus con la misma inserción en Japón, Ghana, Bélgica, USA, Canadá y Brasil, indicando que los virus originales se han distribuido mundialmente. El análisis de los virus aislados en Buenos Aires durante 5 años consecutivos demuestra que los virus con la inserción de 60 nucleótidos representan un fracción importante ($\simeq$ 50%) de los virus circulantes en las epidemias recientes. Además el análisis filogenético sugiere que estos virus se han diversificado en dos ramas evolutivas distintas desde su aparición. Asimismo, se ha continuado el estudio de la relación estructura-función en la proteína F del VRS. La activación de la proteína F para la fusión de membranas requiere un doble procesamiento proteolítico en sitios de reconocimiento por furina. Este procesamiento conduce a cambios conformacionales asociados a la exposición del péptido de fusión. Mediante mutagénesis dirigida se han analizado los requerimientos estructurales del péptido de fusión para la funcionalidad de la proteína F. Se ha observado que los cambios de aminoácido que cam-

bian el carácter químico de algunos de los residuos del péptido de fusión. Además, estos cambios impiden los cambios conformacionales asociados al procesamiento proteolítico, indicando que estos cambios requieren un péptido de fusión funcional. Por último, se ha iniciado un estudio dirigido a establecer las bases estructurales de la estabilidad térmica de la proteína F del VRS. Se han preparado mutantes de delección que eliminan regiones cercanas a la región transmembranal de esta proteína. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que la región heptádica B del ectodominio de la proteína F no contribuye sustancialmente a la termoestabilidad de esta proteína, mientras que otras regiones tienen un efecto más notable. El modelado de estas delecciones nos da una idea del impacto que ciertas regiones de la proteína F tienen sobre su estabilidad. El procesamiento en el sitio II, que precede en la cadena polipeptídica al péptido de fusión, es el evento crítico para un cambio conformacional asociado a la exposición del péptido de fusión. Este cambio, a su vez, es indispensable para que el péptido de fusión pueda insertarse en la membrana de la célula diana e inicie el proceso de fusión de las membranas viral y celular. Es decir, cuando se completa el procesamiento de los monómeros que forman el trímero de proteína F, esta se activa para ejecutar la fusión de membranas. Por ello, se ha estudiado la estabilidad térmica de la proteína F antes y después del procesamiento de los monómeros. Se ha observado que, en contra de lo que ocurre con otras proteínas virales implicadas en fusión de membranas, las formas preactiva (no cortada) y postactiva (totalmente cortada) de la proteína F son igualmente muy estables. Esto sugiere que el mecanismo de activación de la proteína F y los cambios conformacionales asociados son sustancialmente diferentes a los de otras proteínas virales fusogénicas. Péptidos que mimetizan ciertas regiones de la proteína F son capaces de inhibir su actividad de fusionar membranas, lo que abre una interesante aproximación al desarrollo de fármacos para el tratamiento de las infecciones por el VRS.

2. *Estudios estructurales con la proteína P del VRS:* Esta proteína es un cofactor de la RNA polimerasa viral y juega un papel fundamental en los procesos de replicación y transcripción del genoma viral. La proteína P se ha purificado a partir de extractos de células infectadas con virus vaccinia recombinantes que llevan incorporado el gen P. La proteína purificada se comporta como un oligómero (probablemente tetrámero) que eluye anormalmente en columnas de filtración en gel. A partir de la proteína purificada se ha obtenido y caracterizado un fragmento resistente a la digestión con tripsina. Este fragmento, de 60 aminoácidos, es muy rico en α-hélices y es también un oligómero que eluye anormalmente en columnas de filtración en gel, por lo que probablemente representa el dominio de oligomerización de la proteína P. Estas propiedades del fragmento resistente a tripsina son similares a las del dominio de oligomerización de la proteína P del virus Sendai. De manera, que las proteínas P de VRS y Sendai parecen compartir dominios estructurales parecidos a pesar de que no hay homlogía entre ambas secuencias y la proteína P del virus Sendai tiene una secuencia de aminoácidos que es más del doble de larga que la de la proteína P del VRS.

3. *Proteína F del metaneumovirus humano (MNH):* Este virus se aisló por primera vez en 1991. Desde entonces, se ha visto que es el agente causal de una proporción sustancial de infecciones respiratorias en niños de corta edad. Aunque guarda una cierta relación con el VRS, el MNH pertenece a un género distinto dentro de la subfamilia *Pneumovirinae*. Una de las diferencias entre el MNH y el VRS radica en el procesamiento proteolítico de la proteína F, Mientras que en el VRS, esta proteína experimenta un doble procesamiento proteolítico por furina, la proteína F del MNH solo se corta una vez por proteasas extracelulares, distintas a la furina. Por ello, se ha iniciado el clonaje de la proteína F del MNH, con el fin de analizar el significado biológico de las diferencias en el procesamiento proteolítico de ambas proteínas. Así, se han generado recombinantes del virus vaccinia que expresan la proteína F del MNH y una forma soluble de la misma. Actualmente se está procediendo a la purificación y caracterización de la forma soluble de la proteína F del MNH y a la obtención de anticuerpos monoclonales específicos frente a esta proteína.

Proyectos y convenios en ejecución

a. Interacciones entre los componentes del Virus Respiratorio Sincitial Humano y estudio de la expresión de moléculas reguladoras en células infectadas por dicho virus. Entidad financiadora: Dirección General de Investigación. Ministerio de Ciencia y Tecnología. Cuantía de la subvención: 120.202 €.

b. *Towards the design of new potent antiviral drugs: structure-function analysis of Paramyoxiridae RNA polymerase.* Entidad financiadora: Programa de Calidad de Vida y Gestión de Recursos Vivos. V Programa Marco de la UE Cuantía de la subvención: 323.642 €.

c. *Human and animal metapneumovirus molecular and clinical studies for disease control* Entidad financiadora: Programa de Calidad de Vida y Gestión de Recursos Vivos. V Programa Marco de la UE Cuantía de la subvención: 241.982 €.

d. Estudio de la respuesta inmune frente al virus respiratorio sincitial: implicaciones para el diseño de una vacuna eficaz frente a este virus.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Cuantía de la subvención: 97.599 €.

e. Contrato de licencia ISCIII-Centocor.

Entidad financiadora: Centocor, Inc. Cuantía de la subvención: 4.750.000$.

Publicaciones

— Escribano-Romero, E. Rawling, L. García-Barreno, B. and Melero, JA.. (2004). The soluble form of human respiratory syncytial virus attachment protein differs from the membrane-bound form in its oligomeric state but is still capable of binding to cell surface proteoglycans. J. Virol. 78, 3524-3532.

— Bembridge, JA. Hou, G. Taylor, S. Fashola-Stone, G. Melero, JA. and Cranage, MP. (2004). An assessment of different DNA delivery systems for protection against respiratory syncytial virus infection in the murine model: gene-gun delivery induces IgG in the lung. Vaccine, 22, 2438-2443.

— Sastre, P. Melero, JA. García-Barreno, B. and Palomo, C.(2004). Comparison of antibodies directed against human respiratory syncytial virus antigens present in two commercial preparations of human immunoglobulins with different neutralizing activities. Vaccine, 23, 435-443.

— Johnstone, C. de León, P. Medina, F. Melero, JA. García-Barreno, B. and Del Val, M. (2004). Shifting immunodominance pattern of two cytotoxic T lymphocyte epitopes in the F glycoprotein of the Long strain of respiratory syncytial virus. J. Gen. Virol. 85, 3219-3227.

— Ruiz-Argüello, MB. Martín, D. Wharton, SA. Calder, LJ. Martin, SR. Cano, O. Calero, M. García-Barreno, B. Skehel, JJ. and Melero, JA. (2004). Thermostability of the human respiratory syncytial virus fusion protein before and after activation: implications for the membrane fusion mechanism. J. Gen. Virol. 85, 3677-3687.

— Schmidt, AC. Jonson, TR. Openshaw, PJM. Braciale, TJ. Falsey, AR. Anderson, LG. Wertz, GW. Groothuis, JR. Prince, GA. Melero, JA. and Graham, BS. (2004). Respiratory syncytial virus and other pneumoviruses: a review of the international symposium-RSV 2003. Virus Res. 106, 1-13.

Tesis doctorales

Título: Caracterización de anticuerpos dirigidos frente al virus respiratorio sincitial humano presentes en preparaciones de inmunoglobulinas humanas.

Doctorando: Patricia Sastre Antoranz.

Universidad: Autónoma de Madrid.

Facultad: Ciencias Biológicas.

Año: 2004.

Servicio de Inmunología

Introducción

En el Servicio de Inmunología del CNM se realizan estudios en investigación básica sobre las leishmaniosis y las mastocitosis, y en investigación aplicada desarrollando ensayos analíticos para detectar substancias antigénicas de origen animal, vegetal y microbiano. Las investigaciones sobre las leishmaniosis persiguen caracterizar el mecanismo de infección de los mamíferos por protozoos tripanosomátidos del género *Leishmania*. Los estudios de mastocitosis se centran en la identificación de marcadores de la patología de las mastocitosis humanas para mejorar el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Finalmente, los trabajos de investigación aplicada buscan diseñar y desarrollar inmunoensayos que detecten y cuantifiquen una variedad de proteínas biológicas y toxinas microbianas y vegetales, algunas de las cuales representan una amenaza creciente para la salud animal y ambiental.

Investigación

Resultados de actividad

Mecanismo de infección de mamíferos por protozoos parásitos del género Leishmania

Los mecanismos de opsonización de los promastigotes de *Leishmania* spp por el suero de la totalidad de los mamíferos permanecen sin esclarecer. Consecuentemente, hemos investigado la opsonización de los promastigotes por el suero/sangre humano, de perro, de ratón y de conejo. Los resultados, presentados en el XXVII Congreso de la SEBBM (Lleida, Septiembre 2004), confirman que las reacciones de opsonización de *Leishmania* por la sangre/suero de los mamíferos analizados siguen un patrón semejante que, se interpreta, favorece la estrategia infectante del parásito. Igualmente, han proseguido los estudios sobre el papel de la reacción de IA del promastigote en la infección, analizando la cinética de transferencia de los promastigotes a granulocitos y monocitos de la sangre durante un período de infección inferior a 3 minutos, y la participación de los receptores celulares de leucocitos CR1, CR3, FcγR en la invasión. En tercer lugar indicar que se han determinado las constantes cinéticas de la reacción de opsonización de promastigotes por sangre/suero humana/o, permitiendo establecer la secuencia y órden de las reacciones que intervienen en la inmunoadherencia del promastigote en sangre humana.

Análisis comparado de promastigotes axénicos y promastigotes derivados del tracto digestivo de flebotomos

Este estudio se realiza en colaboración con el grupo del Dr. Ricardo Molina del S. de Parasitología del CNM, y se busca contrastar comparadamente las cinéticas de lisis en tiempo real por el complemento humano de promastigotes de *Leishmania* de origen axénico y de promastigotes aislados del tracto digestivo de *Phlebotomus perniciosus*. Las conclusiones del estudio, ya prácticamente concluido, muestran la inexistencia de diferencias apreciables entre ambas poblaciones de promastigotes en lo que respecta a su resistencia/susceptibilidad frente al complemento humano.

Investigación básica-aplicada

Se han puesto a punto enzimoinmunoensayos de captura basados en AcM de ratón para detectar y medir las siguientes micotoxinas: aflatoxinas A1 y B1, fumonisina B1, ocratoxina A, y los tricotecenos toxina T-2 y diacetoxiscirpenol (DAS). Se trabaja activamente en identificar AcM frente a los tricotecenos deoxinivalenol (DON) y nivalenol para desarrollar ELISAs competitivos directos, ya que a pesar de haberse obtenido varios AcM frente a estas toxinas no ha sido posible conseguir el desplazamiento del hapteno una vez unido. Se ha diseñado un ELISA tipo "sándwich" para detectar y cuantificar ricina (cadenas A y B). En los experimentos de hibridización celular llevados a cabo en 2004 se han obtenido anticuerpos monoclonales frente al componente C5 del complemento humano, de ratón y de conejo, frente a los factores B y H de la vía alternativa del complemento humano, frente a la protectina (CD59) del complemento humano, frente a la histidina descarboxilasa, frente a regiones de la secuencia C-terminal de la neurotoxina botulínica, frente al antígeno protector recombinante (PA) de *Bacillus anthracis*, frente al tricoteceno deoxinivalenol (DON), y frente a amastigotes "axénicos" de *Leishmania amazonensis*. Algunos de éstos AcM reconocen neoepítopos en sus proteínas diana, por lo que son de gran interés científico y poseen considerable valor comercial.

Proyectos

A finales del año 2004 se ha iniciado el desarrollo de dos proyectos de leishmaniosis concedidos a nuestro Servicio titulados, "Estudio de la infección de humanos por *Leishmania*. Papel de la reacción de inmunoadherencia, y análisis del perfil de expresión génica en promastigotes susceptibles/resistentes a la lisis por complemento" (Ministerio de Educación y Ciencia SAF2004-03094), y "Mecanismos de opsonización e inmunoadherencia de promastigotes durante las etapas tempranas de la infección por *Leishmania*. Análisis de los factores que facultan la mayor infectividad y resistencia al complemento humano en promastigotes metacíclicos" (Ministerio de Sanidad y Consumo, Expte. PI040814).

En lo que respecta a la red temática de mastocitosis continuará la determinación de los marcadores solubles CD25, CD 117 e IL-6, y otros nuevos si el coordinador de la red lo considera apropiado, en los sueros de pacientes. Se transferirán al nodo del Inst.º del Cáncer los cuatro anticuerpos patrones frente a CD59 purificados y conjugados para su empleo como marcadores de superficie, y se pondrá a punto un ELISA de captura para CD59. Los anticuerpos antiHDC se transferirán a los integrantes de la red una vez caracterizados.

Redes temáticas de Investigación Cooperativa

Estudio de marcadores de patología de las mastocitosis humanas.

Se han determinado los marcadores de caracterización y evolución de la enfermedad CD117, IL6 y CD25, en muestras de suero de pacientes de mastocitosis del nodo 6, (Hospital Ramón y Cajal). Para ello dearrollamos ELISAs de captura específicos para cada marcador utilizando anticuerpos comerciales.

Hemos obtenido anticuerpos monoclonales (AcM) de ratón frente al CD59 y a la histidina decarboxilasa (HDC). Los AcM antiCD59 muestran cuatro patrones de reactividad frente al CD59 de la superficie celular, y fueron caracterizados en colaboración con el nodo 4 de la Red de Mastocitosis. Los AcM antiHDC se obtuvieron utilizando como inmunógeno un péptido sintético diseñado en nuestro laboratorio y están su etapa final de caracterización. El estudio se llevó a cabo en colaboración con el nodo 2 de la Red (Universidade Málaga).

Formación

El desarrollo de los proyectos anteriormente descritos ha permitido la formación científica de cinco becarios predoctorales, tres de los cuales han concluido su trabajo experimental en 2004 y sus tesis doctorales se encuentran en fases avanzadas de reacción. Las tesis doctorales, inscritas para su lectura en la UCM, tienen como título: "Estudio de la interacción de promastigotes de *L. infantum* con componentes humorales de la respuesta innata de *Mus musculus*" (María del Carmen Aizpúrua Sánchez), "Reacciones de opsonización e inmunoadherencia de promastigotes durante las etapas tempranas de la infección de *Oryctolagus cuniculus* por *Leishmania*" (Inmaculada Moreno Iruela), y "Producción de anticuerpos monoclonales y desarrollo de inmunoensayos para detectar y cuantificar fumonisina B_1, ocratoxina A, tricotecenos de clase A y ricina" (Sergio González Domínguez). De los becarios Marta Luna Reina, que desarrolla inmunoensayos cuantitativos frente a aflatoxinas A_1 y B_1, los tricotecenos nivalenol y deoxinivalenol, y la toxina botulínica, y Darío Cabañes que estudia el papel del mecanismo de inmunoadherencia en la transferencia del promastigote a los leucocitos humanos, se espera concluyan sus estudios durante el 2005.

Diversos

Pérez-Andres, M. Almeida, J. Martin-Ayuso, M. Moro, MJ. Garcia-Marcos, MA. Moreno, I. Domínguez, M. Galende, J. Heras, N. Gonzalez, MI. San Miguel, JF. Orfao, A. Interaction between clonal plasma cells and the immune system in plasma cell dyscrasias (2004) J. Biol. Regul. Homeost. Agents18 (2):161-165.

Conferencia invitada: "Reacciones de opsonización de promastigotes de Leishmania por suero de mamíferos no primates". M. Domínguez, I. Moreno, C. Aizpurua, A. Toraño. XXVII Congreso de la SEBBM, Lleida, Septiembre 2004.

Se han enviado dos comunicaciones al Worldleish 3 Congress de Sicilia: "Cytotoxic activity of vertébrate serum agains *Leishmania* promastigotes" C. Aizpurua, M.Calcagno, I. Moreno, M. Dominguez, A. Toraño.

"Real-time kinetic analysis of human complement killing of axenic culture-and sandfly-derived *Leishmania infantum* promastigotes" I. Moreno, A. Toraño, M. Dominguez, R. Molina, E. Laurin, A. Aransay.

Una tercera comunicación conjunta con el Servicio de Parasitología al Congreso Europeo de Leishmaniosis de Túnez: "Análisis of real-time lysis kinetics of Phlebotomus perniciosus-derived Leishmania infantum promastigotes in human complement". R. Molina, M. Domínguez, I. Moreno, A. Aransay, E. Laurin, A. Toraño.

Unidad de Inmunología Viral

Introducción

Componentes de la Unidad de Inmunología Viral:

Dra. Margarita Del Val, responsable de la Unidad.

Dra. Yolanda Samino, postdoctoral. Contrato Red RIS del FIS.

Dra. Francisco Medina, postdoctoral. Beca ISCIII. Hasta Febrero 04.

Dra. Marta Oteo, postdoctoral. Beca ISCIII. Hasta Febrero 04.

Dr. Francisco Aguilar, postdoctoral. Contrato Red RIS del FIS.

Dr. Manuel Ramos Álvarez-Buylla, postdoctoral.

Contrato Proyecto ISCIII. Desde Mayo 04.

Marta Rodríguez-Castro, predoctoral. Beca Proyecto EU. Hasta Febrero 04.

Guil, S. predoctoral. Beca ISCIII y Beca Fundación Barcelona SIDA 2002.

Carolina Johnstone, predoctoral. Beca FPI del MCyT. Fernando Vélez, auxiliar de laboratorio. Baja laboral por enfermedad Enero-Diciembre 04. Carmen Mir, auxiliar de laboratorio.

Línea de investigación: Procesamiento y Presentación de Antigenos Virales a Linfocitos T Citotoxicos

Un objetivo fundamental en el desarrollo racional de nuevas vacunas es obtener vacunas definidas, sencillas, que protejan con una sola inoculación frente a múltiples enfermedades. Las vacunas formadas por múltiples epítopos pequeños encadenados, procedentes de diferentes agentes infecciosos (y separados entre sí por secuencias óptimas de procesamiento proteolítico para el caso de vacunas CTL), podrían teóricamente satisfacer estos requerimientos. Nosotros exploramos este enfoque, centrándonos en la inducción de inmunidad celular, mediada por linfocitos T citolíticos $CD8^+$ (CTL), trabajando con varios sistemas virales: el citomegalovirus (CMV) murino, el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus respiratorio sincitial humano (RSV), y el virus de la gripe. Para todos los sistemas virales que se estudian no existen vacunas eficaces en la actualidad. En la mayoría de las infecciones virales, el reconocimiento de las células infectadas por CTL es importante para la curación de la infección. En casos relevantes como los virus de la familia de los herpes y el HIV, los CTL son particularmente críticos.

Este reconocimiento de células infectadas por los CTL requiere la presentación en superficie por las moléculas de MHC de clase I de péptidos derivados de proteínas virales o tumorales y que han sido transportados a la vía secretoria por los transportadores específicos TAP.

Los péptidos reconocidos por los CTL son mayoritariamente, aunque no exclusivamente, productos intermedios de la degradación general de proteínas virales por el sistema proteolítico citosólico de los proteasomas. Los proteasomas no han evolucionado sin embargo con este fin, pues están presentes ya desde los organismos más inferiores sin atisbos de sistema inmune. Las células disponen de otras múltiples proteasas distribuidas en distintos orgánulos subcelulares, las cuales llevan a cabo cada una su función específica en el metabolismo celular, en principio independiente de la presentación de antígenos. La hipótesis de trabajo es que algunas o muchas de estas proteasas en alguna de estas localizaciones subcelulares distintas del citosol, bien solas o en colaboración con el proteasoma, pueden estar proporcionando como productos laterales material peptídico que puede ser, análogamente, empleado para la presentación de antígeno por las moléculas MHC de clase I. Así, los CTL podrían ser activados por un repertorio mucho más amplio de péptidos virales que si se emplease solo el proteasoma.

Nuestro grupo ha descrito recientemente tres vías alternativas de procesamiento proteolítico de antígenos, que colaboran o que reemplazan a los proteasomas, o que prescinden de los TAP. Estas vías implican a la furina, a cisteínproteasas, y a metaloproteasas.

La furina es una proteasa activa en la red del trans-Golgi. Corta tras sitios polibásicos, y es esencial para procesos claves como la maduración viral, la capacidad metastatizante de tumores y la producción de factores solubles como citoquinas, factores de crecimiento, proteasas, etc. La furina realiza el procesamiento proteolítico de péptidos virales en la vía secretoria, independientemente de los proteasomas y de los transportadores TAP. Con la colaboración de otras proteasas de recorte, también de la vía secretoria, produce los péptidos antigénicos óptimos para el reconocimiento por CTL antivirales. Hasta el momento, se han obtenido resultados positivos con los tres péptidos virales ensayados en esta vía, derivados de CMV, HIV y virus de la gripe, lo que indica la universalidad de esta vía de presentación de antígenos a CTL.

Las cisteín proteasas están menos definidas. Son capaces, de nuevo, de producir péptidos antigénicos para CTL, y llevan a cabo esta labor también independientemente de los proteasomas sobre sustratos de corta longitud. Median la presentación de antígenos de CMV, los únicos ensayados por ahora.

Las metalopeptidasas actúan en colaboración con el proteasoma, en una vía secuencial que lleva a la producción eficaz de péptidos virales a partir de proteínas completas. Estas dos ultimas vías requieren de la acción de los transportadores TAP para dirigir los productos peptídicos al retículo endoplásmico, al igual que la vía clásica mediada por proteasomas. El procesamiento de la glicoproteína de la envuelta de HIV por la vía secuencial mediada por proteasomas y metaloproteasas genera un grupo sorprendentemente abundante y variado de péptidos con capacidad para unirse a distintos alotipos de MHC de clase I. El análisis molecular y proteómico de estos ligandos revela implicaciones para el diseño de vacunas inductoras de inmunidad celular.

Publicaciones

En los últimos 5 años:

— "Sequential cleavage by metallopeptidases and proteasomes is involved in processing HIV ENV epitope for endogenous MHC class I antigen presentation". D. López, B. C. Gil-Torregrosa, C. Bergmann, and M. Del Val. J. Immunol., *164*, 5070-5077 (2000). Clave: A. Índice de impacto: 7,3.

— "Generation of MHC class I peptide antigens by protein processing in the secretory route by furin" B. C. Gil-Torregrosa, A. R. Castaño, D. López, and M. Del Val. Traffic, 1, 641-651 (2000). Clave: A. Índice de impacto: 5,4.

— "HIV envelope protein inhibits MHC class I presentation of a cytomegalovirus protective epitope". D. López, Y. Samino, U. H. Koszinowski, and M. Del Val. (2001). J. Immunol., *167*, 4238-4244 (2001). Clave: A. Índice de impacto: 7,3.

— "Use of plum pox potyvirus as an expression vector in plants". M. R. Fernández, C. Lucini, J. J. López-Moya, H. Guo, J. Martínez-Torrecuadrada, J. I. Casal, M. Mouriño, J. Plana-Durán, J. Rivera, J. F. Rodríguez, M. Montoya, M. Del Val and J. A. García. En *Molecular Pharming,* pags 161-172. Editado por J. P. Toutant y E. Balázs. INRA Editions. Paris, 2001. Clave: CL.

— "Multiple proteases process viral antigens for presentation by MHC class I molecules to $CD8^+$ T lymphocytes". M. Del Val and D. López. Mol. Immunol., 39, 239-251 (2002). Clave: R. Índice de impacto: 2,2.

— "The latest killer AP". M. Del Val and J. W. Yewdell. Nature Immunol., 4, 1049-1050 (2003). Clave: R. Índice de impacto: 27,9.

— "The dendritic cell-specific chemokine DC-CK1 enhances protective cell-mediated immunity to murine malaria". O. Bruña-Romero, J. Schmieg, M. Buschle, M. Del Val and M. Tsuji. J. Immunol., *170*, 3195-3203 (2003). Clave: A. Índice de impacto: 7,3.

— "An endogenous HIV envelope-derived peptide without terminal NH_3^+-group anchor is physiologically presented by MHC class I molecules". Y. Samino, D. López, S. Guil, P. de León, and M. Del Val. *J. Biol. Chem.*, *279*, 1151-1160. (2004). Clave: A. Índice de impacto: 6,7.

— "Shifting immunodominance pattern of two cytotoxic T lymphocyte epitopes in the F glycoprotein of the Long strain of respiratory syncytial virus". C. Johnstone, P. de León, F. Medina, J. A. Melero, B. García-Barreno, and M. Del Val. *J. Gen. Virol.*, *85*, 3229-3238 (2004). Clave: A. Índice de impacto: **3,3**.

— "Immunodominance in T_{CD8+} Responses to Viruses: Cell Biology, Cellular Immunology, and Mathematical Models". J. W. Yewdell, and M. Del Val. *Immunity*, *121*, 149-153. (2004). Clave: R. Índice de impacto: 17,5.

Tesis doctorales

María Montoya González. Universidad Autónoma de Madrid. 1997.

Beatriz Gil-Torregrosa. Universidad Autónoma de Madrid. 1999.

Yolanda Samino García. Universidad Autónoma de Madrid. 2003.

Marta Rodríguez Castro. Universidad Autónoma de Madrid. 2004.

Proyectos

— "Diseño de vacunas basadas en la modulación del procesamiento de antígenos de HIV para su eficiente presentación a linfocitos T citolíticos $CD8^+$", financiado por la Comunidad de Madrid. Año: 2002-2004.

— "Plataforma de Genómica y Proteómica del virus de la inmunodeficiencia humana" e "Inmunopatogenia del virus de la inmunodeficiencia humana", de la Red Temática de Investigación Cooperativa "Red de investigación en SIDA (RIS)", financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo. Año: 2003-2005.

— "Estudio de la respuesta inmune frente al virus respiratorio sincitial: implicaciones para el diseño de una vacuna eficaz frente a este virus", financiado por el Instituto de Salud Carlos III. Año: 2004-2006.

— "Respuesta inmune antiviral de linfocitos T $CD8^+$: Contribución de las vías vesiculares de presentación antigénica independientes de TAP a la respuesta natural y a la vacunación", financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia. Año: 2004-2006.

— "Respuesta inmune antiviral de linfocitos T $CD8^+$: Contribución de las vías vesiculares de presentación antigénica independientes de TAP a la respuesta natural y a la vacunación", financiado por la Comunidad de Madrid. Año: 2005.

Unidad de Inmunología Celular

Introducción

La Unidad de Inmunología Celular realiza proyectos de investigación básica aplicados al estudio de la activación y diferenciación de los linfocitos T CD4+ en situaciones fisiológicas y en procesos inflamatorios.

La activación de los linfocitos T CD4+ está determinada por las señales procedentes del complejo del receptor específico de antígeno y por señales que proceden de otras moléculas de membrana, coestimuladoras y coreceptoras que se asocian al complejo. La integración de estas señales va a determinar las rutas que se ponen en marcha en el proceso de activación, la pauta de diferenciación a seguir por la célula (hacia fenotipo Th1, Th2 o regulador/supresor) y la entrada en anergia o en muerte celular programada (apoptosis) y por tanto modulan el resultado final de la respuesta inmune del organismo.

En los últimos años ha suscitado un gran interés una nueva subpoblación de células T CD4+: las células T reguladoras (Treg), debido a su gran potencial terapéutico en inmunopatologías, rechazo de transplantes, y en los mecanismos de inmunosupresión de distintos patógenos. Las Treg pueden ser definidas como linfocitos T con función inmunosupresora natural cuyo patrón de secreción de citoquinas es distinto del de los linfocitos Th1 y Th2. Se han descrito distintos subtipos de Treg de acuerdo con su fenotipo secretor de ILs, su mecanismo de acción inmunosupresora y el sistema de estudio.

Los proyectos que se realizan en esta Unidad están centrados especialmente en: i) la descripción y análisis de nuevas moléculas coestimuladoras, expresadas en la membrana de linfocitos T y el estudio de su capacidad para modular el funcionamiento y diferenciación de la célula T y ii) la generación y expansión "in vitro" de células Treg a partir de poblaciones ICOS+ naturales, para aplicar su capacidad reguladora a modelos animales de enfermedades autoinmunes.

Investigación

Resultados de Actividad

A. Participación de moléculas reguladoras de complemento (Crry/p65 y CD46) en la respuesta inmune:

Esta Unidad fue pionera en la descripción de la capacidad coestimuladora mediada por la molécula de membrana Crry/p65 expresada en linfocitos T. Anteriormente esta molécula solo era conocida como regulador de la activación del complemento en ratón. Algunos reguladores de complemento son receptores de patógenos y su alteración está relacionada con la aparición de patologías. Crry murino es análogo funcional de CD46 humano, que además de ser regulador de complemento es un receptor de varios patógenos, como algunas cepas de virus de sarampión, S. pyogenes y algunas Neisserias.

Nuestros resultados indican que tanto Crry como CD46 humano pueden influir en el desarrollo de la respuesta inmune, lo que sugiere nuevas formas de posible control de enfermedades.

En cuanto a Crry, hemos realizado un análisis de la relación estructura-función de esta molécula describiendo: la existencia de dos "módulos" de transducción de señal asociados a la molécula de Crry, la inclusión de Crry en "rafts" lipídicos en la membrana y la participación de estos en la señal coestimuladora.

Podemos concluir que Crry es una molécula bifuncional: regulador de complemento y coestimuladora, que potencia señales propias del receptor de antígeno (via de MAPK ERK) y otras rutas propias de moléculas coestimuladoras (JNK). Además, potencia intensamente rutas que conducen a la secreción de interleuquinas de tipo Th2, que a su vez determinan el crecimiento y diferenciación de otras poblaciones linfoides y mieloides, reflejando la importancia de Crry en el equilibrio y control de la respuesta inmune (Jiménez-Periañez y cols. 2005, Journal of Leukocyte Biology).

Además, nuestros resultados obtenidos "in vitro" indican que las señales emitidas a través de Crry conducen a un fuerte incremento de la secreción de IL-10 (anti-inflamatoria), por lo que estamos analizando su posible aplicación para la inducción de células T reguladoras/supresoras que puedan tener efecto anti-inflamatorio en modelos de enfermedad autoinmune.

B. Mecanismos de coestimulación mediados por ICOS ("Inducible Costimulator"): Esta molécula pertenece a la familia de CD28. Es de gran importancia por su participación en mecanismos de inflamación (Feito y cols. 2003. Eur. J. Immunol. 33: 204-214 y otras anteriores).

Las señales emitidas a través de ICOS conducen a un incremento en la secreción de IL4 y de IL10, siendo esta última interleuquina de gran importancia por su efecto antiinflamatorio. Dentro de esta línea de trabajo estamos caracterizando la participación de ICOS en la inducción de poblaciones T reguladoras/supresoras, productoras de IL-10, de gran importancia en el control de enfermedades infecciosas y autoinmunes (Rojo y cols. 2005, enviado a publicación).

C. Se ha finalizado el proyecto titulado "Mecanismos de variabilidad de las cadenas "invariantes" CD3_ del complejo TCR/CD3 de linfocitos T" financiado por la CICyT (Programa Nacional de Promoción General del Conocimiento BMC 2001-2177). En él hemos caracterizado por distintos métodos la variabilidad de las cadenas de CD3_ dentro del complejo TCR/CD3; se han determinado las secuencias precisas de las especies moleculares existentes, y estamos confirmando la hipótesis de que estas variaciones producen cambios importantes en la funcionalidad del complejo en cuanto a las señales intracelulares.

Proyectos

A. Continuar el análisis de la implicación de Crry y factores del complemento en la activación de células T y en la diferenciación de poblaciones T reguladoras. Este análisis se llevará a cabo inicialmente en sistemas "in vitro" y posteriormente se intentará su aplicación a un modelo animal de enfermedad humana inflamatoria como es la inducción de artritis "in vivo" en ratón. Para este último modelo hemos establecido colaboración con el laboratorio del Dr. Van Eden del Departamento de Inmunología, de la Faculty of Veterinary Medicine, Infectious Diseases and Immunology, University of Utrecht (Holanda).

B. Mecanismos de coestimulación mediados por ICOS ("Inducible Costimulator"): Hemos comenzado recientemente el proyecto titulado "Inducible Costimulator (ICOS): Integración de vias coestimuladoras en linfocitos T y señales específicas", financiado por la CICyT (Plan Nacional de SAlud, SAF2004-06852) que se realiza en colaboración con el laboratorio del Dr. J.M. Rojo, CIB-CSIC. En este proyecto analizaremos algunas vias de señalización e integración de señales de ICOS y el efecto de mutaciones sobre estas señales. Además, continuaremos el estudio de las poblaciones T ICOS+ naturales y su posible papel como reguladoras/supresoras en modelos animales de enfermedades autoinmunes: modelo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE).

Formación

Tesis Doctorales:

En 2004 ha sido defendida la siguiente Tesis Doctoral:

"Señalización coestimuladora mediada por el regulador de complemento Crry/p65 en linfocitos Th2" por D. Arturo Jiménez Periáñez, en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Madrid, obteniendo la calificación de sobresaliente "cum laude".

Continua la realización de la Tesis Doctoral titulada "Coestimulación de linfocitos T por ICOS: Inducción de poblaciones T reguladoras" por Dña. Eliana Pini.

Cursos

La Dra. Pilar Portolés participa como profesora en el Programa de Doctorado Interuniversitario de Inmunología.

Unidad de Respuesta Inmune

Introducción

La Unidad de Respuesta Inmune, solo puede desarrollar una labor investigadora en colaboración con otros centros.

Interacción entre genes y entorno: Para estudiar factores genéticos que afectan los niveles de anticuerpos, sus distribuciones isotípicas y el uso de repertorios, hemos modificado y adaptado un método de Alex Wilson en Johns Hopkins (Genometrics Section, Nacional Human Genome Research Institute, Nacional Instituttes of Health, 333 Cassell Drive, Baltimore) y la cardiologa Teri Manolio, (Division of Epidemiology and Clinical Applications, Nacional Heart Lung and Blood Institute, 6701 Rockledge Drive, MSC 7934, Bethesda MD 20892-7934). Esto está permitiendo trabajar con los datos de laboratorio acumulados desde hace más de 20 años para estudiar las respuestas a autoantigenos y epitopos infecciosos. Durante parte del año 2004, una estancia en el laboratorio de los Profesores Merrill Rowley e Ian Mackay del Grupo de Autoinmunidad en Monash University permitió continuar con unos trabajos previamente iniciados en relación con nuevos métodos cuantitativos para estudiar autoanticuerpos en diversas patologías desde la localización reciente de sus genes reguladores.

Investigación

Resultado de actividad

Un trabajo inicial enviado para su publicación: Heritability of levels of autoantibodies using the method of plotting regression of offspring on midparent (ROMP), Ingrid M Outschoorn 1,2, Noel R Rose 3, C Lynne Burek 3, Tim W Jones 4, Ian R Mackay 1 and Merrill J Rowley 1. 1=Department of Biochemistry and Molecular Biology, Monash University Clayton, 3800 Victoria, Australia. 2=Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiologia, Unidad de Respuesta Inmune, Majadahonda 28220, Madrid, Spain, 3=Departments of Pathology and of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD 21205, USA, 4=Telethon Institute for Child Health Research, Centre for Child Health Research, University of WA.

Proyectos

Las líneas de investigación en las cuales estoy intentando trabajar son:

— Epidemiología genética: Los efectos de marcadores genéticos sobre niveles de anticuerpos frente a autoantígenos y epitopos de agentes infecciosos.
— Creación de una base de datos que permitiría intercambiar información sobre distribuciones de inmunoglobulinas. Esto indicaría las lagunas existentes en el estudio de las respuestas a vacunas en distintos grupos étnicos, tanto en uso como experimentales, comparando niveles postvacunales con los alcanzados por otros procesos.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

En el otoño de 2001, con la concesión de una beca BAE, iniciamos una colaboración con con el Centre for Drug (and Vaccine) Delivery, University of London, dirigida por la Profesora Oya Alpar. Los proyectos de investigación que allí se desarrollaban permitieron trabajar en inmunidad mucosal y usar métodos de formulación definida para administrar antigenos por nuevas vías: p.ej. inhalables o transcutáneas, diseñados para optimizar respuestas en suero y secreciones. Se ha continuado colaborando con el Profesor Noel Rose, en el análisis de regulación isotípica de endocrinopatias autoinmunes e infecciones y con los Profesores Rowley y Mackay se ha aplicado a otros modelos. Se están elaborando nuevas Expresiones de Interés con vistas a participar en proyectos Internacionales en el tema de vacunas para poblaciones vulnerables en el mundo. Ya hay contactos con una veintena de organizaciones académicas y decena de empresas interesados en el proyecto. Los eventos recientes en Asia han demostrado aún mas claramente que existen muchos problemas con las vacunas idóneas para determinadas zonas geográficas y que los efectos de los marcadores genéticos pueden influir en su eficacia.

Formación

Desde la reunión conmemorativa de la Expedición Balmis en Cantabria, estamos organizando cursos de doctorado interuniversitarios sobre nuevas vacunas, (Coordinación entre tres regiones autonómicas y programas en Francia, Reino Unido y Suecia).

Diversos

— Seminario - Monash University: Heritability in Autoimmunity. Nov. 2004.

— Membership of Expert Evaluators Panel for NMP-TI-3-MAIN under Priority 3 - Nanotechnologies - Bruselas 2004.

Publicaciones

— Colino, J. Outschoorn, I. Preferential use of lambda light chains is associated with defective mouse antibody responses to the capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis group B. Immunobiology. 2004;209(3):265-76.

— Bramwell, VW. Somavarapu, S. Outschoorn, I. Alpar, HO. Adjuvant action of melittin following intranasal immunisation with tetanus and diphtheria toxoids. J Drug Target. 2003;11(8-10):525-30.

Congresos

141st British Pharmaceutical Conference: Alpar, H.O., Murdan, S., Outschoorn, I., Bramwell V. and Somavarapu, S. Chitosan-Quil-A enhances the immune response.

Joint Symposium of the Australian Rheumatology Association, Centre for Immunology and Cancer Research and Cooperative Research Centre for Inflammatory Disease, Cairns. New Insights into the treatment of Autoimmune Disease —From monogenic to multigenic models— some examples for discussion: Destructive effects of murine arthritogenic antibodies to type II collagen on cartilage explants *in vitro*, Crombie DE, Turer M, Biurrun B, McNaughton D, Van Damme M, Rowley MJ et al., Hepatobiliary and pancreatic liver histopathology: Fourier transform infrared microspectroscopic imaging for objective and quantifiable as-

sessment of liver biopsies, Crombie DE, Rowley MJ et al., Attempts to study subclass distributions of antibodies to collagen II by inhibition of collagen fibril formation *in vitro,* Gray RE, Seng N, Mackay IR, Rowley MJ, Outschoorn I et al., Differences in arthritogenic monoclonal antibodies in culture. Effects on primary chondrocyte culture monolayers undergoing changes in phenotype and gene expression.

Unidad de Expresión Viral

Introducción

El trabajo de nuestra Unidad está centrado en el estudio de los procesos de interacción entre el virus y la célula infectada. En concreto, investigamos a nivel molecular los mecanismos de interferencia del metabolismo celular durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Pretendemos aumentar el conocimiento de los procesos citopatogénicos que tienen lugar durante la infección viral, así como buscar nuevas estrategias para interferir con el virus. Además de desarrollar nuestra actividad investigadora, estamos implicados en tareas de formación.

Investigación

Las proteínas accesorias del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) son multifuncionales, es decir, desempeñan distintos papeles en las distintas etapas del ciclo de replicación viral. La función primordial de dichas proteínas es aumentar la infectividad del virus. Para ello, interaccionan con la célula hospedadora del virus, modificando la estructura y/o metabolismo de los compartimentos celulares. Esta serie de modificaciones en la célula infectada tiene efectos citotóxicos. El creciente conocimiento del mecanismo de acción de estas proteínas revela la conveniencia de su consideración como nuevas dianas antivirales. Vpu y Vpr son dos de las proteínas accesorias del VIH-1.

La proteína Vpu del VIH juega un papel muy importante en la patogenicidad del virus, modificando el transporte del receptor CD4 y facilitando la salida de viriones aumenta la infectividad del virus. Debido a su estructura y funcionalidad, Vpu posee las características propias de las viroporinas. Las proteínas incluidas en esta familia constituyen una nueva diana terapeútica, frente a la cual se están desarrollando nuevos inhibidores, que podrían ser utilizados en la terapia de enfermedades causadas por virus tales como el virus de la gripe, el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana.

La proteína Vpr se incorpora en la partícula viral; esto le permite producir la parada del ciclo de la célula infectada por el VIH; de esta forma, facilita el proceso de integración del DNA proviral en el genoma celular. Vpr también se encuentra en forma soluble en el suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes infectados con el virus. La proteína extracelular produce la muerte de neuronas del hipocampo y astrocitos. Además, Vpr produce alteraciones en la permeabilidad de la mitocondria. La interferencia con la actividad Vpr es por tanto una diana atractiva para la búsqueda de nuevas drogas antirretrovirales. Vpr ha sido expresada en levaduras de gemación, *Saccharomyces cerevisiae*. En estas levaduras, Vpr produce parada del ciclo celular en la fase G2.

De los trabajos llevados a cabo por esta Unidad se ha conseguido la puesta a punto de ensayos funcionales de la actividad de Vpu y Vpr en *Saccharomyces cerevisiae*. Estos ensayos evidencian el papel citopatogénico de ambas proteínas accesorias del VIH, a la vez que pueden ser utilizados para el cribado de inhibidores selectivos del Virus de la Inmunodeficiencia Humana que estén dirigidos contra estas dos dianas.

Colaboraciones

Mantenemos una colaboración con el Dr. Luis Carrasco del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", Universidad Autónoma de Madrid.

Formación

Resultados de actividad

— Participación en docencia: Curso de doctorado "Avances en Virología". Facultad de Biológicas. Universidad Autónoma de Madrid.

— Participación en Tribunales de Tesis Doctorales. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

— Obtención del Diploma de Estudios Avanzados con la calificación de Sobresaliente. Laura Herrero Romero. Junio 2004. Facultad de Biológicas. Universidad Complutense Madrid.

Proyectos en ejecución y de futuro

— Se está realizando la Tesis Doctoral de Laura Herrero Romero (Licenciada en Ciencias Biológicas) sobre la caracterización de la actividad de la proteína Vpu del VIH.

— Se está realizando la Tesis Doctoral Noemí Monroy Fernández (Licenciada en Farmacia) sobre la caracterización funcional de las proteínas Nef y Vpr del VIH.

Sección de Replicación Viral

Introducción

Esta sección esta dedicada a trabajar exclusivamente en investigación básica intentando entender, a nivel molecular, el funcionamiento de las proteínas del virus respiratorio sincitial humano (VRSH) que forman las ribonucleoproteínas (RNPs) virales. Las RNPs virales están constituidas por la nucleocápsida helicoidal, formada por el vRNA y la proteína N, a la que se unen las proteínas L, P y M2-1. Están implicadas en procesos distintivos del metabolismo viral tales como la transcripción y replicación, lo que hace que las proteínas que las constituyen sean dianas y portadoras idóneas de compuestos con actividad antiviral especifica para el VRSH y mutaciones atenuadoras, respectivamente. Por tanto nuestros estudios contribuyen al desarrollo de dos de los tres reactivos (anticuerpos monoclonales neutralizantes humanizados, vacunas vivas atenuadas y compuestos antivirales específicos) que después de numerosos estudios parecen idóneos para controlar las infecciones producidas por el virus.

Resultados de la Actividad

— Determinar regiones y residuos a través de los cuales se unen a RNA las proteínas virales N, M2-1 y M. Nuestra contribución mas relevante ha sido demostrar que además de la proteína N, M2-1 y M también se unen a RNA. Hemos delimitado regiones de unión a RNA en las proteínas N y M2-1 y los residuos a través de los cuales la proteína M se une al RNA.

— Determinar todos y cada uno de los residuos que se fosforilan en las proteínas M2-1 y P del VRSH. Hemos determinado que la proteína M2-1 se fosforila en la treonina (T) en po-

sición 56 y serina (S) en posición 58. De la proteína P se han determinado los residuos a los que se añaden grupos fosfato de vida media larga (S232), intermedia (S116, S117 y/o S119) y corta (S30, S39, S45 y S54).

— Determinar a las proteínas quinasas y fosfatasas implicadas en la modificación de ambas. En la fosforilación de la proteína P están implicadas las quinasas celulares CKII y GSK-3. La defosforilación corre a cargo de PP2A y PP1. En la fosforilación de M2-1 están implicadas CKI y CKII.

— Determinar la esencialidad de dichas interacciones y modificaciones en los procesos de transcripción, replicación viral y morfogénesis. La fosforilación de la proteína M2-1 en los residuos antes indicados no es esencial aunque aumenta su actividad como factor elongador y de antiterminación de la RNA polimerasa viral. La fosforilación de P de vida media larga e intermedia no es esencial para su actividad como cofactor esencial de la polimerasa viral pero la de vida media corta (S54) interfiere con una interacción no descrita que hemos detectado entre las proteínas M y P.

Publicaciones

— Rodriguez, L. Cuesta, I. Asenjo, A. and Villanueva, N. 2004. The human respiratory syncytial virus (HRSV) M protein is an RNA binding protein: binding properties location and determination of the RNA contact residues. J.Gen.Virol. 85, 709-719.

Proyectos

Proteínas N y M2-1

— Finalizar la determinación de todas las regiones a través de las cuales las proteínas N y M2-1 unen RNA.

— Definición de dominios de oligomerización y tipos de oligomeros que forman.

— Determinar qué region de unión a RNA muestra reconoce específicamente al cRNA leader.

— En el caso de la proteína M2-1 determinar si su unión a RNA a través de todas y cada una de las regiones es esencial para su actividad transcripcional.

— Determinar cuál de estas regiones reconoce específicamente al cRNA leader.

Proteína P

— Determinar todos los residuos de la proteína P que defosforila la proteína fosfatasa celular PP1.

— Determinar la importancia de su modificación para su funcionalidad en los procesos de transcripción, replicación viral y morfogénesis.

— Determinar el efecto de la no fosforilación o defosforilación de la proteína P en el ciclo de crecimiento del virus.

Proteína M

— Determinar la funcionalidad de su unión a RNA.

— Caracterización de su actividad de inclusión en vesículas membranosas.

— Caracterización de su interacción con la proteína P.

— Determinar interacciones de estas proteínas virales con otras proteínas celulares. Significado de la interacción durante el ciclo de crecimiento del virus.

Formación

Tesis doctoral

Localización de las Regiones de Interacción con RNA de las Proteinas del Virus Respiratorio SIncitial Humano (VRSH) N Y M2-1. I.Cuesta de la Plaza. 2004. Complutense de Madrid. Facultad de Biología. Calificacion: Sobresaliente cum laude.

Unidad de Biología Celular

Introducción

Durante el año 2004 la Unidad de Biología Celular (Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, ocupando una superficie de 38 m^2) ha tenido la siguiente composición:

— José M.ª Rojas Cabañeros. Jefe de Sección de Biología Molecular y Biotecnología. Responsable científico de la Unidad de Biología Celular.
— Natalia Martínez Romero. Investigadora contratada.
— Natasha Zarich Dimitrievich. Becaria posdoctoral (ISCIII).
— Carlota Almudena García Domínguez. Becaria BEFI (predoctoral).
— Gonzalo León Espinosa. Becario FPI del Plan Nacional de I + D (predoctoral).
— Susana García Vargas. Auxiliar de Investigación (Funcionario Grupo D).
— Silvia Gutiérrez Eisman. Auxiliar de Investigación contratada por el Plan Nacional de I + D.

Actividad

La Unidad de Biología Celular tiene como principal actividad la investigación básica y traslacional (en aplicación farmacológica) sobre los procesos de señalización intracelular, que pueden dar lugar a situaciones de proliferación, diferenciación o muerte celular programada (apoptosis), según el contexto en que se produzcan. En especial se estudian aquellas rutas de señalización cuya alteración molecular pueda dar lugar a procesos patológicos somáticos (como cáncer, alteraciones cardiovasculares, diabetes etc) o de incidencia en la vías de infección de algún patógeno (cómo HSV, VIH, malaria etc.).

Así últimamente nuestra investigación básica se ha orientado al estudio de:

— Los mecanismos que regulan la angiogénesis.
— La actuación mitogénica de las ciclopentenonas-prostaglandinas.
— La señalización diferencial de las proteínas Ras.
— La regulación funcional de las proteínas Ras en la transición del ciclo celular G_0-G_1 y G_1-S, respectivamente.
— La actuación de las histonas acetiltransferasas en procesos de proliferación celular.
— Los mecanismos de control del correcto plegamiento proteico mediante el complejo Signalosoma y la enzima PKD.

Por otro lado, últimamente nuestra investigación aplicada ha sido sobre:

— Estudio del mecanismo de acción del fármaco anticancerígeno Aplidin™ de PharmaMar S.A.
— Participación en la plataforma de "screening" de nuevos anti-VIH.
— Estudio sobre le valor pronóstico de las mutaciones de p53 en carcinoma de pulmón no microcítico.
— Análisis de polimorfismos del gen *ret* y su posible aplicación genético-epidemiológica como "loci" modificadores en las neoplasias múltiples endocrinas de tipo 2 (MEN2).
— Estudio sobre el papel de las ciclopentenonas-prostaglandinas en las etapas iniciales del proceso tumoral.
— Investigación sobre el papel de la proteína hSprouty2 en el desarrollo tumoral (especialmente en las etapas de metástasis) y en patologías cardiovasculares.

Publicaciones

Durante el año 2004 la Unidad de Biología Celular ha publicado los siguientes trabajos científicos:

— Oliva, JL. Zarich, N. Jorge, R. Martínez, N. Castrillo, A. Azañedo, M. García-Vargas, S. Gutiérrez, S. Juarranz, A. Boscá, L. Gutkind, JS. & Rojas, JM. (2004). The P34G mutation reduces the transforming activity of K-Ras and N-Ras in NIH3T3 cells but not of H-Ras. *Journal of Biological Chemistry* **279**: 33480-33491.
— Rojas JM, & Santos E (2004). Ras-GEFs & Ras-GAPs. In *Ras proteins*. Edit: Channing-Der.

Proyectos

Durante el año 2004 la Unidad de Biología Celular ha estado desarrollando los siguientes proyectos de investigación:

— Título del Proyecto: Regulación de las vías de señalización de las proteínas Ras: mecanismos, efectos diferenciales y nuevos estímulos.
Entidad financiadora: MCYT (Proyecto: SAF2003-02604).
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.

— Título del Proyecto: Desarrollo de una plataforma tecnológica para el cribado y caracterización de compuestos con actividad antiviral.
Entidad financiadora: ISCIII-Intramural (03/ESP27).
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.

— Título del Proyecto: Caracterización de nuevas modificaciones lipídicas implicadas en la activación de las proteínas Ras. Evaluación como potenciales dianas farmacológicas.
Entidad financiadora: Fundación "la Caixa" (Proyecto 04/179-02).
Duración desde: 2004 Hasta: 2006.

Comunicaciones científicas

Durante el año 2004 la Unidad de Biología Celular ha participado en las siguientes comunicaciones científicas internacionales:

— Autores: Rojas J.M.
Título: Sprouty2: Un regulador negativo de la señalización por FGF.
TIpo de participación: Conferencia Invitada.
Foro: Fundación Instituto Leloir (ex Fundación Campomar).
Publicación: Anales de la Fundación.
Lugar de celebración: Buenos Aires, Argentina.
Año: 2004.

— Autores: Rojas J.M.
Título: Nuevos aspectos en la señalización diferencial de las proteínas Ras.
Tipo de participación: Conferencia Invitada.
Foro: Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Publicación: Anales de la Facultad.
Lugar de celebración: Buenos Aires, Argentina.
Año: 2004.

— Autores: Rojas J.M.
Título: Regulación funcional de las proteínas hSos1.
Tipo de participación: Conferencia Invitada.
Foro: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.
Publicación: Anales de la Facultad.
Lugar de celebración: Buenos Aires, Argentina.
Año: 2004.

Sección de Genética Bacteriana

Introducción

En nuestra unidad se realizan estudios sobre la biología molecular de *Streptococcus pneumoniae* (neumococo). Se estudian las bases moleculares de su susceptibilidad a diferentes antimicrobianos. Entre ellos, las fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina), nuevos agentes terapéuticos que están actualmente indicados para el tratamiento de enfermedades respiratorias en adultos. Las dianas de las fluoroquinolonas son las DNA topoisomerasas de tipo II: la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV. La resistencia a fluoroquinolonas ocurre fundamentalmente por mutaciones puntuales en regiones discretas (denominadas QRDRs, regiones determinantes de resistencia a quinolonas) de los genes que codifican las DNA topoisomerasas (*parC*, *parE*, *gyrA*, *gyrB*). También se desarrollan estudios sobre la ATPasa de membrana F_0F_1, que es el blanco de los compuestos antimaláricos de tipo amino alcohol, entre los que se encuentran la optoquina, la quinina y la mefloquina. La optoquina tiene importancia diagnóstica puesto que la prueba de sensibilidad a la optoquina se utiliza rutinariamente en los laboratorios clónicos para la identificación de neumococo.

Investigación

Resultados de actividad

Publicaciones

— De la Campa, AG. Balsalobre, L. Ardanuy, C. Fenoll, A. Pérez-Trallero, E. Liñares, J. and The Spanish Pneumococcal Infection Study Network G03/103. Emergence of fluoroquinolone resistance among penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones in Spain. Emerg. Infect. Dis. 10: 1751-1759 (2004).

— Martín-Galiano, J. Wells, JM. and De la Campa, AG. Relationship between codon biased genes, microarray expression values and physiological characteristics of *Streptococcus pneumoniae*. Microbiology 150: 2313-2325 (2004).

— Conangla, G. Rodríguez, L. Alonso-Tarrés, C. Avila, A. De la Campa, GA. *Streptococcus salivarius* meningitis after spinal anesthesia. Neurología 19: 331-333 (2004).

Congresos

— De la Campa, GA.. "Horizontal transmission of fluoroquinolone resistance genes from viridans streptococci to the pneumococcus". Ponencia invitada. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and* Chemotherapy. Washington DC (Estados Unidos) 2004, Noviembre.

— Ferrandiz, MJ. Ardanuy, C. Liñares, J. Pérez-Trallero, E. Cercenado, E. Fleites, A. De la Campa, GA. Red Española de Estudios de la Infección Neumocócica. Caracterización genética de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a rifampicina *V Reunión del Grupo de Microbiología Molecular de la SEM*. Jaca, Huesca, 2004.

— De la Campa, GA. Balsalobre, L. Ardanuy, C. Fenoll, Pérez-Trallero, E. Liñares, J. Red Española de Estudios de la Infección Neumocócica. Emergencia de resistencia a fluoroquinolonas entre los clones de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina en España *V Reunión del Grupo de Microbiología Molecular de la SEM*. Jaca, Huesca, 2004.

— Martín-Galiano, JA. Wells, JW. y De la Campa, AG**.** Relación entre uso de codones, expresión génica en microarrays y características fisiológicas de *Streptococcus pneumoniae*. *I Reunión Científica de la Red Nacional de Genómica Bacteriana*. Granada, 2004.

Proyectos

— "Antiguas y nuevas dianas de antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae*".
BIO 2002-01398 2002-2004.
Investigador Principal: Adela González de la Campa.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

El grupo forma parte de la red de grupos G03/103: "Estudio de la infección y colonización por *Streptococcus pneumoniae*. Aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos, moleculares e inmunológicos". Coordinador: R. Pallarés.

Formación

Está en curso la realización de dos tesis doctorales:

Luz Balsalobre Arenas. Licenciada en Ciencias Biológicas.

Antonia Sánchez Madrid. Licenciada en Veterinaria.

Unidad de Encefalopatías Espongiformes

Introducción

La Unidad de Encefalopatías Espongiformes (EE) del CNM es una unidad de reciente creación que, desde enero de 2001, se ha consolidado como Centro de Referencia al nivel nacional para el diagnóstico molecular de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. La experiencia del grupo abarca desde técnicas de estudio del transporte a través de la barrera hematoencefálica a métodos de caracterización estructural de proteínas, habiendo estado directamente implicados en el diagnóstico y vigilancia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, así como en proyectos de investigación sobre diversas amiloidosis cerebrales. Actualmente, esta unidad recibe un importante número de muestras biológicas y contribuye al diagnóstico de enfermedades por priones humanos mediante la detección de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo y la secuenciación del gen *PRNP*. Adicionalmente, se han iniciado varias líneas de investigación básica y aplicada y colaboraciones al nivel nacional e internacional en encefalopatías espongiformes transmisibles humanas, con intereses concretos en el desarrollo de nuevos marcadores diagnósticos y el estudio de los aspectos genéticos y moleculares asociados a las patologías causadas por priones.

Investigación

Resultados de la actividad

Uno de los objetivos de la Unidad está centrado en análisis de las bases genéticas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en España. Los resultados principales obtenidos en este estudio son los siguientes:

i) La homocigosis en el codón 129 del gen PRNP es el mayor factor de susceptibilidad para padecer ECJ esporádica en la población española.

ii) Los haplotipos B y L son dos factores de susceptibilidad genética para portadores de alelos M129 y V129, respectivamente.

iii) El estado de metilación del codón 117 en el haplotipo L es compatible con una mayor tendencia a que se produzcan mutaciones patogénicas.

iv) La presencia de la deleción en la secuencia de la proteína PrP de un octapéptido repetido parece conferir protección frente a las prionopatías.

Por otro lado, el seguimiento de los casos y el análisis de los resultados de la determinación de la proteína 14-3-3 en función de los datos clínicos y paraclínicos nos ha permitido valorar adecuadamente la validez de esta prueba en función del contexto clínico de cada paciente, mediante la estimación de los valores predictivos en distintas poblaciones según su clasificación de acuerdo a criterios epidemiológicos.

Proyectos en ejecución

En relación con el análisis de las bases genéticas de Creutzfeldt-Jakob en España pretendemos extender los resultados obtenidos a un número mayor de muestras para aumentar la potencia estadística**.** Asimismo, se estudiará la posible asociación de este grupo de enfermedades con otros genes implicados en neurodegeneración como *PNRD* (doppel) o *APOE* (Apolipoproteína E).

En un contexto colaborativo a nivel europeo (Acción Concertada y proyecto STREP) se está trabajando en el desarrollo y aplicación de nuevos métodos de diagnóstico. Entre ellos destacan: i) el desarrollo de un ELISA en sándwich usando un único anticuerpo, de forma que sólo aquellas moléculas con epítopos repetidos (oligómeros) puedan ser detectadas, como alternativa a anticuerpos capaces de distinguir específicamente PrP^{Sc} de PrP^{C}, aún no disponibles comercialmente; y ii) el estudio de la glicosilación diferencial de distintas proteínas, incluyendo PrP, como marcadores biológicos de la enfermedad.

Finalmente, la unidad está implicada en la caracterización del procesamiento de la proteína PrP. Los objetivos concretos de esta propuesta financiada por el Ministerio de Ciencia y Tecnología son: a) determinar las enzimas responsables del procesamiento proteolítico endógeno de las proteínas PrP^{C} y PrP^{Sc}, b) estudiar los factores que modulan la actividad de la enzima y la susceptibilidad de la proteína PrP a la degradación, y c) caracterizar las especies derivadas a partir de la degradación de PrP en diferentes células y regiones del SNC.

Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

La Unidad de Encefalopatías Espongiformes, junto con la Unidad de Regulación Génica forma parte del nodo del ISCIII de la Red Temática de Investigación Cooperativa, Red CIEN C03/06, cuyo coordinador es el Dr. Jesús de Pedro del CNE.

Prestación de servicios

Resultados de la actividad

Los objetivos de la Unidad de Encefalopatías Espongiformes en relación con su actividad de diagnóstico de las prionopatías humanas se centran en el análisis molecular de posibles casos de ECJ mediante la detección de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (excelente marcador de casos esporádicos de la enfermedad), y la secuenciación del gen *PRNP* para estudiar el polimorfismo del codón 129 y descartar o confirmar casos de origen genético de la ECJ.

Desde enero de 2001, la Unidad de Encefalopatías Espongiformes ha analizado aproximadamente 1100 casos de posible ECJ mediante la secuenciación del gen *PRNP* y la detección de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (ver figura 1 y 2). Esta actividad ha permitido diagnosticar con grado de certeza definitivo varios casos de encefalopatías espongiformes transmisibles hereditarias (ver tabla I) y aumentar el grado de certeza de posible a probable en 160 casos de sospecha de ECJ durante este período (figura 1). Asimismo, la secuenciación completa de la región codificante del gen *PRNP* ha permitido analizar la distribución del polimorfismo en el codón 129 (factor importante de susceptibilidad genética para el desarrollo de la ECJ) en la población estudiada, con un resultado de un 69,5% de homocigotos para metionina (Met/Met), 16,1% heterocigotos (Met/Val) y un 14,4% de homocigotos para valina (Val/Val), que contrasta claramente con la distribución de este polimorfismo entre la población normal caucásica (39% M/M, 50% M/V y 11% V/V), o en controles (no casos) recibidos en la Unidad (44% M/M, 44% M/V y 12% V/V) (ver figura 3).

TABLA I. MUTACIONES PATOGÉNICAS DETECTADAS EN LA REGIÓN CODIFICANTE DEL GEN PRNP QUE DAN ORIGEN A PRIONOPATÍAS DE ORIGEN HEREDOFAMILIAR EN HUMANOS

Año/Mutación	D178N	E200K
2001	2	0
2002	1	1
2003	3	3
2004	1	5

FIGURA 1. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO DEL GEN PRNP EN SOSPECHAS DE PRIONOPATÍAS HUMANAS REMITIDAS A LA UNIDAD DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES

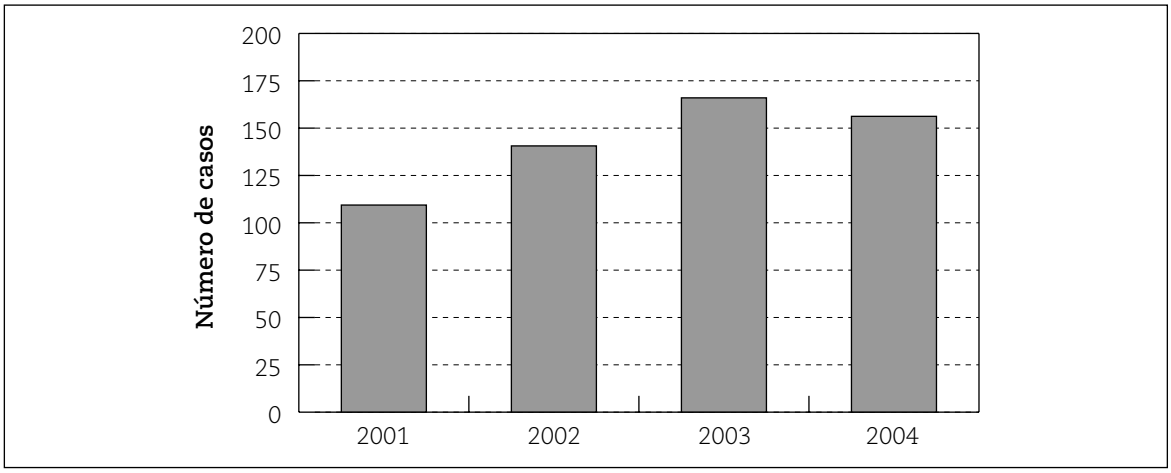
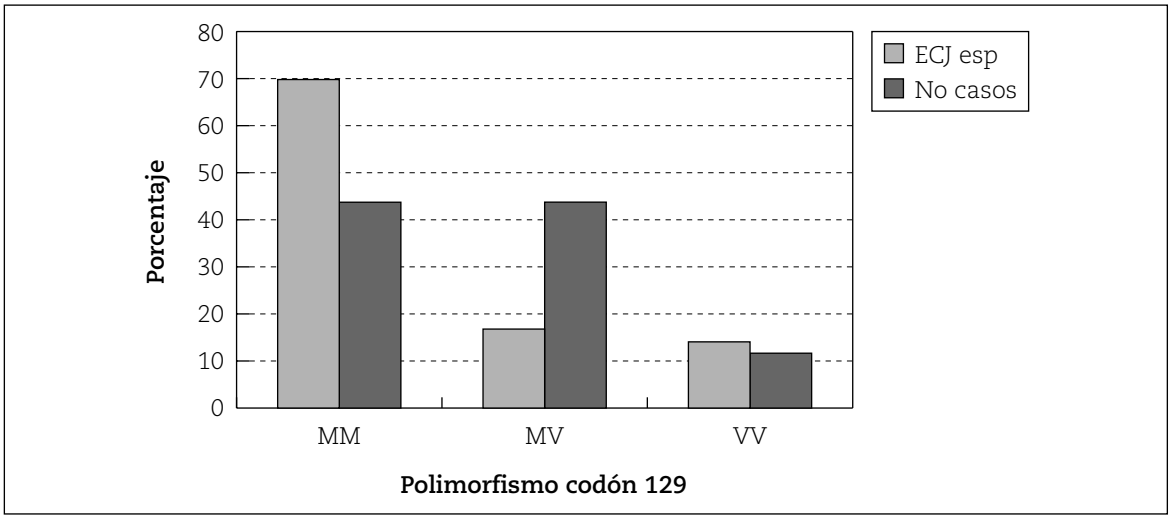


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DIFERENCIAL DEL POLIMORFISMO M129V EN CASOS DE ECJ ESPORÁDICOS ANALIZADOS POR LA UNIDAD DE ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES Y CONTROLES



Durante el año 2004, se ha realizado la determinación de la proteína 14-3-3 en 293 casos de sospecha, resultando este análisis positivo en 31 de ellos (figura 1). El análisis genético fue realizado en 158 casos, encontrándose 1 caso con una mutación asociada a Insomnio Familiar Fatal (D178N) y 5 casos con la mutación E200K asociada a ECJ familiar (ver tabla I). Adicionalmente, se ha detectado 1 caso con una mutación H96Y y otro con una mutación I215V. Estas mutaciones no habías sido descritas hasta ahora, y su asociación con la enfermedad es incierta. Estos datos han sido comunicados a los correspondientes médicos especialistas, responsables de cada paciente, así como al servicio de vigilancia epidemiológica de la ECJ del Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.

Proyectos

Se considera de especial interés la aplicación de técnicas de determinación de cepas o glicoformas que serán implementadas en los laboratorios de seguridad biológica de nivel de contención 3 del CNM y que permitirán la discriminar posibles casos de la variante de la ECJ, una enfermedad de gran repercusión social y médica teniendo en cuenta la posible transmisión horizontal de la enfermedad (bancos de sangre, operaciones neuroquirúrgicas, etc.).

Asimismo, se está protocolizando el análisis del gen PRNP de forma retrospectiva a partir de tejido fijado, de forma que casos con antecedentes familiares inciertos puedan ser estudiados para confirmar o descartar el origen genético de la enfermedad.

Formación

Resultados de la actividad

Durante el año 2004, el personal de la Unidad de Encefalopatías Espongiforme ha participado en diversos cursos de formación impartidos por la Escuela Nacional de Sanidad, entre los que destacan el de Marcadores Microbiológicos, Seguridad Biológica en los Laboratorios de Microbiología, y *Methodological Bases for construction of Clinical Trial in Alzheimer, Lewy Body and Vascular Dementia. Shared Aspects and Differential Diagnosis*.

Asimismo, se ha participado en otras aulas formativas, principalmente en temas relacionados con los aspectos diagnósticos y moleculares de la prionopatías humanas.

Proyectos en ejecución

Durante el año 2005 el personal de la Unidad participará en aquellos cursos de la ENS que le sean requeridos, tales como: Marcadores Microbiológicos y Seguridad Biológica en los Laboratorios de Microbiología.

Diversos

Publicaciones: 6.

— Gonzalez-Iglesias R, Elvira G, Rodriguez-Navarro JA, Velez M, Calero M, Pajares MA, Gasset M. “Cu2+ binding triggers alphaBoPrP assembly into insoluble laminar polymers”. FEBS Lett. 556, 161-6 (2004). ISSN: 0014-5793.

— Monika Pawlik, Magdalena Sastre, Miguel Calero, Paul M. Mathews, Stephen D. Schmidt, Ralph A. Nixon, and Efrat Levy. “Overexpression of human cystatin C in transgenic mice

does not affect the levels of endogenous brain amyloid β". J. Mol. Neurosc. 22, 13-8 (2004). ISSN: 0895-8696.

— Jorge Ghiso, Marcos Shayo, Miguel Calero, Yasushi Tomidokoro, Samuel Gandy, Agueda Rostagno, and Blas Frangione. "Systemic Catabolism of Alzheimer's Aβ40 and Aβ42". J. Biol. Chem. 279, 45897-908 (2004). ISSN: 0021-9258.

— Magdalena Sastre, Miguel Calero, Monika Pawlik, Paul M. Mathews, Asok Kumar, Vlatko Danilov, Stephen D. Schmidt, Ralph A. Nixon, Blas Frangione and Efrat Levy "Binding of cystatin C to amyloid b protein of Alzheimer's disease inhibits amyloid fibril formation". Neurobiol Aging 25, 1033-43 (2004). ISSN: 0197-4580.

— Begoña Ruiz-Argüello, Diana Martín, Steve A. Wharton, Leslie J. Calder, Steve R. Martín, Olga Cano, Miguel Calero, Blanca García-Barreno, John J. Skehel and José A. Melero. "Proteolytic cleavage of a soluble form of human respiratory syncytial virus fusion protein leads to exposure of the fusion peptide without changing the protein thermostability: Implications for the membrane fusion mechanism". J. Gen. Virol. 85, 3677-87 (2004). ISSN: 0022-1317.

— Rabano A, de Pedro-Cuesta J, Molbak KR, Siden A, Calero M, Laursen H. "Tissue classification for the epidemiological assessment of surgical transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. A proposal on hypothetical risk levels". BMC Public Health 5, 9 (2005). ISSN 1471-2458.

Capítulos de libros: 3.

— Calero, M. and Ghiso, J. "Radiolabeling amyloid peptides". In *Amyloid Proteins: Methods and* Protocols (Methods in Molecular Biology series, vol 299). Humana Press, Totowa, NJ 07512, USA. Pg 325-48 (2004). ISBN: 1-59259-874-9.

— Calero, M. and Gasset, M. "FTIR and CD Spectroscopies for Amyloid Studies". In *Amyloid Proteins:* Methods *and Protocols* (Methods in Molecular Biology series, vol 299). Humana Press, Totowa, NJ 07512, USA. Pg 129-52 (2004). ISBN: 1-59259-874-9. Book chapter.

— Calero, M. Rostagno, A. Frangione, B. Ghiso, J.. "Clusterin and Alzheimer's disease" in *Alzheimer's Disease: Cellular and* Molecular Aspects of Amyloid (Subcellular Biochemistry, Vol. 38). Edited by J. Robin Harris and Falk Fahrenholz. Plenum Publishers. Pg 273-98 (2005). ISBN: 0-387-23225-7 Book chapter. Calero M, Rostagno A, Frangione B, Ghiso J. Related Articles, Links.

Comunicaciones a Congresos: 11.

— Saez-Valero, J. Silveyra, MX. Cuadrado-Corrales, N. Marcos, A. Barquero, MS. Calero, M.. "Decreased Level and Altered Glycosylation of Acetylcholinesterase in Creutzfeld-Jakob Lumbar Cerebrospinal Fluid". The 9th International Conference on Alzheimer's Diseases and related disorders. Philadelphia, Pennsylvania, USA. July 17-22, 2004.

— Miravalle, L. Ghetti, B. Calero, M. A. Rentz, C. Richardson, RM. Takao, M. Vidal, R.. "Cotton wool plaques associated with a novel mutation in the Presenilin 1 gene (V261I): Immunohistological, genetic and biochemical studies". The 9th International Conference on Alzheimer's Diseases and related disorders. Philadelphia, Pennsylvania, USA. July 17-22, 2004.

— Pawlik, M. Sastre, M. Calero, M. Mathews, PM. Kumar, A. Schmidt, SD. Nixon, RA. Efrat Levy. "Binding of Cystatin C to Amyloid beta Inhibits Amyloid Fibril Formation". The 9th International Conference on Alzheimer's Diseases and related disorders. Philadelphia, Pennsylvania, USA. July 17-22, 2004.

— Albo, L. Cerrato, R. Hortigüela, L Vega, M. Elvira, N. Cuadrado Corrales y Calero, M.. "Caracterización de haplotipos en pacientes de EETs españoles". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.

— Jiménez Huete, N. Cuadrado Corrales, C. Albo, R. Hortigüela, L. Cerrato, L. Vega, A. Rábano, J. de Pedro, Calero, M.. "Influencia del contexto clínico sobre la validez de la determi-

nación de la proteína 14-3-3 para el diagnóstico de ECJ". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.N.

— Cuadrado Corrales, C. Albo, A. Jiménez Huete, R. Hortigüela, L. Cerrato, L. Vega, A. Rábano, J. de Pedro, Calero, M.. "Relevancia del estudio genético de la región codificante del gen PRNP en el diagnóstico de la ECJ". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.

— Rábano, A. Guerrero, C. Calero, M. "El Hipocampo como modelo para el estudio de la diversidad fenotipica regional en las enfermedades humanas por priones". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.6.

— Santos, H. Muñoz-Blanco, JL. Martín-Barriga, ML. Higueras, Y. Martín-Miguel, C. Calero, M. Cuadrado, N. Rábano, A. Morales, MJ. "Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar asociada a mutación E200K, 129Met/Met" LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.7.

— Calero, M. Cuadrado Corrales, N. y Jiménez-Huete, A. "Diez años de vigilancia epidemiológica de las EETHs en España: de 1993 a 2002: El diagnóstico de las EETHs en España II Proteína 14-3-3 y Genética". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.

— Martínez-Martín, P. Calero, M. "Diez años de vigilancia epidemiológica de las EETHs en España: de 1993 a 2002: Tratamiento de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.

— Cuadrado, N. Nos, C. Antigüedad, A. Zarranz, J.J. "Diez años de vigilancia epidemiológica de las EETHs en España: de 1993 a 2002: EETH genéticas (en general y en España)". LVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 24-28 de Noviembre, 2004.

Proyectos

— Título del proyecto: Bases genéticas de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en España: Análisis de variaciones polimórficas y haplotipos en la expresión de la proteína PrP.
Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III.
Entidades participantes: Centro Nacional de Microbiología.
Duración, desde: 2002 hasta: 2005.
Investigador responsable: Miguel Calero.

— Título del proyecto: Early clinical diagnosis of human spongiform encephalopathies by análisis of biological fluid (CJD Markers).
Entidad financiadora: Unión Europea. V programa Marco.
Entidades participantes: Laboratorios de investigación de: Alemania, Reino Unido, Australia, Italia, Holanda, España (2), Polonia, Suiza, Grecia y República Eslovaca.
Duración, desde: 2002 hasta: 2005.
Investigador responsable: Dr. Inga Zerr (Alemania, Proyecto Coordinado).

— Título del proyecto: Procesamiento de la proteína PrP celular y patológica.
Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia y Tecnología.
Entidades participantes: Instituto de Salud Carlos III.
Duración, desde: 2003 hasta: 2005.
Investigador responsable: M. Calero.

— Título del proyecto: Estudio de los factores de riesgo asociados a las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles humanas.
Entidad financiadora: Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo.
Entidades participantes: ISC III.
Duración: anual desde 2002 (renovable).
Investigador responsable: Dr. Jesús de Pedro / Dr. M. Calero.

— Título del proyecto: "Red de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Red CIEN, Línea de Investigación sobre Encefalopatías Espongiformes". C03/06.
Entidad financiadora: Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo.
Duración: anual (renovable).
Investigador Principal: Dr. M. Calero. Coordinador del Nodo ISCIII: Dr. Jesús de Pedro (2003-2006).

— Título del proyecto: "Red de excelencia europea (European Network of Excellence)".
Entidad financiadora: Sexto programa Marco de la Comisión Europea.
Investigador Principal: Dr. M. Calero. Coordinador del nodo: Dr. Isidro Ferrer. Coordinador de la Red:, Jean-Philippe DESLIS (Francia).

— Título del proyecto: "Biological markers in CJD". (Solicitado).
Entidad financiadora: VI programa marco UE. STREP project.
Investigador Principal: Dr. Inga Zerr (Alemania): Coordinador. (Solicitado).

Docencia: cursos y seminarios

— "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas Exposición, Transporte y Acumulación en el SNC". XXX Congreso Nacional de Inmunología Santander. (mayo 2004).

— "Enfermedades por priones: Marcadores diagnósticos". Centro Nacional de Microbiología, Escuela Nacional de Sanidad, ISCIII, Madrid. (junio, 2004).

— "Molecular pathology and potential biological markers". en *Methodological Bases for construction of Clinical Trial in Alzheimer, Lewy Body and Vascular Dementia. Shared Aspects and Differential Diagnosis*. ENS. (Septiembre 2004).

— "Importance of case selection on Predictive Values of 14-3-3 test" clase práctica en *Methodological Bases for construction of Clinical Trial in Alzheimer, Lewy Body and Vascular Dementia. Shared Aspects and Differential Diagnosis*. ENS. (Septiembre 2004).

— "Atypical cases of CJD in Spain". EUROCJD meeting. Madrid (Octubre 2004).

— "Priones: Aspectos de Seguridad Biológica". Centro Nacional de Microbiología, Escuela Nacional de Sanidad, ISCIII, Madrid. (octubre, 2004).

— "Relevancia del estudio genético en pacientes de EETH". Reunión Interterritorial del grupo de Vigilancia de las EETH. Ministerio de Sanidad y Consumo. (diciembre 2004).

Participación en comités y representaciones internacionales

— Grupo de Trabajo en Biotecnología de la Agencia Española del Medicamento (AgeMed), Madrid. (Enero 2001- actualidad).

— Grupo de Trabajo en Biotecnología de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicinal Evaluation Agency -EMEA-), Londres, Reino Unido. (Marzo 2001- actualidad).

— Comité de Seguridad Biológica del Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid. (Mayo 2001-actualidad).

— Consejo Interterritorial sobre la Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. (Septiembre 2001-actualidad).

— Grupo de Trabajo sobre el Diagnóstico y Vigilancia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. (Febrero 2002-actualidad).

— Consejo Asesor de la Fundación Reina Sofía en el proyecto Alzheimer, Casa Real, Madrid.(Enero-junio 2003).

Unidad de Proteómica

Introducción

La Unidad de Proteómica constituye un servicio central del Centro Nacional de Microbiología. La finalidad de esta Unidad es el desarrollo, puesta a punto y realización de técnicas avanzadas dentro del área de la Proteómica.

Actividad y funcionamiento

La actividad de la Unidad la Unidad de Proteómica presenta una cuádruple variante: servicio central, investigación básica, investigación aplicada y docencia.

Servicio central

Actualmente la principal finalidad de la Unidad de Proteómica es el desarrollo, puesta a punto y realización de técnicas avanzadas dentro del área de la Proteómica. Estas se pueden clasificar en los siguientes apartados:

Síntesis y purificación de péptidos

Análisis de proteomas celulares mediante electroforesis bidimensional.

Digestión de proteínas con tripsina.

Determinación de secuencias peptídicas mediante Espectrometría de Masas.

Todas estas técnicas se realizan a petición de los distintos Servicios y Unidades del CNM, habiendose realizado los análisis reflejado en la tabla I.

TABLA I

Tipo de Análisis	Número
Síntesis de Péptidos	107
Electroforesis Bidimensional	30
Digestión de proteínas con tripsina	100
Espectrometría de Masas	250

Dentro del resumen presentado en la mencionada tabla merecen destacar las siguientes colaboraciones actualmente en curso con diferentes Unidades del CNM:

Proyecto	Colaboración con Unidad
Identificación de proteínas reguladoras de S. Pneumoniae	Genética Bacteriana
Procesamiento de la proteína _-Amieliode	Encefalopatías Espongiformes
Análisis del proteóma de células infectadas por HIV	Virología Molecular
Identificación de epítopos T de la gp160 de HIV	Inmunología Viral
Estudio del proteoma celular bajo la influencia de la proteína Tat de HIV	Inmunopatología
Análisis del proteoma de Leishmania	Parasitología

Investigación

La Proteómica es un área relativamente joven dentro del conocimiento científico y las técnicas generadas y aplicadas en dicho campo se encuentran en fase de desarrollo.

Una de las técnicas actualmente más prometedoras es la cromatografía bidimensional acoplada a la espectrometría de masas. Esta técnica consiste en la separación de proteomas complejos mediante sucesivas cromatografías: intercambio iónico, fase reversa, etc y su acoplamiento a espectrómetros de masas de forma automatizada. Esta tecnología puede permitir la secuenciación de varios miles de péptidos por ensayo que conllevaría la identificación de cientos-miles de proteínas. Este sistema podrá sustituir en un futuro no muy lejano a la electroforesis bidimensional como método rutinario de separación e identificación de proteínas. Actualmente en nuestra Unidad estamos desarrollando los protocolos que permitan la optimización de los parámetros relevantes para un eficiente uso de esta emergente tecnología.

Investigación básica

El tercer elemento de la actividad de la Unidad de Proteómica es la investigación básica. En este apartado la labor se centra en la caracterización molecular del procesamiento de proteínas de virus de interés sanitario como son VIH, VRSH (virus respiratorio sincitial humano) y vaccinia para su presentación a linfocitos T $CD8^+$. Este estudio implica la caracterización molecular precisa de epítopos virales proteicos de estos virus, presentados en el contexto de MHC humanos, mediante espectrometría de masas. Estos estudios están financiados por diversos organismos entre los que cabe destacar: el propio Instituto de Salud Carlos III, la Comunidad Autónoma de Madrid, el FISSS y las fundaciones FIPSE y Barcelona 2002.

Además y dentro de la Red Española de Investigación en SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo se está llevando a cabo un estudio sobre influencia de polimorfismos genéticos en el curso de la infección por VIH. Este proyecto es compartido por los Drs. del CNM-ISCIII: José Alcamí (Unidad de Inmunopatología, coordinador de dicha red), Dra. Margarita del Val (Unidad de Inmunología viral) y Dr. Daniel López (Unidad de Proteómica).

Docencia

En el mes de junio se impartió un curso, dentro del programa de formación del ISCIII, que bajo el título Proteómica abordó los aspectos más relevantes de este emergente campo científico.

Unidad de Radiactividad

Introducción

Para la utilización de isótopos radiactivos en los centros de investigación y sanitarios, el Consejo de Seguridad Nuclear (C.S.N.) exige la regularización de las instalaciones radiactivas de acuerdo con la legislación vigente. El cumplimiento de esta legislación viene controlado por la auditoria anual realizada por un inspector del C.S.N., que levanta acta del funcionamiento de la instalación así como del control de isótopos y usuarios.

La Unidad de Radiactividad del Centro Nacional de Microbiología dada de alta en el C.S.N. IR-705 presta servicio a todos los grupos del Centro que requieren el uso de isótopos radiactivos para el desarrollo de sus actividades.

En la actualidad son 18 los grupos que utilizan los servicios de dicha unidad con un total de 79 usuarios.

Las actividades de la unidad son todas las exigidas por el C.S.N. para Instalaciones Radiactivas de segunda categoría:

— Control dosimétrico de todo el personal que utiliza isótopos radiactivos, lectura mensual del dosímetro y cambio de dosímetros.

— Control de los Isótopos que entran en la instalación, para que nunca se sobrepasen las cantidades autorizadas por el Consejo de Seguridad Nuclear. Todo el material radiactivo solicitado debe quedar reflejado como entrada en el libro oficial así como el gasto que se va realizando y los residuos que se generan.

— Control y vigilancia de las zonas de trabajo, instalación radiactiva y zonas de trabajo de los laboratorios. Dichas zonas deben estar debidamente marcadas, protegidas, así como la medición de posible contaminación.

— Eliminación de los residuos generados. Los de vida media larga son retirados por la Empresa Nacional de Residuos Radiactivos (ENRESA).

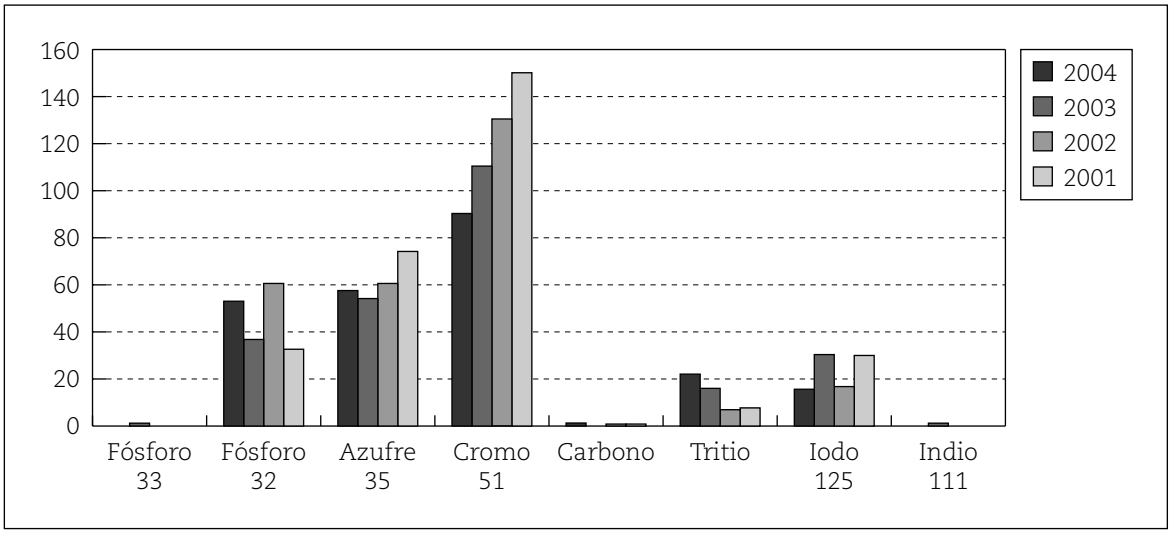
  Los de vida media corta tras hacer el calculo de actividad, se dejan decaer en la propia instalación y se retiran como basura convencional. Todas las retiradas son registradas en el libro oficial.

— Control del reconocimiento medico que se realizan las personas que manejan isótopos radiactivos.

— Informe anual de la actividad de la instalación radiactiva que debe presentarse al Consejo de Seguridad Nuclear.

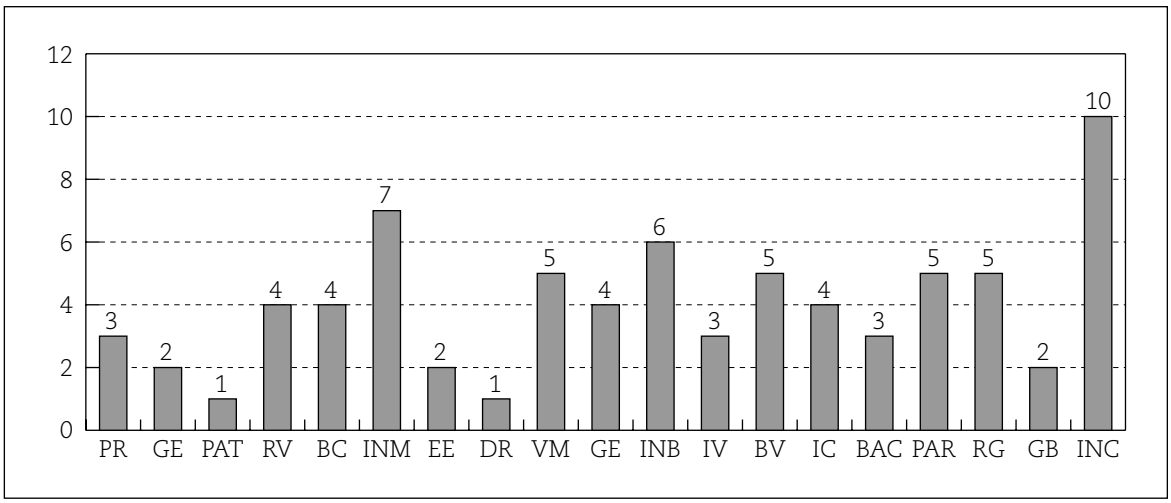
— Renovación de las Licencias de Supervisores y Operadores.

LOS ISÓTOPOS UTILIZADOS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS SON



Dentro de este Centro en la actualidad, están autorizados a trabajar con isótopos radiactivos un total de 80 personas de las cuales 70 tienen dosímetro personal, mientras que 10 corresponden a dosímetros de incidencias pudiendo encuadrar a todos los trabajadores de la Instalación radiactiva en los siguientes Servicios/Unidades.

PERSONAS QUE TRABAJAN CON ISÓTOPOS RADIACTIVOS POR UNIDAD



Unidad de Genómica

Introducción

La Unidad de Genómica fue creada en el mes de Mayo de 2003. Se organiza como una Unidad Transversal de apoyo al resto de las unidades del CNM dedicadas tanto a la investigación básica como a labores de servicio en Salud Pública. Por otra parte, uno de los objetivos de esta Unidad, es que su actividad de apoyo se compatibilice con una actividad investigadora que permita que ambas puedan beneficiarse la una a la otra.

Investigación

La actividad de investigación realizada en la Unidad de Genómica se encuentra actualmente en fase de proyecto. El fin del desarrollo de esta actividad de investigación en la Unidad es la de, a través de el planteamiento de problemas científicos, proponer estrategias experimentales cuya base sean las tecnologías genómicas. Se pretende incorporar nuevos servicios para el resto de las unidades y laboratorios del CNM, así como la creación de una plataforma de interacción con diferentes grupos interesados en incorporar nuevos abordajes técnicos en su investigación, creando vínculos de colaboración entre la Unidad de Genómica y dichos grupos. En este sentido, existen diferentes compromisos de colaboración con laboratorios del CNM (Unidad de Regulación Génica, Unidad de Virología Molecular y Unidad de Proteómica). Por otra parte, la Unidad colabora con laboratorios externos al ISCIII dedicados a la puesta a punto y servicio de técnicas genómicas (Unidades de Genómica y de Análisis Genómico del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas y Unidad de Genética y Patología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols"-CSIC), para el desarrollo de diferentes aspectos tecnológicos.

Actividad de servicio

Servicio de secuenciación de DNA. Durante el año 2004, este servicio se ha venido realizando de manera rutinaria. El año pasado se procesó una media de 212 muestras diarias, llegándose a un total de 52.792 anuales (ver tabla I). El servicio ha crecido en un 30,25% respecto al año 2003. El tiempo habitual de entrega de resultados de secuencias de DNA es de 24-48 horas.

TABLA I. EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE SECUENCIAS DE DNA REALIZADAS EN LA UNIDAD EN EL PERIODO 2000-2004

	2000	2001	2002	2003	2004
TOTAL	21.540	27.399	41.362	40.580	52.792

Gestión y suministro de oligonucleótidos**.** Esta Unidad actúa como intermediario en la adquisición y suministro de oligonucleótidos de la suficiente calidad para realizar cada una de las tareas que requieren los usuarios del CNM. Durante el año 2004 distribuimos nuestro servicio entre las diferentes Unidades y Servicios del CNM como se muestra en la Tabla II:

TABLA II. REPARTO DEL PORCENTAJE DE SERVICIO EN GESTIÓN DE OLIGONUCLEÓTIDOS ENTRE LAS DIFERENTES UNIDADES/ SERVICIOS DEL CNM DURANTE EL AÑO 2004

Unidad/servicio	% servicio realizado
Bacteriología	19,37
Biología Celular	0,21
Biología Viral	2,77
Diagnóstico y Referencia	2,45
Encefalopatías Espongiformes	3,17
Expresión Viral	0
Genética Bacteriana	0,89
Inmunobiología	0,93
Inmunología Celular	0,76
Inmunopatología	2,15
Inmunología Viral	0,24
Micología	1,04
Microbiología Diagnóstica	30,46
Parasitología	10,18
Patogenia Viral	2,07
Proteómica	0,81
Regulación Génica	1
Virología	19,73
Virología Molecular	1,77

Servicio de análisis de fragmentos y genotipaje de SNPs**.** Durante el año 2004 se adaptó el secuenciador capilar (ABI 3700) del que se dispone en la Unidad al análisis de fragmentos de DNA, mediante la puesta a punto del análisis con GeneMapper (Applied Biosystems). Esperamos en breve poder rentabilizar el esfuerzo realizado mediante la utilización de este servicio por los diferentes servicios implicados en genotipaje en el CNM.

Coordinación en la adquisición y gestión de diferentes reactivos. La Unidad de Genómica gestiona el suministro de diferentes reactivos que se adquieren a cargo de presupuesto ordinario de nuestra Institución. Así, nuestra Unidad actúa como coordinadora de las necesidades que le llegan desde los diferentes laboratorios del centro, organizando el testado de diferentes reactivos propuestos por los usuarios, en los que esta Unidad se presta a realizar una labor lindante con lo administrativo en beneficio del CNM.

Como proyectos de futuro, cabe resaltar la incorporación de un nuevo servicio de determinación de calidad de RNAs en nuestra unidad a corto plazo y el de hibridación y análisis de microarrays a medio plazo.

Unidad de Imagen

Introducción

Las técnicas de imagen han experimentado un gran avance en la última década y han arrojado mucha "luz" en diferentes campos de la biomedicina, gracias a la posibilidad de observar compuestos fluorescentes en células y animales vivos. Hoy en día no se concibe que un centro de investigación con cierta reputación carezca de acceso a estas tecnologías, de manera que la adquisición de equipos y establecer un grupo de especialistas capaz de poner al servicio de las diferentes unidades del centro esta sofisticada tecnología se hace una necesidad imperiosa.

La Unidad de Imagen participa en las actividades de Investigación, Servicio, Docencia y Asesoría. Para realizar dichas funciones, la Unidad cuenta con un Responsable (Doctor en Ciencias Biológicas) en calidad de Personal contratado por obra o servicio, Titulado Superior. Las funciones principales son: mantenimiento básico de los equipos para asegurar su disponibilidad en todo momento; innovación y mejora del servicio mediante una labor de autoformación, de investigación y de propuestas de inversión en tecnología de imagen; asesoramiento y formación a través de organización de cursos y seminarios, así como asesoría individualizada para el correcto uso de los equipos a nuestro cargo; y mantenimiento y control de calidad de reactivos comúnmente usados en técnicas de imagen para su uso por las diferentes unidades del CNM. Implementar dichas funciones en los próximos años son los objetivos de esta unidad. También es objetivo primordial de esta unidad llevar a cabo una labor investigadora basada en las tecnologías de imagen como principal herramienta. Esta faceta investigadora se considera, a nivel de unidad y de centro, tremendamente necesaria, ya que podría incorporar al servicio técnicas existentes, como el FRET, el FRAP o el TIRF, así como las de nueva creación que, en ambos casos, necesariamente han de desarrollarse desde un enfoque investigador.

Desde su creación ha hecho asequible a varias unidades del CNM el uso del microscopio confocal (Radiance 2001 -Bio-Rad-) con todos sus potenciales. En una labor de formación y puesta al día en el complejo mundo de la microscopía, su responsable ha asistido a un curso de microscopía optimizada por ordenador (Valencia, verano 2004) para aprender e incorporar a la unidad el enorme potencial de los programas de tratamiento y análisis de imágenes digitales. También ha organizado e impartido clases en un curso de formación interna del ISCIII ("Microscopía confocal en biología") para divulgar las aplicaciones del microscopio confocal entre los investigadores del CNM y otros centros del ISCIII. Durante este año se ha adquirido una cámara digital Hamamatsu Orca AG de alta eficiencia cuántica en el rojo lejano y un programa de tratamiento y análisis de imagen muy potente (MetaMorph) que permitirá, entre otras, la reconstrucción tridimensional, el análisis volumétrico, la deconvolución tridimensional.

Centro Nacional de Sanidad Ambiental

Introducción

El Centro Nacional de Sanidad Ambiental, es el órgano científico técnico del Instituto de Salud Carlos III, especializado en los aspectos sanitarios de los problemas derivados de la contaminación medioambiental. Su finalidad es la caracterización del riesgo a que está expuesta la población por los factores medioambientales.

Su actuación se lleva a cabo a través de las Áreas de Contaminación Atmosférica, Toxicología Ambiental, Radioprotección y la Unidad de Garantía de Calidad.

Los laboratorios del CNSA, está acreditados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) según los requisitos de la norma UNE-EN-ISO/IEC 17025 que avalan su competencia técnica. Las Acreditaciones conseguidas (3), tienen un alcance de 29 ensayos repartidos de la siguiente manera: Área de Contaminación Atmosférica (19); Área de Toxicología Ambiental (9): Servicio de Radioprotección (1).

Subrayar la gran contribución que los profesionales del CNSA tienen en los grupos de coordinación sanitaria nacionales e internacionales, OCDE, UE, OMS, en los Programas y Planes Europeos, en los Comités Técnicos de Normalización (AENOR, CEN, ISO) aportando sus conocimientos, experiencia y dedicación para la elaboración de normas técnicas, españolas, europeas e internacionales que proporcionen una mejor caracterización de los riesgos medioambientales.

Unidad de Garantía de Calidad

La actividad ordinaria es la inherente al adecuado mantenimiento y eficacia del Sistema de Calidad (SC) implantado en el Centro Nacional de Sanidad Ambiental, según los criterios especificados en la norma internacional UNE-EN ISO/IEC 17025:2000; "Requisitos generales relativos a la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración".

Resultado de actividad

Durante el año 2004 la Unidad de Garantía de Calidad del Centro Nacional de Sanidad Ambiental ha continuado trabajando en las actividades tendentes a garantizar el cumplimiento de los "Objetivos de Calidad" fijados en la Política de Calidad que se refleja en el Manual de Calidad de la Subdirección de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública esto implica desarrollar distintas actividades como:

Gestión y supervisión de la implantación del sistema de calidad en las unidades del Centro Nacional de Sanidad Ambiental.

— **Control de la eficacia del S.C.**

- Planificación, programación, gestión y evaluación de la Auditoria Interna anual de todas las Unidades de Laboratorio y de la Unidad de Garantía de Calidad según el Plan de Auditorías de 2004 y según el procedimiento en vigor. (Noviembre 2004).
- Detección y gestión de Trabajos No Conformes (TNC) identificados tanto en las Auditorías como en la actividad ordinaria.
- Preparación de la documentación necesaria para reunión anual de Revisión del SC, según lo previsto en la norma y en los procedimientos.
- Programación y preparación de la Auditoria Externa de Reevaluación llevada a cabo por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) del 12 al 17 de abril del 2004.

— **Apoyo a la gestión general del Sistema de Calidad de la Subdirección:**

- Participación en el Grupo de Preparación del Comité en el que en el que se estudian y gestionan procesos que afectan a varias Unidades Técnicas de la Subdirección.
- **Se han modificado los capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 15, 16, 18 y 22 del Manual de Calidad (MDC) ed.2.**

Se han desarrollado 5 nuevos Procedimientos Operativos Generales (POG), que afectan a distintos aspectos del sistema de calidad.

- Adaptación de los documentos del sistema a los cambios producidos en el manual.

— Actividades de mejora llevadas a cabo como consecuencia de la aplicación de acciones preventivas dirigidas a optimizar los procesos y evitar la aparición de TNC o reclamaciones.

- Gestión de Reclamaciones con la aprobación de la dirección del CNSA en todo el proceso.
- Evaluación cuestionario - encuesta de satisfacción de los clientes.

— Actividades relacionadas con la formación.

Estancia de formación de ocho profesionales sanitarios del Ayuntamiento de Granada dentro del Programa de Sanidad Ambiental (12 al 16 de enero 2004).

- Propuesta, planificación y evaluación de cursos de formación para el personal dentro del Plan de Formación del ISCIII.
- Cursos de calidad dirigidos al personal becario impartidos por personal de la UGC.
- Curso de funcionarización de personal auxiliar del ISCIII. (marzo-abril 2004).

Área de Contaminación Atmosférica

Reconocimiento oficial

Declaración Oficial del reconocimiento del Centro Nacional de Sanidad Ambiental como Laboratorio Asociado al Centro Nacional de Metrología y Depositario del Patrón Nacional de Ozono (Real Decreto 250/2004 de 6 de febrero).

1. Investigación

El Área de Contaminación Atmosférica encuadra sus líneas de investigación en los siguientes grupos:

— Estudio de los contaminantes gaseosos y particulados (compuestos ácidos, amonio y metales) en el aerosol atmosférico y en precipitación (lluvias). Se realiza conjuntamente con los países europeos, siendo programas de estudios de tendencias y cambios atmosféricos a largo plazo, que se realizan en orden a establecer su riesgo sobre el medio ambiente y la salud humana, a causa del transporte de los contaminantes atmosféricos a largas distancias por causas meteorológicas.

— Determinación de la calidad de ambientes interiores, especialmente en recintos en los que se desarrollan actividades humanas durante amplios períodos de tiempo, tales como edificios “inteligentes”, garajes, centros educativos, etc.

— Caracterización de las partículas atmosféricas torácicas (PM10) y respirables (PM2,5), por los efectos que su inhalación y absorción implican para el hombre.
— Vigilancia de la contaminación atmosférica (partículas, compuestos de naturaleza ácida, metales pesados y compuestos orgánicos) en los núcleos urbanos circundantes a Madrid.
— Efectos de la contaminación atmosférica en los materiales de construcción.
— Estudio y análisis de los compuestos orgánicos volátiles atmosféricos, con identificación y cuantificación de los más tóxicos por su poder cancerígeno: benceno, etc.
— Análisis de contaminantes gaseosos y particulados atmosféricos por métodos contínuos, mediante instrumentación automática, lo que permite su medida en "tiempo real". Se dispone de dos unidades móviles, aptas para instalar los equipos automáticos y captadores y desplazarlos para efectuar la toma de muestras y análisis directamente en la zona afectada.
— Realización de mapas de riesgo de contaminantes atmosféricos, utilizando muestreadores pasivos.
— Estudios de exposición personal a contaminantes atmosféricos.
— Auditoría de estaciones de medida de la contaminación atmosférica.

Durante el año 2004, el Área de Contaminación Atrmosférica ha revalidado la acreditación ENAC n.º 223/LE 460, según los criterios recogidos en la norma UNE-EN ISO/IEC 17025, para la realización de los siguientes ensayos:

— Toma de muestra y determinación de la concentración másica de partículas torácicas ($\varnothing < 10\ \mu m$) por gravimetría. UNE-EN 12341:1999.
— Toma de muestra y determinación de plomo particulado por espectrofotometría de absorción atómica. UNE-EN 12341:1999; UNE 77230:1998; PNE_CNSA_CA_25.
— pH en precipitación. PNE_CNSA_CA_24.
— Conductividad en precipitación. PNE_CNSA_CA_22.
— Amonio en precipitación por espectrofotometría uv-vis. PNE_CNSA_CA_26.
— Aniones en precipitación por cromatografía iónica. PNE_CNSA_CA_23.
— Metales en precipitación por espectrofotometría de absorción atómica. PNE_CNSA_CA_09.
— Toma de muestra de precipitación. PNE_CNSA_CA_27.
— Dióxido de azufre por fluorescencia uv. ISO/FDIS 10498:1999.
— Óxidos de nitrógeno por quimioluminiscencia. UNE 77212:1993.
— Ozono por absorción UV. UNE 77221:2000.

Ampliándose en 2004 con:

— Monóxido de carbono con espectrometría infrarroja no dispersiva. UNE 77253:2003.

Participa igualmente en la normalización de métodos de análisis (Subcomité 2 "Aire" del CTN Medio Ambiente de AENOR), en la presidencia del Comité CTN 77 "Medio Ambiente" de AENOR, en el Subcomité 1 de materiales de referencia y en la elaboración de Directivas Comunitarias de contaminantes atmosféricos.

Como Laboratorio de Referencia de los redes de vigilancia de la calidad del aire (art. 3 de la Directiva 96/62/CE) organiza ejercicios de intercomparación de contaminantes atmosféricos, y a su vez participa en intercomparaciones con organismos nacionales e internacionales.

1.1. Resultados de actividad

Las muestras analizadas se resumen en las tablas I y II de análisis continuos y discontinuos, respectivamente.

TABLA I. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA. PARÁMETROS PROCESADOS MEDIANTE ANÁLISIS CONTINUO, DURANTE 2004

Parámetro	N.º de muestras
Dióxido de azufre	747
Monóxido de nitrógeno	1.615
Dióxido de nitrógeno	1.579
Óxidos de nitrógeno	1.579
Monóxido de carbono	373
Mercurio gaseoso total	70.272
Ozono	8.884
Partículas torácicas	360
Parámetros meteorológicos	78.884
Benceno	358
TOTAL	**164.651**

TABLA II. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA.
MUESTRAS PROCESADAS MEDIANTE ANÁLISIS DISCONTINUO DURANTE 2004

Parámetro	N.º de muestras	N.º de parámetros determinados
Dióxido de azufre	1.043	1.043
Dióxido de nitrógeno	490	490
Amoníaco gaseoso (espectrofotometría)	70	70
Humo negro	681	681
Masa de partículas	11.117	11.117
Aerosol: análisis inorgánico	4.452	14.056
Gases + aerosoles	9.932	9.932
Aerosol: Metales pesados	390	1.910
Aguas de lluvia: (acidez, contaminantes ácidos, amonio y cationes)	1.156	12.716
Aguas de lluvia: (metales pesados)	77	539
Compuestos orgánicos volátiles (espectrometría de masas)	282	5.468
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	70	1.120
Compuestos carbonílicos	104	1.248
Ozono (tubos pasivos)	382	382
Dióxido de nitrógeno (tubos pasivos)	1.018	1.018
Compuestos orgánicos volátiles (tubos pasivos)	720	4.320
Amoníaco gaseoso (tubos pasivos)	228	228
	32.212	**66.338**

1.1.1. Resultados de actividad y su progresión respecto a años anteriores

Los resultados de la actividad analítica de 2004, frente a los años 2001, 2002 y 2003 se reflejan en las tablas III y IV, para el análisis continuo y discontinuo, respectivamente.

Se ha experimentado un incremento de 1.546 parámetros analizados mediante análisis discontinuo y 1.972 parámetros procesados mediante análisis continuo, durante el año 2004 frente al año 2003.

TABLA III. EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD MEDIANTE ANÁLISIS CONTINUO

	2001	2002		2003		2004	
	N.º de muestras	N.º de muestras	Incremento respecto 2001 (%)	N.º de muestras	Incremento respecto 2002 (%)	N.º de muestras	Incremento respecto 2003 (%)
Monóxido de nitrógeno	7.281	4.991	–31	6.147	+23	1.615	–74
Dióxido de nitrógeno	6.876	3.551	–48	6.314	+78	1.579	–75
Óxidos de nitrógeno	6.876	3.329	–52	6.314	+89	1.579	–75
Ozono	11.343	12.265	+8	8.136	–34	8.884	+9
Parámetros meteorológicos	88.329	101.814	+15	65.721	–36	78.884	+20
Dióxido de azufre	6.021	450	–93	158	–65	747	+373
Dióxido de carbono	—	269	—	—	—	—	—
Partículas torácicas	3.288	720	–78	1.440	+100	360	–75
Partículas respirables	8.657	720	–92	—	—	—	—
Nitratos en partículas respirables	19.728	—	—	—	—	—	—
Monóxido de carbono	3.375	3.080	–9	148	–95	373	+152
Confort térmico	—	1.728	—	—	—	—	—
BTX	—	—	—	14.445	—	358	–98
Mercurio gaseoso total	—	—	—	53.856	—	70.272	+30
TOTAL	**161.774**	**132.917**	**–18**	**162.679**	**+22**	**164.651**	**+1,2**

TABLA IV. RESULTADO DE ACTIVIDAD MEDIANTE ANÁLISIS DISCONTINUO

	2001	2002		2003		2004	
	N.º de parámetros	N.º de parámetros	Incremento respecto 2001 (%)	N.º de parámetros	Incremento respecto 2002 (%)	N.º de parámetros	Incremento respecto 2003 (%)
Dióxido de azufre	5.000	4.551	–9	1.338	–71	1.043	–22
Dióxido de nitrógeno	4.647	5.086	+9	1.660	–67	490	–70
Humo negro	1.053	701	–33	686	–2	681	–1
Masa de partículas	17.343	11.865	–32	8.502	–28	11.117	+31
Aerosol: (análisis inorgánico)	5.283	8.231	+56	10.869	+30	14.056	+32
Precipitación (acidez, contaminantes ácidos, amonio, metales)	17.743	20.317	+15	16.665	–18	12.716	–24
Gases + Aerosoles	8.279	9.337	+13	9.118	–2	9.932	+9
Compuestos orgánicos volátiles	2.950	7.453	+153	8.709	+17	5.468	–37
Hidrocarburos aromáticos polic.	—	500	—	3.520	+604	1.120	–68
Ozono (tubos pasivos)	370	610	+65	52	–91	382	+635
Compuestos carbonílicos	—	300	—	600	+100	1.248	+108
Metales pesados	1.528	280	–82	698	+151	2.449	+251
Dióxido de nitrógeno (tubos pasivos)	1.728	358	–79	450	+26	1.018	+126
Compuestos orgánicos volátiles (tubos pasivos)	10.800	1.400	–87	2.105	+50	4.320	+105
Amoníaco gaseoso (tubos pasivos)	—	—	—	—	—	228	—
TOTAL	**76.724**	**70.989**	**–7**	**64.792**	**–9**	**66.338**	**+ 2,4**

1.2. Proyectos en ejecución

Proyecto "Global Environmental Monitoring System (Gems-Air)".
Colaboración: Organización Mundial de la Salud.
Fecha inicio: 1976.
Financiación: Instituto de Salud Carlos III.

Convenio de colaboración entre la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental y el Instituto de Salud Carlos III, para la gestión de las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica EMEP/CAMP y para el análisis y armonización de los métodos de evaluación en otras redes españolas.
Fecha firma: 20.03.2000.
Duración: 4 años.
Importe económico: 1.803.036 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Contrato de colaboración entre AFC Ingenieros S.A y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de las actividades analíticas de la red BAPMoN.
Fecha firma: 24.03.2003.
Duración: 1 año.
Importe económico: 82.505 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Grupo de trabajo entre J. Aguirre, S.L. y el Instituto de Salud Carlos III para la realización del proyecto de investigación "Investigación y desarrollo de la metodología para la producción de materiales de referencia de metales en partículas torácicas PM10, para aplicación del Real Decreto 1073/2002". Dirección General de Investigación de la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid.
Fecha firma: 03.07.2003.
Duración: 2 años.
Importe económico: 40.000 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Convenio de colaboración entre la Comunidad Europea, el Instituto de Medio Ambiente y Sostenibilidad y el Instituto de Salud Carlos III para la realización del proyecto PEOPLE (Population Exposure to Air Pollutants).
Fecha firma: 20.11.2003.
Duración: 1 año.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Contrato entre Ingenieros Asesores S.A y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de un estudio sobre la contaminación por dióxido de nitrógeno en la Comunidad de Madrid.
Fecha firma: 14.11.2003.
Duración: 1 año.
Importe económico: 4.368 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Convenio de colaboración entre el Instituto de Ciencias de la Tierra Jaume Almera del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de trabajos relacionados con el estudio y evaluación de la contaminación atmosférica por material particulado en España.
Fecha firma: 09.12.2003.
Duración: 1 año.
Importe económico: 18.000 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Redes Temáticas: Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA). Exposiciones pre y postnatales a contaminantes ambientales, dieta, crecimiento fetal y desarrollo neuroendocrino G03/176.

Duración: 2 años.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

1.2.1. Nuevos proyectos

Convenio de colaboración entre la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental y el Instituto de Salud Carlos III, para el análisis de las muestras de la red EMEP/CAMP y para el apoyo a la gestión de calidad de las redes españolas de vigilancia de la calidad del aire.
Fecha firma: 11.10.2004.
Duración: 4 años.
Importe económico: 2.202.500 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Contrato de colaboración entre Ingenieros Asesores y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de un estudio sobre contaminación por partículas PM10 y PM2,5 y Compuestos Orgánicos Volátiles en la Comunidad de Madrid.
Duración: 7 meses.
Importe económico: 15.960 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

Contrato de colaboración entre AFC Ingenieros y el Instituto de Salud Carlos III para la realización de los análisis de la red de Vigilancia Atmosférica Global.
Duración: 12 meses.
Importe económico: 73.000 Euros.
Responsable: Rosalía Fernández Patier.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de actividad

Debido a las características de la contaminación atmosférica, en la cual el análisis está muy unido a la captación, al no poder enviarse al laboratorio "una muestra de aire", las actividades de servicio se engloban por lo general en convenios o contratos de colaboración.

A pesar de ello, se han realizado las actividades de servicio que se reflejan en la tabla V.

TABLA V. ANÁLISIS REALIZADOS EN ACTIVIDADES DE SERVICIO

Parámetro	N.º de muestras
Determinación gravimétrica de partículas torácicas	728
TOTAL	**728**

Como prestación de servicio, es de destacar la organización para las redes de Calidad del Aire de las Comunidades Autónomas de dos ejercicios de intercomparación de Materiales de Referencia de gases contaminantes, y otro de masa de partículas PM10:

Ejercicios de intercomparación de Materiales de Referencia de gases contaminantes

El ACA, en el marco del Convenio firmado entre la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental y el Instituto de Salud Carlos III para "la gestión de las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica EMEP/CAMP y para el análisis y armonización de los métodos

de evaluación en otras redes españolas", ha organizado un nuevo ejercicio de intercomparación sobre medida de gases contaminantes (benceno) con analizadores automáticos utilizando materiales de referencia. Asímismo, se ha continuado la intercomparación de dióxido de azufre en matriz aire, iniciada en 2003.

Durante el año 2004, las actividades llevadas a cabo en el desarrollo de los ejercicios de intercomparación han sido las siguientes:

Intercomparación de Dióxido de azufre en matriz aire

Finalización de los estudios de estabilidad de las mezclas de SO2/aire empleadas en la Intercomparación y que se habían iniciado durante el año 2003.

Recepción de las botellas de SO2/aire y de los manorreductores, una vez realizados los análisis correspondientes en las distintas Comunidades Autónomas.

Análisis final de todas las botellas de SO2/aire y tratamiento de los resultados de los mismos para el cálculo de la concentración final e incertidumbre de cada una de las mezclas.

Elaboración del "Informe preliminar del Ejercicio de Intercomparación de Botellas de Dióxido de azufre en matriz aire".

Intercomparación de Benceno

- Selección, recepción, inspección y codificación de las mezclas de benceno, los manorreductores y rotámetros a emplear en esta nueva fase del ejercicio de intercomparación.
- Elaboración de la nueva hoja de cálculo de incertidumbres para su utilización en el análisis de las botellas de benceno.
- Elaboración y remisión a todos los participantes en esta fase del ejercicio de intercomparación de un documento técnico resumen del protocolo de análisis a emplear en el mismo.
- Análisis previo de todas las botellas en el ACA, y posterior envío de las mismas a cada una de las Comunidades Autónomas participantes.

- **Ejercicios de intercomparación de masa de partículas PM10**

El ACA en el marco del citado Convenio con el Ministerio de Medio Ambiente, ha realizado un ejercicio de intercomparación de masa de partículas consistente en:

Captación de partículas PM10 en captadores de bajo volumen (2,3 m^3/h) y alto volumen (68 m^3/h), de acuerdo a la Norma UNE-EN 12341:1999.

Análisis de los filtros según norma UNE-EN 12341:1999.

Remisión a los laboratorios participantes de 6 filtros (5 captados y 1 blanco) de 47 mm de diámetro y 6 filtros (5 captados y 1 blanco) de 203 mm x 254 mm.

Análisis posterior de los filtros, ya pesados en los laboratorios participantes.

Elaboración del informe del ejercicio de intercomparación de masa de partículas atmosféricas captadas en filtro.

En el marco del citado Convenio también se ha realizado la verificación de 15 patrones transferidos de ozono de las redes de las Comunidades Autónomas o redes locales, así como siete verificaciones de analizadores automáticos externos, seis de ellos pertenecientes a la Unidad Móvil del Ministerio de Medio Ambiente y uno a la estación EMEP ubicada en Guadalajara.

3. Formación

3.1. Resultados de actividad

El Área de Contaminación Atmosférica ha participado en los siguientes *cursos*:

Master en Gestión y Administración Ambiental. Fundación Biodiversidad. Módulo 4: Contaminación Atmosférica, Acústica y del Suelo. Madrid 14 -15 de enero de 2004 y 30 de noviembre - 1 de diciembre de 2004.

- Módulo de Sanidad Ambiental. Master de Salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, febrero de 2004.
- Curso Doctorado "Contaminación Atmosférica y su control". Universidad de Cartagena, 7 de mayo de 2004.
- Curso "Contaminación Atmosférica". Universidad de Castilla-La Mancha, Puertollano (Ciudad Real), 12-14 de julio de 2004.
- Seminario para el manejo de equipos para la detección de contaminación atmosférica para la Guardia Civil. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 10-11 de noviembre de 2004 y 13-14 de diciembre de 2004.
- Curso de Sanidad Ambiental para Farmacéuticos. Madrid, 18 -25 de noviembre de 2004. (Fundación Biodiversidad, Fundación CNF, Fondo Social Europeo).
- Curso de funcionarización de personal auxiliar del ISCIII. (marzo-abril 2004).

Igualmente colabora con el Ministerio de Educación en la formación en centros de trabajo de Técnico Superior en Salud Ambiental y en Química Ambiental.

Durante el año 2004, el Área de Contaminación Atmosférica ha colaborado en la formación de:

Estancia de formación de ocho profesionales sanitarios del Ayuntamiento de Granada dentro del Programa de Sanidad Ambiental (12 al 16 de enero 2004).

Nueve becarios del Instituto de Salud Carlos III o asociados a proyectos cuyo aprendizaje consistió en:

- "Determinación de partículas respirables (PM2,5) y metales pesados en aire ambiente". (Ramos Díaz, M.C.). Hasta mayo de 2004.
- "Gestión de las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica EMEP/CAMP y para el análisis y armonización de los métodos de evaluación en otras redes españolas". (González Martínez, O.).
- "Exposición de la población al benceno y otros compuestos orgánicos volátiles presentes en el aire exterior e interior". (Villalba Durán, D.). Hasta agosto de 2004.
- "La Contaminación atmosférica transfronteriza, vehículo de enfermedades cancerígenas". (Bueno Chamorro, J.).
- "Determinación de componentes ácidos y ozono por cromatografía iónica". (Oporto Asenjo, G.).
- "Formación en captadores manuales y analizadores de partículas atmosféricas torácicas (PM10) y respirables (PM2,5) de origen natural y antropogénico. (Rubio Majano, L.).
- "Desarrollo de la Norma europea para análisis de partículas respirables (PM2,5). (Malo Ara, M.J.).
- "Gestión de las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica EMEP/CAMP y análisis y armonización de los métodos de evaluación en otras redes españolas". Desde 01.11.2003 (Galvez Odalia, E.). Hasta febrero de 2004.
- "Gestión de las redes de vigilancia de la contaminación atmosférica EMEP/CAMP y análisis y armonización de los métodos de evaluación en otras redes españolas". Desde 01.11.2003 (Chinchón Córdoba, R.). Hasta marzo de 2004.

Un becario financiado por la Comunidad de Madrid a través del Programa FINNOVA "Control y mantenimiento de equipos captadores manuales de contaminantes atmosféricos". Desde 01.04.2003 (Ruiz Novo, M.). Hastra abril de 2004.

4. Diversos

4.1. Actividades de normalización

El Área de Contaminación Atmosférica, a lo largo de este año, ha continuado ostentando la Presidencia y Secretaría del Subcomité 2 Aire del CTN77 de AENOR, estando acreditados por este organismo para asistir como representantes en ISO y CEN.

Se ha participado en las siguientes Reuniones Internacionales de normalización:

- CEN/TC 264 WG/14 prEN 14902 "Determinación de metales pesados Pb, Cd, As y Ni en aire ambiente". Teddington (UK), 20-22 de octubre de 2004.
- CEN/TC 264 WG/21 "Determination of Benzo-a-Pireno (BaP)". Colonia (Alemania), 28-29 de octubre de 2004.
- CEN/TC 264 WG/15 pr EN 14907 "Determinación de partículas PM2,5 en aire ambiente", Bilthoven (Holanda), 17-19 de noviembre de 2004.

Se ha participado en las siguientes Reuniones Nacionales

- AEN/CTN 77 sc 2 "aire", Madrid, 26 de febrero de 2004.
- AEN/CTN 77 sc 2 "aire", Madrid, 30 de junio de 2004.
- AEN/CTN 77 sc 2 "aire", Madrid, 30 de septiembre y 1 de octubre de 2004.

4.2. Asistencia a Comunidades Autónomas

- Determinación del factor de corrección de los sistemas utilizados para medir partículas PM10 frente a los métodos de referencia. Comunidad de Cantabria y Ayuntamiento de Valladolid.
- Auditoría de metodología de partículas. Comunidad Valenciana.

4.3. Participación en Congresos

Comunicaciones orales a congresos internacionales

CONGRESO: 4.ª Reunión de AQUILA (Asociación de Laboratorios Nacionales de Referencia en Calidad del Aire. 19-21 Enero 2004.

AUTORES: Rosalía Fernández Patier y Saúl García dos Santos-Alves.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Centro Común de Investigación (Ispra). Italia.

COMUNICACIÓN: PM10 and PM2,5 concentrations in the EMEP network in Spain. Their comparison with actual and proposed Limit Values.

CONGRESO: 5.ª Reunión de AQUILA (Asociación de Laboratorios Nacionales de Referencia en Calidad del Aire). 18-19 de octubre de 2004.

AUTORES: Fernández Patier R., García Dos Santos S., Díaz Hernández P., Santamaría Ballesteros J., Aguiar Sánchez A., Bueno Chamarro J., Molina Mejías E., Ruiz Gómez M., Malo Ara M.J., Rubio Majano L., Hernández Torres J., Benjumea Novalbos D., Aguirre Martínez J., Saori Polo J., Paris Fernández R., Ruiz Gutiérrez D.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Centro Común de Investigación (Ispra). Italia.

COMUNICACIÓN: Particulate Reference Materials for Pb, As, Cd and Ni.

Comunicaciones orales a congresos nacionales

CONGRESO: VIII Congreso Nacional de Ciudades Saludables. 25-27 de octubre de 2004.

AUTORES: Rosalía Fernández Patier, Julia Santamaría Ballesteros, Saul Garcia Dos Santos, Dolores Herce Garraleta, Teresa Bomboi Mingarro, Pilar Morillo Gómez, Amelia Aguirre Alfaro, David Galán Madruga, Maria del Carmen Ramos Díaz y Laura Crespo.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Madrid.

COMUNICACIÓN: Calidad del aire en la Comunidad de Madrid ante las nuevas Directivas Atmosféricas.

CONGRESO: VII Congreso Nacional de Medio Ambiente. 22-26 de noviembre de 2004.

AUTOR: Rosalía Fernández Patier.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Madrid.

COMUNICACIÓN: Normativa sobre información Ambiental.

CONGRESO: VII Foro sobre desarrollo y Medio Ambiente 2004. Medio Ambiente Urbano y Salud. 3 diciembre de 2004.

AUTOR: Rosalía Fernández Patier.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: León.

COMUNICACIÓN: La contaminación urbana y la salud. La contaminación atmosférica en la ciudad y su impacto en salud.

4.4. Asistencia a reuniones internacionales

Asociación de Laboratorios Nacionales de Referencia (AQUILA).

Rosalía Farnández Patier y Saúl García Dos Santos-Alves.

19-21 enero 2004, Ispra (Italia).

Asociación de Laboratorios Nacionales de Referencia (AQUILA).

Saúl García Dos Santos-Alves.

18-19 octubre 2004, Ispra (Italia).

4.5. Intercomparaciones

El Área de Contaminación Atmosférica ha participado en los ejercicios de intercomparación siguientes:

- 29th WMO/GAW Intercomparación de laboratorio de lluvias (iones mayoritarios), organizado por la Organización Meteorológica Mundial.
- 63 Programa interlaboratorio de Control de Calidad de metales en el aire (PICC-MET), organizado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

- 64 Programa interlaboratorio de Control de Calidad de metales en el aire (PICC-MET), organizado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- 65 Programa interlaboratorio de Control de Calidad de metales en el aire (PICC-MET), organizado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- XXII Intercomparación de lluvias ácidas (componentes habituales) dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y amonio, organizado por Norwegian Institute for Air Research, dentro del European Monitoring and Evaluation Programme (EMEP).
- 66 Programa interlaboratorio de Control de Calidad de metales en el aire (PICC-MET), organizado por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- 31st WMO/GAW Semianual Precipitation Chemistry Laboratory Intercomparison (iones mayoritarios), organizado por la Organización Meteorológica Mundial.

Otras actividades

Participación en la campaña de mediciones de compuestos orgánicos en la estación italiana de Ny-Älesund (Artico), para el Programa Polar Ártico, invitada por el Instituto sull'Inquinamento Atmosférico del CNR, Roma (Italia), 11 -22 de septiembre de 2004 (M. T. Bomboí).

Tesis doctorales

Evaluación de niveles de dióxido de nitrógeno en la atmósfera de Madrid mediante sistemas pasivos (Proyecto RESOLUTION). David Galán Madruga. Universidad Complutense de Madrid (19 de abril de 2004).

Ferias

FISALUD 25 a 28 de noviembre de 2004: Exposición de trabajos realizados por el Área.

Publicaciones del año 2004

X. Querol, A. Alastuey, M.M. Viana, S. Rodriguez, B. Artiñano, P. Salvador, S. García Dos Santos, R. Fernández Patier, C.R. Ruiz, J. de la Rosa, A. Sánchez de la Campa, M. Menéndez, J.I. Gil (2004). Speciation and origin of PM10 and PM2,5 in Spain. Aerosol Science 35. 1151-1172.

X. Querol, A. Alastuey, S. Rodriguez, M.M. Viana, S. Rodriguez, B. Artiñano, P. Salvador, E. Mantilla, S. García Dos Santos, R. Fernández Patier, J. de la Rosa, A. Sánchez de la Campa, M. Menéndez, J.I. Gil (2004). Levels of particulate matter in rural, urban and industrial sites in Spain. Science of the Total Environment 334-335. 359-376.

Fernández Patier R. Morillo Gómez, P; Sánchez Blaya, C; Pulido Sanz, D; Galán Madruga, D; Garcia Dos Santos-Alves, S. QA/QC programme Spanish networks (2000-2002) in QA/QC in the Field of Emission and Air Quality Measurements. International Conference Prague, 21-23 May 2003. Ed A. Borowiak, T. Hafkenscheid, K. Saunders and P. Woods. EUR 20973 EN. European Commission.

Rosalía Fernández Patier. "Normativa. Legislación Directivas Europeas". En Contaminación Atmosférica. Colección Ciencia y Técnica. Ediciones Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca 2004. ISBN 84-8427-324-5.

M.T. Bomboí. "Monitorización atmosférica: análisis y medida. Análisis discontinuo". En Contaminación Atmosférica. Colección Ciencia y Técnica. Ediciones Universidad de Castilla-La Mancha, 71-86, Cuenca, 2004. ISBN 84-8427-324-5.

M. T. Bomboí. "Els compostos organics volàtils d'origen biogènic". SAM, vol. 10, 43-48, 2004, Barcelona.

Servicio de Radioprotección

Introducción

El Servicio de Radioprotección realiza actividades de control sanitario de la exposición de la población a radiaciones ionizantes, medida de la contaminación radiactiva en muestras ambientales y muestras de alimentos, proporciona apoyo técnico a distintos organismos e instituciones y participa en reuniones nacionales e internacionales en materia de Protección Radiológica. Entre sus actividades se puede destacar:

- Control dosimétrico de personal profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes.
- Control de la contaminación radiactiva de los productos alimenticios importados, mediante el análisis de muestras recogidas en aduana por los Servicios de Sanidad Exterior (Reglamento CEE737/90).
- Control de la contaminación radiactiva en agua de consumo (R.D. 140/2003).
- Emisión de certificados de conformidad con la normativa vigente sobre contaminación radiactiva en productos alimenticios destinados a la exportación.
- Determinación de niveles de radón y de dosis de radiación ambientales (R.D. 783/2001).

1. Investigación

Las líneas de investigación del Servicio se encuadran en dos actividades fundamentales: la puesta a punto de técnicas de detección por termoluminiscencia de alimentos irradiados y el estudio de la respuesta de los dosímetros TLD a radiaciones de diferente energía.

Se vienen desarrollando diversos proyectos de investigación aplicada que tendrán continuidad en los próximos años, y entre los que podemos destacar:

"Colaboración con el CSIC para la realización del Control Dosimétrico del personal expuesto profesionalmente a Radiaciones Ionizantes".
Firmado el 30/07/2003.
Duración: 2 años prorrogables.
Importe: 16.758,31 €.
Responsable: Jesús Castro Catalina.

"Estudio de la incidencia de las radiaciones ionizantes sobre personal profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes".
Firmado el 23/07/2004.
Duración: 2 años prorrogables.
Importe: 43.326,00 €.
Responsable: Jesús Castro Catalina.

"Análisis de la respuesta de los dosímetros de LiF a radiaciones de diferentes energías, efectos en la incertidumbre e implicaciones en el Sistema de Aseguramiento de la Calidad.
Firmado el 8/09/2004.
Duración: 3 años prorrogables.
Importe: 88.375,14 €.
Responsable: Jesús Castro Catalina.

"Estudio de la exposición a radiaciones ionizantes en Extremadura",
Firmado el 23/11/2004.
Duración: 10 meses prorrogables.
Importe: 14.738,32 €.
Responsable: Jesús Castro Catalina.

"Estudio de las dosis de radiación ionizante en Odontología".
Firmado el 14/05/2004.
Duración: 2 años prorrogables.
Importe: 24.015,96 €.
Responsable: Carmen Ruiz Gimeno.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de actividad

Se realizan numerosos ensayos que tienen gran demanda por parte de la sociedad y son financiados mediante contratos y convenios. Entre estas determinaciones se puede destacar la medida de contaminación radiactiva en productos alimentarios destinados a la exportación y el control dosimétrico de personal profesionalmente expuesto a radiaciones ionizantes, estando el laboratorio de dosimetría oficialmente reconocido por el CSN como Centro de Dosimetría Externa. En los cuadros siguientes se puede ver la evolución de la actividad de los laboratorios del Servicio en los cuatro últimos años, siendo especialmente destacable el crecimiento experimentado en dosimetría externa.

Laboratorio de Dosimetría Externa, Laboratorio Acreditado por ENAC (número 223/LE480) Dosis radiactiva y Laboratorio Autorizado por el Consejo de Seguridad Nuclear como Centro de Dosimetría Externa.

	2001	2002	2003	2004
Dosímetros controlados	39.614	69.321	78.053	81.372

Análisis de contaminación radiactiva en productos alimenticios y otras muestras ambientales.

	2001	2002	2003	2004
Productos de exportación	1.512	1.283	1.375	1.322
Productos de importación	89	94	64	137
Otros productos	49	52	70	43
Índices α total y β resto	18	34	31	54
TOTAL	**1.668**	**1.463**	**1.540**	**1.556**

3. Formación

3.1. Resultados de actividad

El personal del Servicio de Radioprotección participa habitualmente impartiendo docencia sobre las materias de su actividad en los *cursos*:

Master de Salud Pública. Módulo "Salud ambiental y ocupacional". (13-19 de febrero de 2004).

Diploma de especialización en Alimentación y Nutrición Aplicada. Módulo "Fundamentos de Higiene y Seguridad de los Alimentos". ENS y Colegios de Farmacéuticos (26-29 de octubre de 2004).

"Curso Básico de Sanidad Ambiental para Farmacéuticos", organizado por la Fundación Biodiversidad y la Fundación Ciencias Farmacéuticas y de la Naturaleza, financiado por el Fondo Social Europeo. (18-25 de octubre de 2004).

"Seminario de manejo de equipos para detección de contaminación atmosférica" (10-11 de noviembre y 13-14 de diciembre 2004).

Durante el año 2004, el Servicio de radioprotección ha colaborado en la formación de:

Estancia en el CNSA para la formación de ocho profesionales sanitarios del Ayuntamiento de Granada dentro del Programa de Sanidad Ambiental (12 al 16 de enero 2004).

Cuatro becarios asociados a proyectos:

Un becario titulado superior y un becario técnico asociados al Proyecto SVP 1161/98 "Estudio de la exposición a radiaciones ionizantes en Extremadura".

Dos becarios técnicos asociados al Proyecto SVP 1133/00 "Estudio de las dosis de radiación ionizante recibidas en Odontología".

Colabora con el Ministerio de Educación en la formación en centros de trabajo de alumnos de los módulos de Técnico Superior en Salud Ambiental.

Formación práctica de un alumno del módulo de formación profesional "Técnicos Superiores en Salud Ambiental". (29/03/2004 - 17/06/2004).

4. Diversos

4.1. Actividades de Normalización

El Servicio de Radioprotección ha continuado durante este año participando en los comités técnicos y grupos de expertos siguientes:

Comité de AENOR, AEN/CTN 215 "Equipos y métodos de medida relacionados con los campos electromagnéticos en el entorno humano".

Grupo de trabajo para el desarrollo del "Reglamento de la Ley del Ruido".

Reuniones los días: 7/05/2004, 3/05/2004, 16/06/2004, 29/09/2004, 28/10/2004 y 1/12/2004, en Madrid.

Grupo de trabajo de Dosimetría Ambiental, organizado por el Consejo de Seguridad Nuclear. 23/11/2004, Madrid.

Grupo de trabajo "Índices de ruido, objetivos de calidad y niveles de inmisión y emisión". Reuniones los días: 13/05/2004, 14/10/2004, 10/11/2004, 30/11/2004 y 14/12/2004 en Madrid.

Comité de expertos de los "Artículos 35 y 36 del Tratado EURATOM", Comisión Europea. (2 reuniones en 2004).

Ponencias

Ponencia de Protección Radiológica del Consejo Interterritorial.

Otras actividades

Participación en la IV SEMANA DE LA CIENCIA de la Comunidad de Madrid, del 10 - 24 noviembre 2004, Jornadas de Puertas Abiertas.

Área de Toxicología Ambiental

Introducción

Realiza informes, análisis ecotoxicológicos y fisicoquímicos en muestras de diferente naturaleza (agua, residuos, vertidos, productos químicos o muestras biológicas) aplicando técnicas instrumentales y organismos de ensayo normalizados.

Participa en grupos de coordinación Sanitaria nacionales e internacionales OCDE, UE (EMEA. Medicamentos de Aplicación Veterinaria,) y en el Programa Europeo de Evaluación de Sustancias Activas de Productos Fitosanitarios con el objetivo de su posible inclusión en la lista comunitaria del anexo I de la Directiva 91/414/CEE relativa a la comercialización de productos fitosanitarios (Registro Único Europeo). Se desarrollan los aspectos de toxicología y metabolismo de las sustancias activas recogidas en la primera fase, segunda fase y tercera fase A de dicho programa.

1. Investigación

El Área de Toxicología Ambiental desarrolla proyectos y convenios de investigación con financiación tanto externa como interna sobre temas relacionados con el medio ambiente y su repercusión sanitaria.

Desarrollo de técnicas analíticas para el control de contaminantes en el medio acuático para dar respuesta a las nuevos requerimientos legislativos en materia de aguas de consumo humano, residuales y de vertidos. Contaminantes prioritarios son los trihalometanos, hidrocarburos aromáticos polinucleares y los productos de cesión de los materiales poliméricos utilizados en el abastecimiento de aguas.

Estudio de Toxicidad aguda en lombriz de tierra Eisenia foetida: Ensayo de toxicidad por contacto sobre papel de filtro (48 horas), ensayando los productos de degradación (fórmico, acético, glicocólico y oxálico) de los plaguicidas a estudiar formetanate, cyromazine, carbofuran y sus mezclas. Evaluación de la toxicidad de un conjunto de plaguicidas con el objeto de valorar la existencia de efectos sinérgicos.

1.1. Resultados de actividad

Evaluación de Productos Fitosanitarios

Mediante el Convenio de colaboración con el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, se han elaborado las monografías correspondientes a la evaluación de la parte de "Toxicología y Metabolismo" de las sustancias activas de la segunda fase del programa europeo 1,3-dichlorpropeno, carbaryl, phosmet y trichlorphon y está en vías de finalización la de la sustancia activa acetochlor correspondiente a la tercera fase A.

En relación a las sustancias activas de la primera fase del Programa Europeo, se han emitido informes técnicos de chlorotoluron, endosulfan, forchlorfenuron (CPPU) y chlorpyrifos.

1.2. Proyectos en ejecución y de futuro

Convenio de colaboración entre el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) y el Instituto de Salud Carlos III.
"Evaluación en el área de toxicología y metabolismo de sustancias activas de productos fitosanitarios para su inclusión en la lista comunitaria del anexo I de la directiva 91/414/CEE".
N.º SVI 1295/04.
Duración: 2004 -2005.
Coordinador: Dr. Bartolomé Ribas Ozonas y Dña Gema Díaz López.

Título: Determinaciones fisicoquímicas en tejidos biológicos expuestos a metales.
Investigador principal: José Luis Sebastián Franco.
Investigador subproyecto SPY 1468/03: Bartolomé Ribas Ozonas.
Duración: 2004.
Financiado por: Comunidad Autónoma de Madrid-UCM.

Título: Puesta a punto y validación de un sistema de monitorización de la actividad eléctrica celular para detección de posibles efectos biológicos producidos.
Entidad financiadora: FIS.
Duración: 2004-2006.
Cuantía: 32.000 Euros.
Investigador responsable: José Miguel Miranda Pantoja.
Investigador del subproyecto: Bartolomé Ribas Ozonas.

Título: Efectos ecotoxicológicos de plaguicidas y sus riesgos sanitarios en agricultores según la directiva comunitaria 91/414/CEE.
Entidad financiadora: AECI (Agencia Española de Cooperación Internacional).
Duración: 2004.
Cuantía: 8.335,07 Euros.
Coordinador: Dr. Bartolomé Ribas Ozonas.
Investigador de Marruecos: Mohamed Idaomar.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de actividad

Durante el año 2004 se ha revalidado en el Área de Toxicología Ambiental la acreditación ENAC n.º 223/LE479 según los criterios de la norma UNE-EN ISO/IEC 17025 para los siguientes ensayos fisicoquímicos y ecotoxicológicos:

Ensayo: Inhibición de la movilidad en Dapnia magna. ISO 6341:1996/cor 1: 1998.

Ensayo: Inhibición del crecimiento de algas de agua dulce (Scenedesmus subspicatus según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_18).

Ensayo: Toxicidad aguda en peces, según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_29.

Ensayo: pH, según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_03.

Ensayo: Biodegradación a los 28 días, según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_33.

Ensayo: Demanda química de oxígeno, (DQO)según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_15.

Ensayo: Conductividad, según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_04.

Ensayo: Sólidos decantables, UNE 77032:2002.

Ensayo: Sólidos en suspensión, según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_31.

Ensayo: Demanda bioquímica de oxígeno, (DBO) según procedimiento interno PNE_CNSA_TA_01.

El laboratorio de análisis instrumental ha realizado 826 ensayos fisicoquímicos y espectrofotométricos. Donde se han determinado los parámetros descritos en el listado de la acreditación así como otros parámetros encuadrados en la cartera de servicios.

Igualmente se ha realizado un programa de Evaluación Interna de Calidad, (graficos de control y ensayos adicionales) con el que se han realizado un total de 118 ensayos químicos acreditados y se ha estudiado exactitud, reproducibilidad y repetibilidad como parámetros fundamentales de aseguramiento de la calidad.

La Unidad de Algas ha realizado 24 ensayos de inhibición del crecimiento de algas, aplicando el Scenedesmus subspicatus, Son ensayos de toxicidad aguda de 96 horas en aguas residuales de las depuradoras del Instituto de Salud Carlos III, muestras ciegas y sustancia de referencia, cada ensayo lleva implícitas 6 determinaciones de parámetros fisicoquímicos.

En la Unidad de Peces se han realizado 45 ensayos completos de Toxicidad Aguda en Peces (96 horas) sobre varios tipos de muestras, Aguas residuales, muestras ciegas, sustancia de referencia) de los cuales 18 corresponden a ensayos límite y 27 a ensayos completos.

Entre ellos se han ensayado aguas residuales procedentes de depuradoras del Instituto de Salud Carlos III, de Majadahonda y Chamartín.

En la unidad de Daphnias se han realizado 72 ensayos con el método Toxicidad aguda en Daphnia magna (ISO 6341-1996/Cor.1:1998), de muestras de diversa naturaleza: aguas, vertidos, residuos, lixiviados, productos químicos o preparados y los relativos a la evaluación de la calidad de los ensayos.

El número total de animales utilizados ha sido de 12.600 daphnias.

Se han realizado 23 ensayos de Toxicidad aguda en lombriz de tierra Eisenia foetida: Ensayo de toxicidad por contacto sobre papel de filtro (OCDE 1984.prueba n.º207), 14 de ellos relativos a los controles de calidad con la sustancia de referencia y 9 de muestras diversas. El número total de animales utilizados fue de 1.610.

3. Formación

3.1. Resultados de actividad

El Área de Toxicología Ambiental ha realizado labores de docencia en los siguientes convenios de colaboración y cursos organizados dentro y fuera del ISCIII:

Seminario de toma de muestras ambientales. Escuela Nacional de Sanidad (30 de nov. al 2 de dic. 2004) dentro de los Cursos Básicos de Especialistas en Protección de la Naturaleza que tiene programados la Dirección General de la Guardia Civil.

Módulo de Sanidad Ambiental y Ocupacional. Master de Salud Pública. Escuela Nacional de Sanidad. (febrero- marzo 2004). Se han impartido los temas de contaminación del agua y su repercusión sanitaria y los relativos a los estudios de ecotoxicidad.

Curso de postgrado de la Universidad Complutense de Madrid, Instituto de España.

Estancia de formación de ocho profesionales sanitarios del Ayuntamiento de Granada dentro del Programa de Sanidad Ambiental (12 al 16 de enero 2004).

En cuanto a la formación de personal investigador. el Área de Toxicología Ambiental ha participado en la formación de personal investigador con su colaboración en el Programa de Investigación y Formación Intramural del Instituto de Salud Carlos III o a través de proyectos o convenios.

Título: Ensayos de ecotoxicidad sobre organismos del medio terrestre (Lombriz de tierra Eisenia foetida) y acuático (Daphnia magna). Valoración de la toxicidad en muestras ambientales.
Beca: Programa FINNOVA (código 95713).
Becaria: Lucía Matamala Jiménez.
Duración: 1 año (2004-2005).
Tutor: Gema Díaz López.
Financiado: Consejería de Empleo y Mujer de la Comunidad de Madrid. Fondo Social Europeo.

Título: Mytilus edulis como bioindicador de contaminación marítima.
Beca: ISCIII para tesis doctoral.
Becario: Javier González Rodríguez.
Duración: 2003-2006.
Tutor: Dr. Bartolomé Ribas Ozonas.

Título: Caracterización de los hidrocarburos aromáticos polinucleares en aguas residuales y lodos de depuración y su repercusión sanitaria y medioambiental.
Beca: Formación del ISCIII.
Becaria: Dña. Irene Gómez Morales.
Duración 1 año prorrogable a cuatro.
Tutor: Dr. Javier Méndez González.

Título: Determinación de metales pesados en aguas residuales e industriales.
Beca de formación asociada al convenio SVP 1133/00.
Becaria: Beatriz Garro Ibazeta.
Duración un año prorrogable a cuatro.
Tutor: Dr. Javier Méndez González.

Título: Aplicación de los ensayos en algas en la protección de la calidad de aguas superficiales destinadas al consumo humano.
Beca: Formación (FT 00/0074).
Becario: Fernando Pacios Robles.
Duración: 4 años (finalizada en Junio 2004).
Tutor: Mercedes Núñez García.
Financiación: Instituto de Salud Carlos III.

Título: Toxicidad de insecticidas piretroides en ecosistemas acuáticos.
Beca: Formación (FT 00/0166).
Becaria: Irene Arellano Rojo.
Duración: 4 años (finalizada en Junio 2004).
Tutor: Mercedes Núñez García.
Financiación: Instituto de Salud Carlos III.

Título: Evaluación de la toxicidad de un conjunto de plaguicidas de uso frecuente en las prácticas agrícolas de cultivo bajo pástico. determinación de efectos sinérgicos.
Beca: Formación (FT 01/0016).
Becaria: Ana Belén Rodríguez Rábano.
Duración: 4 años (Junio 2001-2005).
Tutor: Gema Díaz López.
Financiado por: Instituto de Salud Carlos III.

Título: Estudio de los efectos originados por el vertido del Prestige en las arenas de las playas, tras los procesos de limpieza. valoración de la toxicidad por contacto en eisenia foetida.
Beca: Formación (FT 03/0002).
Becaria: Isabel Salmean Vinaches.
Duración: 4 años. (finalizado abril 2004).
Tutor: Gema Díaz López.
Financiado por: Instituto de Salud Carlos III.

Título: Control de cultivos celulares, determinación de proteínas y apoyo en determinaciones enzimáticas en efectos de campos magnéticos.
Beca: Formación Intramural del Instituto de Salud Carlos III.
Becaria: Emma Vizan Suaña.
Duración: 2001-2005.
Tutor: Dr. Bartolomé Ribas Ozonas.

Título: Evaluación en el área de toxicología y metabolismo de sustancias activas de productos fitosanitarios para su inclusión en la lista comunitaria del anexo i de la directiva 91/414/CEE.
Beca: Asociada a Convenio (SVI 1177/02).
Becaria: Maria del Carmen González Hernández.
Duración: Mayo 2004 a Septiembre 2004.
Tutor: Bartolomé Ribas Ozonas.
Financiado por: Convenio de Colaboración entre el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) y el ISCIII.

Título: Evaluación en el área de toxicología y metabolismo de sustancias activas de productos fitosanitarios para su inclusión en la lista comunitaria del Anexo 1 de la Directiva 91/414/cee.
Beca: Asociado a Convenio (SVI 1177/02).
Becaria: María Eugenia Padilla Gallego.
Duración: 9 meses prorrogables (Diciembre 2004).
Tutor: Gema Díaz López.
Financiado por: Convenio de Colaboración entre el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) y el ISCIII.

Colaboración con el Ministerio de Educación en la formación en centros de trabajo de Técnicos Superiores en Salud Ambiental:

Alumno: Don Pablo Olmedo.
Centro: Instituto de Enseñanza Secundaria San Fernando.
Duración: Curso 2003-2004 (400 horas).
Tutora: Gema Díaz López (Unidad de Daphnias).

Alumna: Dña. Beatriz González Herradón.
Centro: Instituto de Enseñanza Secundaria Benjamín Rúa.
Duración: Curso 2003-2004 (400 horas).
Tutor: Bartolomé Ribas (Laboratorio toxicología).

Colaboración con el Ministerio de Educación para la formación en centros de trabajo de Técnicos Superiores en Química Ambiental.

Alumno: Don Víctor Prado Gómez.
Centro: Instituto de Enseñanza Secundaria Lope de Vega.
Duración: Curso 2003-2004 (400 horas).
Tutora: Gema Díaz López (Unidad de Daphnias).

Alumna: Dña Eva Ortiz Flores.
Centro: Instituto de Enseñanza Secundaria Lope de Vega.
Duración: Curso 2003-2004 (400 horas).
Tutora: Isabel Orgaz Ariza (Unidad de Análisis Instrumental).

Alumna: Dña.Rosa Belén Angulo Carranza.
Centro: Instituto de Enseñanza Secundaria Lope de Vega.
Duración: Curso 2003-2004 (400 horas).
Tutor: Bartolomé Ribas (Laboratorio de Toxicología).

4. Diversos

4.1. Actividades de normalización

El Área de Toxicología Ambiental ha continuado durante este año asistiendo como vocal en los siguientes comités y grupos de expertos.

- Calidad del Agua. Subcomité 1 del AEN/CTN 77. Medio Ambiente (AENOR) y en los grupos de trabajo G1 y G2 del mismo subcomité.
- Caracterización de Residuos CEN / TC 292. Subcomité 5 RESIDUOS del AEN/CTN 77. Medio Ambiente (AENOR). Participación en la evaluación técnica de 6 proyectos de norma europeos dentro del Comité Técnico de Normalización CEN TC292 y en 2 normas UNE.
- Comité de Expertos en Fertilización. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (Subdirección General de Medios de Producción Agrícolas), relativo a la participación en la elaboración del Proyecto de Real Decreto sobre Fertilizantes. Legislación Nacional y Europea sobre Fertilizantes. Registro de nuevos productos.
- Comités de expertos: Group on Environmental Risk Asessement, EMEA (Agencia Europea del Medicamento).

4.2. Asistencia a reuniones internacionales

Reuniones tripartitas con la Comisión Europea y la empresa notificadora para la evaluación de las sustancias activas chlorpyrifos y methyl-chlorpyrifos (febrero 2004) y endosulfan (mayo 2004). Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria.

Participación como expertos en Toxicología y Metabolismo representando a España en:
Ronda EPCO 9, Braunschweig, Germany, 06 -13 de Julio 2004.
Grupo de expertos del EPCO 14, York, United Kingdom, 11-14 octubre 2004**.**

4.3. Participación en congresos

SIMPOSIO: Progress in Electromagnetic Research Symposium Marzo 2004.
LUGAR: Pisa (Italia).
COMUNICACIÓN: Some data on the exposure of rats with overload of Hg, Pb, and Cd to microwave 2.45 GHz.
AUTORES: García Arribas O., Pérez Calvo M., Ribas B, Sebastián J.L., Miranda J.M. and Muñoz S.

SIMPOSIO: Progress in Electromagnetic Research Symposium. Marzo 2004.
LUGAR: Pisa (Italia).
COMUNICACION: Enzimatic activities of the transport electron chain in brain of mice exposed to ELF-MF.
AUTORES: Ribas B., Pérez Calvo M., González Rodríguez J., Visan E. and Novelli ELB.

4.4. Conferencias

IV Jornadas Cívico-Militares sobre elementos traza y Toxicología de Metales del 4 al 5 de Noviembre 2004. Implicaciones Toxicológicas de las metalotioneínas. Dr. Bartolomé Ribas.

4.5. Intercomparaciones

6 ejercicios de intercomparación con WRC (Water Research Center) Aquacheck (DBO5, DQO, Sólidos en suspensión) con un total de 21 ensayos químicos para avalar su competencia técnica en la realización de ensayos acreditados.

Participación en un ejercicio de Intercomparación: Ecotoxicology Assessment Exercise Septiembre 2004. WRC. Aquacheck, con el Ensayo de Toxicidad aguda en Daphnia magna. Daphnia magna 48hr test

Water quality - Determination of the inhibition of the mobility of Daphnia magna Straus (Cladocera, Crustacea) - Acute toxicity test.ISO 6341:1996/Cor.1:1998.

4.6. Publicaciones

Ribas Ozonas B. Metallothioneins. Capítulo 6, (2004) 391-400 en Metal ions and their compounds in the Environment Eds. E. Merian, M. Anke, M Ihnat and M. Stoeppler. Wiley-VCH, Germany Vol. 1.

Diniz Y.S., Fernández A.A.H., Campos C.E., Mani F., Ribas B. And Novelli E.L.B. Toxicity of hypercaloric diet and monosodium glutamate: oxidative stress and metabolic shifting in hepatic tissue. Food Chem. Toxicol., (2004), 42, 313-319.

Galhardi C.M:, Diniz Y.S., Faine L.A., Rodrigues H.G., Burneiko R.C.M., Ribas B. and Novelli E.L.B. Toxicity of cooper in take: lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfuction. Food Chem. Toxicol., (2004) 42, 2053-2060.

Sebastian J.L., Muñoz S., Miranda J.M., and Ribas B.; A simple experimental set-up for the determination of the complex dielectric permittivity of biological tissues at microwave frequencies. European Conference microwave (2004) 661-663. ISBN 1-58053-994-7 Amsterdam 2004.

Otras actividades

Participación en la IV SEMANA DE LA CIENCIA de la Comunidad de Madrid, del 10 - 24 noviembre 2004, Jornadas de Puertas Abiertas.

Centro Nacional de Medicina Tropical

El Centro Nacional de Medicina Tropical se crea por orden del 27 de diciembre de 2001 (publicado en BOE del 11 de enero de 2002) para responder a la creciente movilidad internacional (inmigración y viajeros) pero también por la mayor presencia española en programas de cooperación internacional con el objetivo de "reforzar la asistencia, investigación y docencia en enfermedades tropicales promoviendo la Red Nacional de Unidades de Medicina Tropical para afrontar debidamente estas patologías en el ámbito de la movilidad internacional y establecer los adecuados mecanismos de prevención".

Entre sus funciones están:

- Coordinar las actividades del ISCIII relacionadas con la Medicina Tropical y Salud Internacional.
- Apoyar al SNS, CC.AA. y otras instituciones en la prevención y control de patologías tropicales.
- Promover la investigación en Medicina Tropical y enfermedades relacionadas con la Salud Internacional dentro y fuera de nuestro país.
- Desarrollo de actividades docentes en aspectos relacionados con la Medicina Tropical y otras enfermedades emergentes (Anexo I).
- Potenciar la coordinación de las unidades especializadas en medicina tropical en España y establecer convenios de colaboración con organismos públicos y privados, de ámbito internacional, para promover y apoyar líneas de actuación e investigación (Anexo II).
- Impulsar proyectos de intervención y cooperación con otros organismos nacionales y en países en vías de desarrollo (Anexo III).

A. Docencia

Como Departamento docente de la ENS realiza Maestrías, diplomaturas, cursos y seminarios de formación especializada, continuada (web), programa MIR y complementaria (ONG y otras instituciones) dirigido fundamentalmente a personal sanitario implicado en atención y tratamiento diagnóstico de patología tropical y/o cooperación sanitaria. En Anexo I se especifican los cursos realizados durante el año 2004.

B. Investigación

Proyectos de investigación relacionados con la Medicina Tropical y la Salud Internacional. Se ha negociado con la OMS poder seguir siendo Centro Colaborador de la OMS en Atención Integrada para las Enfermedades de la Infancia (AIEPI).

B.1. Proyectos en curso

Centro de Referencia para el Control de Endemias de Guinea Ecuatorial.
Investigadores principales: Dr. Agustín Benito, Dr. Jesús Roche y Dr. Ignacio Sánchez.
Duración: Enero 2004 - Febrero 2005.
Entidad financiadora: AECI / ISC III.
(más información en apartado E- Programas de Intervención).

Diagnóstico molecular simultáneo de las tripanosomiasis y leishmaniasis americanas: validación y utilidad epidemiológica en Taipiplaya y La Asunta, dos comunidades preandinas en Bolivia (exp: SBPY 1246/02).
Duración: 2002-2004 (3 años).
Investigador principal: Dr. Jorge Alvar.
Entidad financiadora: ISC III (proyecto de investigación del programa intramural).

Identificación de variables sociosanitarias asociadas a la adherencia de la población inmigrante a los tratamientos de tuberculosis (exp: SBPY 1255/02).
Duración: 2002-2005 (3 años).
Investigador principal: Dr. Jorge Alvar.
Contratación de 1 investigador, titulado superior (Dra. Belén Sanz).
Entidad financiadora: ISCIII (proyecto de investigación del programa intramural).

Prevalencia de infecciones de transmisión sexual en población inmigrante de Madrid (exp: SBPY 1254/02).
Duración: 2002-2005 (3 años).
Investigador principal: Dr. Agustín Benito.
Contratación de 1 investigador, titulado superior (Dra. Pilar Aparicio).
Entidad financiadora: ISCIII.

B.2. Proyectos nuevos aprobados

Evaluación del estado nutricional de la población infantil rural y urbana en Guinea Ecuatorial: Efecto sobre la infección, enfermedad y muerte por malaria.
Duración: 2004-2006.
Investigador Principal: Jesús Roche.
Contratación 1 Becario (Estefanía Custodio Cerezales).
Entidad financiadora: ISCIII.

Medidas de consecuencias sanitarias y sociales de las enfermedades y lesiones, y de los resultados de las intervenciones (exp: SBPY 1256/02).
Duración: 2003-2006 (3 años).
Investigador principal: JM Freire.
Contrtación de 1 investigador (Elena Álvarez).
Entidad financiadora: ISCIII (proyecto de investigación del programa intramural).

Estudio de línea base, adaptación y puesta en marcha de la estrategia de Atención Integral a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia en la Región de Luba, Guinea Ecuatorial.
Expediente 03/ESP37.
Duración: 3 años (aprobado Diciembre 2003).
Investigador: Teresa Blasco.
Entidad financiadora: ISCIII (proyecto de investigación del programa intramural).

Red intramural de Investigación para apoyo del Centro de Referencia para el Control de Endemias de Guinea Ecuatorial, que incluye los siguientes subproyectos:

1. Identificación de marcadores moleculares en el estudio de las resistencias de *Plasmodium falciparum* en GE. IP. Agustín Benito.
2. Diagnóstico y referencia de parásitos causantes de Síndromes Diarreicos en GE. IP. Ana Aladueña e Isabel de Fuentes.
3. Diagnóstico y referencia de las Filariasis en los focos de GE. IP: Teresa Gárate.
4. Diagnóstico y referencia de la enfermedad del sueño y control del vector (*Glossina*). IP: Agustín Benito.
5. Diagnóstico y referencia de la Infección producida por el género *Mycobacterium* en GE.
6. Diagnóstico y referencia de Diarreas Bacterianas en GE. IP: Maria Soledad Giménez.
7. Diagnóstico y referencia de las infecciones causadas por el VIH y el VPH en GE. IP: Alfredo García Saiz.
8. Diagnóstico de Arbovirus circulantes en GE. IP: M.ª Paz Sánchez Seco.
9. Valoración del estado nutricional de la población infantil y su relación con el Paludismo. IP: A.Benito.
10. Diagnóstico y referencia de las I.T.S. IP: A.Benito.
11. Entomología médica descriptiva y molecular en el control de vectores de enfermedades tropicales. IP: A.Benito.

Presentado al ISCIII

Duración: 3 años.

Investigador: Agustín Benito Llanes.

C. Coordinación

Promueve y coordina la investigación, docencia y asistencia en Medicina Tropical, mediante dos redes nacionales y tres europeas:

- **RICET** - Red de Investigación de Centros de Enfermedades Tropicales.
- **REUHMT** - Red Española de Unidades Hospitalarias de Medicina Tropical
- **TropEd** - Red Europea de docencia en Salud Internacional y Medicina Tropical.
- **TropMedEurop** - Asociación Europea de Institutos y Escuelas de Medicina Tropical y Salud Internacional.

Centros Participantes en RICET:

- CNMTrop-ISCIII (coordinación) - Hospital Carlos III **(ISCIII-HCIII).**
- Hospital Clinic (Barcelona) - **(HCB).**
- Universidad de Salamanca - Hospital Universitario de Salamanca **(CISET).**
- Universidad de Valencia **(UV).**
- Centro de Biología Molecular - CSIC/UAM (Madrid) **(CBM).**
- Instituto López Neyra - CSIC (Granada) **(ILN).**
- Instituto de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de Canarias-Universidad de La Laguna (Tenerife) **(IETSPC).**
- **"Diagnóstico por PCR de especies de *Leishmania* y *Trypanosoma cruzi*: Validación de cebadores de alta especificidad y sensibilidad"** Tenerife, 21-23 Abril 2004.
  Este taller fue cerrado para científicos de la red con participación de los nodos del CBM, ISCIII, ILN y Canarias.
- **"Actualidad terapéutica en enfermedades tropicales"**Salamanca, 10 al 12 de noviembre de 2004.

Proyectos (RICET):

Polimorfismos en genes de *Plasmodium falciparum* implicados en resistencia a antimaláricos en Mozambique y Guinea Ecuatorial: Prevalencia y asociación con resistencia clínica.
IP: Clara Menéndez (Barcelona) y A.Benito.
Centros Participantes: Barcelona-Mozambique, Granada, ISCIII-Guinea Ecuatorial.
Código RICET: C03/04-7.

Culícidos vectores de enfermedades infecciosas, esencialmente malaria.
IP: María Dolores Bargues (Valencia) y A.Benito (ISCIII).
Centros Participantes: Barcelona, Valencia, Salamanca, ISCIII (GE & Entomología) y como grupo externo a RICET, Servei de Control de Mosquits del Consell Comarcal del Baix Llobregat.
Código RICET: C03/04-8.

Búsqueda e identificación de dianas para mejora del diagnóstico de la malaria.
IP: Agustín Benito (ISCIII-Madrid).
Centros Participantes: Barcelona-Mozambique, Salamanca, ISCIII (HCIII & Guinea Ecuatorial), Granada.
Código RICET: C03/04-9.

Estudio sobre arbovirosis y robovirosis en muestras clínicas y artrópodos procedentes de Guinea Ecuatorial y Mozambique mediante métodos moleculares.
IP: Maria Paz Sánchez-Seco (ISCIII-Madrid) y A.Benito (ISCIII).
Centros Participantes: Barcelona-Mozambique, ISCIII-Madrid (Entomología y Guinea Ecuatorial).
Código RICET: C03/04-10.

Identificación de nuevas dianas terapéuticas en *Plasmodium falciparum* y desarrollo de compuestos con actividad antimalárica.
IP: Dolores González Pacanowska (Granada).
Centros Participantes: Salamanca, ISCIII-Madrid, Granada, Valencia.
Código RICET: C03/04-13.

La infección por *Trypanosoma cruzi* en población inmigrante procedente de América Central y del Sur.
IP: Carmen Thomas Carazo (Granada).

Grupos participantes: Granada, Barcelona, Tenerife, Salamanca, CBM-Madrid, ISCIII-Madrid.
Código RICET: C03/04-18.

Dengue importado: Vigilancia en "tiempo real" de la circulación de serotipos y genotipos de virus dengue en los países endémicos y Evolución en la presentación clínica de los casos importados.
IP: Antonio Tenorio (ISCIII-Madrid).
Grupos participantes: Barcelona, ISCIII-Madrid (HCIII & Arbovirus) y como grupos externos CNM-ISCIII, TropNetEurop, Hospital Ramon y Cajal, CNE ISCIII, ENIVD.
Código RICET: C03/04-19.

Centros REUMT(Red Española de Unidades de Medicina Tropical)

Hasta la fecha se han firmado convenios con los siguientes hospitales del ámbito nacional:

- Complejo Insular Materno Infantil de Las Palmas, Gran Canaria.
- Hospital del INGESA (antiguo Comarcal), Melilla.
- Hospital del INGESA (antiguo de la Cruz Roja), Ceuta.
- Hospital General de la Defensa, Cádiz - Ministerio de la Defensa.
- Hospital Central de la Defensa, Madrid - Ministerio de la Defensa.
- Hospital Universitario La Fe, Valencia.
- Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca.
- Unidad de Inmigración y Vacunaciones Internacionales de Les Drassanes, Barcelona.
- Hospital El Ejido, Almería.

Están pendientes de resolución:

- Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
- Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Proyectos

- *"Estudio Multicéntrico para el pilotaje y evaluación de un sistema de transferencia para población inmigrante móvil enferma de tuberculosis"* - IP: Belén Sanz.
- *"Mapa de prevalencia de las enfermedades tropicales en la población inmigrante"* - Miguel Ángel Descalzo / Ignacio Sánchez.
- *"Manual de patologías de las infecciones parasitarias"* - José Manuel Blanco.

D. Programas de Intervención

D.1. Dirige y coordina las actividades del *Laboratorio de Salud Pública para el control de Endemias de Guinea Ecuatorial*, que en apoyo a los Programas Nacionales de Prevención y Lucha contra las grandes endemias del Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de GE y a través de acciones de formación de recursos humanos, asistencia, control, vigilancia epidemiológica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos tratados, de investigación y de asesoría técnica a los responsables nacionales, desarrolla los siguientes subproyectos:

I. Subproyecto de Paludismo.
II. Subproyecto de Tripanosomiasis.
III. Subproyecto de Entomología Médica.
IV. Subproyecto de Tuberculosis.
V. Subproyecto de VIH/SIDA.
VI. Subproyecto de Laboratorio de Referencia de Microbiología: Enfermedades diarreicas, Infecciones respiratorias y Enfermedades de Transmisión Sexual.

El proyecto es financiado por la AECI y el propio ISCIII. Desde el año 2.002 el proyecto ha quedado configurado como se ha descrito, aunque comenzó su ejecución en el año 1.990, apoyando el componente de Paludismo. Se ha firmado el convenio entre el ISCIII y el Ministerio de Sanidad y Bienestar Social de Guinea, con validez por 5 años.

E. Asesorías Técnicas

- Guinea Ecuatorial:

  a. Encuesta de seroprevalencia para el Programa de Control de la Tripanosomiasis Africana (14-22 marzo 2004).
  Actividad realizada por Pilar Aparicio.

  b. Validación del cuestionario sociodemográfico de hábitos alimentarios para la encuesta nacional de nutrición infantil en Guinea Ecuatorial. (8-28 diciembre 2004).
  Actividad realizada por Estefanía Custodio.

Anexo I: Actividad Docente realizada durante 2004

Área de Medicina Tropical

Cursos largos

DIPLOMA SUPERIOR INTERNACIONAL EN PEDIATRÍA TROPICAL. 20 Enero-16 Mayo 2004. (420h).
Dirección Académica: Dr. Jorge Morgado.
Coordinación Académica: Dr. Jorge Alvar Ezquerra.

DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFANTILES TROPICALES. 9 Diciembre 2003 - 22 Marzo 2004 (120h).
Dirección Académica: Dr. Jorge Morgado.

Cursos cortos

EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LAS INFECCIONES TROPICALES (2.ª edición). 27 Enero- 1 Febrero 2004 (36h).
Dirección: Dr. Jesús Roche Royo.

LA POBLACIÓN INMIGRANTE EN LA ATENCIÓN PRIMARIA: INFECCIONES TROPICALES Y SALUD DE LA INMIGRACIÓN. 25 - 29 Noviembre 2004 (36h).
Dirección: Dr. Francisco Giménez Sánchez.

ENFERMEDADES TROPICALES. Curso itinerante 2003, Ceuta 17-28 Noviembre 2003.
Dirección: Jorge Alvar.
Coordinación Académica: Pilar Aparicio.

ACTUALIZACIÓN EN ENFERMEDADES TROPICALES. Curso itinerante Cádiz, 1-5 Diciembre 2003.
Dirección: Jorge Alvar.
Coordinación Académica: Pilar Aparicio.

MEDICAMENTOS ESENCIALES EN EL CONTEXTO DE LA COOPERACIÓN AL DESARROLLO 29 Marzo-2 Abril 2003 (3.ª edición).
Dirección: Dra. Belén Sanz Barbero.
Jornadas sobre INMIGRACIÓN Y SALUD. Organizadas por AIEME-UAM y el CNMTrop. UAM. Mayo 2003. Actividad realizada por: Teresa Blasco y Belén Sanz.

Área Salud Internacional

Cursos largos

MASTER DE SALUD INTERNACIONAL. 6 Septiembre 2003 - 31 Junio 2004 (780 h.).
Dirección: Alfonso del Álamo, Fundación CSAI.
Coordinación Académica: J.M. Freire.

DIPLOMA DE SALUD INTERNACIONAL. 15 Septiembre - 12 Diciembre 2004 (420 h.).
Dirección y Coordinación Académica: Dr. JM: Freire.

Cursos cortos:

EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD INTERNACIONAL.
15 - 19 Diciembre 2004 (40 horas).
Coordinación: Sonia Hernández y Miguel Ángel Hernán (Universidad Johns Hopkins).

MÉTODOS INDIRECTOS EN EL ANÁLISIS DEMOGRÁFICO, 20-24 Enero 2004 (30 horas).
Dirección: JM: Freire.
Coordinación: Ricard Gènova.

INTERVENCIÓN EN SALUD PÚBLICA Y DESASTRES, 4-12 Febrero 2004 (30 horas).
Dirección: JM. Freire.
Coordinación: Pedro Arcos (Universidad Oviedo).

PLANIFICACIÓN, GESTIÓN Y EVALUACIÓN DE PROYECTOS DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL.
17-20 y 24-28 Marzo 2004 (30 horas).
Dirección: JL. Puerta (Fundación CSAI).
Coordinación: Berta Iradier.

TELEMEDICINA RURAL EN PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO, 31 Marzo - 4 Abril (30 horas).
Dirección: JL.Puerta.
Coordinación: Andrés Martínez y Valentín Villarroel (Universidad Carlos III).

MÉTODOS CAUSALES EN EPIDEMIOLOGÍA, 1-4 Diciembre 2004 (25 horas).
Dirección Miguel Ángel Hernán.
Coordinación: Elena Álvarez.
Curso realizado en el marco del Convenio establecido con la Universidad Johns Hopkins.

Anexo II (Convenios de Colaboración)

Convenios de colaboración suscritos

Centros REUMT (Red Española de Unidades de Medicina Tropical)

Hasta la fecha se han firmado convenios con los siguientes hospitales del ámbito nacional:

- Complejo Insular Materno Infantil de Las Palmas, Gran Canaria.
- Hospital del INGESA (antiguo Comarcal), Melilla.
- Hospital del INGESA (antiguo de la Cruz Roja), Ceuta.
- Hospital General de la Defensa, Cádiz - Ministerio de la Defensa.
- Hospital Central de la Defensa, Madrid - Ministerio de la Defensa.
- Hospital Universitario La Fe, Valencia.
- Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca.
- Unidad de Inmigración y Vacunaciones Internacionales de Les Drassanes, Barcelona.
- Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

Nacionales

- Asociación Fontilles (apoyo actividades de control de la lepra en Guinea).
- Fundación Carolina (AECI), Madrid.

Internacionales

- Ministerio de Sanidad y Bienestar Social, República de Guinea Ecuatorial.
- Hospital Universitario Japonés, Santa Cruz, Bolivia.

Convenios de colaboración en preparación

Nacionales

- Con hospitales que formarán parte de la REUHMT (Virgen de la Arrixaca de Murcia, Ramón y Cajal de Madrid).

Internacionales

- Instituto de Higiene y Medicina Tropical de Lisboa.
- Fundación Oswaldo Cruz (FioCruz) Manaos, Brasil.
- Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, Cochabamba, Bolivia.
- Universidad Agostinho Neto, Luanda.

Congresos

XXVII World Congress Of Internal Medicine. Granada, 26 Septiembre-1 Octubre, 2004.

V Reunión de Protistología. Sociedad Española de Microbiología. Granada, 30 Septiembre - 2 Octubre, 2004.

B22 COST Congress. Antwerp, Bélgica. Noviembre 2004.

XXVII Congreso de la SEBBM. Lleida, 12-15 Septiembre de 2004.

IX EUROPEAN MULTICOLLOQUIUM OF PARASITOLOGY (EMOP). Valencia, 19-22 Julio 2004.

VII INTERNATIONAL MEETING OF MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND EVOLUTIONARY GENETICS OF INFECTIOUS DISEASES (MEEGID). Valencia, 19-22 Julio 2004.

IV CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA TROPICAL Y SALUD INTERNACIONAL (SEMTSI). Valencia, 19 al 22 Julio 2004.

XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, 16-19 Mayo 2004.

Publicaciones científicas año 2004

dUTPase as a platform for anti-malarial drug design: the structural basis for the selectivity of a new class of nucleoside inhibitors. Jean L. Whittingham, Isabel Leal, Ganasan Kasinathan, Corinne Nguyen, Emma Bell, Andrew F. Jones, Colin Berry, Agustin Benito, Johan P.Turkenburg, Eleanor J. Dodson, Luis M. Ruiz Pérez, Anthony J. Wilkinson, Nils Gunnar Johansson, Reto Brun, Ian H. Gilbert, Dolores Gonzalez-Pacanowska & Keith S. Wilson.
Referencia revista/libro: **Structure.**

Malaria panel assay vs PCR: detection of naturally infected *Anopheles melas* in a coastal village of Equatorial Guinea. M. Moreno, J. Cano, S. Nzambo, L. Bobuakasi, J. N. Buatiche, M. Ondo, F. Micha & A. Benito. **Malaria Journal** (2004) Jul 06; 3(1):20.

Experimental infection of immunomodulated NOD/LtSz-SCID mice as a new model for Plasmodium falciparum erythrocytic stages. Moreno Sabater A, Moreno M, Moreno FJ, Eguiluz C, van Rooijen N, Benito A. **Parasitology Research**. Epub 2004 Dec 10.

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER)

Introducción

El Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), fue creado el 14 de noviembre de 2003, dentro de la estructura del ISCIII bajo la dependencia de la Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública. Dicho instituto era creado con una única área denominada Unidad de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico (UISAT), que recogía la experiencia del anterior Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER). También se le anexionaba el Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas.

Los objetivos de la UISAT han consistido en:

Desarrollar, liderar y coordinar las actividades de investigación relacionadas con el Síndrome del Aceite Tóxico (SAT), incluidas las que se realizan en colaboración con la Oficina Regional para Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Durante el año 2004, la OMS, a través de este comité científico, ha publicado y distribuido el tercer libro de una serie de ellos, que vienen editándose desde el comienzo de la epidemia y que resume toda la actividad investigadora y los resultados alcanzados durante los últimos años. Esta publicación se ha realizado en su versión inglesa estando la edición en español en fase de corrección por los servicios especializados de la OMS en Ginebra. Además, no dio tiempo a incluir en este tercer libro importantes hallazgos alcanzados en el campo de la investigación toxicológica, como el desarrollo del modelo animal tras haber utilizado monos en experimentos bajo normas de Buenas Prácticas de Laboratorio. En el ámbito del seguimiento clínico y de la mortalidad de la cohorte, se ha continuado con los trabajos bajo el mismo protocolo de años anteriores, habiéndose presentado durante este año tres tesis doctorales que lograron la máxima calificación.

Otro de los pilares básicos de la UISAT han sido los trabajos encomendados por la OMS tras la segunda designación como Centro Colaborador de la OMS en Epidemiología de las Enfermedades Relacionadas con el Ambiente.

Dichos trabajos se han orientado en esta ocasión al desarrollo de los proyectos de Indicadores de Salud Ambiental propuestos desde la propia OMS. También se nos encomendó la colaboración con los trabajos de puesta en marcha para los países de habla hispana del sistema de vigilancia de epidemias tóxicas ambientales.

La participación en los proyectos europeos como ECOEHIS y ENHIS, la participación en conferencias europeas como la de ministros de sanidad y medio ambiente de Budapest, aquellas orientadas a la implantación y desarrollo de la estrategia en salud ambiental de la Unión Europea y los trabajos en la red INMA, han constituido los trabajos fundamentales en el área medio ambiental de esta unidad.

Por último, la UISAT continuó desarrollando sus actividades en el campo de las Enfermedades Raras, a partir de las dos redes temáticas de investigación cooperativa REpIER e INERGEN, proyectos europeos y nacionales como el EuroBioBank, EUORPHAN, NEPHIRD-II, Autismo, Atrofia Muscular Espinal y la participación en grupos internacionales como el Task Force on Rare Diseases de la Unión Europea.

De cara al futuro, todas estas actividades seguirán estando en vigor durante al menos el próximo año y se espera que muchas de ellas presenten informes finales y planes de continuidad y futuro.

1. Investigación

1.1. Resultados de actividad

Publicaciones

Determination of protein markers in human serum: Analysis of protein expression in toxic oil syndrome Studies. Nuria Colomé, Maria Rosario Prieto, Montserrat Carrascal, Manuel Posada, Emilio Gelpí, Joaquin Abian. ***Proteomics*** 2004, 4, 303-315.

REpIER (Spanish Epidemiological Network on Rare Diseases). Manuel Posada. ***Portuguesse Paediatric Surveillance Unit Bulletin***. 2004: 5(1); 5.

Cristina Jones Mallada, Raquel Hidalgo García, Carmen Fuentelsaz Gallego, Teresa Moreno Casbas, Eva Hernández Faba, Pilar Comet, Magdalena Díaz, Rosa M.ª González, Esther González, M.ª Concepción Martín, Clara Vidal, M.ª Isabel Orts, Anna M.ª Pulpón, Eva Abad, Carmen Silvestre, Carlos Calderón, Alejandra Cano, Blanca Egea. Situación actual de los recursos para la investigación en Enfermería en el Sistema Nacional de Salud. ***Metas de Enfermería*** Número 66 - Junio 2004.

M.ª Concepción Martín-Arribas. Implicaciones éticas de la Información genética. ***Metas de Enfermería*** dic 2004/ene 2005; 7(10): 24-26.

M.ª Concepción Martín-Arribas. Diseño y validación de cuestionarios. ***Matronas Profesión*** 2004; vol 5 (17): 23-29.

Preparándose para la práctica en la era de la genética: una competencia basada en la educación, que ha sido aceptado para su publicación en la revista ***Metas de Enfermería***. N.º de Registro 1326.

M.ª C Martín Arribas, I. Santiago Santos y M Posada de la Paz, Grupo Cepecale. Exposición laboral y abortos en una cohorte de enfermeras de Castilla-León. ***Gaceta Sanitaria*** 2004 Rev Esp Salud Pública, Vol. 18 (S 3); 17.

Sistemas de Información Sanitaria e Indicadores de Salud Ambiental. ***Revista de Salud Ambiental***. Aceptada para publicar.

M.ª Concepción Martín-Arribas, Pilar de Andrés Copa, Manuel Posada de la Paz. Quality of life, disability and handicap in patients with toxic oil syndrome. Aceptado para si publicación en ***Journal of Advanced Nursing*** en octubre de 2004.

Capítulos de libro

Philen RM, Posada de la Paz M, Terracini B, Kilbourne E. Epidemiology of Toxic Oil Syndrome. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 5 -16.

Abaitua I, Martín-Arribas C, del Pozo V, Posada de la Paz M. Sample repositories. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 17 - 23.

Gómez de la Cámara A, Posada de la Paz M, Plaza Cano MM, Estirado de Cabo E, García de Aguinaga ML, Izquierdo Martínez M, Martín-Arribas C, Pozo Rodríguez F. Clinical Aspects. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 25 - 35.

Gelpí E, Posada de la Paz M. Chemistry. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 37 - 42.

Terracini B, Martín-Arribas C. Ethical and social aspects. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 85 - 93.

Posada de la Paz M, Gelpí E. Future research strategies. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 95 - 98.

Ruiz Méndez V, Posada de la Paz M. Reporducing the refining process. In: World Health Organization Regional Office for Europe. Toxic Oil Syndrome Ten Years of Progress. Copenhagen. World Health Organization Regional Office for Europe; 2004. p. 118 - 191.

Comunicaciones y ponencias

Indicadores de salud ambiental en los países de la Unión Europea. Póster presentado en la XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27-29 Octubre 2004.

Salud Ambiental en la Infancia: Aportación de la Historia Clínica Ambiental. Taller sobre la Historia Ambiental Pediátrica. PESHU. Reunión de la Asociación Valenciana de Pediatría. Valencia 11-12, junio 2004.

Epidemiological Research Network on Rare Diseases (REpIER). Dr. Manuel Posada. 3rd INoPSU meeting: "Paediatric Surveillance, from National Dimension to International Collaboration". Libon, April, 22nd, 2004. National and European Reporting Systems.

Spanish Rare Disease Network Epidemiological Research Network on Rare Diseases (REpIER). M. Posada de la Paz. RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS *a global right to health*. Rome 13-15 October 2004.

Eurobiobank. II Congreso internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Sevilla, 18-21 de febrero de 2004.

Introducción a la Epidemiología Molecular en Leucemias. II jornadas de epidemiología aplicada a la hepatología. Zaragoza, 15 y 16 de abril de 2004.

C Martínez García, MJ Sánchez Pérez, J Cambil Martín, M Posada de la Paz. El cáncer de mama en el hombre. II Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Sevilla, 18-21 de febrero de 2004. p. 112.

MJ Sánchez Pérez, C Martínez García, J Cambil Martín, E Corpas Nogales, M Posada de la Paz. Tumores Malignos Raros en la provincia de Granada. II Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Sevilla, 18-21 de febrero de 2004. p. 113.

MJ Sánchez, C Martínez, E Corpas, M Posada, E Sánchez-Cantalejo. Cánceres raros en la mujer relacionados con tabaco y alcohol en la provincia de Granada: incidencia y tendencias temporales, 1985-2000. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, 27 al 29 de octubre de 2004. p. 20.

Presentación de la comunicación oral "La Ética en la gestión de la práctica sanitaria". VIII Jornadas Aragonesas de Enfermería "Cuidando en un espacio común". Celebrado en Huesca, 12 de marzo de 2004.

Human biological samples in research: ethical issues. RCN International Nursing Research Conference. Cambridge. England 21 a 24 de marzo de 2004.

Occupational exposure: job strain and quality of life in nurses of the Castilla-León autonomous community. RCN International Nursing Research Conference Cambridge. England 21 a 24 de marzo de 2004.

Presentación de la comunicación oral *"Enfermería y consejo genético"* por Gema Escobar Aguilar y M.ª Concepción Martín Arribas en la Jornada sobre "Consejo genético" organizada por la Asociación Española de Genética Humana y celebrada en Madrid, Hospital Ramón y Cajal, 8 de mayo de 2004.

Organización en la sección de Sesiones Paralelas del VIII Encuentro de Investigación en Enfermería, Investén-isciii de la sesión *"Enfermería y genética: Preparándose para la práctica en la era de la genética"*. Sevilla, del 17 al 20 de Noviembre de 2004.

Presentación de la comunicación oral *"Consentimiento informado"* por M.ª Concepción Martín Arribas y Teresa Pampols Ros, en nombre del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. II Congreso Internacional de Medicamentos Huérfanos y Enfermedades Raras. Celebrado en Sevilla del 18-21 de Febrero 2004.

Situación actual de la investigación del autismo en España y valoración de futuros planes. Madrid. Casa Encendida Obra Social Caja Madrid. Junio 2004. Grupo de Estudio de Trastornos del Especto Autista.

Aspects related to early diagnosis of pervasive developmental disorders in autism. Intermediate Results Of A Survey In Spain. Joaquin Fuentes & CISATER / ISC III - ASD Study Group 12.º Congreso Internacional Of European Society For Child And Adolescent Psichiatry (ESCAP). September 2003. PARIS.

Valoración de la demora diagnóstica en los TGD. Póster presentado en la XXII Reunión de la Sociedad Española de Epidemiología Cáceres. Octubre 2004. M.ª José Ferrari, Eva Touriño, Leticia Boada, Joaquín Fuentes, Manuel Posada.

Valoración de la demora diagnóstica en los TGD. XII Congreso Nacional de AETAPI. Las Palmas de Gran Canaria. Noviembre 2004. Leticia Boada, M.ª José Ferrari, Eva Touriño, Leticia Boada, Joaquín Fuentes, Manuel Posada.

Estado actual de la investigación sobre los TEA en España y difusión a través de las nuevas tecnologías XII Congreso Nacional de AETAPI. Las Palmas de Gran Canaria. Noviembre 2004. M.ª José Ferrari, Eva Touriño, Grupo de estudio de los trastornos del espectro autista del Ins-

tituto de Salud Carlos III: proceso y resultados. Ponencia de Clausura del XII Congreso Nacional de AETAPI.: Dr. Joaquín Fuentes.

Presentación de la Red REPIER-Asturias en las sesiones Seminarios de Salud Pública de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, marzo, 2004.

Ponencia oral en la mesa de Epidemiología del Cáncer denominada "Supervivencia en Tumores raros en Asturias, 1987-1998". Presentación en Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología en Cáceres, octubre 2004.

Póster en la mesa de Enfermedades Raras denominada "Tumores raros en Asturias, Incidencia y Mortalidad, 1982-2001". Presentación en Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología en Cáceres, octubre 2004.

Póster en la mesa de Mortalidad denominada "Mortalidad por Enfermedades Raras en Asturias, 1987-1998. Presentación en Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología en Cáceres, octubre 2004.

La Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg y el Perfil de Salud de Nottingham en el Síndrome del Aceite Tóxico. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre 2004.

Enfermedades Crónicas y Síndrome del Aceite Tóxico. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre 2004.

Consultando la Mortalidad de un Registro de Pacientes con el Instituto Nacional de Estadística. XXII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. Cáceres, Octubre 2004.

1.2. Proyectos en ejecución

PROYECTO: Tumores Malignos Raros en España.
AGENCIA: FIS (PIO20686).
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Carmen Martínez García.
CENTRO: EASP.
DURACIÓN: 2003-2005.
Proyecto de investigación compartido con otros nodos de REpIER: Aragón (Grupo 02), Asturias (Grupo 03), La Rioja (Grupo 17).

PROYECTO: TOS Cohort Study. A New Approach. Pilot phase.
AGENCIA: Oficina Regional para Europa de la OMS: EU/02/034468-EU/02/034472.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ignacio Abaitua Borda.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
DURACIÓN: 2003-2004.

PROYECTO: TOS Cohort Study. A New Approach. Pilot phase. Addendum.
AGENCIA: Oficina Regional para Europa de la OMS EU/03/040249.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ignacio Abaitua Borda.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
DURACIÓN: 2004-2005.

PROYECTO: Mortality Study on Toxic Oil Syndrome Cohort.
AGENCIA: Oficina Regional para Europa de la OMS EU/04/033075.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ignacio Abaitua Borda.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
DURACIÓN: 2004-2007.

PROYECTO: Análisis de la demora diagnóstica de afectados por Autismo y planificación del registro español de Trastornos del Espectro Autista.
AGENCIA: Obra Social de Caja Madrid.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Posada.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
DURACIÓN: 2003-2004.

PROYECTO: Eurobiobank.
AGENCIA: V Framework Programme on Research, Technological Development and Demostration. European Comission.
INVESTIGADOR PRINCIPAL/COORDINADOR CIENTÍFICO EN ESPAÑA: Manuel Posada.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
DURACIÓN: 2003-2005.

PROYECTO: Network of Public Health Institutions on Rare Diseases-2 (NEPHIRD2).
AGENCIA: European Comission.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
INVESTIGADOR PRINCIPAL/COORDINADOR CIENTÍFICO EN ESPAÑA: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2005.

PROYECTO: EUORPHAN (Service for the support of the european orphan medicine market).
AGENCIA: European Comission.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
INVESTIGADOR PRINCIPAL/COORDINADOR CIENTÍFICO EN ESPAÑA: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2004-2005.

PROYECTO: Análisis del diagnostico del Autismo y planificación del Registro Español de Afectados de Trastornos del Espectro Autista.
AGENCIA: Obra Social de la Caja Madrid. Convocatoria para AYUDAS A PROYECTOS DE ATENCIÓN A PERSONAS CON DISCAPACIDAD Y A SUS FAMILIAS.
CENTRO: Confederación Autismo España-Instituto de Salud Carlos III.
INVESTIGADOR PRINCIPAL/COORDINADOR CIENTÍFICO EN ESPAÑA: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2004.

PROYECTO: Efectividad de la planificación al alta y seguimiento en Atención Primaria de los pacientes mayores de 65 años.
AGENCIA: Coordinado ISCIII/ Fundación Hospital Alcorcón.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Concepción Martín. Expediente: PI020463.
DURACIÓN: 2002-2005.

PROYECTO: **EHIS** Metodología de Indicadores de Salud Ambiental.
AGENCIA: OMS - EU /03/050112.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
IP: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2002-2004.

PROYECTO: **ECOEHIS** Indicadores de Salud Ambiental para la Unión Europea.
AGENCIA: Unión Europea EU- SPC2002300.
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
IP: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2002-2004.

PROYECTO: **ENHIS** Puesta en práctica del sistema de información de salud ambiental.
AGENCIA: Unión Europea 2003112 (791311).
CENTRO: Instituto de Salud Carlos III.
IP: Manuel Posada.
DURACIÓN: 2004-2007.

1.3. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (la importancia de este proyecto merece un epígrafe específico en el ámbito de la investigación, que facilite su localización a los posibles lectores de la Memoria del ISCIII)

Red REpIER (Red Epidemiológica de Investigación de Enfermedades Raras) es una red de grupos de investigadores clínicos, epidemiólogos, farmacólogos, genetistas y expertos en biología molecular, que con el soporte y la experiencia de las Direcciones Generales de Salud Pública y de Ordenación Sanitaria de las diferentes Consejerías de Salud participantes, pretende abordar la investigación epidemiológica y clínica de las Enfermedades Raras.

El nodo ubicado en la UISAT, ha coordinado toda la red, además de asumir las labores de grupos como el de Tumores Malignos Raros y el de la Comunidad Autónoma de Asturias. Dada la labor de nuestra unidad, que asume la coordinación general de toda la red, el resumen que a continuación se presenta es un resumen de la actividad de la red en general.

Aunque el objetivo general se concretó en una serie de objetivos específicos, que se repasarán a continuación, hoy en día las enfermedades raras son algo de lo que se habla tanto en foros científicos como sociales sabiendo a lo que nos referimos. Este situación, es sin duda muy diferente a la que teníamos hace apenas dos años cuando la redes comenzaron su labor. Además de haber conseguido entre todos que se conozcan algo más los problemas de las Enfermedades Raras, la red REpIER ha contribuido a que muchas CC.AA. se planteen el considerar el sistema de información en ER como algo necesario para el desarrollo de sus obligaciones y responsabilidades para con las ER. Cabe destacar las acciones emprendidas al menos por dos o tres de estas CC.AA. (Extremadura, Andalucía y Comunidad Valenciana), donde sus responsables se apoyan en la estructura de REpIER para la toma de decisiones sobre planes sanitarios, la introducción de prestaciones sanitarias y la incorporación a sus páginas oficiales de internet, de toda la información obtenida en el ámbito de competencias de su nodo de la red.

Objetivos específicos

1. Generar un sistema de información básico sobre enfermedades raras que:

1.1. *Proporcione un mayor conocimiento sobre la incidencia de casos, la prevalencia, la mortalidad o en su caso el número mínimo de casos detectado en cada área geográfica.*

1.2. *Permita identificar los recursos sanitarios, sociales y científicos, que en cada CC.AA. pueden contribuir, o ya están contribuyendo, a la creación de una red de investigadores en Enfermedades Raras.*

Sin duda este es el principal objetivo sin el cual difícilmente se podrá hacer una buena investigación en ER, consideradas éstas en su conjunto. Ya a finales del mes de diciembre de 2003, la junta de Andalucía con la colaboración de varios nodos de la red se lanzaron a la publicación del primer libro sobre epidemiología de las ER. En esta ocasión, y dado que por el momento sólo podíamos mostrar información del CMBD, acuñamos el término de Mínimo Número de Casos Detectados, que reflejaba con precisión lo que los sistemas de información actuales nos permiten desarrollar. Todos los nodos siguieron este impulso y después de consensuar los métodos a seguir para su análisis pudimos alcanzar esta misma información en 9 de las 11 CC.AA. participantes en la red (están en la fase final de su análisis las dos restantes). Previamente tuvimos que definir un listado de enfermedades partiendo de la CIE-9 y en la actualidad, se ha trabajado en la concordancia entre la CIE-9 y la CIE-10 para las enfermedades raras. Curiosamente la CE está ahora apostando por estos mismos objetivos que REpIER ya inició ahora hace dos años.

Casi todos los nodos han contribuido a la búsqueda de otros sistemas de información distintos al CMBD, que nos proporcionen datos sobre ER. Estos sistemas se han localizado y en

algunos casos se han llegado a realizar algunos análisis estadísticos o de la validez de su contenido. Entre ellos cabe destacar la información procedente de registros existentes en las CC.AA. como los de Insuficiencia Renal Crónica, Interrupción Voluntaria del Embarazo, registros de anomalías congénitas, laboratorios de genética específicos y también otros sistemas externos a las consejerías como la Organización Nacional de Trasplantes, los servicios de prestaciones sociosanitarias, etc.

A pesar de este esfuerzo, algunas CC.AA. han podido detectar las dificultades que presenta la accesibilidad a todos estos sistemas, debido a imperativos legales que sustentan y garantizan la confidencialidad de la intimidad personal. Por ello, la Junta de Extremadura decidió romper esta dificultad real, declarando el registro de ER, sin duda una acción deseada por todos en le seno de la red, pero que no podíamos prever que se produjera tan pronto. Aunque todavía este paso no ha sido seguido por otras CC.AA., nuestra labor en estos momentos se está centrando en apoyar esta estrategia a nivel de la Junta para que sea una realidad que nos permita trasladar una experiencia positiva a otras CC.AA.

La obtención de las primeras informaciones epidemiológicas sobre ER de carácter oficial conjuntamente con la adopción de estrategias de futuro metodológicamente arriesgadas pero necesarias, como puede ser la apuesta por un registro poblacional de ER, han sido los dos frutos más importantes surgidos de la red, relacionados con este primer objetivo específico.

Algunas CC.AA. han continuado aportando nueva información epidemiológica sobre algunas o varias de estas áreas: Mortalidad, Anomalías Congénitas, Tumores Malignos Raros, Supervivencia o simplemente análisis de los registros existentes, su estandarización, e identificación. Existen ya en papel y en formato pdf buenos informes sobre estos aspectos de la epidemiología de las ER, pero esta información no tiene un carácter general en el conjunto de las CC.AA. hasta el momento. El trabajo para cada CC.AA. no es el mismo, debido al tamaño desigual de las mismas.

Casi todas las CC.AA. participantes disponen ya de un inventario de registros de ER, que sin duda debe ser actualizado de forma continuada e incluso dando un paso más, a través de la estandarización de los criterios de todos estos registros, su formalización legal según la LOPD de modo que permitan la utilización de los mismos en proyectos de investigación. Sin lugar a dudas, lo ideal será tener un solo registro de ER, pero esto no es una realidad alcanzable nada más que para un tamaño de población limitado, por lo que en ausencia de esta posibilidad, diversos grupos de la red se plantean el desarrollo de registros específicos como los de Atrofia Muscular Espinal, Autismo, Osteocondrodisplasias, Atresia Biliar Extrahepática y Vasculitis entre otros.

También se ha progresado en la labor de obtención de información sobre registros más clásicos como los registros de tumores poblacionales y el registro español de malformaciones congénitas, representado por uno de nuestros nodos. La solidez de la información que ambos sistemas proporcionan, nos sirven de base para buscar hipótesis de trabajo y aprender de los mecanismos y los problemas relacionados con la validez de los registros.

Se está recogiendo información sobre medicamentos huérfanos que nos llevan a identificar nuevos pacientes, sin que hasta el momento hayamos podido incorporar esta información al resto de la red. La escasa participación de hospitales en esta actividad, hace que debamos necesariamente concebir este sistema como algo piloto hasta que identifiquemos sus fortalezas y sus debilidades.

Ya algunas CC.AA. están utilizando la red como asesoría para la toma de decisiones sobre prestaciones sanitarias, pero también sobre aspectos que afectan a un solo paciente. La sola presencia de una red que ha definido un listado inicial estandarizado de Enfermedades Raras, está siendo ya útil en algunas circunstancias concretas.

2. Analizar la información procedente de dicho sistema para desarrollar estudios científicos que permitan generar hipótesis sobre factores de riesgo y/o factores pronósticos

Además de conseguir la información y estandarizarla, ya se ha procedido a consensuar un sistema de presentación de resultados y fruto de ellos, son las variadas comunicaciones a congresos presentadas en diferentes foros científicos que figuran en las memorias de cada nodo. Cabe destacar entre todos ellos, el congreso de la SEE de 2004, que supuso una presencia muy importante de los diversos nodos de la red, incluyendo una mesa redonda monográfica sobre el tema. Algunos nodos ya han preparado informes con presentación de análisis geográfico por localidad en sus respectivas CC.AA., lo cual servirá de ayuda para el establecimiento de hipótesis de trabajo en un futuro. El trabajo en red, va a permitir que nodos con más dificultades para el desarrollo de este tipo de presentaciones se vean favorecidas por la presencia de nodos que ya han avanzado y obtenido sus datos bajo este sistema.

3. Crear un sistema de intercambio de información de los conocimientos científicos que se generen en torno a las Enfermedades Raras que:

3.1. Sea accesible a todos los investigadores implicados en el problema, aunque no pertenezcan a la red.

3.2. Sirva de base del conocimiento para otras redes de Enfermedades Raras, a la vez que nos van a permitir estructurar una colaboración con todas aquellas otras redes o grupos, que precisen de información poblacional para su trabajo.

3.3. Permita la actualización de conocimientos sobre este grupo de patologías a los profesionales que trabajan en otras áreas no relacionadas con la investigación.

Desde finales de 2003, REpIER entendió que la publicación de un portal de la red era algo fundamental para la consecución de sus objetivos. La información contenida por dicho portal es en estos momentos abundante pero en ocasiones presenta un aspecto muy general y como contraste la información epidemiológica almacenada ya tiene un volumen considerable. Por otro lado, los recursos diagnósticos de muchas de las ER están siendo abordados por otras redes en las cuales también participamos. Por todo ello, se ha optado por construir un nuevo sistema de información (portal de internet) que combine la información procedente de ambas redes (INERGEN y REpIER) y que se ubique en el servidor RETICS. Dicho sistema de información se basará en un formato de base de datos, en lugar de archivo en formato pdf o html, de modo que permita una búsqueda interactiva por diferentes estrategias y presente la información identificada en cada una de las redes de forma indistinta del lugar o web desde donde se realice la pregunta.

Por último, se está trabajando en un sistema de información sobre calidad de vida que permita introducir los datos vía web y al mismo tiempo disponga de todas las estrategias de análisis previamente definidas por nosotros, de forma que este tipo de estudios, puedan ser más ágiles y se reduzca el tiempo que va desde la fase del estudio de campo hasta la presentación de resultados.

4. Contribuir al conocimiento etiopatogénico de las Enfermedades Raras mediante las herramientas metodológicas que proporciona la epidemiología, tanto con el desarrollo de estudios de epidemiología analítica ad hoc, como con la contribución de la red a otros estudios de corte más experimental

Este objetivo sin duda es el más ambicioso, pero no es alcanzable hasta no haber logrado algunos de los anteriores, es decir hasta no tener un buen sistema de información válido que nos permita manejar la información para obtener hipótesis válida. Por lo tanto, no es previ-

sible que este objetivo pueda alcanzarse hasta el período final de la red y muy probablemente sólo en algunas comunidades autónomas.

Sin embargo, algunos nodos de la red se encuentran en un período donde la fase de validar la información obtenida ya ha se ha alcanzado y por lo tanto buscan nuevas perspectivas y/o explicaciones a las variaciones de las cifras epidemiológicas de su ámbito de trabajo. Es el caso de las anomalías congénitas, donde se ha valorado la influencia del descenso de algunas anomalías y la posible influencia de factores externos como la interrupción voluntaria del embarazo.

También en el área de la tumores malignos raros se está trabajando en valorar las posible influencias de factores externos, utilizando para ello la base de datos de todos los registros de cáncer poblacionales en España.

Por último, el posible cluster de casos de Atresia Biliar Extrahepática, ocurrido durante este año en la Comunidad Valenciana, nos ha marcado como objetivo para el año próximo, el desarrollo de estrategias estandarizadas de respuesta rápida, ante clusters de enfermedades raras, en el conjunto de la red.

5. Colaborar en la creación del banco de muestras biológicas, ADN y tejidos de las Enfermedades Raras identificando casos, registrando la información y facilitando la conexión entre los pacientes y los laboratorios encargados de la extracción y/o toma de la muestra

Durante el 2003 y parte del 2004 se ha procedido a la estandarización de procedimientos necesarios para poder llevar a cabo esta labor, así como a la discusión con el comité de ética de algunos aspectos que necesariamente debían ser clarificados antes de poder realizar campañas de extracción de muestras. Al mismo tiempo, los trabajos de este grupo en el seno de la colaboración de nuestro nodo con la red INERGEN y con el proyecto europeo denominado EuroBioBank, nos obligaban a mantener un sistema de consenso con todos nuestros socios externos. Una vez, obtenido el visto bueno del comité de ética, los modelos de consentimientos, los criterios de almacenamientos y procesamientos de las muestras y la base de datos para almacenar la información de las mismas, se ha procedido a diseñar una estrategia de logística aplicada al trabajo que se realizaba en Extremadura, habiéndose desarrollado con éxito la primera fase de recogida, traslado y almacenamiento con viabilidad celular garantizada, de las muestras extraídas a los pacientes mayores de 18 años de FEDR Extremadura que colaboran en el estudio de CVRS. Este trabajo se pretende extender a todos los pacientes que sean incluidos en el registro de Extremadura como casos incidentes.

6. Contribuir a la mejoría de la calidad asistencial de las personas afectadas por estas enfermedades

Para lograr este objetivo, nuestra red identificó varias áreas de trabajo: a) Generar y facilitar la difusión de la información epidemiológica válida sobre las enfermedades raras, b) analizar la calidad de vida relacionada con la salud y c) valorar el estado del arte del cribado neonatal en España y la implantación de las nueva tecnologías.

a) Sobre la primera de las estrategias: generar y facilitar la difusión de la información epidemiológica, ya se han comentado con anterioridad algunos de los detalles más relevantes y es sin duda la mejor de las maneras en la que esta red podrá ayudar a los profesionales a identificar, reconducir, diagnosticar y tratar a estos pacientes.

Cabe destacar el modelo que hemos desarrollado desde nuestro nodo para el Autismo, en el que hemos abierto un portal específico (*http://iier.isciii.es/autismo*), donde se ofrece información clínica, sobre los conocimientos actuales de estos trastornos, una revisión bibliográfica completa, resultados de estudios, guías de actuación y un amplio sistema de recursos socio-

sanitarios. Este modelo, no es fácil de generalizar, pero pretendemos que sirva de línea de actuación para otras patologías.

b) Con relación a los análisis de la CVRS y después de ciertos incidentes generados por antiguos componentes de la red que todavía intentan desde posiciones oficiales del IIER dividir a la propia FEDER y a asociaciones no federadas para que no colaboren con REpIER, nuestra red optó por desarrollar una estrategia más pausada, para evitar así cometer errores del tipo de desarrollar estudios de bajo coste-efectividad. Para ello se optó por partir de la experiencia de uno de nuestros nodos, que utilizaba en mayores de 18 de años un conjunto de cuestionarios que incluían el EuroQol-5D, el SF36 y algunas preguntas sobre costes sanitarios y aplicar este conjunto a en una serie de enfermedades, tales como: Ataxias, ELA y Fenilcetonuria, así como en la población FEDER de Extremadura que participa en el estudio piloto del registro de dicha comunidad autónoma. Además, otras 9 asociaciones de FEDER han mostrado su interés en colaborar en dicho estudio. La primera fase de estos trabajos está desarrollada, y queda pendiente el comienzo de la segunda, donde se extenderá el estudio al grupo de estas últimas 9 asociaciones antes mencionadas.

Por otro lado, uno de nuestro nodos acaba de terminar una revisión de los instrumentos de CVRS en niños disponibles en la actualidad y vamos a colaborar con la red YRISS para el desarrollo de este trabajo aplicado a las asociaciones de ER infantiles.

c) El grupo de cribado de la red ha desarrollado un trabajo muy importante de consenso con la comisión de cribado neonatal de la Sociedad Española de Química Clínica. Fruto de esta colaboración ha sido la identificación de los problemas existentes, su priorización y la presentación de varios proyectos de investigación coordinados a la red, que afrontan algunos de los problemas más inmediatos que tenemos en la actualidad en España en este terreno del cribado neonatal.

Frente al deseo de algunos de incluir las nuevas tecnologías en el cribado de poblaciones para muchas enfermedades raras, se encuentran los análisis coste-efectividad que dicen cuándo y en qué circunstancias deben incluirse una tecnología específica. Nuestra red, además de colaborar en el desarrollo de lo que ya hemos mencionado en este área concreta, ha revisado este tema en profundidad, manteniendo una continuidad de acción con las opiniones de la Agencia de Evaluación de Tecnologías del Reino Unido, expuesta en sus últimos informes sobre este tema. Fruto de esta revisión sistemática de la literatura, hemos redactado un primer informe y ya en el congreso de la SEE se presentaron los últimos resultados que serán próximamente enviados a publicar.

7. Identificar los tratamientos utilizados entre la población infantil diagnosticada de alguna de estas patologías, al mismo tiempo que se estructura un sistema de información paralelo de casos tratados

Nuestro grupo de terapéutica infantil (GITER) ha desarrollado una interesante labor, inicialmente de puesta al servicio de la red, investigadores en general y familias una base de datos sobre la situación de los medicamentos huérfanos, su disponibilidad, estado de aprobación y mecanismos para conseguirlos.

Por otro lado y de la mano de los hospitales que colaboran en la red, se ha conseguido realizar una búsqueda a través de los fármacos específicos, dispensados desde las farmacias de dichos hospitales, de aquellos enfermos portadores de alguna ER y sus tratamientos más allá de los medicamentos huérfanos específicos. Se han calculado los costes de cada tratamiento y estamos en la fase de ampliar esta experiencia piloto a otras enfermedades, mejorando el rendimiento de la búsqueda para proceder a los análisis y a la presentación de los resultados.

Casi todos los colaboradores han tenido que recurrir a buscar información en las historias clínicas de los pacientes, porque a través del sistema de información de la farmacia hospitalaria se perdía mucha información. Este hecho de tener que ir a las historias clínicas, ha

retrasado las previsiones iniciales sobre la publicación de los primeros resultados de esta área que iban dirigidos al estudio de costes.

Sin embargo, se ha planteado un estudio de campo en la región de Extremadura para el análisis de las necesidades terapéuticas de las ER. Ya se han recogido los cuestionarios de los pacientes de FEDER Extremadura y nuestra intención es comenzar a aplicarlo a otras asociaciones y a los casos incidentes de ER de dicha comunidad autónoma.

El trabajo de esta red se ha organizado bajo estos programas horizontales y trabajos monográficos:

Programa general

- Búsqueda y análisis de fuentes de Información.
  Identificación de recursos sanitarios de investigación (servicios, laboratorios, etc.).
  Análisis de la Calidad de Vida relacionada con la Salud.
- Carga de enfermedad y costes.
  Registros de Enfermedades Raras.
- Banco de muestras biológicas.
- Cribado neonatal.

Equipos monográficos

- **Programa para medicamentos huérfanos,** desarrollado por el Grupo de Investigación terapéutica en Enfermedades Raras (GITER), y coordinado desde la Universidad de Barcelona.
- **Programa para Anomalías Congénitas.**
  Su desarrollo está encomendado al CIAC, que utiliza la metodología y la información del ECEMC.
- **Programa para registros de tumores raros.**
  Desarrollado desde la EASP, utiliza la metodología de la IARC.

Red INERGEN. La red de centros denominada Instituto de Enfermedades raras de Base Genética se encarga de las enfermedades raras de base genética, que representan un grupo de patologías que necesitan una atención específica en cuanto a la provisión y calidad de los servicios médicos. Su baja prevalencia individual, las diferencias de calidad y la dispersión de los servicios, así como la falta de accesibilidad y equidad observables en nuestro país, hacen deseable el establecimiento de una red temática de centros de investigación sobre enfermedades raras de origen genético.

INERGEN es una institución virtual que se propone aspira a reunir en una unidad operacional a expertos en los distintos aspectos de la enfermedad. Al mismo tiempo, la institución virtual, con extensión en diferentes comunidades autónomas, está disponible como centro de referencia y de formación para cualquier grupo clínico o de investigación implicado en el manejo de enfermedades de origen genético.

Objetivos

- Promover el desarrollo de una red nacional cooperativa de bancos de ADN y otras muestras biológicas.

- Promocionar el flujo de información y la formación de bases de datos como fuente de investigación e innovación: promover el desarrollo de un registro de enfermedades raras de origen genético.
- Promover el desarrollo de protocolos y planes de calidad para los procedimientos diagnósticos.
- Promover el desarrollo de un banco de materiales de referencia certificados (MRC).
- Proporcionar el apoyo necesario en la investigación y aplicación de la genética médica en el SNS.
- Interaccionar con asociaciones de pacientes, expertos en materias éticas y legales, y autoridades sanitarias.
- Contribuir a la formación de los diferentes agentes sanitarios relacionados con las ERG y a la información del público en general.

Desde la aprobación de red, los objetivos generales de INERGEN se dividieron en cuatro programas de actuación:

PROGRAMA 1: Desarrollo de una red nacional cooperativa de bancos de ADN y muestras biológicas.
PROGRAMA 2: Desarrollo y validación de protocolos diagnósticos.
PROGRAMA 3: Investigación traslacional.
PROGRAMA 4: Formación, intercambio de investigadores y apoyo a la investigación.

Cada uno de los nodos ha intervenido en al menos uno de los programas en calidad de responsable o corresponsable, y ha suministrado información al resto de los programas a demanda de los mismos.

En este año, 2004, el nodo número 8 constituido en el ISCIII por tres grupos del CIAC y un cuarto grupo constituido por la propia unidad del UISAT (Unidad de Investigación sobre le Síndrome del Aceite Tóxico), anteriormente CISATER, conjuntamente con la colaboración del servicio de Inmunología de la Fundación Jiménez Díaz, que forma parte de nuestra unidad en el programa de banco de ADN y muestra biológicas, se han responsabilizado del programa número 1 y han jugado un papel importante en el número 4, colaborando en los otros dos con arreglo a lo solicitado y especialmente al mantenimiento y difusión de la información procedente de dichos programas, más allá de lo previsto inicialmente. Dicho esfuerzo ha sido considerado como normal, dada la evolución del proyecto y las posibilidades que nuestro nodo ofrecía con respecto al resto de los nodos, más especializados en la genética de las enfermedades raras que en la difusión y organización de la información.

Trabajos relacionados con el desarrollo de aplicaciones de gestión de las muestras del banco

La labor de organización de las muestras biológicas de todos los centros, nos hizo tomar la decisión de desarrollar una aplicación que funcionara localmente y que tuviera un mecanismo de intercambio sencillo de la información, de modo que no alterase los requisitos legales impuestos por la LOPD. la primera versión de dicha aplicación, desarrollada en Microsoft Access 2000, fue finalizada antes del verano de 2004 (se adjunta como anexo el diccionario de la base de datos y un archivo zip —formato electrónico— conteniendo al aplicación). Con posterioridad, se fueron realizando modificaciones de algunos de sus módulos, dando lugar a varias versiones posteriores, debido a requerimientos de los nodos, reclamados durante la fase piloto de implantación de la misma. Toda la información detallada sobre dicha aplicación se puede encontrar en su diccionario. A continuación se presenta un breve resumen de sus características:

Número de entidades principales: 2.

Número de entidades auxiliares: 8.

Número de campos definidos: 41.

Recogida de muestras biológicas. La recogida de muestras biológicas ha seguido su curso según procedimientos estandarizados para los enfermos del SAT. A su vez, y en colaboración con la red REpIER, se ha comenzado una campaña de recogida de muestras en la Comunidad de Extremadura, en colaboración con la delegación de FEDER de dicha comunidad autónoma.

El balance de muestras recogidas se recoge en los anexos de esta unidad.

Programa número 2

Nuestro nodo ha continuado su colaboración en la difusión y apoyo a la información de este programa. Además de la actualización permanente de dicha información en la página web, nuestro nodo sirvió de puente de enlace entre el proyecto europeo INFORBIOGEN y la red INERGEN. Dicho proyecto ha desarrollado una herramienta vía web que permite acceder a diversos recursos de información genética de internet. Nuestro nodo ha contribuido al desarrollo de este sistema, su validación y difusión.

Programa número 3

Se ha colaborado en la actualización sobre enfermedades incluidas en la red:

Enfermedades hereditarias y patologías

Enfermedades hereditarias

Síndrome de Cri-du-Chat.

Anomalías congénitas y trastornos del desarrollo

Síndrome de Angelman.

Síndrome de DiGeorge/Síndrome velocardiofacial.

Síndrome de Miller-Dieker.

Síndrome de Prader-Willi.

Síndrome de Smith-Magenis.

Síndrome de Williams-Beuren.

Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

Anomalías cromosómicas

Anomalías cromosómicas.

Anomalías estructurales crípticas y teloméricas.

Misceláneas

Enfermedades alérgicas y autoinmunidad con genes de susceptibilidad identificados (HL-A, TNF, Ils, etc.).

La participación de nuestro nodo en este programa se ha limitado a responder a los requerimientos del nodo, que ha estado haciendo las veces de responsable de este programa, cola-

borando en la construcción del inventario de enfermedades estudiadas en cada centro, aumentando la capacidad en métodos bioestadísticos y valorando y discutiendo las propuestas de los otros grupos.

Programa número 4

Durante este año, nuestro nodo ha coordinado conjuntamente con la directora de este programa y el responsable de la red, varios cursos de formación.

4.1. Curso de Bioinformática.

4.2. Curso INERGEN.

4.3. Constitución del Grupo de enfermería y genética.

En España desconocemos cuántas enfermeras pueden estar involucradas directa o indirectamente en la prestación de servicios genéticos. En un estudio realizado por la Asociación Española de genética Humana (AEGH) (5) acerca de la Situación de la genética clínica en España no aparece información alguna sobre los profesionales de enfermería.

Con el fin de responder a estos objetivos se ha formado un grupo español integrado por profesionales del ámbito clínico; enfermeras que trabajan en Unidades de Consejo Genético o se encuentran prestando sus servicios en unidades de atención especializada de oncología, matronas de unidades de diagnóstico prenatal y docentes de las universidades. EL grupo está coordinado por M.ª Concepción Martín Arribas de la Red Temática INERGEN (Instituto de Enfermedades Raras de base Genética) y la unidad Investén del ISCIII e integrado por:

Gema Escobar Aguilar, ISCIII.

Carmen Nicolás Marín, Enfermera de la Unidad de Mama. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Carmen Yagüe Muñoz, Instituto Catalán de Ontología.

Anna Zaragoza Marfá, Matrona Coordinadora del PASSIR (Programa de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva) Barcelona.

Esther Cabrera Torres, Universidad Internacional de Cataluña.

Josefina Goberna Tricas, Unidad Docente de Matronas de Cataluña.

Mercedes Acebes Ruíz, Coordinadora de la Unidad de Matronas. Sevilla.

El grupo ha establecido tres objetivos prioritarios:

Objetivo 1

Revisar la situación actual de los programas de formación en genética y enfermería y las actividades que se están desarrollando en la práctica clínica, así como la identificación de aquellos profesionales implicados en el ofrecimiento de los servicios genéticos.

Objetivo 2

Desarrollar una estrategia para la formación y entrenamiento de los profesionales de enfermería en genética para integrar los contenidos de genética en la formación básica de dichos profesionales y en los planes de estudios de las Escuelas y Universidades de enfermería.

Objetivo 3

Desarrollar herramientas formativas y recursos de información para facilitar la integración de la genética en la práctica profesional.

El grupo se ha fijado los siguientes actividades de trabajo:

4.3.1. Revisar la situación actual de los programas de formación en genética y enfermería y las actividades que se están desarrollando en la práctica clínica, así como la identificación de aquellos profesionales implicados en el ofrecimiento de servicios genéticos:

A través de la elaboración de dos encuestas de recogida de datos dirigidas a los centros docentes y a las unidades de genética y diagnóstico prenatal.

4.3.2. Desarrollar una estrategia para la formación y entrenamiento de los profesionales de enfermería:

Integrar los contenidos de genética en la formación básica de los profesionales de enfermería y en los planes de estudios de las escuelas y universidades de enfermería.

4.3.3. Desarrollar herramientas formativas y recursos de información para facilitar la integración de la genética en la práctica profesional.

Promoción de cursos y master de postgrado en genética para enfermería.

A través de Investen y de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, difundir la información pertinente.

4.3.4. Preparar un protocolo para solicitar financiación dentro de las Acciones Marie Curie con el fin de realizar un diagnóstico a nivel europeo de la situación de la Educación de los profesionales de enfermería en genética de cara a hacer propuestas en relación con los acuerdos de Bolonia y desarrollar actividades formativas en genética.

Dentro de las actividades realizadas por el grupo se cuenta la asistencia, el 21 de junio de 2004 se dieron a conocer en un acto público organizado por el Servicio de Salud de Gales, el documento: "Fit for practice in the genetic era: A competence based education framework", las guías en las que se establece el marco de competencias, conocimientos y habilidades que los profesionales de enfermería y matronas necesitan para integrar los conocimientos en genética en la práctica diaria, de manera que ello repercuta en beneficio de los pacientes y sus familias.

Este nuevo marco de competencias es el resultado del trabajo realizado por la Genomics Policy Unit de la Universidad de Glamorgan y el Servicio de Genética Médica de Gales, que ha sido financiado por el Departamento de Salud del Reino Unido, tras la publicación en 2003 del Libro Blanco de genética.

Durante la reunión pudimos intercambiar información y comentarios con Carolin Benjamín, Hillary Burton y Heather Skirton.

5. Otras Actividades horizontales no incluidas en ninguno de los programas

5.1. Página web: actualización y futuro

La página web de INERGEN está publicada en la dirección ***http://iier.isciii.es/inergen.*** Nuestro nodo ha sido el encargado de construir, mantener y actualizar el portal de INERGEN en internet desde sus inicios. En la memoria del pasado año describíamos las características de dicho portal. También se ha contribuido al mantenimiento de la herramienta de comunicación, foro de discusión gene-raras.rediris.es.

Red INMA. La red Infancia y Medio Ambiente es un proyecto que se inicia en 2003. Financiada por el Instituto de Salud Carlos III de Madrid y coordinada por el Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) de Barcelona, reúne a grupos de trabajo pertenecientes a universidades y centros de investigación españoles. Su propósito es estudiar el papel de los contaminantes ambientales más importantes en el aire, el agua y la dieta, y sus efectos en el desarrollo de los niños.

La red INMA seguirá de manera prospectiva el desarrollo de unos 5.000 niños desde la gestación hasta la adolescencia, en distintas áreas geográficas del país. Evaluará factores genéticos, nutricionales, biológicos, ambientales y psicosociales, determinando sus efectos en el desarrollo intrauterino y neuroconductual, el sistema inmunitario y el hormonal.

Los objetivos generales de la red INMA son:

- Compartir metodologías y conocimientos entre diversos grupos españoles que estudian los efectos del medio ambiente en la salud infantil.
- Describir el nivel de contaminación y de exposición de los niños durante la gestación y la primera infancia.
- Evaluar el papel de los contaminantes ambientales mayoritarios y los factores protectores de la dieta en el crecimiento fetal y el desarrollo neuro-endócrino-inmunitario.
- Proveer información útil para la confección de programas de indicadores de salud ambiental y de evaluación de riesgos.

Estudio ambiental de las cohortes de Menorca y Asturias

El estudio en la cohorte de Menorca fue desestimado, debido a la existencia de datos similares y a la edad de los niños incluidos en esta cohorte. Además la red acordó no iniciarlo al no ser mujeres gestantes.

La cohorte de Asturias se ha retrasado en su comienzo y nuestra labor se ha retrasado hasta el primer trimestre del 2005 para así realizar las mediciones ambientales próximas al reclutamiento de las embarazadas.

En la cohorte de Valencia se hará un estudio exhaustivo, que consistirá en la medida en aire ambiente exterior, exterior de casa, ambientes interiores y exposición personal.

Se realizarán medidas de $PM_{2,5}$ (partículas respirables) en dos ubicaciones representativas de Valencia, durante 8 días de duración y en ellas además de masa de partículas se determinarán metales pesados e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Se comentan ambos objetivos conjuntamente por su estrecha relación desde el punto de vista logístico.

En el anterior informe se establecía que se realizarían medidas de $PM_{2,5}$ (partículas respirables) en dos ubicaciones representativas de Valencia, durante 8 días de duración y en ellas además de masa de partículas se determinarán metales pesados e hidrocarburos aromáticos policíclicos.. Esto posteriormente ha sido ampliado a PM_{10} y $PM_{2,5}$ y de dos ubicaciones se ha pasado a cuatro emplazamientos.

Como se establece en los PC del proyecto INMA (Anexo V a Anexo IX de la memoria de la red), las campañas de muestreo han sido realizadas todas durante 2004 en la cohorte de Valencia.

Campaña piloto en Valencia

En la fecha de realización del anterior informe se estaba realizando la campaña piloto en Valencia (18 al 25 de noviembre de 2003), en la que además de medidas ambientales se pre-

tendía realizar medidas de exposición personal en 10 mujeres embarazadas y de ambientes interiores. En esta campaña se midieron también ozono, además de dióxido de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles, como figuraba en el plan de calidad del proyecto Piloto de Valencia.

Debido al interés de la evaluación de la exposición personal a partículas y dado que se habían adquirido equipos captadores de partículas torácicas (PM_{10}) y respirables ($PM_{2,5}$) se incorporaron a la campaña. Se realizaron los estudios en tres voluntarias con muestreo diario durante dos días consecutivos, obteniéndose cuatro muestras debido al fallo de un equipo. Este estudio no genero informe, siendo las concentraciones obtenidas de 65 $\mu g/m^3$ y 100 $\mu g/m^3$ en una voluntaria y 147 $\mu g/m^3$ y 190 $\mu g/m^3$ en la otra voluntarias en los dos días de estudio. Es estudio se realizo durante todo el día (incluido la noche).

Los resultados de dióxido de nitrógeno, compuestos orgánicos volátiles y ozono de la campaña piloto realizada en 2003 se presentan en el informe INMA Piloto Valencia 01/2004 (Anexo X).

Campañas en la cohorte de Valencia

A partir de la campaña piloto de Valencia, se decidió no realizar estudio de exposición personal de partículas torácicas, pues las voluntarias pusieron problemas para portar los equipos de captación, a pesar de haberse facilitado una mochila adecuada para el transporte de los mismos.

Se seguirá colaborando con la cohorte de la Comunidad de Madrid, cuyos trabajo piloto ya ha comenzado.

Aunque la colaboración con el grupo de Madrid ha seguido su curso, los cambios de estrategia en este comunidad autónoma han impedido que de un modo definitivo se incorporase este grupo a nuestro nodo de la red INMA, por lo que la colaboración con ellos al cierre de esta memoria queda fuera de la misma.

A cambio, se ha realizado una campaña en Granada que se describe a continuación.

Campaña de la cohorte de Granada

En la fecha de realización del anterior informe aun no se había realizado la campaña de Granada.

Para el establecimiento de la estrategia de muestreo y ubicación de puntos de muestreo se mantuvo una reunión con los responsables de la cohorte de Granada el día 31 de octubre, en donde se informó del número de emplazamientos.

Con posterioridad el día 12 de noviembre, personal del Área de Contaminación Atmosférica se trasladó a Granada para la ubicación exacta de los puntos de muestreo.

La campaña de medida se realizó del 26 de noviembre al 3 de diciembre de 2003.

Los resultados de dióxido de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles en el área de Salud perteneciente al Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

Reunión organizada por el UISAT y la red INMA en Madrid (16 noviembre de 2004)

El 16 de noviembre se celebró en Madrid una reunión de carácter internacional organizada por la red INMA, el propio ISCIII y la Fundación para la Gestión y Protección del Medio Ambiente (FUNGESMA). En dicha reunión se presentaron los planes de la Comunidad Europea y los de la OMS sobre Salud Ambiental. El programa se reproduce a continuación:

Programa

8:45-9:00 Recepción.
9:00-9:15 Bienvenida.
Dr Francisco Vargas.

Primera Mesa Redonda: Planes de Acción en Salud Ambiental en Europa.
Moderador: Dr Luis Soldevilla.
9:15-9:40 Post Conferencia Ministerial de Budapest: Salud Medioambiental para Europa Planes de la OMS.
Dr. Luccianne Licari.
9:40-10:05 Sistema de Información de Salud Medioambiental (EHIS): Una iniciativa global de la OMS.
Dr. Michal Krzyzanowski.
10:05-10:30 Puesta en práctica de Plan Nacional de Acción en Salud Medioambiental: La experiencia francesa y el papel de la AFSSE.
Dr. Benoit Vergriette.
10:30-10:55 Salud Medioambiental: Perspectivas desde la Investigación Epidemiológica y la Investigación en Salud Pública.
Dr. Josep María Antó.
10:55-11:20 La Salud Ambiental: Contribución desde el Ministerio de Medio Ambiente.
Dr. Ana Fresno Ruiz.
11:20-11:45 ***Coffe-Break.***

Segunda Mesa Redonda: Salud Ambiental e Infancia.
Moderador: Dr Manuel Posada.
11:45-12:10 Salud Infantil Medioambiental: Bases Científicas de la CEHAPE - Plan Regional Europeo de Acción para la Salud y Medio Ambiente.
Dr. Leda Nemer.
12:10-12:35 La Comunidad Europea y la Salud Medioambiental: El Programa SCALE.
Dr. Peter Pärt.
La Agencia Europea de Medio Ambiente (EEA) después del programa SCALE.
Mr. Ingvar Andersson.
12:35-13:00 Salud Infantil y Medioambie en España: La Red INMA.
Dr. Núria Ribas-Fitó.
13:00-13:25 ***Discussion.***
13:35-13:50 Clausura de la reunión.
Representante del Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de actividad

- Revisión clínica de pacientes del SAT en el Hospital Carlos III:
  - — Revisiones: 3.532.
  - — Pacientes Nuevos: 441.
- Análisis de las historias clínicas y certificados de mortalidad período de 1995 hasta la actualidad:
  - — De los 1.284 fallecidos del período de estudio se han solicitado hasta la fecha 1.747 historias clínicas, de las cuales han sido revisadas 1.296.

2.2. Proyectos en ejecución

3. Formación

3.1. Resultados de actividad

Formación impartida

XIX Máster en Salud Pública y Gestión Sanitaria 2003-2004. Módulo IV: Promoción de Salud. Granada 22 de marzo a 7 mayo. Actuación en Situaciones de crisis en Salud Pública. Manuel Posada de la Paz.

La Investigación en Enfermedades Raras. Universidad de Cantabria. Laredo, 18 de agosto de 2004.

Enfermedades Raras. Universidad de Cantabria. Laredo, 4 de agosto de 2004.

Enfermedades Emergentes y Re-emergentes: Enfermedades Raras. Universidad de Cantabria. Laredo, 22 de julio de 2004.

Farmacogenómica y Farmacogenética. Perspectivas terapéuticas de la biotecnología. Bilbao 2-3 junio 2004. Curso organizado por el Gobierno Vasco.

El Autismo: Una propuesta integradora. Perspectiva actual del Trastorno Autista: De la intervención edcuativa al empleo con apoyo. Curso de verano de la Universidad de Burgos. Julio, 2004.

Jornadas de actualización sobre el Síndrome del Aceite Tóxico. Gerencia regional de Salud. Valladolid y León, mayo 2004.

Máster en Comunicación Científica, Médica y medioambiental. 9.ª edición 2003-2004.

Lección titulada "Organización y funciones de los Comités Éticos Asistenciales en España. Principales problemas éticos que plantean las enfermedades raras". Dentro del curso de Actualización clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER: 1.ª parte. Organizado por la Red REpIER y celebrado en la Escuela Nacional de Sanidad. 23 de Noviembre de 2004.

Diploma especialización en métodos cuantitativos y cualitativos de investigación en salud. Impartiendo el módulo de "Diseño y evaluación de cuestionarios para investigación en salud con metodología cuantitativa" de cuatro horas de duración. Día 12 de mayo de 2004. Organizado por Investén-isciii para la ONCE.

REpIER (curso con 3,6 créditos)

Introducción

Lección 1. Definiciones y problemas. Estándares que definen las enfermedades raras. Aspectos generales de las enfermedades raras y su posible clasificación. Entidades de clasificación difícil. Manuel Posada. ISCIII.

Lección 2. Iniciativas Europeas en el campo de las enfermedades raras. Planes de acción Europeo sobre enfermedades raras. Moisés Abascal. FEDER.

Lección 3. Situación sociosanitaria de las enfermedades raras en España. Actuaciones realizadas en España. Marco general. Organizaciones y asociaciones de enfermos. María José Sánchez. FEDER.

Introducción a la Metodología de Investigación, Metodología de Publicaciones y Lectura de Crítica de Libros

Lección 4. La Colaboración Cochrane. Información en la Web. Pedro Serrano. SCS.

Lección 5. Desarrollo de una estrategia de búsqueda en la literatura. Lectura crítica de ensayo clínicos y valoración de la calidad de los estudios incluidos en una revisión. Pedro Serrano. SCS.

Medicamentos huérfanos y tratamiento

Lección 6. Medicamentos huérfanos. Consideraciones generales. Anales de la documentación a presentar para la calificación de un medicamento como huérfano. Ensayos clínicos. José Félix Olaya. MSC.

Lección 7. Uso compasivo. Requisitos para la prescripción y elaboración de formulas magistrales con medicamentos huérfanos. Suministro y financiación de medicamentos huérfanos. Elvira Bel. UB.

Aspectos éticos

Lección 8. Introducción a la bioética clínica. La Declaración de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. M. José Iglesias. UZ.

Lección 9. Organización y funciones de los Comités Éticos Asistenciales en España. Principales problemas éticos que plantean las enfermedades raras. M Concepción Martín-Arribas. ISCIII.

Generalidades sobre enfermedades genéticas

Lección 10. Patología prenatal. Etiología y prevalencia de los defectos congénitos. Eva Bermejo.CIAC.

Lección 11. Herencia mendeliana. Herencia no tradicional. M Luisa Martínez-Frías. CIAC.

Lección 12. Citogenética y Síndromes de microdeleción. M Luisa Martínez-Frías. CIAC.

Lección 13. Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales. Enrique Galán. U. Genética. H. de Badajoz.

Lección 14. Gonosomopatías. Enrique Galán. H. de Badajoz.

Lección 15. Introducción a la genética molecular. Aplicación clínica. M.ª Carmen Ledesma Alcazar. U. Genética. H. De Badajoz.

Lección 16. Teratogénesis Elvira Rodríguez. CIAC.

Lección 17. Medicamentos y embarazo. Elvira Rodríguez. CIAC.

Lección 18. Diagnostico prenatal. Enrique Galán. U. Genética. H. de Badajoz.

Lección 19. Aspectos especiales. Estudio del retraso mental. Enrique Galán. U. Genética. H. De Badajoz.

Lección 20. Consejo genético. Valoración genética de los pacientes con enfermedades poco frecuentes. Enrique Galán. U. Genética. H. de Badajoz.

INERGEN (curso con 3,8 créditos)

El programa del mismo es el siguiente:

1. Enfermedades raras. Concepto. Importancia epidemiológica y sanitaria de las enfermedades raras de base genética. Manuel Posada de la Paz.
2. Introducción a la medicina genómica: El flujo de información genética. Bases celulares y moleculares de las enfermedades hereditarias. Santiago Rodríguez de Córdoba.
3. Patrones de herencia mendelianos y no mendelianos. Conceptos básicos. Construcción de Genogramas/pedigrees. Mutaciones dinámicas Carmen Ayuso García.
4. Anomalías cromosómicas: citogenética convencional y citogenética molecular. José Miguel García Sagredo.
5. Impronta genética, disomías uniparentales, síndromes de genes contiguos. Pía Gallano.
6. Genética y neuropediatría I: síndromes MCA/MR. Isabel Lorda Sánchez.
7. Enfermedades genéticas en el ámbito de la neuropediatría: retraso mental, alteraciones de la migración neuronal, epilepsia y otros trastornos del movimiento. Rafael Artuch Iriberri.
8. Enfermedades neurometabólicas I: Trastornos del metabolismo intermediario. Antonia Ribes Rubio.
9. Enfermedades neurometabólicas II: Trastornos del metabolismo energético. Paz Briones Godino.
10. Enfermedades neurometabólicas III: Enfermedades por acúmulo de moléculas complejas. Enfermedades Lisosomales. Amparo Chabás Bergón.
11. Enfermedades neurometabólicas y dismorfológicas relacionadas con los lípidos: Enfermedades peroxisomales. Smith-Lemli-Opitz y otros trastornos del metabolismo de los esteroles. M.ª Luisa Girón Blasco.
12. Enfermedades musculares I: Atrofias Musculares. Eduardo Tizzano.
13. Enfermedades musculares II: Distrofias musculares Pía Gallano.
14. Enfermedades neurodegenerativas: ataxias, enfermedad de Huntington, neuropatías. Jordi Rosell.
15. Trastornos hematológicos. Hemofilias, hemocromatosis Eduardo Tizzano.
16. Hipoacusia hereditaria. Felipe Moreno.
17. Trastornos oftalmológicos hereditarios. Carmen Ayuso García.
18. Cáncer. Conceptos básicos en genética del cáncer. Programas de cáncer hereditario. Guillermo Antiñolo.
19. Prevención primaria de enfermedades de base genética. M.ª Luisa Mnez Frías.
20. Prevención secundaria de enfermedades de base genética. Cribado neonatal. Teresa Pampols.
21. Prevención secundaria de enfermedades de base genética. Diagnóstico prenatal. Guillermo Antiñolo

Formación recibida:

Genética.

Bioinformática.

3.2. Proyectos en ejecución

Cursos sobre enfermedades raras de las redes

4. Diversos

Comité de Ética

Como se informaba en la anterior memoria, el CISATER había creado un Comité de Ética dedicado a las enfermedades raras con el objetivo de dar soporte a los investigadores que trabajan en las redes y también para los que no están incluidos en las redes y quisieran utilizar este servicio. La desaparición del CISATER con la publicación en el BOE del nuevo IIER, hizo que dicho instituto asumiese el padrinazgo del comité de ética, el cual trabaja para las redes INERGEN y REpIER y para algún grupo de investigadores que ha solicitado su peritaje. Por esta razón y tal y como fue comunicado en la Comisión Científico-Técnica del Consejo Interterritorial, dicho comité de ética se sigue considerando como parte de las redes en lo concerniente a la justificación de la memoria, como un compromiso de dichas redes REpIER e INERGEN.

La actividad del comité de ética hasta el momento ha sido la siguiente:

— Número de reuniones celebradas: dos reuniones durante el 2004 (junio y octubre).
— Temas tratados: Cribado neonatal, registros, banco de muestras.
— Proyectos y actividades evaluadas: Ha evaluado cuatro proyectos, uno de ellos un ensayo clínico, sobre enfermedades raras y ha respondido a dos consultas realizadas sobre mantenimiento de la confidencialidad y registros.

Documentos Guía:

1. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de la puesta en marcha de un programa de cribado de población para una o más enfermedades raras.
2. Consideraciones éticas sobre las muestras biológicas y los bancos de materiales humanos. Normas Éticas para investigación biomédica con personas.
3. Ética del uso de los registros médicos para la investigación epidemiológica de las enfermedades raras.

Consentimientos informados y formularios:

Los productos de dicho comité estarán disponibles en la nueva versión de la página web que se está desarrollando en estos momentos.

La composición del comité actual, después de sufrir varias bajas por diversos motivos es la siguiente:

- Francisco de Abajo Iglesias. Farmacólogo. Agencia Española del Medicamento.
- Moisés Abascal Alonso. Presidente de FEDER.
- Lydia Feito Grande. Dra en Filosofía. Universidad Rey Juan Carlos.

- Joaquín Herrera Carranza. Farmaceútico. Profesor de Bioética. Universidad de Sevilla.
- M.ª Concepción Martín Arribas. Enfermera. CISATER.(ISCIII).
- Teresa Pampols Ros. Genetista. Hospital Clínico de Barcelona.
- Javier Sánchez Caro. Licenciado en Derecho, Unidad de Bioética y Derecho Sanitario de la Comunidad de Madrid.
- M.ª José Sánchez Martínez. Presidenta de FEDER- Extremadura.
- Benedetto Terracini. Epidemiólogo. Universidad de Turín y asesor de la OMS.
- Manuel Moya Benavent. H. San Juan de Alicante. U. Miguel Hernández.
- Javier Júdez Gutiérrez. Comité Director de Bioética del Consejo de Europa.

El Dr. Miguel García Fuentes, dejó el comité después de la reunión del mes de junio y en su lugar se ha incorporado Manuel Moya del Hospital San Juan de Alicante.

Trabajos desarrollados sobre los Trastornos del Espectro Autista

El Grupo de Expertos de los Trastornos del Espectro Autista ha venido trabajando bajo el auspició primero del CISATER y con posterioridad de la red REpIER. Con financiación de la Obra Social de Caja de Madrid y del propio ISCIII, este grupo ha podido finalizar el segundo proyecto de investigación durante este año 2004, estando próximo a finalizar el informe que debe entregar a la entidad financiadora y en el que se resumen los objetivos alcanzados. Un resumen de este informe se incluye como anexo de la memoria. El fruto de este estudio, dirigido desde la experiencia de en epidemiología de dos integrantes de la red con la colaboración del grupo multidisciplinar ha elaborado varias guías de trabajo sobre diferentes aspectos del Autismo que además de estar publicados en la web *http://iier.isciii.es/autismo/*, serán publicados durante el año 2005 en la Revista de la Sociedad Española de Neurología. Los temas de dichas guías son:

- Guía de buena practica para la detección temprana en los TEA.
- Guía de buena practica para el proceso diagnostico en los TEA.
- Guía de buena practica para la investigación de los TEA, situación actual y recomendaciones.

Además, se ha procedido a la actualización completa de la página web especializada en Autismo incluyendo los siguientes temas:

- Guía de asociaciones de enfermos por Comunidades Autónomas.
- Guía de recursos educativos, sociales y sanitarios en España.
- Documento con las preguntas de interés mas frecuentes.

Atrofia Muscular Espinal

El grupo de Atrofia Muscular Espinal (AME), es un grupo nacido ante la presión de los propios afectados y que se ha organizado como grupo multidisciplinar entre componentes de las redes INERGEN y REpIER, representantes de la Consejería de la Comunidad de Madrid, laboratorios farmacéuticos, grupos de investigación básica y consorcios de investigadores. Los objetivos de este grupo son:

— Realizar acciones de movilización de las familias para buscar financiación para la investigación.
— Concienciar a las familias sobre la donación de órganos para la investigación.
— Creación de un registro de pacientes de AME.
— Creación de un banco de muestras.
— Testar fármacos sobre bancos de células de AME.
— Facilitar el desarrollo de ensayos clínicos internacionales sobre AME en España.
— Desarrollar estudios sobre proteómica.
— Crear un libro blanco sobre la AME.

La red REpIER ha asumido la coordinación de dos de estos objetivos (crear el registro y el banco) y además ha sido el artífice del trabajo relacionado con el estudio de proteómica. El grupo se ha marcado un calendario de trabajo para todas estas actividades.

Se han mantenido tres reuniones de este grupo y numerosos contactos telefónicos y por e-mail hasta llegar a un consenso sobre las tareas y el plan de trabajo.

Reuniones Internacionales en las que se ha participado

Reuniones para la preparación de la iniciativa sobre el Desarrollo del Sistema de Información sobre Salud Ambiental celebrada en Budapest (23-25 Junio 2004)

1. Segunda Reunión del Grupo de Trabajo sobre el Sistema de Información de Salud Ambiental. Bonn, Alemania, 12-13 Febrero 2004.

Reuniones del proyecto ECOEHIS (desarrollo de indicadores de salud ambiental para los países de la Unión Europea)

1. Desarrollo de Indicadores de Salud Ambiental para los países de la Unión Europea: Diseño de un estudio piloto. Luxemburgo, 29.30 Enero 2004.
2. Desarrollo de Indicadores de Salud Ambiental para los países de la Unión Europea. Resultados del Estudio Piloto. Bonn, Alemania, 7-9 Julio 2004.

Reuniones del Grupo Ad-Hoc sobre el Plan Regional Europeo de Salud, Infancia y Medio Ambiente

1. Segunda reunión del grupo de trabajo ad-hoc sobre el Plan Regional Europeo de Salud, Infancia y Medio Ambiente, Ljubljana, Slovenia 15-16 Diciembre 2003.

Cuarta conferencia Ministerial sobre Medio Ambiente y Salud: "El Futuro de Nuestros Niños"

1. **Tercera Reunión Preparatoria de la Conferencia de Budapest. Evora. Portugal 27-28 de Noviembre de 2003.**
2. Cuarta Reunión Preparatoria de la Conferencia de Budapest. St. Julian Malta, 25-26 de Marzo de 2004.
3. Conferencia Ministerial sobre Medio Ambiente y Salud Budapest 23-25 de Junio de 2004.

Reuniones del Comité Científico de la OMS para el Estudio del Síndrome Tóxico

1. **Reunión n.º 34 del Comité Científico de la OMS para el Estudio del Síndrome Tóxico. Copenhague 4-5 de Noviembre de 2004.**
2. Reunión n.º 35 del Comité Científico de la OMS para el Estudio de Síndrome Tóxico. Madrid 9-10 de Junio de 2004.

Reunión del proyecto ENHIS

1. Bonn, 8-10 de noviembre de 2004.

TFRD

Participación en el Task Force on Morbidity and Mortality on Rare Diseases de la Unión Europea (mandato de la comisión a la DGSANCO) como representante español.

BALANCE DE ACTUACIONES DEL AÑO 2004

Objetivos	Actuaciones	Año 2004
Síndrome del Aceite Tóxico	— Registro de Morbilidad (N.º de pacientes)	16.881
	— Registro de Mortalidad (revisión de historias clínicas)	1.680
	— Pacientes revisados ▫ H Carlos III ▫ H 12 de Octubre — Pacientes nuevos ▫ H Carlos III ▫ H 12 de Octubre	 3.860 1.052 428 80
Pacientes incluidos en el biobanco	SAT ER	3.021 52
Archivo de Muestras biológicas	SAT — Células — Plasma — Suero — ADN ER — Células — Plasma — Suero — ADN	 28.968 18.105 18.105 10.863 416 260 260 156
	— Proyectos propios	13
	— Proyectos coordinados desde el centro	3
Acuerdos con otras instituciones	— Convenios	2
Reuniones nacionales e internacionales	— Asistencia a reuniones de expertos — Ponencias en congresos	14 27
Publicaciones y Actividades científicas	— Publicaciones científicas (N.º) — Redes Temáticas de Investigación Cooperativa	7 3

Centro Asociado de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)

Introducción

En Febrero del año 2002, se firmó un convenio entre la Universidad Complutense de Madrid y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), para crear una Unida Mixta de Investigación, a la que la Universidad aportaba la posibilidad de que la Profesora Martínez-Frías se trasladara al ISCIII, donde seguiría desarrollando su investigación. Posteriormente, el ISCIII firmó un convenio con la "*Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas (ASEREMAC)*" para que todo su grupo científico, que constituye desde el año 1976 el "**Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**", organizado y dirigido por ella, se trasladara al ISCIII, aportando todo el registro histórico y su base de datos y constituyendo el CIAC como un centro asociado, del ISCIII. Los esquemas de la estructura y funcionamiento del grupo del ECEMC se incluyeron en la Memoria del ISCIII de 2004 (pags. 390-391).

El grupo que integra el CIAC se organizó, desde sus inicios en el año 1976, como una **Red** (incluye hospitales de todas las Comunidades Autónomas), **Temática** (estudia las malformaciones congénitas), **de Investigación** (enfocada a la identificación de las posibles causas de estas patologías) y colaborativa (**Cooperativa)** ya que participan más de 400 médicos de todo el país. Además, el grupo forma parte desde hace años de otras redes internacionales (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, European Registry of Congenital Anomalies and Twins, y European Network of Teratology Information Services).

La labor que se desarrolla en el CIAC, se aborda desde una perspectiva multidisciplinaria y se realiza en tres secciones: la sección del Registro y Epidemiología general y clínico-genética, la de Genética clínica y Citogenética, y la de Teratología clínica (que incluye los dos servicios de información telefónica SITTE y SITE). El objetivo fundamental es la investigación de las causas de los defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida de los niños, a través de distintos enfoques:

— Mediante el análisis directo de las posibles causas en cada caso concreto: estudio cromosómico de alta resolución y de citogenética molecular, análisis clínico-familiar, y evaluación de la historia del embarazo.

— Por medio del análisis epidemiológico, tanto del comportamiento de las frecuencias y su relación con diferentes factores, como de su relación con distintas variables, que facilitan una mejor comprensión de los procesos biológicos implicados en cada uno de los tipos de malformaciones congénitas.

— Por último, a través los análisis de teratología clínica, identificando potenciales factores de riesgo, cuando la mujer embarazada se expone a ellos.

La finalidad de todos estos estudios es la **Prevención Primaria** de los defectos congénitos. Es decir, poder establecer pautas de prevención para que puedan ser seguidas por los futuros padres desde antes de buscar el embarazo, con objeto de impedir que se altere el desarrollo embrionario y fetal, favoreciendo que el niño nazca sano. Para su consecución, el CIAC desarrolla también una intensa actividad en la formación, en la difusión de conocimientos a los profesionales del Sistema Nacional de Salud, y en la Educación para la Salud a la población general.

Desde el primero de Enero al 31 de Diciembre de 2004, el CIAC ha desarrollado las actividades que se enumeran a continuación, y que se encuadran en los tres apartados siguientes: *Investigación*, *Prestación de Servicios* y *Formación*.

1. Investigación

Los resultados más importantes obtenidos durante el año 2004, se presentan separados por las tres Secciones que integran el CIAC aunque, como es lógico en una investigación multidisciplinaria, muchos de los trabajos se realizaron con la participación de todas las Secciones.

1.1. Sección de Registro y Epidemiología general y clínico-genética

Esta sección incluye el Registro Histórico sobre más de 34.000 niños con malformaciones congénitas y otros tantos niños sanos seleccionados como controles según unos criterios establecidos en la metodología opercaional del ECEMC. La información recogida incluye más de 310 datos por cada uno de los niños, sean casos o controles, correspondientes a ocho áreas (procedencia, descripción del recién nacidos, datos obstétricos, demográficos, historia ocupacional, historia reproductiva, historia familiar y exposiciones maternas). A esta base de datos se van incorporando los registrados cada nuevo año.

1.1.1. Resultados de la actividad básica, y de investigación (publicaciones)

a) Actividad básica

Al tratarse de un registro de recién nacidos, cada año se estudian los casos de niños malformados nacidos durante el año anterior, ya que los datos se recogen cuando nacen el niño malformado y su control sano, y mensualmente se envía la información al CIAC, donde los 310 datos recogidos para cada uno de los niños (malformados y controles), se revisan detenidamente, se codifican y procesan junto con el total de nacimientos de cada hospital. Todo ese proceso necesita un período de seis meses, y hasta completar el año se van agregando los resultados de los estudios complementarios de cada niño y, en muchos casos, datos sobre la evolución (de gran importancia para establecer el diagnóstico en ciertos casos). Finalmente, toda la información es incluida en la base de datos general del Registro.

Durante el año 2004, se han registrado y estudiado 1.115 niños con malformaciones congénitas nacidos en el año 2003 en los diferentes hospitales que colaboran en el ECEMC. Estos niños corresponden a un total de 103.088 nacimientos ocurridos en los mismos hospitales.

Con esos nuevos datos incluidos en el Registro, se ha realizado la vigilancia epidemiológica de las frecuencias de los defectos congénitos menos raros, y su comparación entre las Comunidades Autónomas. Esta vigilancia anual es importante porque se va observando cómo son las variaciones de las frecuencias de los diferentes defectos para analizar sus causas. En este sentido, desde los años posteriores a 1985, cuando se aprobó la ley por la que dejó de ser punible la interrupción del embarazo por defectos fetales (entre otros supuestos), se viene analizando el impacto sobre las frecuencias al nacimiento que tiene el diagnóstico prenatal seguido de la interrupción de las gestaciones de muchos de los fetos afectados, en cada momento y lugar. En la Gráfica 1, se muestra que la frecuencia (en tanto por mil) de niños que nacieron con malformaciones congénitas, muestra un descenso lineal muy significativo a lo largo del tiempo. Como el primer período es anterior a la posibilidad legal de la interrupción voluntaria de la gestación, ese descenso indica fundamentalmente el impacto del diagnóstico prenatal sobre las frecuencias en los años posteriores al 1985.

En la Tabla 1 se indica la frecuencia de recién nacidos con diferentes tipos de malformaciones congénitas en cinco períodos de tiempo. En esta tabla se puede apreciar que el impacto del diagnóstico prenatal no es el mismo en los distintos defectos congénitos. De hecho, en los defectos que no se detectan prenatalmente, la disminución se debe a que esos defectos

TABLA 1. PREVALENCIA GLOBAL DE 30 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, POR CINCO PERIODOS DE TIEMPO (Los defectos aparecen por orden decreciente de la frecuencia registrada en el año 2003)

Defecto	1980-1985			1986-2000		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Hipospadias*	692	18,10	(16,77-19,50)	1.997	16,08	(15,38-16,80)
Síndrome de Down*	565	14,78	(13,58-16,05)	1.494	12,03	(11,43-12,66)
Apéndice preauricular*	481	12,58	(11,48-13,76)	1.266	10,19	(9,64-10,77)
Angiomas cutáneos*	501	13,10	(11,98-14,30)	1.157	9,32	(8,79-9,87)
Micrognatia o retrognatia*	246	6,43	(5,65-7,29)	771	6,21	(5,78-6,66)
Reducción de extremidades*	272	7,11	(6,29-8,01)	783	6,30	(5,87-6,76)
Labio leporino ± fisura paladar*	246	6,43	(5,65-7,29)	674	5,43	(5,03-5,85)
Fisura del paladar sin labio leporino	199	5,20	(4,51-5,98)	555	4,47	(4,10-4,86)
Nevus*	404	10,57	(9,56-11,65)	816	6,57	(6,13-7,04)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial *	277	7,24	(6,42-8,15)	715	5,76	(5,34-6,20)
Pie zambo mayor (a)*	208	5,44	(4,73-6,23)	680	5,48	(5,07-5,90)
Sindactilia*	301	7,87	(7,01-8,81)	623	5,02	(4,63-5,43)
Atresia/estenosis de esófago	88	2,30	(1,85-2,84)	226	1,82	(1,59-2,07)
Hidrocefalia*	148	3,87	(3,27-4,55)	523	4,21	(3,86-4,59)
Atresia/estenosis de ano/recto	97	2,54	(2,06-3,10)	263	2,12	(1,87-2,39)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	168	4,39	(3,75-5,11)	345	2,78	(2,49-3,09)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial*	90	2,35	(1,89-2,89)	348	2,80	(2,52-3,11)
Agenesia renal unilateral**	22	0,58	(0,36-0,87)	125	1,01	(0,84-1,20)
Anotia/Microtia (b)	68	1,78	(1,38-2,26)	168	1,35	(1,16-1,57)
Espina bífida*	181	4,73	(4,07-5,48)	383	3,08	(2,78-3,41)
Microcefalia*	81	2,12	(1,68-2,63)	239	1,92	(1,69-2,18)
Onfalocele*	65	1,70	(1,31-2,17)	128	1,03	(0,86-1,23)
Anoftalmía o microftalmía*	94	2,46	(1,99-3,01)	220	1,77	(1,55-2,02)
Genitales ambiguos*	41	1,07	(0,77-1,46)	98	0,79	(0,64-0,96)
Hernia o agenesia diafragmática*	107	2,80	(2,29-3,38)	225	1,81	(1,58-2,06)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	36	0,94	(0,66-1,30)	130	1,05	(0,87-1,24)
Gastrosquisis	21	0,55	(0,34-0,84)	51	0,41	(0,31-0,54)
Anencefalia*	178	4,65	(4,00-5,39)	129	1,04	(0,87-1,23)
Agenesia renal bilateral*	22	0,58	(0,36-0,87)	59	0,48	(0,36-0,61)
Encefalocele*	49	1,28	(0,95-1,70)	72	0,58	(0,45-0,73)

LC: Límites de Confianza; *: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa; **: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.
(a): Reductible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreductible/s. (b): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.

TABLA 1. PREVALENCIA GLOBAL DE 30 DEFECTOS CONGÉNITOS DIAGNOSTICADOS DURANTE LOS TRES PRIMEROS DÍAS DE VIDA, POR CINCO PERIODOS DE TIEMPO (Los defectos aparecen por orden decreciente de la frecuencia registrada en el año 2003) (continuación)

Defecto	2001			2002			2003		
	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%	N.º	Por 10.000	LC 95%
Hipospadias*	131	12,67	(10,59-15,04)	144	12,98	(10,95-15,28)	111	10,77	(8,86-12,97)
Síndrome de Down*	84	8,12	(6,48-10,06)	92	8,29	(6,68-10,17)	78	7,57	(5,98-9,45)
Apéndice preauricular*	87	8,41	(6,74-10,38)	72	6,49	(5,08-8,18)	74	7,18	(5,64-9,02)
Angiomas cutáneos*	77	7,45	(5,88-9,31)	83	7,48	(5,96-9,28)	67	6,50	(5,04-8,26)
Micrognatia o retrognatia*	43	4,16	(3,01-5,61)	44	3,97	(2,88-5,33)	52	5,04	(3,77-6,62)
Reducción de extremidades*	50	4,84	(3,59-6,38)	42	3,79	(2,73-5,12)	50	4,85	(3,60-6,40)
Labio leporino ± fisura paladar*	32	3,09	(2,12-4,37)	51	4,60	(3,42-6,05)	47	4,56	(3,35-6,07)
Fisura del paladar sin labio leporino	32	3,09	(2,12-4,37)	46	4,15	(3,03-5,53)	45	4,37	(3,18-5,84)
Nevus*	55	5,32	(4,01-6,93)	53	4,78	(3,58-6,25)	37	3,59	(2,53-4,95)
Polidactilia/Polisindactilia postaxial*	43	4,16	(3,01-5,61)	53	4,78	(3,58-6,25)	35	3,40	(2,36-4,73)
Pie zambo mayor (a)*	45	4,35	(3,17-5,83)	40	3,61	(2,57-4,91)	32	3,10	(2,12-4,39)
Sindactilia*	45	4,35	(3,17-5,83)	32	2,88	(1,97-4,08)	27	2,62	(1,72-3,82)
Atresia/estenosis de esófago	21	2,03	(1,26-3,11)	19	1,71	(1,03-2,67)	26	2,52	(1,65-3,70)
Hidrocefalia*	29	2,80	(1,88-4,03)	21	1,89	(1,17-2,90)	18	1,75	(1,03-2,76)
Atresia/estenosis de ano/recto	26	2,51	(1,64-3,69)	20	1,80	(1,10-2,78)	16	1,55	(0,89-2,52)
Otras malposiciones mayores del pie (a)*	13	1,26	(0,67-2,15)	13	1,17	(0,62-2,00)	15	1,46	(0,81-2,40)
Polidactilia/Polisindactilia preaxial*	29	2,80	(1,88-4,03)	17	1,53	(0,89-2,45)	15	1,46	(0,81-2,40)
Agenesia renal unilateral**	14	1,35	(0,74-2,27)	13	1,17	(0,62-2,00)	12	1,16	(0,60-2,03)
Anotia/Microtia (b)	13	1,26	(0,67-2,15)	26	2,34	(1,53-3,44)	12	1,16	(0,60-2,03)
Espina bífida*	18	1,74	(1,03-2,75)	8	0,72	(0,31-1,42)	12	1,16	(0,60-2,03)
Microcefalia*	16	1,55	(0,88-2,51)	11	0,99	(0,49-1,77)	8	0,78	(0,34-1,53)
Onfalocele*	6	0,58	(0,21-1,26)	5	0,45	(0,15-1,05)	8	0,78	(0,34-1,53)
Anoftalmía o microftalmía*	12	1,16	(0,60-2,03)	12	1,08	(0,56-1,89)	6	0,58	(0,21-1,27)
Genitales ambiguos*	11	1,06	(0,53-1,90)	3	0,27	(0,06-0,79)	6	0,58	(0,21-1,27)
Hernia o agenesia diafragmática*	11	1,06	(0,53-1,90)	6	0,54	(0,20-1,18)	6	0,58	(0,21-1,27)
Resto Polidactilia/Polisindactilia	12	1,16	(0,60-2,03)	13	1,17	(0,62-2,00)	5	0,49	(0,16-1,13)
Gastrosquisis	3	0,29	(0,06-0,85)	2	0,18	(0,02-0,65)	4	0,39	(0,11-0,99)
Anencefalia*	3	0,29	(0,06-0,85)	1	0,09	(0,00-0,50)	2	0,19	(0,02-0,70)
Agenesia renal bilateral*	0	0,00	(0,00-0,36)	0	0,00	(0,00-0,33)	1	0,10	(0,00-0,54)
Encefalocele*	1	0,10	(0,00-0,54)	4	0,36	(0,10-0,92)	0	0,00	(0,00-0,36)

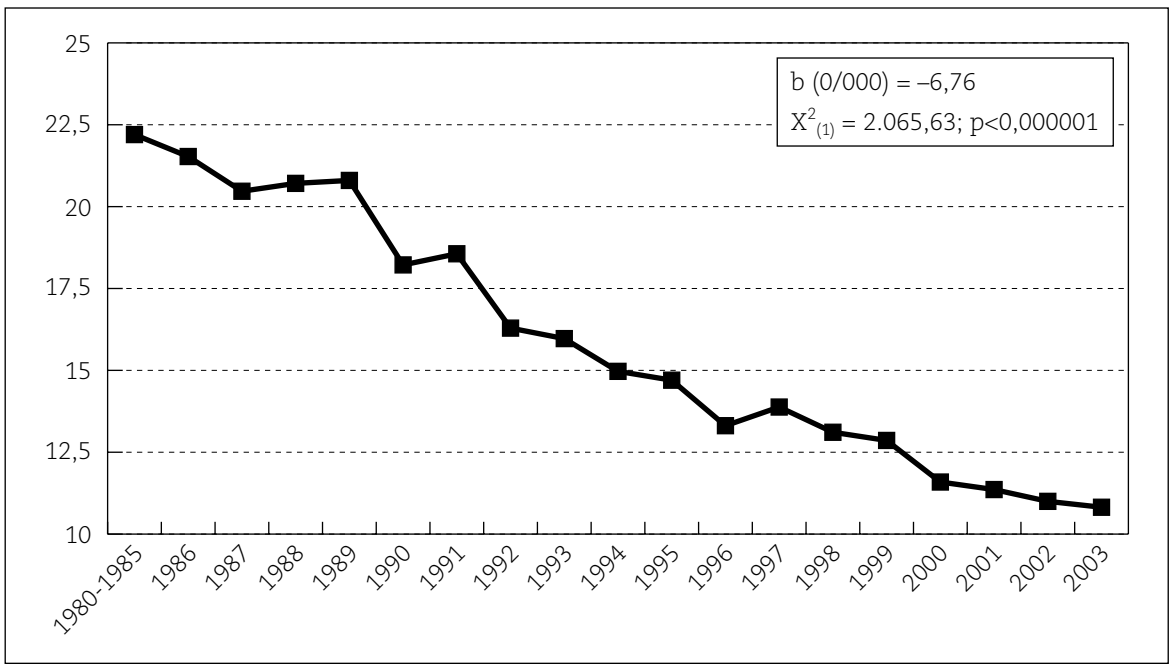
LC: Límites de Confianza; *: Tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa; **: Tendencia lineal creciente estadísticamente significativa.

(a): Reductible/s pasivamente (mediante maniobras) o irreductible/s. (b): Anotia/Microtia con atresia o estenosis del conducto auditivo.

con mucha frecuencia se presentan junto a otros para los que es posible el diagnóstico prenatal, con lo que acusan la misma disminución que éstos. Tampoco se mide el mismo comportamiento en las diferentes comunidades autónomas. A título de ejemplo en la Tabla 2 se muestra la evolución de las frecuencias de los tres tipos más frecuentes de defectos del tubo neural, a lo largo de tres períodos de tiempo y por comunidades autónomas. En esta tabla se puede observar la evolución temporal dentro de cada Comunidad (sentido horizontal), y para cada período por Comunidades y total (en sentido vertical).

Los resultados de la vigilancia epidemiológica por años y por comunidades autónomas, junto con algunos de los trabajos que se han finalizado, se han publicado en el número correspondiente al año 2004 de la revista que se edita cada año, el "*Boletín del ECEMC. Revista de dismorfología y epidemiología*", que se reparte gratuitamente entre los médicos del SNS, con una tirada de 7.000 ejemplares. Es posible consultar el Boletín del ECEMC en la Biblioteca Virtual de Ciencias de la Salud de la ENS (*http//.bvs.isciii.es*/mono/pdf/CIAC_03.pdf).

GRÁFICA 1. PREVALENCIA ANUAL DE NIÑOS CON DEFECTOS CONGÉNITOS POR 1.000 RECIÉN NACIDOS



Cada uno de los 1.115 niños con malformaciones congénitas se analizaron desde el punto de vista clínico. En un primer análisis, se separaron en los tres grupos generales de presentación clínica: niños que tenían un solo defecto (Aislados), aquellos en los que se identificó una causa ambiental, un síndrome conocido (génico o cromosómico), y el resto de niños polimalformados en los que no se pudo reconocer la causa ni encuadrar en ningún síndrome conocido. En la Gráfica 2 se muestra el porcentaje de cada tipo de presentación clínica de los niños nacidos en cuatro períodos de tiempo: 1980-2000, 2001, 2002, y 2003. La bajada en el porcentaje de niños con defectos aislados está producida por el diagnóstico prenatal de malformaciones graves que suelen presentarse muy frecuentemente en forma aislada como, por ejemplo, la anencefalia, la espina bífida, y las cardiopatías congénitas, entre otras. En la Gráfica 3, se muestra, para los mismos períodos, la frecuencia de niños en los que se llegó a identificar la causa, fuera ésta génica, cromosómica, o de origen ambiental (por teratógenos). Por tanto, en los niños de causa conocida se incluyen tanto los síndromes, como los aislados de causa conocida. La menor frecuencia observada en el año 2003, es debida a que muchos de los niños aún están pendientes de ciertos análisis para poder determinar su causa.

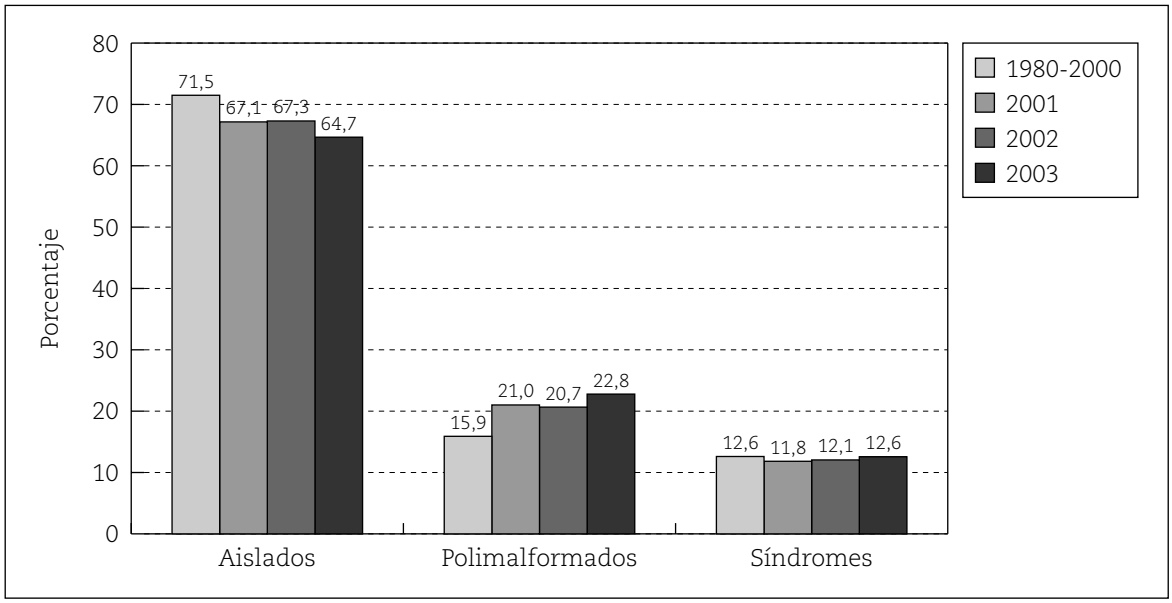
TABLA 2. PREVALENCIA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL POR 10.000 R.N., POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS Y TRES PERIODOS DE TIEMPO

Comunidades Autónomas	Anencefalia			Espina bífida			Encefalocele		
	80-85	86-02	2003	80-85	86-02	2003	80-85	86-02	2003
Andalucía	4,54	0,98	0,00*	3,78	3,08	0,00	1,01	0,49	0,00
Aragón	—	0,96	0,00	—	3,37	0,00	—	0,00	0,00
Principado de Asturias	3,89	0,33	0,00*	1,94	1,31	0,00	1,94	0,00	0,00*
Islas Baleares (a)	0,00	0,00	0,00	13,42	1,95	0,00*	0,00	0,00	0,00
Canarias	0,00	0,00	0,00	3,21	2,61	3,97	6,43	0,40	0,00*
Cantabria	—	0,00	0,00	—	2,26	0,00	—	0,25	0,00
Castilla-La Mancha	5,08	1,28	0,00*	4,14	2,94	1,84	1,32	0,59	0,00*
Castilla y León	4,36	1,52	0,00*	4,76	3,05	1,42*	1,39	0,56	0,00*
Cataluña	5,61	0,48	0,00*	5,89	2,38	1,15*	1,68	0,27	0,00*
Comunidad Valenciana	3,54	0,66	0,00*	2,53	1,88	0,00	0,51	0,55	0,00
Extremadura	1,89	1,23	3,65	2,84	1,50	1,83	0,95	0,27	0,00
Galicia	4,28	1,17	0,00*	5,99	3,63	0,00*	1,71	0,47	0,00*
La Rioja	6,28	0,37	0,00*	5,49	0,74	0,00*	0,78	0,37	0,00
Comunidad de Madrid	4,81	1,01	0,00*	3,21	2,61	0,00	1,60	0,80	0,00
Región de Murcia	7,08	1,23	0,00*	8,85	4,19	3,62	1,77	0,90	0,00
Com. Foral de Navarra	3,85	0,39	0,00*	7,07	1,56	2,71*	0,64	1,17	0,00
País Vasco	5,05	0,47	0,00*	4,27	3,52	0,00	0,78	0,47	0,00
Andorra	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00	—	0,00	0,00
Total	**4,65**	**0,91**	**0,19***	**4,73**	**2,81**	**1,16***	**1,28**	**0,53**	**0,00***
Chi^2(k-1)	**8,53**	**28,99**	**35,63**	**18,58**	**33,39**	**16,22**	**11,50**	**15,36**	**—**
p<0,05	**–**	**+**	**+**	**–**	**+**	**–**	**–**	**–**	**—**

*: Existe tendencia lineal decreciente estadísticamente significativa.
(a): Los datos de Baleares se refieren a Mahón y Manacor.
Nota: k es el número de Comunidades con datos especificados en cada período de tiempo.

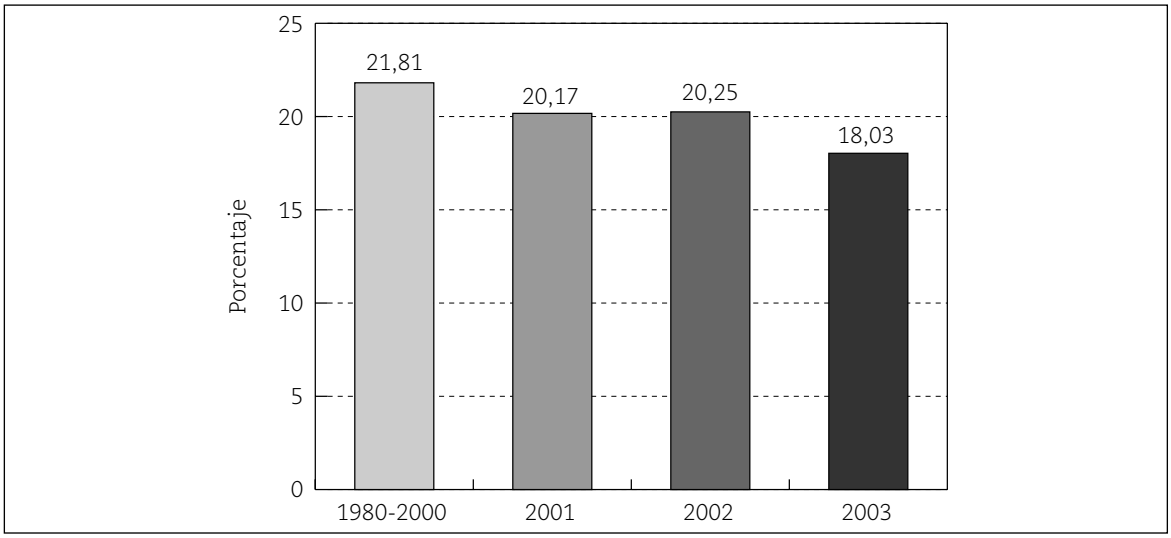
En la Gráfica 4 se muestra la evolución secular que tiene la frecuencia de padres de procedencia extranjera, entre los niños controles del ECEMC (que constituyen una muestra representativa de la población general de padres). El llamativo en incremento que se ha producido en los últimos años, que ha pasado de un 4,03% en el período anterior al año 2001 al 14% de los dos últimos años.

GRÁFICA 2. PORCENTAJE DE LOS NIÑOS CON MALFORMACIONES POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA EN CUATRO PERIODOS DE TIEMPO



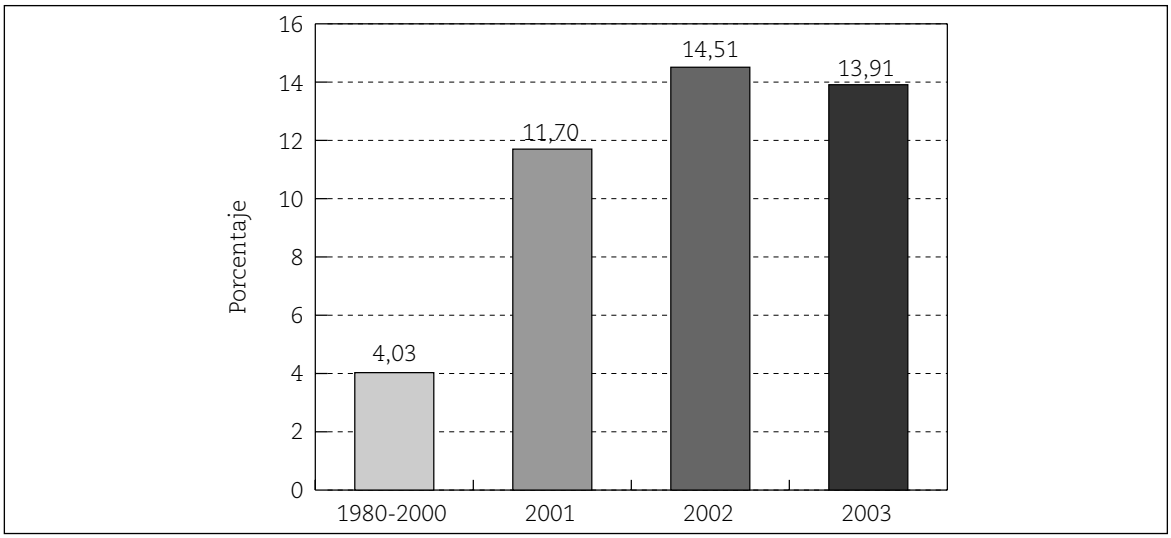
Periodo	Total de niños malformados	Aislados	Polimalforrmados	Síndromes
1980-2000	28.136	20.114	4.475	3.547
2001	1.175	789	247	139
2002	1.220	821	252	147
2003	1.115	721	254	140

GRÁFICA 3. PORCENTAJE DE NIÑOS MALFORMADOS EN LOS QUE SE IDENTIFICÓ LA CAUSA



Periodo	Total de niños malformados	Causa conocida
1980-2000	28.136	6.137
2001	1.175	237
2002	1.220	247
2003	1.115	201

GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PADRES DE LOS CONTROLES DEL ECEMC DE PROCEDENCIA EXTRANJERA



Periodo	Controles	Extranjeros
1980-2000	26.570	1.071
2001	1.060	124
2002	1.103	160
2003	1.014	141

b) Publicaciones

1. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML (2004). Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol (V)3:58-81.
2. Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L, López F, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004). Aspectos Clínico-Epidemiológicos de los recién nacidos con anomalías congénitas registrados en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol (V)3:25-43.
3. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla W, Scala I, Andria G, Botto L y Grupo de Trabajo del ECEMC (2004). Frecuencia de la mutación 677C-T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en una muestra de 652 recién nacidos en toda España. Med Clín (Barc) 122(10):361-364.
4. Martínez-Frías ML, Prieto D, Prieto L, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L (2004). Secular Decreasing Trend of the Frequency of Hypospadias among Newborn Male Infants in Spain. Birth Def Res (A): Clin Mol Teratol 70:75-81.
5. Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López-Grondona F, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004). Research Letter: Frequency of Neural Tube Defects and Down Syndrome in the same sibship: Analysis of the Spanish Ongoing Case-Control Study. Am J Med Genet 126A:430-431.
6. Martínez-Frías ML, Bermejo E, López-Grondona F, Rodríguez-Pinilla E, Mendioroz J, Cuevas L, Barcia JM, Oliván del Cacho MJ, Espinosa MJ, Gómez F, Aparicio P, Félix V, García A, García MJ, Vázquez MS, Centeno F, García MM, Marco JJ, Galán E, Gómez H, Blanco M, López Soler JA, Paisán L (2004). Aspectos diagnósticos, etiológicos y genéticos de las ictiosis congénitas al nacimiento: características de los casos registrados en el ECEMC. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V (3):2-13.

1.1.2. Proyectos en ejecución

Durante el año 2004 los trabajos de investigación de la Sección de Epidemiología del CIAC se centraron en los siguientes proyectos:

a) Finalizados en el año 2004

1. Estudio de los aspectos diagnósticos, etiológicos y genéticos de las ictiosis congénitas al nacimiento, analizando especialmente las características de los casos registrados en el ECEMC.
2. Se finalizó un estudio concreto sobre la Disinostosis Craneofacial en 4 pacientes, que son los 4 únicos descritos en España.

b) En ejecución

1. Estudio de los aspectos clínicos y epidemiológicos de la epidermolisis bullosa en la serie de casos registrados en el ECEMC. Además, se ha establecido una colaboración con AEBE (Asociación de Epidermolisis Bullosa de España) para iniciar la elaboración de una guía anticipatoria en los pacientes con epidermolisis bullosa congénita.
2. Se inició un estudio sobre los aspectos clínico-epidemiológicos de la agenesia/disgenesia/hipogenesia del cuerpo calloso en el ECEMC.
3. En el año 2004 se solicitó y fue concedida una ayuda del FIS para el Proyecto titulado "Estudio Epidemiológico descriptivo y de factores de riesgo para hernia diafragmática

congénita". Investigador Principal: Eva Bermejo Sánchez. Expediente: PI042661. Este estudio se inicia en el año 2005.

c) En colaboración con Organismos internacionales

Se continúa participando en las actividades de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos del **ICBDMS (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems),** organismo del que el ECEMC es miembro desde el año 1979. En la Tabla 3 se describen los 37 registros de todo el mundo que junto con el ECEMC integran el ICBDMS. Trimestralmente se envían los datos en relación con una serie de defectos congénitos para los cuales se viene realizando la vigilancia epidemiológica mundial. Además, cada año se analiza el anterior para elaborar una Memoria Anual (el año pasado, se refirió a los datos del año 2002) (***http://www.icbd.org/***).

También se ha continuado con la colaboración que se mantiene con las actividades de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos llevadas a cabo por el **EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins)**, al que también pertenece el ECEMC desde hace varios años. (***http://www.eurocat.ulster.ac.uk/***). En la Tabla 4 se muestran todas las áreas europeas que participan en el EUROCAT.

TABLA 3. COMPONENTES DEL INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS (ICBDMS)

Programas de monitorización que los integran	Cobertura	Año de incorporación al ICBDMS	Edad máxima del diagnóstico	Criterio de definición de los RNM
Alemania: Sajonia-Anhalt	Poblacional (Estado Federal)	2001	Alta hospitalaria (primera semana de vida)	500 gramos
Australia: Nacional	Poblacional Nacional	1981	28 días	20 semanas o 400 gr
Australia: VBDR	Poblacional-Estado	2002	Hasta 15 años	20 semanas o 400 gr
Australia: WABDR	Poblacional-Regional	2002	Hasta 6 años	20 semanas o 400 gr
Canada: Alberta	Poblacional-Provincial	1996	1 año	20 semanas o 400 gr
Canada British Columbia	Poblacional-Provincial	2001	Sin límite	Por lo menos 20 semanas o 500 gr
Canada National	Poblacional-Nacional	1996	1 año	20 semanas o 500 gr
China: Beijing	Poblacional-Cuatro provincias	1997	6 semanas	20 semanas
China: CBDMN	Base hospitalaria	1985	7 días	28 semanas
Emiratos Árabes Unidos	Base hospitalaria Regional	1995	7 días	23 semanas
España: ECEMC	Base hospitalaria Nacional	1979	3 días	24 semanas o 500 gr
Finlandia	Poblacional-Nacional	1974	1 año	22 semanas o 500 gr
Francia: Central-Este	Poblacional-Regional	1974	1 año	22 semanas
Francia: París	Poblacional-Regional	1982	Alta hospitalaria	22 semanas
Francia: Estrasburgo	Poblacional-Regional	1982	1 año	26 semanas
Holanda	Poblacional-Regional	1993	Sin límite	24 semanas
Hungria	Poblacional-Nacional	1974	1 año	24 semanas o 500 gr
Inglaterra y Gales	Poblacional-Nacional	1974	Sin límite desde 1995	24 semanas
Irlanda: Dublin	Poblacional-Regional	1997	10 años	24 semanas o 500 gr
Israel: IBDMS	Base hospitalaria Regional	1974	Alta hospitalaria 2-5 días	20 semanas
Italia: BDRCam	Poblacional-Regional	1996	7 días	180 días (25 semanas + 5 días)
Italia: IMER	Poblacional-Regional	1986	7 días	180 días (25 semanas+ 5 días)
Italia: ISMAC	Base hospitalaria Regional	1991	1 año	180 días (25 semanas+ 5 días)
Italia: Noreste	Poblacional-Regional	1997	7 días	180 días (25 semanas+ 5 días)
Italia: Tuscania	Poblacional-Regional	1998	1 año	180 días (25 semanas+ 5 días)
Japon: JAOG	Base hospitalaria Nacional	1988	7 días	22 semanas
Malta	Poblacional-Nacional	2000	1 año	20 semanas
Mexico: RYVEMCE	Poblacional-Nacional	1980	72 horas	20 semanas o 500 gr
Noruega	Poblacional-Nacional	1974	Alta hospitalaria. Desde 2002 un año	16 semanas (12 desde 1999)
Nueva Zelanda	Poblacional-Nacional	1979	1 año	20 semanas o 400 gr
República Checa	Poblacional-Nacional	1974	Hasta 15 años	<1000 gramos
Rusia Región Moscovita	Poblacional-Regional	2001	1 año	28 semanas
Sudáfrica: SABDSS	Base hospitalaria	1992	Alta hospitalaria- 4 días en general	No registrados
Sudamérica: ECLAMC	Base hospitalaria Multinacional	1977	3 días	500 gramos
Suecia	Poblacional-Nacional	1974	28 días	22 semanas
Ucrania	Poblacional-Nacional	2001	7 días	500 gramos
USA: Atlanta	Poblacional-Regional	1974	6 años	20 semanas

TABLA 4. PAÍSES Y REGIONES INTEGRANTES DEL EUROCAT

Países	Registros regionales
Alemania	Pomerania, Sajonia-Anhalt, Mainz,
Austria	Styria
Bélgica	Antwerp, Hainaut-Namur
Bulgaria	Sofía
Croacia	Zagreb
Dinamarca	Odense
España	Asturias, Barcelona (área metropolitana), ECEMC (nacional), País Vasco
Finlandia	Finlandia
Francia	Auvergne, Central East, Paris, Estrasburgo
Holanda	Norte
Hungría	Hungría
Irlanda	Cort & Kerry, Dublín, Galway
Italia	Campania, Emilia Romagna, ISMAC, Noreste, Toscana
Malta	Malta
Noruega	Noruega
Polonia	Polonia, Wielkoposka
Portugal	Sur
Reino Unido	Gales (CARIS), Oxford, Región Norte, Tamesis Norte, Trent, Wessex
Suecia	Suecia
Suiza	Vaud

1.1.3. Redes temáticas de Investigación Cooperativa

Además de la participación en las redes internacionales (EUROCAT, ICBDMS), también participa en el programa de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III:

1. Nodo de la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER). Expte.: G03/123.
2. Red de Centros INERGEN (C03-05): Como el Grupo de Epidemiología de anomalías congénitas, del Nodo del ISCIII.

1.2. Sección de Genética Clínica y Citogenética

1.2.1. Resultados de la actividad básica, y de investigación (publicaciones)

a) Actividad básica

Para cada uno de los 1.115 niños malformados registrados, se efectuó un análisis clínico, para evaluar si la causa era génica, establecer el diagnóstico, y el asesoramiento genético para los padres. Igualmente, se efectuaron los estudios cromosómicos de los niños polimalformados de los que enviaron sangre al laboratorio del CIAC.

Durante el año 2004, se recibieron 571 muestras de sangre de niños nacidos con malformaciones congénitas para estudio cromosómico de alta resolución. Aunque aún se siguen estudiando los casos recibidos durante el año 2004, hasta el momento se ha finalizado el estudio en 348 casos. De estos 348 casos, 270 (77,6%) tenían un cariotipo normal y 78 (22,4%) presentaban una alteración cromosómica. De ellas, 39 fueron numéricas (50%) y 39 estructurales (50%). Si observamos la Tabla 5, en la que se incluye también los resultados de los años 2001 a 2004, se puede apreciar que se ha producido un incremento progresivo del número de casos recibidos.

TABLA 5. NÚMERO DE CASOS A LOS QUE SE LES REALIZÓ EL ESTUDIO CROMOSÓMICO DE ALTA RESOLUCIÓN Y CON CITOGENÉTICA MOLECULAR, Y RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS CUATRO ÚLTIMOS AÑOS

	Resultados obtenidos					Total
	Con alteraciones				No*	de casos
Años	en número	en estructura	Normales	Total	informativos	recibidos
2001	39 (12, 38%)	35 (11,11%)	241 (76,5%)	315	57	372
2002	61 (15,10%)	33 (8,17%)	309 (76,49%)	404	85	489
2003	67 (14,25%)	46 (9,79%)	356 (75,74%)	470	79	549
2004	39 (11,21%)	39 (11,21%)	270 (77,59%)	348**	**	571

* Son casos cuyas muestras llegan en mal estado, y aunque se estudian en varios cultivos y técnicas, no se obtiene una respuesta suficiente para llegar a alguna conclusión diagnóstica.

** Estos resultados son los obtenidos hasta la fecha. El resto están aún en estudio.

b) Publicaciones

7. Rodríguez L, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML (2004): A new subtelomeric 4p deletion. European Journal of Human Genetics. Volume 12, Supplement 1.
8. Carbonell Pérez JM, Galán Gómez E, Sáenz Hurtado J, Rodríguez Martínez L, Cardesa Garcia JJ, Martínez-Frías ML (2004): Duplicación parcial de novo del segmento distal del brazo largo del cromosoma 5 (q31-qter). An Pediatr 60 (1):80-4.
9. Mendioroz J, Bermejo E, López-Grondona F, Félix Rodríguez V, Valdivia L, Rosa A, Blanco M, Sanchis A, Centeno F, Espinosa Pérez MJ, Ayala A, Pérez JL, Mousallem D, Burón Martínez E, Vázquez García MS, Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML (2004). Síndromes muy poco frecuentes. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol V(3):14-17.
10. San Román Muñóz M, Herranz Fernández JL, Tejerían Puente A, Arteaga Manjón-Cabeza R, López-Grondona F (2004): Trisomía 9p. An Pediatr (Barc) 61 (4):336-9.

1.2.2. Proyectos en ejecución

Proyecto titulado: Estudio de niños polimalformados con cariotipo de alta resolución normal. Análisis de posibles alteraciones cromosómicas teloméricas crípticas. Financiado por el FIS (PI20028). El proyecto, de tres años, finaliza en diciembre de 2005.

1.2.3. Redes temáticas de Investigación Cooperativa

Participa en el programa de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III:

1. Nodo de la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER). Expte.: G03/123.
2. Red de Centros INERGEN (C03-05): Como el Grupo de genética clínica y citogenética, del Nodo del ISCIII.

1.3. Sección de Teratología Clínica

1.3.1. Resultados de la actividad básica, y de investigación (publicaciones)

a) Actividad básica

Se ha seguido con la línea de investigación sobre factores ambientales de riesgo. Durante el año 2004, se realizó la vigilancia epidemiológica del consumo de medicamentos en la mujer embarazada en nuestro país. Los objetivos de esta vigilancia son el estudio y análisis de las posibles variaciones en el consumo de medicamentos por la embarazada (tanto en el tiempo como por Comunidades Autónomas), especialmente de aquellos que tienen potenciales efectos teratogénicos; pero también para detectar los nuevos medicamentos que se van incorporando en el mercado español y que son utilizados por las mujeres embarazadas. Para esta vigilancia se utilizan las bases de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE).

En la Tabla 6 mostramos el porcentaje de consumo, durante el primer trimestre del embarazo, de distintos grupos de fármacos utilizados por las madres en cuatro períodos de tiempo: 1980-2000, 2001, 2002 y 2003, sobre los datos del ECEMC. Es de destacar la subida que se ha producido en el consumo de ácido fólico en la forma correcta (iniciando la ingestión antes del embarazo) para la prevención de espina bífida y otros defectos congénitos, que ha pasado de un valor del 0,39% del primer período al 15,30% en el año 2003. No obstante, es aún muy baja la proporción de madres que lo toman en forma adecuada para la prevención de defectos congénitos. Por otra parte, también se observa una tendencia creciente en el uso de analgésicos durante el primer trimestre y, lo que es más preocupante, un descenso en la toma de vitaminas diferentes del ácido fólico, que ha pasado de consumirlas un 20,74% de las mujeres embarazadas a sólo un 14,14%.

TABLA 6. DATOS DEL ECEMC: PORCENTAJE DE MADRES QUE DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO UTILIZARON LOS SIGUIENTES FÁRMACOS

Grupos de fármacos	1980-2000	2001	2002	2003
Antibióticos	6,20	5,21	6,40	6,62
Antieméticos	12,38	12,65	13,26	16,17
Hormonas	2,83	2,20	3,95	4,12
Tranquilizantes	1,15	1,82	2,46	2,02
Anticonvulsivantes	0,60	0,64	0,35	0,39
Analgésicos	8,68	9,91	10,95	11,05
Antidiabéticos	0,42	0,46	0,18	0,87
Hipotensores	0,26	0,64	0,61	0,48
Antigripales	1,37	0,46	0,44	0,48
Vitaminas	20,31	19,93	19,31	14,14
Minerales y Hierro	20,74	28,92	28,65	28,05
Pomadas	3,09	4,32	4,19	3,01
Ácido Fólico preconcepcional	0,39	7,94	12,09	15,30
Ácido Fólico postconcepcional	11,86	59,74	62,67	64,86
Otros fármacos	8,38	6,27	8,38	10,11

b) Publicaciones

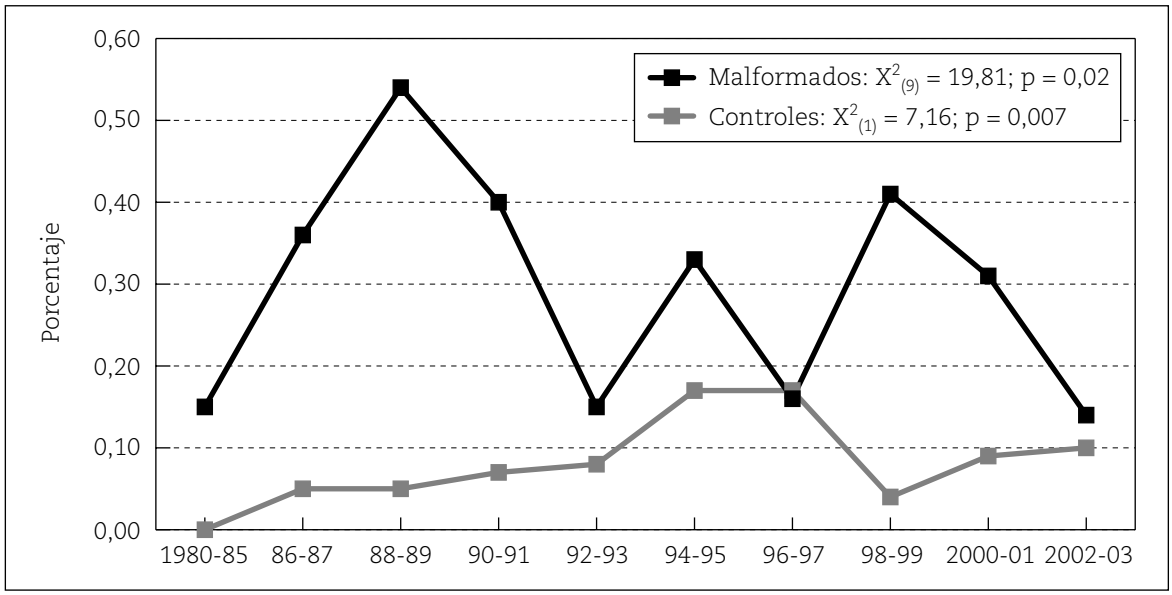
11. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL (2004). Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. Birth Def Res (A): Clin Mol Teratol 70:194-200.
12. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, y Grupo Periférico del ECEMC. (2004). Problemática del diagnóstico de los niños malformados cuyas madres son diabéticas. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol (V)3:46-53.
13. Fernández Martín P, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Dequino G, Mejías Pavón C, Martínez-Frías ML. Intoxicación crónica por monóxido de carbono durante el embarazo: presentación de un caso. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V, n.º 3: 54-56. 2004 (SIN:0210-3893).
14. Dequino G, Rodríguez-Pinilla E, Rato Barrio B, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, Martínez-Frías ML. Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) y Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE). Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol 2004; (V)3:84-90.

1.3.2. Proyectos en ejecución

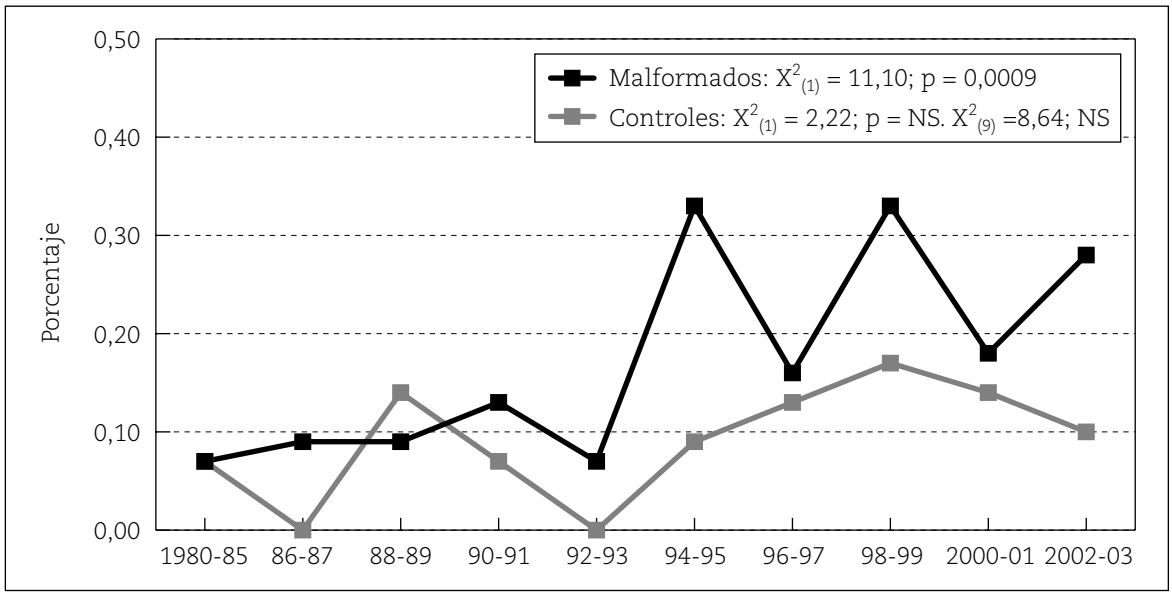
Durante el año 2004, se inició el estudio de los grupos terapéuticos de los anticonvulsivantes y los antidepresivos, cuyas tendencias de consumo se muestran en las Gráficas 5, 6, 7 y 8. Su estudio se continúa durante el año 2005.

Durante el año 2004 se inició el estudio específico sobre la teratogenicidad del Ácido Valproico, para analizar y cuantificar el riesgo para defectos genitourinarios (hipospadias) en hijos de mujeres tratadas con este fármaco durante la gestación. Este trabajo se finalizará durante el año 2005.

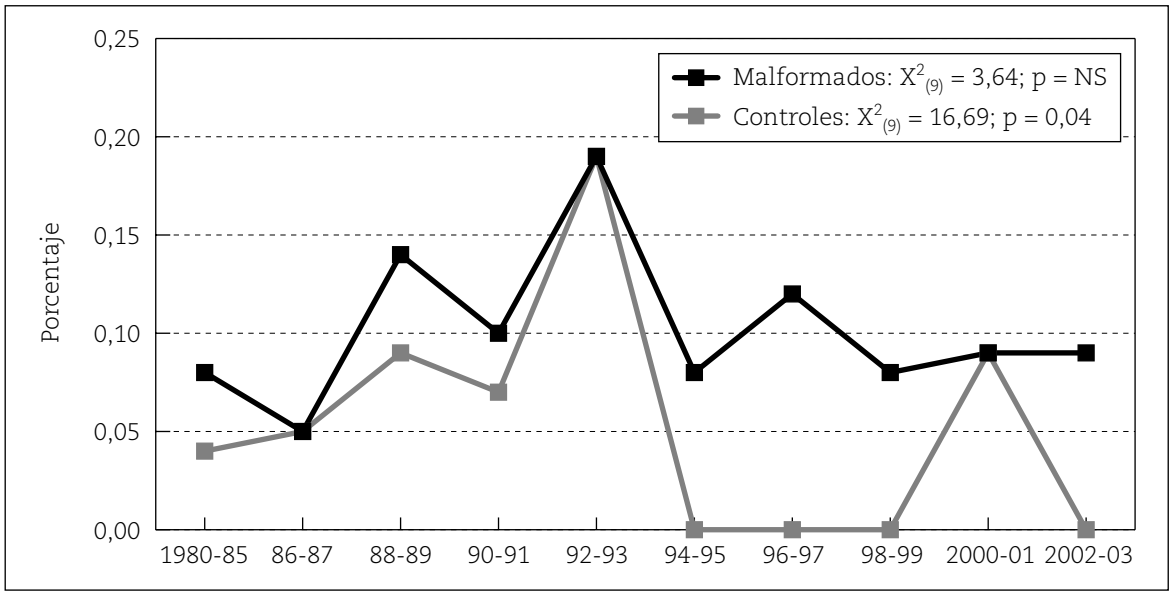
GRÁFICA 5. DISTRIBUCIÓN BIANUAL DEL CONSUMO DE ÁCIDO VALPROICO EN CUALQUIER MOMENTO DEL EMBARAZO



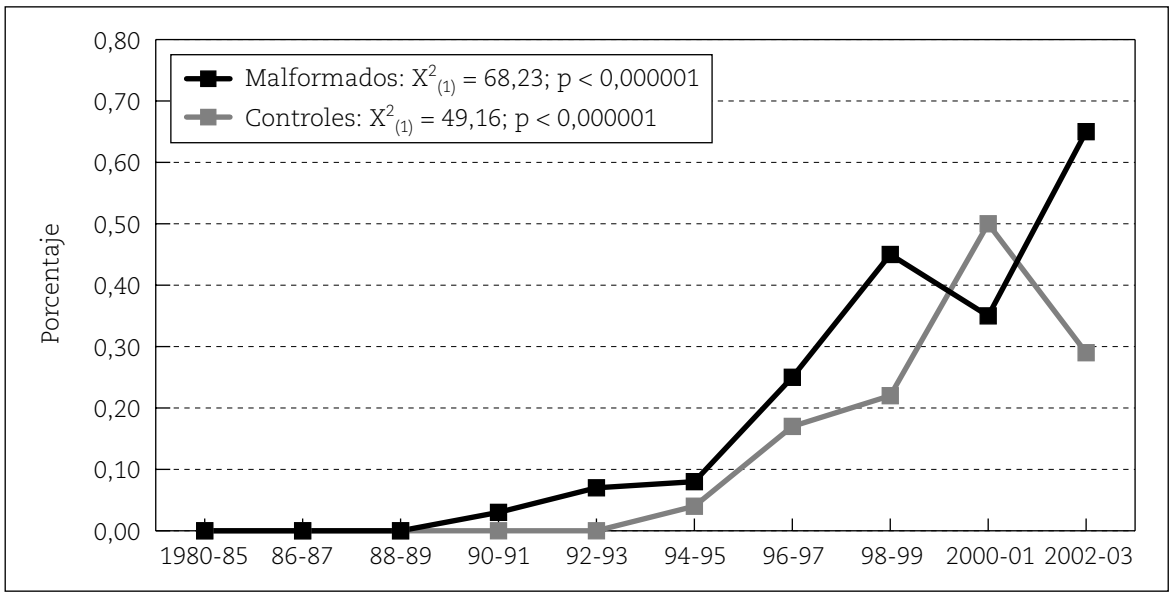
GRÁFICA 6. DISTRIBUCIÓN BIANUAL DEL CONSUMO DE CARBAMAZEPINA EN CUALQUIER MOMENTO DEL EMBARAZO



GRÁFICA 7. DISTRIBUCIÓN BIANUAL DEL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS EN CUALQUIER MOMENTO DEL EMBARAZO



GRÁFICA 8. DISTRIBUCIÓN BIANUAL DEL CONSUMO DE ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA EN CUALQUIER MOMENTO DEL EMBARAZO



1.3.3. Redes temáticas de Investigación Cooperativa

Participa en el programa de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III:

1. Nodo de la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REpIER). Expte.: G03/123.
2. Red de Centros INERGEN (C03-05): Como el Grupo de Teratología clínica, del Nodo del ISCIII.

2. Prestación de servicios

2.1. A través del Registro

Se ha realizado el **estudio clínico y dismorfológico detallado de los 1.115 niños registrados con defectos congénitos en el último año**, analizando específicamente los aspectos patogénicos en cada caso, así como intentando averiguar la causa responsable de los defectos que presenta cada niño. En los casos en los que se pudo determinar la causa, se informó al pediatra responsable, con el fin de que pudiera transmitir dicha información a los padres y darles un adecuado asesoramiento en lo que se refiere al riesgo de repetición de la misma patología en un futuro embarazo, posibilidades de detección prenatal, así como el riesgo de que otros hijos sanos de la misma pareja puedan ser portadores del gen responsable.

2.2. Diagnóstico clínico y citogenético

Durante el año 2004, se ha atendido a 120 familias que acudieron al CIAC por diferentes medios (internet, Ministerio de Sanidad...), porque tenían un familiar con algún defecto congénito. A todos ellos se les realizó la historia clínica (en relación con el tipo de requerimiento que tuvieran) y los análisis clínico-genéticos y de citogenética de alta resolución y molecular, que fueron necesarios y se realizan en el CIAC. A todas las familias se les ofreció la información oralmente mediante una entrevista así como en un informe escrito.

Además, se envió a los médicos del Grupo Periférico del ECEMC, el informe sobre el diagnóstico (clínico y/o citogenético) de los niños en los que se pudo establecer junto con el asesoramiento oportuno, para su trasmisión a las familias.

En algunos casos, para poder finalizar el estudio con otras técnicas moleculares que no se realizan en el CIAC, hemos establecido colaboración con investigadores de Francia, Inglaterra, Holanda y Dinamarca, para poder hacer esos estudios, cuyos resultados se hacen llegar (sin coste alguno) a las familias a través del médico.

2.3. Servicios de Información Telefónica

En cuanto a los dos servicios de información telefónica, los resultados de las llamadas se presentan en la Gráfica 9.

2.3.1. Llamadas atendidas por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)

En la Gráfica 9, se muestra que durante el año 2004, se han recibido un total de **1.456** llamadas procedentes de médicos. Por tanto, durante este último año se ha remontado el descenso del año 2003, y muestra de nuevo una tendencia de incremento.

En la Tabla 7 se muestra la distribución por comunidades autónomas y años de las llamadas procedentes de los profesionales de la salud, y en la Tabla 8 los principales motivos por los que consultaron.

GRÁFICA 9. EVOLUCIÓN SECULAR DEL NÚMERO DE LLAMADAS RECIBIDAS EN CADA UNO DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA - SITTE Y SITE

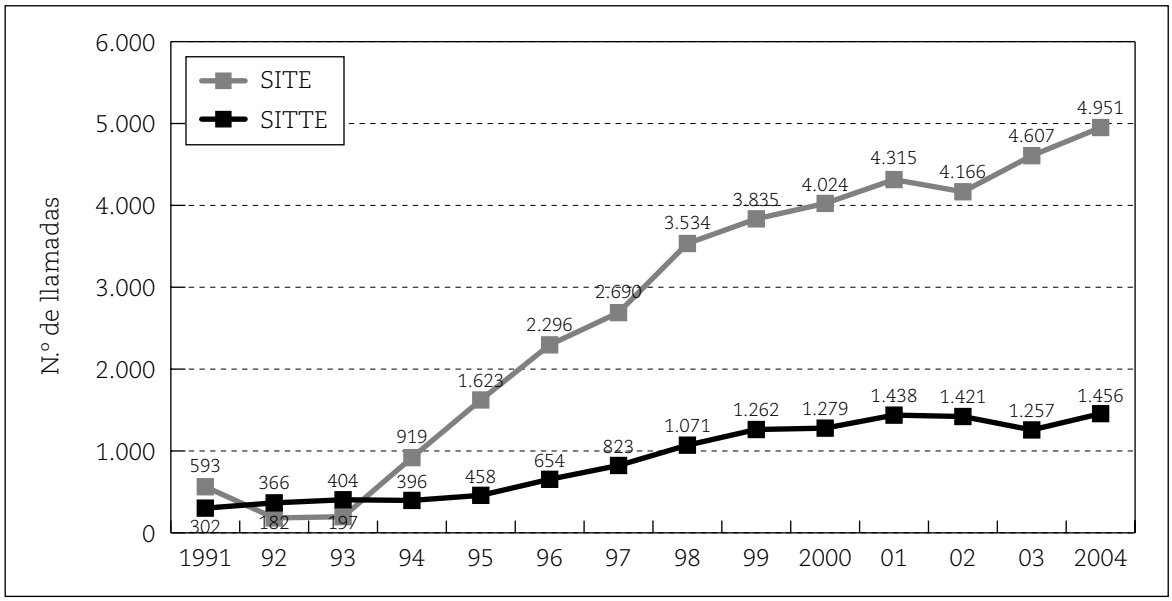


TABLA 7. NÚMERO DE LLAMADAS DE CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE)

Comunidades Autónomas	2000	2001	2002	2003	2004
Andalucía	129	130	163	181	216
Aragón	34	34	38	39	35
Principado de Asturias	75	77	61	50	68
Islas Baleares	27	33	21	—	—
Canarias	19	12	24	—	—
Cantabria	12	22	25	25	40
Castilla-La Mancha	69	69	71	57	61
Castilla y León	68	96	82	91	112
Cataluña	167	190	143	—	—
Comunidad Valenciana	94	98	118	123	156
Extremadura	44	38	62	50	76
Galicia	71	109	120	125	102
La Rioja	2	4	7	5	10
Comunidad de Madrid	322	352	368	440	480
Región de Murcia	37	44	31	46	46
Com. Foral de Navarra	13	20	24	18	26
País Vasco	93	103	59	—	—
Ceuta	2	4	—	—	3
Melilla	1	1	—	—	—
Extranjero	—	1	4	2	3
No se especificó la procedencia	—	1	—	5	22
TOTAL	**1.279**	**1.438**	**1.421**	**1.257**	**1.456**

TABLA 8. MOTIVOS DE CONSULTA: DISTRIBUCIÓN DEL PORCENTAJE DE LLAMADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA SOBRE TERATÓGENOS ESPAÑOL (SITTE)

Motivo de consulta	2000	2001	2002	2003	2004
Medicamentos	70,12	67,69	66,93	66,45	66,83
Enfermedades	3,79	3,12	2,78	2,90	3,11
Agentes Físicos	7,36	7,58	8,07	5,93	5,41
Exp. en medio Doméstico	2,33	3,70	2,52	3,39	4,48
Exp. en medio Laboral	4,59	5,04	4,39	3,39	4,79
Alcohol	0,44	0,38	0,39	0,56	0,25
Tabaco	0,22	0,38	0,13	0,14	—
Cafeína	—	0,13	—	0,07	—
Drogas	0,73	0,64	1,42	0,71	0,25
Alimentación	0,15	0,51	0,45	0,71	1,12
Edades Paternas	—	0,32	0,06	0,07	0,19
Exposición Paterna	1,82	1,78	2,07	2,05	1,87
Problema Genético	2,04	1,21	2,13	1,84	1,24
Información General	0,15	0,06	—	—	0,12
Diagnóstico Prenatal	0,36	0,25	0,06	0,28	0,50
Lactancia	1,38	1,59	2,07	2,68	2,24
Otros Motivos	4,52	5,61	6,52	8,83	7,59

2.3.2. Llamadas atendidas por el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)

Durante el año 2004, se ha seguido incrementando el número de llamadas (Gráfica 9), habiendo atendido un total de **4.951** llamadas procedentes de la población general. En la Gráfica 9 se aprecia también el importante incremento secular que se viene produciendo en el número de llamadas atendidas por el SITE. Dado que se dispone del apoyo económico necesario, se atienden todas las llamadas de la población general procedentes de todas las comunidades. En la Tabla 9 se muestra la procedencia de las llamadas, y en la Tabla 10, los motivos por los que consultaron las mujeres y sus parejas.

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS DE LLAMADAS RECIBIDAS EN EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE)

Comunidades Autónomas	2000	2001	2002	2003	2004
Andalucía	294	379	320	427	426
Aragón	80	82	95	85	96
Principado de Asturias	88	90	99	85	94
Islas Baleares	90	69	63	79	103
Canarias	74	96	47	76	92
Cantabria	35	39	30	46	50
Castilla-La Mancha	172	207	202	202	154
Castilla y León	225	202	252	312	242
Cataluña	365	335	292	388	321
Comunidad Valenciana	419	506	386	487	511
Extremadura	62	59	65	53	81
Galicia	95	104	108	153	122
La Rioja	45	31	33	27	39
Comunidad de Madrid	1.690	1.776	1.935	1.856	2.301
Región de Murcia	99	95	72	105	84
Com. Foral de Navarra	30	33	40	25	33
País Vasco	115	146	81	117	106
Ceuta	3	3	—	5	2
Melilla	9	7	2	2	9
Extranjero	12	19	11	17	24
No se especificó la procedencia	22	37	33	60	61
TOTAL	**4.024**	**4.315**	**4.166**	**4.607**	**4.951**

TABLA 10. MOTIVOS DE CONSULTA: DISTRIBUCIÓN DEL PORCENTAJE DE LLAMADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE INFORMACIÓN TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA (SITE)

Motivo de consulta	2000	2001	2002	2003	2004
Medicamentos	27,31	26,12	28,57	29,78	32,54
Enfermedades	11,46	10,80	8,96	8,42	8,26
Agentes Físicos	2,73	3,15	3,23	3,33	3,20
Exp. en medio Doméstico	7,76	8,32	9,43	9,60	10,77
Exp. en medio Laboral	3,04	2,88	3,06	2,98	3,78
Alcohol	0,50	0,68	0,50	0,60	0,73
Tabaco	0,68	0,55	0,58	0,70	0,58
Cafeína	0,14	0,15	0,17	0,23	0,16
Drogas	0,37	0,44	0,40	0,39	0,42
Alimentación	1,04	1,29	2,14	2,31	2,60
Edades Paternas	3,54	1,59	0,71	1,12	0,40
Exposición Paterna	0,56	0,80	0,87	0,94	0,63
Problema Genético	2,85	1,91	2,14	1,37	1,11
Información General	2,50	3,07	2,75	1,51	0,55
Diagnóstico Prenatal	6,00	6,43	4,71	4,72	4,47
Lactancia	1,08	1,14	0,65	1,07	1,47
Otros Motivos	28,40	30,69	31,13	30,92	28,33

3. Formación

3.1. Dirigida a los profesionales del SNS

a) Se han organizado e impartido en los siguientes Seminarios y Cursos

1. Se organizó el "4.º Seminario Científico del CIAC sobre Actualización de Conocimientos. Anomalía de Möebius: Aspectos clínicos, patogénicos y diagnósticos". Organizado e impartido por el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, en Madrid el 26 de Marzo de 2004, de 15,45 a 20,30 horas.
2. Curso sobre "Bases de Genética Molecular para el clínico: Desmitificación de la dificultad para entenderla" Organizado entre el CIAC y la Consejería de Salud de La Rioja, e impartido por el grupo del CIAC, dentro de la actividad de la Red REpIER. El día 23 de Abril de 2004, de 12,30 a 20,00 horas.
3. Seminario sobre "Riesgos de las exposiciones laborales para la reproducción y el embarazo", organizado e impartido por el CIAC y el Servicio de Prevención de riesgos laborales, del Hospital de León, en León el día 13 de Mayo de 2004. de 10,15 a 14,30 horas.
4. Se organizó el "Curso de Actualización sobre la Investigación de los Defectos Congénitos", que tuvo lugar en Zamora, el 24-25 Septiembre de 2004. Fue acreditado con 2,4 créditos por la Comisión de Formación Continuada del Ministerio de Sanidad y Consumo.

b) Participación en otros cursos

1. Martínez-Frías ML: "Epidemiología de las malformaciones congénitas en la gestante diabética". Curso Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma. Organizador Dr. Pallardo (S.º de Endocrinología Hosp. La Paz), el 19 de Febrero de 2004.
2. Rodríguez-Pinilla E. Docente en el Curso: "Bases Farmacológicas implicadas en la acción de los analgésicos", del Programa de Doctorado "Dolor: aspectos básicos y clínicos". Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. 2 Marzo, 2004.
3. Bermejo E. "Análisis dismorfológico del niño con defectos congénitos, con especial referencia a los defectos osteoarticulares". En el Curso: "Especialista en Discapacidad Infantil. Diagnóstico y Rehabilitación", Título Propio de la Universidad Complutense de Madrid. Organizado por la Universidad Complutense junto con la Sociedad Española de Rehabilitación Infantil (SERI). Madrid, 24 de Abril de 2004.
4. Martínez-Frías ML. "Prevención y discapacidad" en el Curso Extraordinario Atención Integral y Discapacidad, organizado por la Universidad de Salamanca, 3 de Mayo de 2004.
5. Martínez-Frías M.L. "Enfermedades raras de origen congénito" en el Curso de la V Aula Internacional. "Enfermedades raras y salud mental". Organizado por el Prof. Gregorio Gómez Jarabo. Pabellón 8 de la Universidad Complutense de Madrid, el 7 de Mayo de 2004.
6. Martínez-Frías ML: "Síndrome alcohólico fetal", en el Curso de la V Aula Internacional. "Enfermedades raras y salud mental". Organizado por el Prof. Gregorio Gómez Jarabo. Pabellón 8 de la Universidad Complutense de Madrid, el 7 de Mayo de 2004.
7. Martínez-Frías M.L.: "Riesgo de las exposiciones laborales para la reproducción" en el Curso sobre Riesgos Laborales, del Instituto de Salud Balear. Palma de Mallorca, 11 de Junio de 2004.
8. Martínez-Frías ML: "Malformaciones congénitas", el "Curso de Verano sobre Enfermedades Raras, de la Universidad de Cantabria", Laredo (Santander), 5 de Agosto de 2004.
9. Martínez-Frías M.L.: "Factores ambientales de riesgo para el embarazo y las medidas preventivas", en las Jornadas de la Asociación de Matronas de Andalucía, Vélez-Málaga, 20 de Octubre de 2004.
10. Martínez-Frías M.L. "Alto peso para la edad gestacional y malformaciones congénitas" en el "Curso Internacional: Síndromes de sobrecrecimiento", Hospital La Paz, Madrid 19 de Noviembre de 2004.
11. Bermejo E. "Patología prenatal. Etiología y prevalencia de los defectos congénitos". En el "Curso de Actualización clínica de las Enfermedades Raras de la Red REpIER: 1.ª parte". Organizado por la Red REpIER (Red Epidemiológica de Investigación sobre Enfermedades Raras. Escuela Nacional de Sanidad. Madrid, 22-24 de Noviembre de 2004.
12. Rodríguez-Pinilla E. "Teratogénesis". Curso de Actualización Clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER: 1.ª Parte. Instituto de Salud Carlos III. Campus de Chamartín. 22-24 de Noviembre, 2004.
13. Rodríguez-Pinilla E. "Medicamentos y Embarazo". Curso de Actualización Clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER: 1.ª Parte. Instituto de Salud Carlos III. Campus de Chamartín. 22-24 de Noviembre, 2004.
14. Martínez-Frías M.L. "Herencia mendeliana. Herencia no tradicional". Curso de Actualización Clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER: 1.ª Parte. Instituto de Salud Carlos III. Campus de Chamartín. 22-24 de Noviembre, 2004.
15. Martínez-Frías M.L. "Citogenética y síndromes de microdeleción". Curso de Actualización Clínica de las Enfermedades Raras de la red REpIER: 1.ª Parte. Instituto de Salud Carlos III. Campus de Chamartín. 22-24 de Noviembre, 2004.
16. Martínez-Frías M.L. "Prevención Primaria en alteraciones de causa genética" en el Curso de la Red INERGEN en la Escuela Nacional de Sanidad, del Instituto de Salud Carlos III, Madrid 1 de Diciembre de 2004.

c) Participación en Reuniones, Seminarios y Congresos

1. Arroyo Carrera I. López Lafuente A, Rodríguez Santano P, García García MJ, Carretero Díaz V, Rodríguez Martínez L. Deleción terminal 18q: Una causa de desmielinización. XII Reunión De La Sociedad De Genética Clínica Y Dismorfología De La Asociación Española De Pediatría. Barcelona, 5-6 de Marzo de 2004.
2. Bermejo E, M Calvo, M García González, M Alegre, I Vila, L Cuevas, F López, J Mendioroz, E Rodríguez-Pinilla, ML Martínez-Frías. "Síndrome de Neu-Laxova y Síndrome de COFS ¿Candidatos para "Lumping"? Presentación de un caso y revisión de la literatura". "XII Reunión Anual de la Sección de Genética Clínica y Dismorfología de la Asociación Española de Pediatría". Barcelona, 5 y 6 de Marzo de 2004.
3. López-Grondona F, Mansilla E, Rodríguez L, Martínez-Frías ML. Presentación de dos casos con una deleción 14q proximal. XII Reunión De La Sociedad De Genética Clínica Y Dismorfología De La Asociación Española De Pediatría. Barcelona, 5-6 de Marzo de 2004.
4. Martínez-Frías M.L. "Riesgos del Alcohol durante el embarazo para malformaciones congénitas" "XII Reunión de la Sociedad de Genética Clínica y Dismorfología de la Asociación Española de Pediatría celebrada en Barcelona 5-6 de Marzo de 2004.
5. Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Dequino G, Fernández P, Rato B, Martínez-Frías ML. Ácido Valproico y Gestación. Problemas en la Identificación de Teratógenos. XII Reunión Anual de la Sociedad de Genética Clínica y Dismorfología de la Asociación Española de Pediatría. 5-6 de Marzo de 2004. Barcelona.
6. Rodríguez L, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernandez ML, Martínez-Frías ML. "A new subtelomeric 4p deletion". Munich, (Germany), 12-15 de Junio de 2004.
7. Centeno Jimenez M, Martín del Valle F, López Escobar A, Martínez Guardia N, Rodríguez Martínez L, Starke H, Arregui Sierra A. Cromosoma 1 en anillo. A propósito de un caso. Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Madrid, 17-19 de Junio de 2004.
8. S Martínez Santana, V Mitja Juan, E Ametller, E Bermejo, JM Sin, J Maciá, A Trujillo, M Sánchez. "Sospecha de síndrome de Fine-Lubinsky en una niña recién nacida". "XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
9. Bermejo E. "Aspectos clínico-epidemiológicos de la epidermolisis bullosa en el ECEMC". "XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
10. Bermejo E. "Actualización de los aspectos clínico-epidemiológicos de la microdeleción 22q11.2, y evaluación de los casos del ECEMC". "XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
11. Mendioroz. J. "Aspectos clínico-epidemiológicos de la agenesia/ disgenesia/hipogenesia del cuerpo calloso en el ECEMC". "XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
12. Rodríguez L. Microdeleciones subteloméricas: experiencia en el ECEMC. XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
13. Mansilla L. "Cromosomas marcadores derivados del cromosoma 15: caracterización y clínica". XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
14. López-Grondona L. "Disostosis cleidocraneal". XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
15. Rodríguez L, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernández ML, Martínez-Frías ML. "Segundo caso con una deleción subtelomérica nueva en 4p". Reunión

Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.

16. Martínez-Fernández ML, Rodríguez L, López-Grondona F, Mansilla E, Cruz E, Sánchez C, Tommerup N, Martínez-Frías ML. "Alteraciones cromosómicas finas en translocaciones aparentemente balanceadas: un aspecto a tener en cuenta en el asesoramiento genético". Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
17. Martínez-Santana S, Mitja Juan V, López-Grondona F, Rodríguez L. Sin JM, Serra C, Maciá J. "Displasia Ectodérmica Hipohidrótica: A propósito de un caso". Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
18. Rodríguez L, Climent S, Mansilla E, López-Grondona F, Martínez-Fernandez ML, Martínez-Frías ML. A new subtelomeric 4p deletion. European Human Genetic Conference. Munich, 12-15 de Junio de 2004.
19. Leiva I, V Esteban, P Martín, I.Pelaez, JC Salazar, J de la Cruz, C Sierra, L Rodríguez, A Leiva "Síndrome de Prader Willi en pretérmino de 33 semanas de gestación". I.º reunión Conjunta de la sociedades de Pediatría de Andalucía Oriental, Andalucía Occidental y Extremadura, y del Sureste de España. Almería, 11, 12 y 13 de Noviembre de 2004.
20. Peña Cotarelo R, C Valero Quirós, P Blanco Soto, L Rodríguez Martínez, JL Gomar Morillo, J Egües Jimeno, LL Marco Pérez, ML Martínez-Frías, J Cruces Pinto. "Estudio Mutacional de familias con Síndrome de Walker-Warburg". XXVII Congreso de la SEBBM (Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular). Lérida, 12-15 de Septiembre de 2004.
21. Rodríguez-Pinilla E. Anticonvulsivantes y Gestación. XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.
22. Rodríguez-Pinilla E. Antidepresivos durante el embarazo. XXVII Reunión Anual del ECEMC, y Curso de actualización sobre la investigación de los defectos congénitos". Zamora, 24-25 de Septiembre de 2004.

3.2. Dirigida a otros profesionales y a la población general

Se han distribuido más de 20.000 folletos de información sobre medidas preventivas para defectos y malformaciones congénitas. Se ha participado en charlas y seminarios de difusión de esas medidas a otros profesionales relacionados con el área de la salud (psicólogos, personal de educación especial, asociaciones de afectados...) que se detallan seguidamente.

a) Mediante reuniones, conferencias,...

1. M.L. Martínez-Frías: "Evolución del consumo de alcohol en el Embarazo en España y sus efectos en el recién nacido y situación del consumo del tabaco en el embarazo en España", en la Conferencia Internacional sobre "Alcohol durante el embarazo: una preocupación común para España y Suecia". Ministerio de Sanidad y Consumo el 22 de Enero de 2004.
2. M.L. Martínez-Frías. "Riesgos del trabajo para el embarazo". Conferencia en el Instituto de la Mujer. Madrid, 18 de Marzo de 2004.
3. M.L. Martínez-Frías. "Factores ambientales de riesgo durante el embarazo. Medidas Preventivas". En el "Día Internacional de la Matrona" Organizado por: "Asociación Andaluza de Matronas" Jaén, 5 de Mayo de 2004.
4. M.L. Martínez-Frías: "Efectos sobre la reproducción de la exposición a diferentes substancias en el trabajo" En la "I Jornadas de la Mujer trabajadora" en Beas de Segura (Jaén), el 26 de Junio de 2004.

5. M.L. Martínez-Frías: "Síndromes malformativos: Tipos, causas y prevención". IX Jornadas Regionales de Atención Temprana, en Cieza (Murcia), 6 de Noviembre de 2004.
6. M.L. Martínez-Frías: Malformaciones congénitas y discapacidad intelectual", en el Primer Congreso de la Asociación Española de Pediatría para el Estudio Científico del Retraso Mental. "Discapacidad intelectual. Nuevos desafíos". Reus 26 de Noviembre de 2004.
7. M.L. Martínez-Frías: "Prevención de defectos congénitos" en las "II Jornadas de sensibilización e información: Para que tu niño/a nazca sano/a" celebrado en Palma del Río (Córdoba)" el 10 de Diciembre de 2004.

b) Mediante los medios de comunicación social durante el año 2004

Se han publicado artículos recogiendo algunas de las actividades y resultados obtenidos por el CIAC, en los siguientes periódicos y revistas:

Periódico "Nueva España" de Asturias (4 de Enero), elmundosalud.com (22 de Enero), El Mundo, suplemento de Salud (24 de Enero), El País edición de Andalucía (6 de Mayo), Diario Jaén (6 de Mayo), Diario de León (13 de Mayo), Expansión (10 de Junio), Nota de Prensa del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre el SITTE y SITE (13 de Agosto), El País (19 de Agosto), La Opinión de Zamora (24 de Septiembre), "20 Minutos" de Madrid (29 de Septiembre), ABC (11 de Diciembre). Diario Médico (2 de Febrero; 11 de Febrero; 6 de Mayo;), Jano On-line (23 de Enero), Revista Polibea (9 de febrero).

Participación en programas de Radio y TV en las siguientes emisoras: TVE2 "Línea 900", Servicios informativos de Radio Nacional 1, Radio Autonómica de Galicia, Televisión Canal 4 de Zamora, TVE2 informativos, Onda Cero de Zamora, COPE, Canal 11 de Radio.

4. Diversos

4.1. Premios de investigación

1. "Premio CERMI.ES de investigación científica y social 2004", otorgado a María Luisa Martínez-Frías y al grupo que integra el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

4.2. Comités de expertos, consejos editoriales...

1. M.L. Martínez-Frías, terminó en diciembre de 2004, su período de 10 años como integrante del Editorial Board de la revista American Journal of Medical Genetics.
2. E. Rodríguez-Pinilla, participó en la reunión anual del European Network of Teratology Information Services (ENTIS), reunido en Praga el 16 Abril de 2004.
3. M.L. Martínez-Frías, participó en la reunión anual del European Network of Teratology Information Services (ENTIS), reunido en Praga el 16 Abril de 2004.
4. M.L. Martínez-Frías, es miembro del comité científico de las revistas: Progresos en Diagnostico Prenatal.
5. Eva Bermejo es Vocal de la Junta Directiva de la "Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología".

Centro Asociado de Investigación sobre Evolución y Comportamiento Humanos

Introducción

Durante el período comprendido entre Enero del 2004 y Diciembre del mismo año, el Centro UCM-ISCIII de Evolución y Comportamiento Humanos ha continuado su actividad en las tres principales líneas de trabajo que fueron definidas inicialmente:

— **Neurociencia y Comportamiento Humano**, dirigida por el profesor Manuel Martín-Loeches y cuyo equipo lo forman, Pilar Casado Martínez, Raquel Gonzalo Barbas, Lidia de Heras de la Peña, Francisco Muñoz Muñoz y Roland Nigbur.

— **ADN antiguo**, coordinada por el Dr. Anders Götherström. Equipo formado por: Jaime Lira Garrido y Cristina Valdiosera Morales.

— **Paleontología y Evolución Humana**, coordinada por el profesor Juan Luis Arsuaga Ferreras, quién además es el director del Centro. El equipo está compuesto por: Milagros Algaba Suárez, Yahya Bensaid, Alejandro Bonmatí Lasso, Alfonso Esquivel Rojas, Nuria García García, Ana Gracia Téllez, Francisco Gracia Téllez, Carlos Lorenzo Merino, Ignacio Martínez Mendizábal, Maria Cruz Ortega Martínez, Eva María Poza Rey y Rolf Michael Quam.

Además, se ha seguido trabajando en la línea de divulgación científica iniciada años atrás y que actualmente está dirigida por el profesor Juan Luis Arsuaga y cuenta con Alfonso Esquivel Rojas y Milagros Algaba Suárez.

1. Trabajos de infraestructura

— **Laboratorio de Restauración y Conservación:** Suministro del material fungible e inventariable necesario para su mantenimiento. Entre el material inventariable destacar la adquisición de una lupa binocular modelo Nikon Stereoscopic Zoom Microscopes SMZ-800, a cargo del proyecto de investigación.

— **Laboratorio de ADN antiguo**: además del fungible necesario para el funcionamiento diario, ha sido adquirido nuevo material inventariable, entre el que se cuenta un termociclador MJ Research PTC 200 y una centrifugadora Eppendorf, a cargo del proyecto de investigación.

La Sala de la **Biblioteca** ha visto ampliada notablemente el número de replicas que forman la colección que se encuentra en sus vitrinas. El aula también se ha dotado de un equipo informático con escáner, con el que poder gestionar la base de datos bibliográfica y de replicas, y realizar trabajos que requieran de la consulta de bibliografía.

El centro ha visto renovado notablemente sus equipos informáticos. Así, se han adquirido 3 conjuntos informáticos de mesa, 1 equipo informático portátil, 4 escáneres color, 3 impresoras color de tinta y 1 equipo multifunción.

También han sido adquiridas licencias informáticas para las herramientas informáticas Mimics y STL+.

Además, la empresa Land Rover España apoya las tareas de excavación en los yacimientos de la Sierra de Atapuerca mediante la cesión desinteresada de dos vehículos todo-terreno durante el tiempo de la campaña de excavación (mes de julio). En esta misma línea de apoyo, hemos obtenido un descuento sobre el precio de mercado en la adquisición de un vehículo todo-terreno Land Rover Discovery TD5S, que el equipo ha adquirido con fondos del proyecto del Ministerio que se detalla en la Gestión de Proyectos (Punto 2.2).

Gestión de proyectos

Área de Paleontología y Evolución Humana

Durante el año 2004, el área de Evolución Humana ha obtenido sus fondos del proyecto de investigación y desarrollo tecnológico del MCYT, titulado: "*Geología, geocronología y paleobiología de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca II*", cuya referencia es BOS2003-08938-C03-01. Investigador principal: Juan Luis Arsuaga Ferreras.

Para los próximos tres años desde el 2004, ha sido concedido el subproyecto "II" del anterior, también con cargo al Plan Nacional de I+D del MCYT cuyo investigador principal continúa siendo Juan Luis Arsuaga Ferreras.

Este proyecto tiene adscrita una beca de investigación a través del programa de dotación de Becas Predoctorales de Formación del Personal Investigador (FPI) que han sido otorgada a:

— Eva María Poza Rey (referencia de la beca: BES-2004-5626). Fecha de inicio: 1 de mayo de 2004. Fecha de finalización: 30 de abril de 2008.

Se han concedido dos contratos con cargo a este proyecto:

— Técnico de restauración. Persona contratada: María Cruz Ortega Martínez. Fecha de inicio de contrato: 1 de agosto. Fecha fin de contrato: 31 de Diciembre de 2006.
— Licenciado en Geología para labores de digitalización y procesamiento de información cartográfica. Persona contratada: Francisco Gracia Téllez. Fecha de inicio de contrato: 1 de agosto. Fecha fin de contrato: 31 de Diciembre de 2006.

Área de ADN antiguo

La línea de ADN sigue contando con un apartado dentro del proyecto de investigación y desarrollo tecnológico del MCYT, titulado: "*Geología, geocronología y paleobiología de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca*", referencia BOS2003-08938-c03-01. Investigador principal: Juan Luis Arsuaga Ferreras.

Durante el 2004 fueron renovadas las dos becas de investigación asociadas a esta línea de trabajo:

— Cristina Valdiosera Morales. Beca procedente del convenio de Unidades Asociadas al CSIC, entre ésta institución y la Universidad Complutense de Madrid.
— Jaime Lira Garrido. Beca de investigación de la Fundación Atapuerca.

Además, ha sido firmado un contrato entre este Centro y la Consejería del Medio Ambiente, Ordenación del Territorio e Infraestructuras del Principado de Asturias, para la realización del estudio que lleva por título: "*Proyecto de conservación del Oso Pardo (Ursus arctos) en la Península Ibérica a través de estudios genéticos y moleculares en ADN antiguo mitocondrial y nuclear*",

para el período 2003-2005. Este proyecto está gestionado por el "Área de Gestión Económica-ISCIII".

Área de Neurociencia Cognitiva

Se ha concedido el proyecto "*Actividad neuronal y sintaxis: especificidad lingüística de las negatividades anteriores obtenidas mediante potenciales evocados cerebrales ante anomalías sintácticas y morfosintácticas*". Ayudas a proyectos de investigación del MEC. Ref. SEJ2004-04221/PSIC. Inicio 2004. Duración tres años. Investigador principal: **Manuel Martín-Loeches Garrido.**

2. Actividades científicas

Trabajos en curso

Área de Paleontología y Evolución Humana

Se continúa con la línea de investigaciones en torno a las cuestiones paleobiológicas que conciernen a los humanos fósiles, encuadradas en los siguientes objetivos: *"Taxonomía y filogenia de homínidos fósiles", "Dimorfismo sexual y biología social de homínidos fósiles", "Paleofisiología de la audición y origen del lenguaje", "Tamaño y proporciones corporales de homínidos fósiles", "Biomecánica de homínidos fósiles", "Paleoneurología y neumatización craneofacial de homínidos fósiles"*, *"Taxonomía y filogenia de carnívoros de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca", "Bioestratigrafía y biocronología de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca"* y *"Reconstrucciones paleoambientales y paleoclimáticas de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca"*. Dentro de estas líneas de trabajo, se pueden concretar los siguientes proyectos:

La línea de trabajo denominada "*Paleofisiología de la audición y origen del lenguaje*" ha dado como resultado una publicación en los Proceedings of the National Academy of Sciences of USA. Esta línea sigue en marcha sus investigaciones en relación a las capacidades auditivas de los humanos fósiles y tiene previsto presentar nuevos resultados a lo largo del año 2005. Además, D. Rolf Quam está llevando a cabo una Tesis Doctoral, en relación a estos estudios.

Se ha avanzado en los trabajos relacionados con las cuestiones de estatura, proporciones y pesos corporales, dimorfismo sexual y propiedades biomecánicas de los huesos largos del esqueleto. Para ello se ha continuado con la realización de tomografías computerizadas de restos postcraneales.

Los estudios asociados con los aspectos taxonómicos y tafonómicos siguen desarrollándose sobre material de microfauna y macrofauna del Pleistoceno Superior de la Cova Foradada (Javea, Alicante).

Respecto a la histología de los homínidos fósiles, las aplicaciones de la microscopía con luz poralizada circularmente en las investigaciones microanatómicas de la estructura y función de los tejidos duros de hominidos fósiles, han dado como resultado la presentación de una tesis doctoral a cargo de D. Alejandro Pérez-Ochoa, tutoriadas por el Dr. Juan Luis Arsuaga Ferreras.

Se ha dado comienzo a dos tesis doctorales:

— Estudio de las cavidades endocraneales, mediante Tomografía Axial Computerizada y restitución tridimensional, a cargo de Dña. Eva María Poza Rey.
— Estudio del esqueleto axial y la caja torácica de los humanos fósiles de la Sierra de Atapuerca, a cargo de D. Asier Gómez Olivenza.

En relación a los estudios de la pelvis de los homínidos fósiles, las investigaciones se han centrado en la tipificación de su morfología, mediante su relación con otros ejemplares del registro fósil, así como en la búsqueda de relaciones funcionales o adaptativas.

Las investigaciones sobre los huesos de la mano de los homínidos de la Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca, Burgos) darán en lugar en el 2005 a la presentación de la Tesis Doctoral de D. Carlos Lorenzo Merino.

Se han realizado mejoras en los contenidos de la exposición "Atapuerca y la Evolución Humana", introduciendo nuevos elementos.

Se ha finalizado el proceso de elaboración del mural sobre el origen de la vida y el universo, como resultado del trabajo propuesto a través del Contrato firmado entre este centro y la Fundación Rafael del Pino, gestionado a través de la CSAI.

Área de ADN antiguo

Las actividades realizadas en esta anualidad se han concentrado en los siguientes objetivos específicos de investigación del Proyecto: *"Implementación de un protocolo para la extracción", "Purificación y secuenciación de ADNa", "Estudio de procesos de alteración tafonómica de ADNa", "Estudio de la domesticación del caballo", "Estudio de la domesticación de bóvidos", "Obtención y estudio de ADNa antiguo en ejemplares neandertales de la Península Ibérica"* y *"Obtención y estudio de ADNa en fósiles del yacimiento de la Sima de los Huesos".*

En concreto los "*Estudios de la domesticación del caballo*", han concretado en la presentación del trabajo de D.E.A. a cargo de D. Jaime Lira Garrido.

Área de Neurociencia Cognitiva

Se trabaja en registros de actividad eléctrica cerebral, gracias a la puesta en marcha del laboratorio de registros electrofisiológicos. Concretamente se ha llevado a cabo un experimento que pretende explorar hasta qué punto las operaciones sintácticas que efectúa el cerebro al procesar una oración son comunes o, por el contrario, independientes de otro tipo de operaciones no lingüísticas de la memoria operativa. Por tanto, el objetivo es obtener una mejor descripción de los procesos cognitivos específicos reflejados por negatividades anteriores obtenidas en la actividad eléctrica cerebral cuando las personas procesan oraciones. Este experimento ha dado lugar a un artículo que ha sido aceptado para su publicación en la revista internacional *Psychophysiology*.

En la misma línea de investigación mediante la técnica de potenciales evocados derivada del registro de la actividad eléctrica cerebral, se ha iniciado una colaboración con el grupo de trabajo de la Dra. Marta Sanz, del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés. En este sentido, hemos comenzado la recogida de datos para realizar un experimento paralelo con sujetos esquizofrénicos que permita estudiar si las diferencias observadas en algunos componentes de los potenciales evento-relacionados referidas a procesos puramente sintácticos y otros más relacionados con la memoria operativa, se dan también en una patología como la esquizofrenia.

Se ha iniciado la construcción de los materiales de un experimento que pretende estudiar si existe o no interacción entre los procesos semánticos y los sintácticos, en la comprensión de oraciones. Este estudio será llevado a cabo principalmente por D. Roland Nigbur, estudiante del programa del programa Erasmus/Sócrates procedente de la Facultad de Psicología de la Universidad Humboldt de Berlín.

Publicaciones académicas

Área de Paleontología y Evolución Humana

Han sido presentadas 6 publicaciones en revistas especializadas (5 internacionales y 4 nacionales), las cuales se detallan a continuación:

Carretero, J.M., Arsuaga, J.L., Martínez, I., Quam, R., Lorenzo, C., Gracia, A. y Ortega, A.I. (2004). Los humanos de la Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca) y la evolución del cuerpo en el género *Homo*. En: Baquedano, E. y (Susana Rubio Jara (eds.), *Miscelánea en Homenaje a Emiliano Aguirre. (Paleoantropología)*. Zona Arqueológica, 4. Museo Arqueológico Regional. Alcalá de Henares (Madrid).

Cuenca Bescós, G., García, N. & van der Made, J. (2004): Fossil mammals of the Lower to Middle Pleistocene of Gran Dolina, Atapuerca (Burgos, Spain). En: Baquedano, E. y Susana Rubio Jara (eds.), *Miscelánea en Homenaje a Emiliano Aguirre. (Paleontología)*. Zona Arqueológica, 4. Museo Arqueológico Regional. Alcalá de Henares (Madrid).

Daura, J, Sanz, M, Subirá, ME, Arsuaga, JL, Quam, R, Fullola, JM (en prensa) A Neandertal Mandible from the Cova del Gegant (Sitges, Barcelona, Spain). *Journal of Human Evolution.*

García, N., Arsuaga, J.L., Domínguez, P. y Carretero, J.M. (2004). First spotted Hyena from the early Pleistocene of Europe: a CT study of the cranium. *Journal of Vertebrate Paleontology*. 24 (3).

Gómez, A., Carretero, J.M., Arsuaga, J.L., Martínez, I., Quam, R.M., Lorenzo, C., Gracia, A., García, N., Ortega, A.I. & Rodríguez, L. (2004). El raquis de los humanos del yacimiento de la Sima de los Huesos (Sierra de Atapuerca, Burgos) En: Egocheaga, J.E. (Ed.) *Biología de poblaciones humanas: diversidad, tiempo, espacio,* pp. 283-293. Oviedo: Universidad de Oviedo.

Llorente, M., Riba, D., Mosquera, M., Estebaranz, F., González, M. Lorenzo, C., Sanmartí, N., Toll, M., Carbonell, E. & Feliu, O. (en prensa). Hand laterality in humanized chimpanzees (*Pan troglodytes*) from the Fundación Mona refugee (Girona, Spain). *American Journal of Primatology*.

Martínez, I., Rosa, M., Arsuaga, J.L., Jarabo, P., Quam, R.M., Lorenzo, C., Gracia, A., Carretero, J.M., Bermúdez De Castro, J.M. & Carbonell, E. (2004). Auditory capacities in Middle Pleistocene humans from the Sierra de Atapuerca, Spain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101 (27): 9976-9981.

Martínez-Navarro, B., Claret, A., Shabel, A.B., Pérez-Claros, J.A., Lorenzo, C., & Palmqvist, P. (en prensa). Early Pleistocene "hominid remains" from southern Spain and the taxonomic assignment of the Cueva Victoria phalanx. *Journal of Human Evolution.*

Rosas, A., Huguet, R., Pérez-González, A., Carbonell, E., Vallverdú, J., Van der Made, J., Allué, E., García, N., Martínez-Pérez, R., Rodríguez, J., Sala, R., Saladie, P., Simon, G., Martínez-Maza, C., Bastir, M., Sánchez, A. y Parés, J.M. (2004). Initial approach to the site formation and paleoecology of the "Sima del Elefante": a pleistocene karst locality at Atapuerca Hill. *Miscelánea en Homenaje a Emiliano Aguirre. (Geología)*. Zona Arqueológica, 4. Museo Arqueológico Regional. Alcalá de Henares (Madrid).

Área de ADN antiguo

Han sido presentadas 2 publicaciones en revistas internacionales especializadas y 1 manuscrito:

Burger J., Rosendahl W., Loreille O., Hemmer H., Eriksson T., Götherström A., Hiller J., Collins M.J., Wess T.J. and Alt K.W. (2004) "Molecular phylogeny of the cave lion Panthera leo spelaea: Extinct on its way to speciation" *Mol. Phylo. Genet. Evol.* 30 3:841-9.

Dalén L., Götherström A., Angerbjörn A. (2004) "Identifying species from pieces of faeces" *Conservation Genetics*. 5, no. 1, pp. 109-111(3). Kluwer Academic Publishers.

Manuscritos

Götherström, A., Hellborg, L., Anderung, C., Elburg, R., Smith, C., Ellegren, H. (2004) "Early cattle husbandry: Y chromosome haplogroups reveal aurochs introgression in Europe" (Manuscrito).

Área de Neurociencia Cognitiva

Se han publicado 9 artículos en revistas internacionales especializadas:

Carretié, L, Hinojosa, JA, Martín-Loeches, M, Mercado, F, Tapia, M. (2004) Automatic attention to emotional stimuli: Neural Correlates. *Human Brain Mapping, 22,* 290-299.

Carretié, L, Mercado, F, Hinojosa, JA, Martín-Loeches, M, Sotillo, M. (2004) Valence-related vigilance biases in anxiety studied through event-related potentials. *Journal of Affective disorders*, 78, 119-130.

Hinojosa, JA, Martín-Loeches, M, Muñoz, F, Casado, P, Rubia, FJ. (2004) Electrophysiological evidence of automatic early semantic processing. *Brain and Language,* 88, 39-46.

Iglesias, A.; Martin-Loeches, M.; Hinojosa, J.A.; Casado, P.; Munoz, F.; Fernandez-Frias, C. (2004) The recognition potential during sentence presentation: stimulus probability, background stimuli, and SOA. *International Journal of Psychophysiology*, 52, 169-186.

Martín-Loeches, M. (2004). La Neurociencia Cognitiva, la Psicología Cognitiva, y nuestro sistema cognitivo. *Cognitiva, 16*: 211-217.

Martín-Loeches, M.; Hinojosa, J.A.; Casado, P.; Muñoz, F.; Fernández-Frías, C. (2004) Electrophysiological evidence of an early effect of sentence context in reading. *Biological Psychology,* 65, 265-280.

Martín-Loeches, M.; Muñoz, F.; Casado, P.; Hinojosa, J.A.; Molina, V. (2004) An electrophysiological (ERP) component, the Recognition Potential, in the assessment of brain semantic networks in patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research, 71*, 393-404.

Molina V, Muñoz F, Martín-Loeches M, Casado P, Hinojosa JA, Iglesias A. (2004) Long-term olanzapine treatment and P300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 50, 182-188.

Molina V, Sanz J, Muñoz F, Hinojosa JA, Casado P, Martín-Loeches M. Dorsolateral prefrontal cortex contribution to P300 abnormalities in schizophrenia. Aceptado en *Psychiatry Research: Neuroimaging*.

Congresos

Área de Paleontología y Evolución Humana

AUTORES: MARTÍNEZ-NAVARRO, B., CLARET, A., SHABEL, A.B., PÉREZ-CLAROS, J.A., LORENZO, C. & PALMQVIST, P.
TÍTULO: Revisión taxonómica de la falange de Cueva Victoria CV-0.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: *XX Jornadas de la Sociedad Española de Paleontología*.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Universidad de Alcalá Alcalá de Henares.
AÑO: 2004.

AUTORES: ORTEGA, A.I., CARRETERO, J.M., JUEZ, L., GARCÍA, R., GÓMEZ, A., RODRÍGUEZ, L., SANTOS, E., PÉREZ, R., ORTEGA, M.C., GUTIERREZ-AVELLANOSA, A., RUIZ, M.B., DORADO, M., VALDEOLMILLOS, A. PÉREZ-GONZÁLEZ, A., ARSUAGA, J.L.
TÍTULO: El Yacimiento del Portalón de Cueva Mayor: revisión de un yacimiento en cueva (Burgos, Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster.
CONGRESO: *IV Congreso de Arqueología Peninsular.*
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Faro, Portugal.
AÑO: 2004.

AUTORES: ORTEGA, M.C., ORTEGA, A.I., ARSUAGA, J.L. Y CARRETERO, J.M.
TÍTULO: La Restauración en el Yacimiento del Portalón de Cueva Mayor (Sierra de Atapuerca).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: *AR&PA: IV Congreso Internacional "Restaurar la memoria": Arqueología, arte y restauración.*
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valladolid.
AÑO: 2004.

AUTORES: RUIZ ZAPATA, M.B., ORTEGA MARTÍNEZ, A.I., DORADO VALIÑO, M., VALDEOLMILLOS RODRÍGUEZ, A., PÉREZ-GONZÁLEZ, A., CARRETERO DÍAZ, J.M., MARTÍNEZ MENDIZABAL, I., GIL GARCÍA, M.J. & ARSUAGA FERRERAS, J.L.
TÍTULO: The palynological análisis as a tool for the archaeological correlation of two profiles from Portalón of Cueva mayor site (Sierra de Atapuerca, Burgos, Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster.
CONGRESO: *XI Internacional Palynological Congress.*
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Granada.
AÑO: 2004.

AUTORES: RUIZ ZAPATA, M.B., ORTEGA MARTÍNEZ, A.I., VALDEOLMILLOS RODRÍGUEZ, A., DORADO VALIÑO, M., MARTÍNEZ MENDIZABAL, I., GIL GARCÍA, M.J., CARRETERO DÍAZ, J.M., PÉREZ-GONZÁLEZ, A. & ARSUAGA FERRERAS, J.L.
TÍTULO Registro polínico de los perfiles Sur (ATAP-1) y Norte (ATAP-2) del Portalón de Cueva Mayor, Sierra de Atapuerca (Burgos).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster.
CONGRESO: *XX Jornadas de la Sociedad española de Paleontología.*
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Universidad de Alcalá.
AÑO: 2004.

Comunicaciones Aceptadas en *The 74th Annual Meeting Of The American Association Of Physical Anthropologists,* Milwaukee, Wisconsin, Usa, 6-9 de Abril de 2005:

AUTORES: ARSUAGA, J.L., QUAM, R., VILLAVERDE, V., MARTÍNEZ, I., LORENZO, C., CARRETERO, J.M. & GRACIA, A.
TÍTULO New Neandertal remains from the site of Cova Negra (Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: BONMATÍ, A., ARSUAGA, J.L.
TÍTULO Inventory and preliminary description of Middle Pleistocene pelvis remains from the site of the Sima de los Huesos, Atapuerca (Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Poster.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: CARRETERO, J.M., RODRÍGUEZ, L., GARCÍA, R. GÓMEZ, A. & ARSUAGA, J.L.
TÍTULO Upper limb long bones from Sima de los Huesos site (Sierra de Atapauerca, Burgos, Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: CUENCA BESCÓS, G. & GARCÍA-GARCÍA, N.
TÍTULO: Mammalian distributions in the Trinchera Dolina sequence (Lower to Middle Pleistocene, Atapuerca, Spain).
CONGRESO: 18th International Senckenberg Conference VI International Palaeontological Colloquium in Weimar Late Neogene and Quaternary biodiversity and evolution: Regional developments and interregional correlations. A conference in honour of the 80th birthday of Professor HANS-DIETRICH KAHLKE.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Weimar (Alemania).
AÑO: 2004.

AUTORES: GARCÍA-GARCÍA, N.
TÍTULO: New results on the remains of *Ursidae* from Untermaßfeld: comparisons with Ursus dolinensis from Atapuerca and other Early and Middle Pleistocene sites.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: 18th International Senckenberg Conference VI International Palaeontological Colloquium in Weimar Late Neogene and Quaternary biodiversity and evolution: Regional developments and interregional correlations. A conference in honour of the 80th birthday of Professor HANS-DIETRICH KAHLKE.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Weimar (Alemania).
AÑO: 2004.

AUTORES: GARCÍA, N., ARSUAGA, J.L., DOMÍNGUEZ, P. Y CARRETERO, J.M.
TÍTULO: First spotted Hyena from the early Pleistocene of Europe: a CT study of the cranium.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: 64th meeting of the Society of Vertebrate Paleontology.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Denver, Colorado, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: GÓMEZ, A., CARRETERO, J.M., RODRÍGUEZ, L. GARCÍA, R. & ARSUAGA, J.L.
TÍTULO The cervical vertebrae from the Sima de los Huesos site (Sierra de Atapuerca, Burgos, Spain).
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: LORENZO, C., MARTÍNEZ, I., ARSUAGA, J.L. & GRACIA, A.
TÍTULO Bootstrap method and the analysis of cranial capacity variation in the Dmanisi fossils and *Homo ergaster.*
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍNEZ, I. QUAM, R. LORENZO, C., ARSUAGA, J.L., GRACIA, A., ROSA, M. & JARABO, P.
TÍTULO: Auditory capacities in Middle Pleistocene humans from the Sierra de Atapuerca, Spain.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: The 74th annual meeting of the American Association of Physical Anthropologists.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Milwaukee, Wisconsin, USA.
AÑO: 2004.

AUTORES: SANTOS, E., GARCÍA, N., DOMÍNGUEZ, P., CARRETERO, J. M. & ARSUAGA, J. M.
TÍTULO: First spotted Hyena from the early Pleistocene of Europe: a CT study of the cranium.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: 64th meeting of the Society of Vertebrate Paleontology.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Denver, Colorado, USA.
AÑO: 2004

Área de ADN antiguo

AUTORES: GÖTHERSTRÖM, A.
TÍTULO: Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) en el receptor de melanocortina-1.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Comunicación.
CONGRESO: Conferencia Internacional sobre Bioarqueología.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Bioarqueología.
AÑO: 2004.

Área de Neurociencia Cognitiva

Dos presentaciones en congresos, que a su vez han sido publicadas en revistas internacionales:

AUTORES: CASADO, P., MARTÍN-LOECHES, M., MUÑOZ, F.
TÍTULO: Electrophysiology of word order variation in transitive sentences.
REVISTA INTERNACIONAL: International Journal of Psychophysiology, 54: 89.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍN-LOECHES, M., SOMMER, W.; HINOJOSA J.A.
TÍTULO: Do the Recognition Potential and the Early Repetition Effect (N250r) reflect the same or different processes?
REVISTA INTERNACIONAL: International Journal of Psychophysiology, 54: 156.
AÑO: 2004.

Participación en congresos:

AUTORES:CASADO, P.; MARTÍN-LOECHES, M.; MUÑOZ, F.
TÍTULO: Electropsysiology of word order variation in transitive sentences.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: 12th World Congress of Psychophysiology.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Tesalónica, Grecia.
AÑO: 2004.

AUTORES: ENGST, F.M.; SOMMER, W.; MARTÍN-LOECHES, M.
TÍTULO: Recognizing famous faces and famous buildings: An ERP analysis of repetition priming.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: Evoked Potentials International Conference (EPIC) XIV.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Leipzig, Alemania.
AÑO: 2004.

AUTORES: ENGST, F.M.; SOMMER, W.; MARTÍN-LOECHES, M.
TÍTULO: Recognizing famous faces and famous buildings: An ERP analysis of repetition priming.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: The Berlin Neuroscience Forum.
LUGAR DE Celebración: Berlín, Alemania.
AÑO: 2004.

AUTORES: HINOJOSA, J.A.; MARTÍN-LOECHES, M.; MUÑOZ, F.; CASADO, P.; POZO M.A.
TÍTULO: Evidencia electrofisiológica sobre el carácter automático del procesamiento semántico temprano.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Mesa redonda.
CONGRESO: IV Congreso de la Sociedad Española de Psicofisiología.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Sevilla.
AÑO: 2004.

AUTORES: HINOJOSA, J.A.; MARTÍN-LOECHES, M.; CASADO, P.; MUÑOZ, F.; POZO M.A.
TÍTULO: Similitudes y diferencias en el procesamiento de errores en la estructura de la oración y morfosintácticos.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: IV Congreso de la Sociedad Española de Psicofisiología.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Sevilla.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍN-LOECHES, M.; SOMMER, W.; HINOJOSA, J.A.
TÍTULO: Do the Recognition Potential and the Early Repetition Effect (N250r) reflect the same or different processes?
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Póster.
CONGRESO: 12th World Congress of Psychophysiology.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Tesalónica, Grecia.
AÑO: 2004.

Excavaciones

Área de Paleontología y Evolución Humana

Campaña 2004 de excavación en los "*Yacimientos Arqueopaleontológicos Pleistocenos de la Sierra de Atapuerca*" durante el mes de julio.

Campaña 2004 en el "*Yacimiento de la Cueva del Conde (Asturias)*", donde se ha intervenido en el yacimiento con el propósito de instalar un cierre permanente para su protección.

La Dra. Nuria García ha participado en la campaña 2004 de los yacimientos del Middle Awash (Etiopía), fundamentalmente en las localidades de Daka y Halabee, durante los meses de Noviembre y Diciembre. Esta actividad se encuadra dentro de la estancia posdoctoral realizada en la Universidad de Berkley.

Visitas a otras instituciones

Área de Paleontología y Evolución Humana

D. Rolf Quam estuvo en el Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology en Leipzig, Alemania, para participar en una reunión relativa al proyecto de colaboración "*Language Production and Perception in Neandertals*" que se lleva a cabo con dicho instituto, donde además, se presentaron los resultados científicos de nuestro equipo. También, viajó al Museo de Prehistoria en Valencia en dos ocasiones para estudiar los restos fósiles de los yacimientos de Cova Negra, Bolomor y Parpalló.

La Dra. Nuría García García disfrutó de una beca postdoctoral en el Laboratory for Human Evolutionary Studies - University of California, Berkeley, California, (EE.UU.), desde octubre 2003 hasta octubre del 2004, cuyo título: "Estudios paleobiológicos en carnívoros de la Sierra de Atapuerca y del Middle Awash". Además, en Abril de 2004 visitó las colecciones plio-pleistocenas del Museo de Historia Natural de Budapest.

Área de ADN antiguo

El Dr. Anders Götherström, ha realizado múltiples visitas a lo largo del año 2004 a la Universidad de Uppsala, para colaborar en los distintos proyectos en los que se encuentra trabajando en la actualidad.

Dña. Cristina Valdiosera Morales, en Enero del 2004, visitó la colección paleontológica del Instituto Nacional de Antropología e Historia de México D. F., y además, impartió dos charlas sobre ADN antiguo y sus utilidades en la genética de la conservación y en la determinación de los colores del pelaje en caballos. También visitó la Universidad de Uppsala, durante Mayo y Junio, y Noviembre y Diciembre del 2004, para continuar con los proyectos que lleva en colaboración con dicha universidad. En Agosto visitó el laboratorio de microbiología de la Facultad de Química de la Universidad de Girona. En Noviembre estuvo en el University College of London, y en el Museo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid, y en Diciembre en el Muséum Esprit Réquien de Avignon.

D. Jaime Lira Garrido, durante Junio y Julio, y posteriormente, en Diciembre del 2004, visitó la Universidad de Uppsala, para secuenciar productos de PCR obtenidos en Madrid durante el mismo año.

Área de Neurociencia Cognitiva

El Dr. Manuel Martín-Loeches ha realizado una visita a la Universidad Humboldt de Berlín en el ámbito de colaboraciones científicas, entre los días 20 y 23 de diciembre de 2004.

Visitas de Investigadores

Área de Paleontología y Evolución Humana

Dña. Eulalia Subira, D. Joan Daura y Dña. Montserrat Sanz procedentes de la Universidad de Barcelona.

La Dra. Arantxa Aramburu procedente de la Universidad del País Vasco.

Diverso personal investigador procedente del "Laboratorio de Evolución Humana, Dpto. De Ciencias Historicas y Geografia, Edif. I+D+i, Universidad de Burgos" ha visitado nuestro cen-

tro en numerosas ocasiones, en relación a las investigaciones conjuntas que se llevan a cabo entre ambos centros.

La Dra. Gloria Cuenca perteneciente de la Universidad de Zaragoza.

El investigador Dr. Michael Walker de la Universidad de Murcia.

Área de ADN antiguo

Entre Enero y Febrero del 2004, visitó el centro el estudiante D. Love Dalen, procedente de Estocolmo, para continuar con el trabajo que lleva a cabo sobre el estudio del genoma de los zorros árticos.

En los meses de Junio y Septiembre del 2004, el Dr. Colin Smith procedente del Museo de Ciencias Naturales de Madrid, estuvo en el centro ultimando detalles de proyectos en coordinación con el Dr. Anders Götherström.

Área de Neurociencia Cognitiva

Visita del Prof. Werner Sommer, de la Universidad Humbolt de Berlín, en Septiembre del 2004.

Estancia de D. Roland Nigbur**,** estudiante del programa del programa Erasmus/Sócrates procedente de la Facultad de Psicología de la Universidad Humboldt de Berlín, desde Septiembre de 2004.

Colaboraciones con otros equipos

La Fundación Atapuerca colabora activamente con nuestro centro, subvencionando parte de los trabajos de excavación en la Sierra de Atapuerca, así como financiando dos becas predoctorales, una en el campo de ADNa (D. Jaime Lira Garrido) y otra en la Línea de Paleontología Humana (D. Rolf Quam).

Colaboración con el Hospital Ruber Internacional de Madrid para la obtención de Tomografías Axiales Computerizadas de los restos fósiles de la Sierra de Atapuerca.

Con el fin de obtener las herramientas adecuadas en las mejores condiciones económicas, para llevar a cabo los trabajos de modelos anatómicos tridimensionales a partir de imágenes de tomografía computerizada, se ha gestionado un acuerdo con la empresa belga Materialise para la adquisición de dos licencias para las herramientas informáticas Mimics y el módulo STL+.

Se ha colaborado con la Junta de Castilla y León (Consejería de Industria, Comercio y Turismo) para llevar a cabo, durante el segundo semestre de 2004, un Programa de Formación de personal técnico para el tratamiento de materiales paleontológicos de los Yacimientos Pleistocenos de la Sierra de Atapuerca (Burgos) y la creación de colecciones de osteología comparada de vertebrados actuales.

Área de Paleontología y Evolución Humana

Se ha continuado colaborando en el proyecto: "*Production and perception of Language in Neandertals*" que forma parte del programa "*Origine de l'Homme, du Langage et des Langues*" del CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique). El Director del proyecto es Dr. Jean-Jacques Hublin (Director del Department of Human Evolution del Max Planck Institute for

Evolutionary Anthropology, Leipzig, Alemania). En este proyecto colaboran los investigadores Prof. Juan Luis Arsuaga, el Dr. Ignacio Martinez y D. Rolf Quam.

D. Eulalia Subira, D. Joan Daura y Dña. Montserrat Sanz de la Universidad de Barcelona y los miembros de nuestro centro, Prof. Juan Luis Arsuaga y D. Rolf Quam, han colaborado en el estudio de los restos fósiles de la Cova del Gegant (Barcelona) y en la realización de una publicación relativa al mismo.

En relación con los estudios de "*Reconstrucciones paleoambientales y paleoclimáticas de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca*", se ha iniciado una línea de colaboración con el equipo de palinología de la Universidad de Alcalá encabezado por la Dra. Blanca Ruiz Zapata, que ya ha producido los primeros resultados (ver Congresos).

El Institut für Quatarpalaontologie (Weimar) del Senckenberg Naturmuseum (Alemania), y Dña. Nuria García siguen colaborando en el estudio de los especimenes de úrsidos recuperados en el yacimiento de Untermassfeld (Alemania). Esta colaboración científica está incluida en el proyecto de investigación titulado "*Das Pleistozän von Untermaßfeld bei Meiningen (Thüringen)*", dirigido por el Dr. R.-D. Kahlke y financiado por el Senckenberg Naturmuseum hasta el 31-12-2004.

La Dra. Nuria García continua con la colaboración, iniciada en años anteriores, con el Laboratory for Human Evolutionary Studies (LHES) de la Universidad de California en Berkeley (EE.UU.), basada en el estudio de los carnívoros procedentes de los Yacimientos del Middle Awash (Etiopía), fundamentalmente Halabee y Daka. El principal interés de esta investigación es correlacionar las faunas africanas de carnívoros que co-habitaron con los homínidos durante los últimos 2 millones de años, con las euroasiáticas de estas cronologías que estudiamos en distintos yacimientos como Atapuerca, Untermassfeld, Vallonnet... Además de los aspectos paleoecológicos, este estudio ayuda a comprender los procesos migratorios de los carnívoros entre los distintos continentes, y a su vez los de los humanos que usaron similares rutas.

Área de ADN antiguo

Se siguen realizando proyectos de colaboración con dos universidades suecas, en relación al desarrollo de una nuevo sistema de determinación del color del pelaje en caballos medievales del Norte de Europa (Laboratorio de Investigaciones arqueológicas de la Universidad de Estocolmo) y de domesticación y datación en *Bos primigenius* procedente del Yacimiento del Portalón, Cueva Mayor, Atapuerca (Centro de Biología Evolutiva de la Universidad de Uppsala, del que el Dr. Anders Götherström es Assistant Profesor).

Se han iniciado los contactos preliminares de un proyecto de investigación, en colaboración con el departamento de antropología genética del University College of London, a cargo del Dr. Mark Thomas y el Dr. Ian Barnes, para la estancia de un investigador del centro (Dña. Cristina Valdiosera Morales) que realizará parte de sus estudios allí.

Se continúa colaborando en el proyecto de la Consejería de Medio Ambiente, Ordenación del Territorio e Infraestructuras del Principado de Asturias, llamado *"Genética de la Conservación del Oso Pardo"*, a través del ADN antiguo mitocondrial y nuclear.

Área de Neurociencia Cognitiva

Se ha realizado una colaboración con el departamento de Psicología Biológica de la Universidad Humboldt de Berlin para estudiar los procesos cerebrales implicados en la comprensión de oraciones en lo relacionado con la interacción entre los aspectos semánticos y sintácticos que tienen que ver con dicho procesamiento. Esto ha dado lugar a una publicación actualmente aceptada en Psychophysiology. Esta colaboración continúa en la actualidad, con el fin de estudiar a continuación los efectos de tareas adicionales en la ejecución de tareas de comprensión del lenguaje (aspectos sintácticos).

Se ha establecido una colaboración con el grupo de trabajo de la Dra. Marta Sanz, del Instituto Psiquiátrico José Germain de Leganés, con el fin de realizar registros electrofisiológicos a pacientes esquizofrénicos para determinar si existe un patrón específico de algunos componentes de los potenciales evento-relacionados en esta patología.

3. Actividades académicas

Conferencias

Área de Paleontología y Evolución Humana

AUTORES: GARCÍA, N.
TÍTULO: Phylogenetic relationships of Cave and Brown bears.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: el Museum of Vertebrate Paleontology. Universidad de California, Berkeley, EE.UU.
AÑO: 2004.

AUTORES: GARCÍA, N.
TÍTULO: The Atapuerca discoveries: first Europeans and the Paleo-habitats of the last one million years.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Museum of Vertebrate Zoology (Evolutionary Biology Seminal Series) Universidad de California, Berkeley, EE.UU.
AÑO: 2004.

AUTOR: GRACIA, A.
TÍTULO: 25 Años de excavaciones en Atapuerca.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Primer Ciclo de Charlas-Coloquio de Ciencias en la UAM.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Salón de Actos, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid.
AÑO: Febrero, 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Atapuerca, una finestra a l'evolució humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Conferencia del "3er Cicle de Xerrades Educatives Curs 03-04".
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Cadaqués (Girona).
AÑO: Febrero, 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Reproducció mitjançant estereolitografia del fòssils humans de la Sierra de Atapuerca.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Escola Superior de Conservació i Restauració de Béns Culturals de Catalunya (E.S.C.R.B.C.C.).
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Barcelona.
AÑO: Mayo, 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Reproducción a través de ordenador de los fósiles humanos de la sierra de Atapuerca.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Conferencia en el programa de actividades de la Exposición "Atapuerca y la evolución humana".
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Antiga Audiència, Plaza del Pallol, Tarragona.
AÑO: Junio, 2004.

AUTOR: QUAM, R.
TÍTULO: *Approaches to Auditory Capacities in Fossil Humans.*
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Invited lectura at the Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology en Leipzig, Alemania.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology en Leipzig, Alemania.
AÑO: Octubre, 2004.

Área de ADN antiguo

AUTORA: VALDIOSERA, C.
TÍTULO: Determinación del color en caballos y Genética de la conservación en osos. Nuevas perspectivas para los estudios de ADN antiguo.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Museo de las Culturas. Instituto Nacional de Antropología e Historia. México D.F. (México).
AÑO: 2004.

AUTORA: VALDIOSERA, C.
TÍTULO: Determinación del color en caballos y Genética de la conservación en osos. Nuevas perspectivas para los estudios de ADN antiguo.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F. (México).
AÑO: 2004.

Área de Neurociencia Cognitiva

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Anterior negativities to violations of grammaticality: Working memory or syntactic processes.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ORGANIZADOR: Dpto. de Psicología Biológica de la Universidad Humboldt de Berlín.
AÑO: 2004.

Participación en cursos

Área de Paleontología y Evolución Humana

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: El hombre primitivo y su medio ambiente.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: C.A.P "La Tierra y el Medio Ambiente".
ORGANIZADOR: Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Paleodemografía de los Homínidos.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: IX edición de Cursos de Verano de la Universidad de Burgos.
ORGANIZADOR: Universidad de Burgos.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: El Origen de la Mente Simbólica.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: III Curso Internacional Teórico - Práctico de Paleopatología.
ORGANIZADOR Universidad Autónoma de Barcelona.
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Introducció a l'Evolució Humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Curso.
CURSO: Introducció a l'Evolució Humana.
ORGANIZADOR: l'Institut Tarragonés d'Antropologia a la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona.
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Biomecánica de los primeros homínidos.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Máster en *Biomecánica Clínica del Aparato Locomotor.*
ORGANIZADOR: Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, URV (Reus).
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Historia biológica de nuestros antepasados.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Lección.
CURSO: Curso de Verano *Atapuerca: el origen del hombre, hominización y humanización. Evolución biológica y cultural*.
ORGANIZADOR: Fundación Culturas Millenium (Pamplona).
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: La Evolución de los Homínidos.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Lección.
CURSO: *Los primeros pobladores de Extremadura*.
ORGANIZADOR: Centro de Profesores y Recursos de Cáceres (C.P.R.), Cáceres.
AÑO: 2004.

Área de ADN antiguo

Anders Götherström ha sido invitado por parte del Collage University "Hogskolan pa Gotland" para dar cursos durante los meses de Enero y Febrero del 2004. El curso llevó por título: "Ancient DNA as an archaeological tool".

Área de Neurociencia Cognitiva

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Técnicas magnetoeléctricas: fundamentos técnicos y aplicaciones en el estudio de las funciones y disfunciones cognitivas.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Neuroimagen y psiquiatría.
ORGANIZADOR: Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
AÑO: Curso 2004.

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Potrenciales evocados neurofisiológicos en la evaluación de la patología mental.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Neuroimagen.
ORGANIZADOR: Hospital Universitario de Salamanca; Sanidad de Castilla y León.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Electrofisiología del Lenguaje.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Jornadas de Neuropsicología.
ORGANIZADOR: Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Electrofisiología del Lenguaje humano.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Jornadas de Neurociencia Cognitiva.
ORGANIZADOR: Facultad de Psicología de la Universidad de las Islas Baleares.
AÑO: 2004.

AUTORES: MARTÍN–LOECHES, M.
TÍTULO: Electrofisiología del Lenguaje humano.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
CURSO: Jornadas de Neurociencia Cognitiva.
ORGANIZADOR: Dpto. de Psicología Biológica de la Universidad Humboldt de Berlín Facultad de Psicología de la Universidad de las Islas Baleares.
AÑO: 2004.

Otros trabajos

Equipo de Paleontología y Evolución Humana: Elaboración de la Memoria de las excavaciones realizadas durante la campaña del año 2004 en el yacimiento de la Sima de los Huesos.

D. Alfonso Iglesias de Jesús ha leído la Tesis Doctoral que lleva por título: **"El potencial de reconocimiento y la estimulación de curso rápido: probabilidad, asincronía de presentación de estímulos y efectos de los estímulos previos"**. Departamento de Psicobiología. Universidad Complutense de Madrid. Defendida el 5 de Mayo de 2004, obteniendo la máxima calificación y dirigida por el Dr. Manuel Martín-Loeches Garrido.

El Dr. Manuel Martín-Loeches ha sido durante 2004 Co-revisor de la traducción del libro Psicología Biológica, de J.W. Kalat, Ed. Thomson. Además, ha ejercido de revisor de la revista Proceedings of the National Academy of Sciences (USA). También ha sido nombrado Profesor-tutor del programa Erasmus/Sócrates para alumnos de Psicología procedentes de la Universidad Humboldt de Berlín (contrato 2004-2007).

D. Roland Nigbur**,** estudiante del programa del programa Erasmus/Sócrates procedente de la Facultad de Psicología de la Universidad Humboldt de Berlín ha iniciado la recogida de datos de un experimento que pretende explorar las interacciones que se producen ente sintaxis y semántica en el proceso de comprensión de oraciones, y que finalizará con la consecución de su tesis de licenciatura.

4. Actividades de difusión del conocimiento

Conferencias

Área de Paleontología y Evolución Humana

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Evolution of food intake in the human species.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: 74th European Artherosclerosis Society Congress.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Sevilla.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Les plus anciens représentants du genre Homo en Méditerranée.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Symposium International Le peuplement de la Méditerranée synthèse et questions d'avenir.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Biblioteca Alexandrina (Alejandría).
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Atapuerca y la mente simbólica.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Sala San Hermenegildo (Sevilla).
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: La larga marcha de la evolución humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Instituto de Astrofísica de Canarias (Tenerife).
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Conferencia Extraordinaria.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Cursos de Verano 2004. El Escorial.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: El Escorial.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Atapuerca y la Evolución Humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Centro Nacional de Investigaciones Científicas (Atenas, Grecia).
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Claves de la evolución humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Ciclo de Conferencias De Atapuerca al espacio. La evolución del hombre.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Palacio de la Diputación Provincial de Cádiz.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L.
TÍTULO: Atapuerca and the human evolution.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Royal Geographical Society.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Londres (Inglaterra).
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L., MARTÍNEZ, I., TRUEBA, J.
TÍTULO: Atapuerca y la evolución humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Presentación del libro "Atapuerca y la evolución humana".
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Fundación Caixa Cataluya.
AÑO: 2004.

AUTOR: ARSUAGA, J. L., TRUEBA, J.
TÍTULO: La España Prehistórica: Los peregrinos de la luz.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Presentación del documental "Los peregrinos de la luz".
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Casa del Cordón (Burgos).
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: L'*Homo sapiens* i els seus avantpassats.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: ATTAC-Catalunya, dentro del Seminari d'Evolució Humana.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Centre Cívic "La Sedeta" (Gràcia, Barcelona).
AÑO: 2004.

AUTOR: LORENZO, C.
TÍTULO: Viaje a través de la Evolución Humana.
TIPO DE PARTICIPACIÓN: Conferencia.
ACTO: Organiza la Asociación Kervansarai. Centro Cívico Drassanes, Barcelona.
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Barcelona.
AÑO: 2004.

Exposiciones

"Atapuerca, un viaje a nuestros orígenes". Centro Cultural de Santa Cruz de Tenerife en las fechas del 14 de abril al 14 de junio de 2004. Fundación Atapuerca y Patrocinado por Caja Canarias.

Dña. Mari Cruz Ortega, ha participado en el montaje y actuación del aula arqueológica ***"Museo Emiliano Aguirre"*** de Ibeas de Juarros (Burgos), bajo la dirección de Dña. Ana Isabel Ortega Martínez.

"Atapuerca y la Evolución Humana". Sala de Exposiciones del Antiguo Casino de la "Expo", Sevilla. Patrocinada por Fundación Caixa de Catalunya. De Enero a Mayo de 2004.

"Atapuerca y la Evolución Humana". Sala Expositiva de la Plaza Conde de Rodezna, Pamplona. Patrocinada por "Fundación Caixa de Catalunya". De Marzo a Mayo del 2004.

"Atapuerca y la Evolución Humana". Tarragona. Patrocinada por "Fundación Caixa de Catalunya". De Junio a Agosto del 2004.

"Atapuerca y la Evolución Humana". Murcia. Patrocinada por "Fundación Caixa de Catalunya". De Septiembre a Noviembre del 2004.

"Atapuerca y la Evolución Humana". Zaragoza. Patrocinada por "Fundación Caixa de Catalunya". De Diciembre a Febrero del 2004.

Publicaciones

Arsuaga, J. L. (2004) "Requiem for a Heavyweight". Natural History, January: 42-48.

Arsuaga, J.L. (2004) "La voz de los Fósiles". Historia de National Geographic, 2004.

Arsuaga, J.L. (2004) "Atapuerca. Donde el tiempo se remansa". National Geographic. Especial Los Orígenes del Hombre, 2004.

Arsuaga, J.L. (2004) "Los Hadza, los últimos cazadores" Historia Natural, 5: 16-22 (2004).

Arsuaga, J.L. & Martínez, I. (2004) "Atapuerca y la Evolución Humana". Fundació Caixa Catalunya, Barcelona, 155 páginas. Esta obra desempeña una doble función ya que sus textos e imágenes hacen que sea el catálogo de la exposición "Atapuerca y la Evolución Humana", además de acercar al público la aventura de las diferentes especies de homínidos. Ilustra los diversos temas que se discuten con excelentes imágenes de los fósiles originales tomadas en los países donde han sido descubiertos.

Arsuaga, J.L., Algaba, M., Esquivel, A., Fuello, F. (2004) "El mundo de Atapuerca". Plaza & Janés.

Arsuaga, J.L. (2004) (2004) "Prólogo". En "Memorias de un biólogo heterodoxo. Tomo V Hominización, buscando nuestras raíces" Ed. José A. Valverde. Quercus V & V: 15-24.

Otros materiales de divulgación

D. Rolf Quam ha elaborado un texto original para el folleto informativo y guía de campo de los yacimientos de la Sierra de Atapuerca y su entorno.

El folleto ha sido publicado por el Patronato de Turismo de Burgos y actualmente posee una amplia distribución en el ámbito turístico. Ha contado con documentación fotográfica de los yacimientos y hallazgos de la Sierra de Atapuerca proporcionados por D. Javier Trueba.

Realización de talleres didácticos sobre Evolución Cultural y Paleontología.

En el último año algunos de los componentes del equipo de investigación han elaborado talleres didácticos dirigidos a escolares. Estas actividades pretenden hacer llegar a los más pequeños, de una manera entretenida algunos de los conocimientos y descubrimientos que normalmente quedan solo al alcance de los adultos. Las actividades se han realizado en las diferentes ciudades en donde ha permanecido expuesta la exposición "*Atapuerca y la Evolución Humana*". El éxito de la experiencia ha hecho que estas actividades se hayan dirigido también al profesorado de enseñanza secundaria, transformándolas de manera que sirvan como recursos didácticos que les ayuden a la hora de afrontar los contenidos que sobre la Evolución Humana tienen que impartir.

Realización de una serie de animación 3D en colaboración con la cadena Antena Tres Televisión, dirigida al público infantil.

Se han desarrollado los guiones correspondientes a tres capítulos, en los que se ilustran: la aparición de los primates, la diversificación de los homínidos en África y un capítulo dedicado a los yacimientos de Atapuerca. Además de la realización de los correspondientes guiones, algunos componentes del equipo han contribuido como asesores científicos de los mismos.

Realización de un gran panel sobre la historia del universo y de la vida.

5. Trabajos realizados en el Laboratorio de Restauración

A cargo de la restauradora (Dña. Mari Cruz Ortega) y con la colaboración de la conservadora (Dña. Ana Gracia) de la colección de fósiles, se han llevado a cabo los siguientes trabajos:

Continuar con los trabajos de conservación-restauración de algunos de los restos pertenecientes a la colección de fósiles de la Sierra de Atapuerca; restos de humanos de la Sima de los Huesos y fauna de la Sima de los Huesos y de la Gran Dolina.

Elaboración de negativos-moldes y positivos-réplicas de la colección de humanos fósiles procedentes del yacimiento de la Sima de los Huesos.

Conservación-restauración de los restos arqueológicos y paleontológicos procedentes de la excavación del yacimiento de Portalón en Cueva Mayor (Sierra de Atapuerca, Burgos), en estrecha colaboración con el equipo de paleontología del Laboratorio de Evolución Humana del edificio de I+D+i de la Universidad de Burgos.

Realización de positivos (réplicas) de fósiles humanos e industria lítica pertenecientes a la Sima de los Huesos de Cueva Mayor (Yacimientos Pleistocenos de la Sierra de Atapuerca, Burgos) para la exposición itinerante *"Atapuerca, un viaje a nuestros orígenes"* de la Fundación Atapuerca y patrocinada por Caja Canarias.

Realización de un positivo (réplica) de cráneo y mandíbula (Cráneo 5) de *Homo heildelbergensis* perteneciente a la Sima de los Huesos de Cueva Mayor (Yacimientos Pleistocenos de la Sierra de Atapuerca, Burgos), para el Museo de Ciencias Naturales de Arnedo, Logroño.

6. Plan de trabajo 2005

Área de Paleontología y Evolución Humana

Durante el año 2005 se pretende continuar con las actividades que están desarrollándose en la actualidad:

Se estudiarán métrica y morfológicamente los restos humanos nuevos que vayan siendo encontrados en la nueva campaña.

El estudio de los huesecillos del oído medio; yunque, martillo y estribo en los hominoideos, constituirán una línea de trabajo donde se espera poder publicar nuevos resultados sobre las capacidades auditivas de los humanos pleistocenos de la Sierra de Atapuerca. D. Rolf Quam espera poder presentar la Tesis Doctoral que sobre la materia está realizando.

Análisis taxonómico y tafonómico de la microfauna y macrofauna del Pleistoceno superior de la Cova Foradada (Jávea, Alicante).

Se continuarán los estudios relacionados con la morfología pélvica en los primates, haciendo especial hincapié en la colección de restos fósiles encontrados en la Sima de los Huesos.

Continuar con los estudios basados en la utilización de imágenes obtenidas por Tomografía Axial Computerizada (TAC) de los restos fósiles de huesos largos y moldes endocraneales de la Sima de los Huesos.

Las investigaciones en torno a los huesos de la mano de los homínidos de la Sima de los Huesos concluirán con la presentación de la tesis doctoral de D. Carlos Lorenzo Merino.

Presentación del gran mural sobre la historia del universo y de la vida.

La exposición "*Atapuerca y la evolución humana*" seguirá siendo mejorada con aquellos contenidos que se consideren oportunos para mantener su calidad y actualidad.

Se continuará trabajando en torno a las investigaciones multidisciplinares entre el grupo de Paleontología Humana y el grupo de ADN antiguo. Para ello trabajamos sobre los restos fósiles de la Sima de los Huesos, así como con otros materiales, tanto humanos como de fauna, procedentes de otros yacimientos, con el fin de abordar cuestiones filogenéticas, taxonómicas y biológicas.

De acuerdo con el avance de las investigaciones anteriormente citadas, decidiremos presentar los resultados en distintos foros internacionales y nacionales, siguiendo los calendarios de finalización de trabajos y de las distintas convocatorias.

Laboratorio de restauración

Los trabajos que se pretenden llevar a cabo durante el período 2005 son:

La incorporación de un nuevo componente en el equipo de restauración, la técnico Dña. Ana Isabel Citores Ceballos.

Acondicionamiento de material necesario para el laboratorio de restauración.

Continuar con los trabajos de conservación-restauración de algunos de los fósiles existentes en la colección, tanto de humanos de la Sima de los Huesos como de fauna de la Sima de los Huesos y de la Gran Dolina, ambos de la Sierra de Atapuerca, con la colaboración de la conservadora Dña. Ana Gracia**,** con el objetivo de facilitar el trabajo de los investigadores del centro.

Además, también se pretende continuar con la elaboración de negativos-moldes y positivos-réplicas de algunos de los fósiles humanos y fauna de los yacimientos de la Sima de los Huesos y de la Gran Dolina para investigación, exposición y divulgación. Entre ellos cabe destacar la futura realización de los positivos-réplicas de un cráneo y mandíbula (Cráneo 5) de *Homo heildelbergensis* y del bifaz denominado "Excalibur", ambos de la Sima de los Huesos, y un frontal y un maxilar de *Homo antecesor*, y un canino de *Homotherium,* procedentes de la Gran Dolina.

Conservación-restauración de los restos arqueológicos y paleontológicos procedentes de la excavación del yacimiento de Portalón de Cueva Mayor (Sierra de Atapuerca, Burgos), en estrecha colaboración con el equipo de paleontología del Laboratorio de Evolución Humana del edificio de I+D+i de la Universidad de Burgos.

Proseguir con los estudios de paleontología en mamíferos euroasiáticos del Cuaternario. En este sentido se continuará realizando el estudio comparativo de restos de la especie *Ursus dolinensis* procedentes de el yacimiento de la Sima de los Huesos (Atapuerca), y de otros yacimientos europeos de cronología similar como Untermassfeld (Alemania) y Vallonnet (Francia). En esta misma línea, y fruto de la estancia postdoctoral en la Universidad de Berkeley trabajando con los Prof. Howell y White, se ha iniciado una nueva línea de investigación que abarca el estudio de los carnívoros de los yacimientos del Middle Awash (Etiopia), de distintas cronologías (localidades de Halabee y Daka, como las más importantes). Con todo ello se pretende correlacionar las faunas africanas de carnívoros que co-habitaron con los homínidos durante los últimos 2 millones de años, con las euroasiáticas de estas cronologías que estudiamos en los yacimientos anteriormente citados. Además, se proseguirá con los estudios filogenéticos de los restos de carnívoros ya abordados con anteroridad (Canis, Lynx, Vulpes, Pantera..) procedentes de nuevos niveles excavados en la Sierra de Atapuerca.

Área de ADN antiguo

Durante el año 2005, el Dr. Anders Götherström estará supervisando diferentes proyectos de investigación, dentro de los cuales destacan:

Estancia de investigación científica de Dña. Cristina Valdiosera Morales en el departamento de Antropología Genética del University College London bajo la supervisión del Dr. Ian Barnes.

Presentación a cargo de Dña. Cristina Valdiosera Morales del trabajo del DEA en la Universidad Complutense de Madrid con título: "La Paleontología Molecular aplicada a estudios de genética de la conservación de especies en peligro de extinción: Proyecto Oso".

Se continuará buscando material fósil y arqueológico para colectar de la especie "Ursus arctos" en diferentes yacimientos de la Península Ibérica y de Europa, con el objetivo de obtener ADN antiguo dentro del proyecto de investigación "Genética de la Conservación del oso pardo (Ursus arctos) basado en ADN antiguo, nuclear y mitocondrial".

Presentación de una comunicación a cargo de D. Jaime Lira Garrido en el *"35th International Symposium on Archaeometry"*, que tendrá lugar en Beijing (China). El trabajo que se presenta en dicho congreso versará sobre las primeras evidencias genéticas de restos ibéricos de *Equus caballus* y su repercusión sobre los patrones de domesticación.

Los resultados presentados en el Congreso Internacional anteriormente citado darán lugar a una publicación que se preparará durante el año 2005.

Así mismo, se llevarán a cabo a principios de año los análisis de preservación biomolecular de los restos fósiles de El Portalón de Cueva Mayor. Dichos análisis se efectuaran en el Archaeological Research Laboratory de la Universidad de Estocolmo, bajo la dirección de la Dra. Kerstin Lidén. Además, en este estudio será necesario preparar un conjunto de muestras para datación por radiocarbono.

Se prepararán también las secuencias genéticas obtenidas de los restos procedentes de Cancho Roano, Perales del Río y la batalla de Alarcos, con el fin de llevar a cabo un estudio comparativo de estadios de domesticación, a partir de animales ya domésticos, pero de distintos períodos cronológicos. Así mismo, durante este año se seguirá ampliando la muestra de fósiles con caballos de períodos pleistocenos y se comenzará con la extracción de ADNa de los restos fósiles procedentes de la Cueva de la Paloma.

Área de Neurociencia Cognitiva

Las actividades que se llevarán a cabo en el próximo año y que se encuentran actualmente en curso, se enmarcan principalmente en torno a un proyecto:

"*Actividad neuronal y sintaxis: especificidad lingüística de las negatividades anteriores obtenidas mediante potenciales evocados cerebrales ante anomalías sintácticas y morfosintácticas*". Ayudas a proyectos de investigación del MEC. Ref. SEJ2004-04221/PSIC. Inicio 2004. Duración tres años. Investigador principal: Manuel Martín-Loeches Garrido.

Siguiendo con los resultados obtenidos que se encuadran en este proyecto, lo que se pretende es seguir ahondando en la caracterización de las negatividades anteriores para poder determinar si los procesos reflejados por esas negatividades son exclusivos del lenguaje o pueden estar implicados en otros procesos cognitivos, tales como operaciones aritméticas.

También de manera similar a lo que ocurrió con el primer año de este proyecto, se seguirán llevando a cabo registros electrofisiológicos a pacientes con esquizofrenia, siempre con el fin de comparar como las fluctuaciones de los potenciales evento-relacionados entre sujetos pertenecientes a la población normal y pacientes con enfermedades mentales (concretamente, esquizofrénicos).

En lo relativo, al trabajo de colaboración con la Universidad Humboldt de Berlín, se procederá al análisis de los datos obtenidos durante la fase de registro con el fin de obtener componentes de los potenciales evocados, que permitan sacar conclusiones acerca de si los procesos semánticos y sintácticos son independientes entre sí o se hallan íntimamente relacionados en la comprensión de oraciones.

En cuanto a docencia, para los cursos 2004-2007, el Prof. Martín-Loeches ha sido nombrado Profesor-tutor del programa Erasmus/Sócrates para alumnos de Psicología procedentes de la Universidad Humboldt de Berlín (contrato 2004-2007). Además, se continuará impartiendo docencia extraacadémica en los mismos cursos y programas que en años anteriores.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Introducción

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III desarrolla su trabajo para dar respuesta a preguntas de investigación relativas a la eficacia, eficiencia e impacto social, económico y organizativo de las tecnologías sanitarias. También, desarrolla líneas de trabajo sobre valoración de calidad de vida y aspectos de utilidad de las tecnologías bajo su más amplia definición (conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en Atención Sanitaria, así como los sistemas organizativos y de soporte dentro de los cuales se proporciona dicha atención).

Sus funciones están descritas en la disposición adicional segunda del RD 1415/1994 (creación de la AETS), así como en el Art.º 20. del RD 375/2001 (Estatuto ISC-III). En el año 2004, la AETS, ha continuado desarrollando las funciones específicas que se le atribuyeron en el R.D 1450/2000 y desde 2003, ha puesto en marcha, iniciativas derivadas de la Ley 16/2003, de 28 de Mayo.

La AETS, tras 10 años de actividad, ha consolidado su presencia en el Sistema Nacional de Salud, desde la perspectiva de la evaluación de tecnologías y prestaciones sanitarias a adoptar por el Sistema Nacional de Salud, de la difusión y formación de investigadores en esta faceta y de la investigación en resultados de los servicios de salud.

1. Investigación

La AETS realiza investigación propia y financia investigación realizada por otras agencias, proponiendo líneas de investigación, asesorando en el diseño y participa en trabajos de investigación liderados por investigadores ajenos. Ha dirigido o participado en proyectos de Investigación nacionales (FIS) e internacionales, así como en diferentes proyectos con otros organismos.

1.1. Resultados de actividad

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, durante el año 2004, ha participado en **17** Proyectos de Investigación

Investigación

•*Proyectos biomédicos de investigación activos en el año 2004 en los cuales intervienen personal de la AETS: 17*

Premios de Investigación: 1

1.

Título:	"Estudio de sensibilidad en procedimientos de evaluación tecnológica aplicados a la administración sanitaria" (ESPETAS)
Entidad financiadora:	Plan Nacional de I+D, Ministerio de Ciencia y Tecnología,
N.º Proyecto, expte:	SEC2001-0138 // STPY 1042/02
Duración:	2001-2004
Investigador principal:	José M.ª Amate Blanco
Otros Investigadores:	Jesús González Enríquez, Antonio Hernández Torres, Manuel Rodríguez Garrido, José M.ª Martín Moreno

2.

Título:	"Evaluación del tratamiento de las fracturas vertebrales mediante cifoplastia con balón"
Entidad financiadora:	
N.º Proyecto, expte	STVP 1119-04
Investigador principal:	José M.ª Amate Blanco
Otros Investigadores:	Cármen Bouza Álvarez, M.ª Ángeles Magro de la Plaza.

3.

Título:	"Programa de Uso Tutelado de Tecnologías o procedimientos previo a su inclusión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud".
N.º Proyecto:	STPY-1243/03
Investigador Principal:	José M.ª Amate Blanco
Otros Investigadores:	Jesús González Enríquez, Setefilla Luengo Matos, Manuel Rodríguez Garrido, Cristina Asensio del Barrio, Mar Polo Santos, Lidia Gorgojo, Diana Yáñez Cadena.

4.

Título:	Programa de desintoxicación ultrarrápida y deshabituación alcohólica.
Organismo financiador:	Centro de Investigación y tratamiento de la Adicción (CITA)
N.º Proyecto:	STVP 1316-01
Duración:	2001- 2004
Equipo Investigador:	José M.ª Amate Blanco
Investigadores:	Carmen Bouza, M.ª Ángeles Magro, Juan José Romero.

5.

Título:	Coste-eficacia del cribado genético universal de la Hemocromatosis hereditaria: prevalencia de la mutación c282 y del gen hfe en neonatos"
Entidad financiadora:	FIS
Investigador principal:	Gestor perteneciente al Hospital de la Sta. Cruz (Barcelona). AETS colabora en el proyecto

6.

Título:	Tandem Training alternative networking for diabetes management.
Entidad financiadora:	SEPY
N.º Proyecto:	SEPY 1209/99.
Duración:	1999-2005
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera

7.

Título:	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa: Red de Investigación de Resultados y Servicios Sanitarios (IRYSS).
Organismo financiador:	MSC
Duración:	2003-2005
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera (Coordinador de Grupo. Coordinador de la línea de Efectividad en la Práctica Médica
Otros investigadores:	Iñaki Imaz Iglesias

8.

Título:	Redes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Características y posibilidades de su desarrollo en España. Beca de Amplicación de Estudios.
Organismo financiador:	Fondo de Investigación Sanitaria
Duración:	Marzo-Septiembre 2004
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera
Desarrollo:	Center for Clinical Health Policy Research, Duke University Medical Center.

9.

Título:	Procedimientos de revascularización coronaria: Estudio de utilización, variabilidad en la practica clínica y análisis de mortalidad, combinando una base de datos clínica y una base de datos administrativa.
Organismo financiador:	Fondo de Investigación Sanitaria
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera
Otros investigadores:	Pablo Lázaro
Duración:	2004

10.

Título:	Infarto agudo de miocardio: manejo hospitalario y mortalidad ajustada por riesgo
Tesis Doctoral	Juan Manuel Sendra
Duración:	2001-2004
Director:	Antonio Sarría Santamera

11.

Título:	Análisis del efecto de la Comunicación entre pacientes con diabetes tipo II y profesionales de Atención Primaria en el control de la enfermedad.
Entidad financiadora:	Proyecto Intramural 1/39 del ISC-III - Roche-Carpe Diem
Número:	STVP 1039/04
Duración:	2004-2006
Investigador principal:	Antonio Sarría Santamera

12.

Título:	Estudio longitudinal sobre envejecimiento activo (ELEA).
Organismo financiador:	Plan Nacional. IMSERSO
Investigadores:	Ballesteros Fernández R, Hernández Torres A, Díez Nicolás J, Zamarrón MD
Duración:	2002-2022 (20 años)

13.

Título:	"Resultados y aplicaciones de la PET en España durante el año 2003.
Entidad financiadora:	Beca Intramural ISC-III
Duración:	2004
Investigador principal:	Antonio Hernández Torres

14.

Título:	Efectos en Salud Pública y en Economía de la Salud derivados de la balneoterapia: Un estudio de cohortes en pacientes mayores de 65 años de la Comunidad Autónoma de Madrid
Tesis Doctoral	Alicia Estirado Gómez
Duración:	2001-2004
co-Directores:	Antonio Hernández Torres, Josefina San Martín Bacaicoa (UCM)

15.

Título:	Estudio de la capacidad antioxidante total de las aguas minero-medicinales
DEA y Tesis Doctoral	M.ª del Mar Polo de Santos (Fac. de Farmacia)
Duración:	2002-2003
co-Directores:	Antonio Hernández Torres, M.ª Luisa Pérez Rodríguez (UCM)

16.

Título:	"Estudio Descriptivo de los Registros Sanitarios Españoles. Análisis de su utilización en la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias".
Tesis Doctoral	Iñaki Imaz Iglesias
Duración:	1996-2004

17.

Título:	"Uso de la FDG-PET en distintos hospitales españoles, análisis de resultados: eficacia y efectividad fundamentalmente en el ámbito oncológico"
Entidad financiadora:	Fondo de Investigaciones Sanitarias. Programa de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del MSC.
N.º Proyecto,	PI 041815
Duración:	2004-2007
Investigador principal:	Manuel Rodríguez Garrido

18.

Título:	"Análisis de la investigación en tecnologías sanitarias financiada por el ISCIII en las convocatorias 2000-2004
Entidad financiadora:	Fondo de Investigaciones Sanitarias.
N.º Proyecto,	PI 041815
Duración:	2004-2007
Investigador principal:	González Enríquez J,

Premios de Investigación recibidos:

1. **Hernández Torres A, et al.** Premio de Investigación de la Real Academia Nacional de Medicina: "Fundación Dr. Espina y Capo", sobre el tema de Cronopatología, con el título: *"La biocronología de la eliminación urinaria de productos de lipoperoxidación y su dependencia con el ritmo biológico anual". (Dic. 2004)*

1.2. Proyectos en ejecución

En el Plan Editorial de la AETS correspondiente al año 2005, se tiene previsto publicar 5 nuevos informes descritos en la Línea 1 de actividad de las previsiones para el 2005 (apartado 4.3)

Desde Enero de 2003, está desarrollándose una Red Temática (*RED IRYSS de investigación cooperativa*) sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias en la que la AETS participa coordinando el proyecto: *"Investigación en Servicios Sanitarios para la toma de decisiones en el SNS. Aplicación práctica a las listas de espera"*.

Promoción y desarrollo de convocatorias de Ayudas económicas de Investigación sobre Evaluación de Tecnologías Sanitarias: En los últimos años se han realizado 4 convocatorias de ayudas económicas del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto con el fin de realizar estudios e investigaciones sobre evaluación de tecnologías Sanitarias. En este año, el temario ha sido de 25 temas pertenecientes a diferentes áreas tecnológicas relacionadas con el uso de tecnologías y áreas clínicas muy precisas. Estas convocatorias constituyen una línea de financiación que consolida la investigación finalista sobre evaluación de tecnologías sanitarias, de acuerdo con las prioridades fijadas por el Sistema Nacional de Salud.

1.3. Redes temáticas de investigación cooperativa

1.

Título:	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa: Red de Investigación de Resultados y Servicios Sanitarios (IRYSS).
Organismo financiador:	MSC
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera Coordinador de Grupo. Coordinador de la línea de Efectividad en la Práctica Médica
Otros investigadores:	Iñaki Imaz Iglesias
Duración:	2003-2005

2.

Título:	Redes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Características y posibilidades de su desarrollo en España. Beca de Amplicación de Estudios.
Organismo financiador:	Fondo de Investigación Sanitaria
Investigador Principal:	Antonio Sarría Santamera
Desarrollo:	Center for Clinical Health Policy Research, Duke University Medical Center,
Duración:	Marzo-Septiembre 2004

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de Actividad:

2.1.1. Uso Tutelado de Tecnologías Sanitarias

El uso tutelado consiste en la evaluación de técnicas y procedimientos con el objetivo de conseguir las máximas garantías de calidad, seguridad, eficacia y eficiencia en su aplicación por el Sistema Sanitario Público. El Uso Tutelado se plantea por un tiempo limitado, en unos centros sanitarios designados por los servicios de salud e INSALUD y de acuerdo con un protocolo elaborado y consensuado con todos los profesionales implicados.

Seis tecnologías han sido objeto de uso tutelado en este período por lo que se han firmado por la Dirección del Instituto de Salud Carlos III, tres **convenios** para el desarrollo del uso tu-

telado de técnicas y procedimientos en las prestaciones del Sistema Nacional de Salud, con los Departamentos y Servicios de Salud de las CC.AA. de Andalucía, Galicia y País Vasco:

1. Convenio Especifico de Colaboración entre el Servicio Gallego de Salud y el Instituto De Salud Carlos III.-para el Uso tutelado *"Transplante Autólogo de Condrocitos",* que deberá continuar hasta 2005.
2. Convenio Especifico de Colaboración entre la Fundación Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía y el Instituto de Salud Carlos III.-para el Uso tutelado *"Tratamientos neuroquirúrgicos de la enfermedad de Parkinson",* que deberá continuar hasta 2005.
3. Convenio Especifico de Colaboración entre el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y el Instituto de Salud Carlos III., para el Uso tutelado *"Utilización apropiada de la cirugía de la epilepsia",* que finalizó en Enero 2004.

En los tres casos, la financiación es compartida por ambas Instituciones firmantes, con una aportación idéntica de 25.000 euros y en los tres casos, se han reunido las Comisiones de seguimiento, en Febrero de 2004, para la valoración de las Memorias finales de los Convenios de 2003, debiendo firmarse en Enero, 2 nuevos Convenios en aquellos Usos Tutelados que han continuado en 2004.

Asimismo, la AETS, se ha responsabilizado de la dirección técnica de los siguientes usos tutelados:

- *"Prótesis Endovasculares en Aneurisma de Aorta Abdominal"*, del que se ha concluido el período de seguimiento y observación de los pacientes, procediéndose a la explotación de los datos y análisis de los resultados. Terminó en Octubre-2004.
- *"Uso apropiado de la Tomografía de Emisión de Positrones (PET) en situaciones clínicas seleccionadas y protocolizadas de Oncolo-gía",* finalizado el período de seguimiento y observación de pacientes, procediéndose a la explotación de los datos y análisis de los resultados. La recogida de datos terminó en Diciembre.

AETS ha remitido a la Dirección General de Cohesión y Alta Inspección y a la Dirección del Instituto de Salud Carlos III, una propuesta inicial de futuros Usos Tutelados a realizar en el S.N.S, que junto a otras propuestas de las Comunidades Autónomas en el CISNS, debe servir para determinar los nuevos Usos Tutelados a desarrollar en los próximos años.

Para cada una de estas técnicas se han elaborado informes justificativos de la conveniencia de su inclusión para el uso tutelado (descripción técnica, conocimiento actual de su de eficacia y seguridad, indicaciones, situación actual en el contexto del Sistema Nacional de Salud, difusión de su uso) y propuestas de protocolos consensuados para el uso tutelado.

Los Servicios de Salud han designado centros hospitalarios de refe-rencia, para iniciar el uso de estas técnicas con la adopción del protocolo propuesto, estableciéndose un circuito de información que permitirá la recogida y análisis de resultados de la aplicación de cada técnica.

La Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del SNS define en su Artículo 22.1 que "El Ministerio de Sanidad y Consumo, por propia iniciativa o a propuesta de las correspondientes Administraciones públicas sanitarias y previo acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS, podrá autorizar el uso tutelado de determinadas técnicas, tecnologías o procedimientos", y en su apartado 2, que "El Uso Tutelado tendrá como finalidad establecer el grado de seguridad, eficacia, efectividad o eficiencia de la técnica, tecnología o procedimiento antes de decidir sobre la conveniencia o necesidad de su inclusión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud". Finalmente, establece en su apartado 3, que "El Uso Tutelado se financiará con cargo al Fondo de Cohesión al que se refiere el artículo 4 de la Ley 21/2002, de 27 de Diciembre, de conformidad con las normas por las que se rige dicho fondo".

Así, el Consejo Interterritorial del SNS deberá decidir sobre el uso de esta opción de evaluación en las propuestas presentadas por el MSC y las distintas administraciones públicas sanitarias.

Previo al sometimiento para valoración del CISNS de nuevas propuestas de Uso Tutelado, es necesario establecer de forma consensuada los requisitos operativos y criterios de selección de técnicas y situaciones en las que esta opción de evaluación resultaría más aplicable, viable y útil que otras alternativas de evaluación disponibles (promoción de investigación, registros, informes técnicos, etc.).

También es necesario establecer de forma precisa el protocolo y metodología básica de aplicación, incluyendo las distintas responsabilidades en las múltiples líneas de acción que forman arte del procedimiento, plazos y sistemas de provisión de recursos y financiación.

Dado que el objetivo del uso tutelado es obtener en tiempo la información requerida para una decisión sobre la cobertura, financiación o condiciones de uso de la técnica o procedimiento, este procedimiento debe ser restringido a la evaluación de técnicas, procedimientos o tecnologías no incluidas en la cartera de servicios, y en este contexto de decisión.

Esta unidad valora como necesario para avanzar en la propuesta básica de criterios de aplicación y de metodología y, posteriormente, para facilitar la monitorización y análisis de los resultados y favorecer la coordinación y la agilidad del proceso, la creación de un órgano asesor tipo Grupo de seguimiento de Usos Tutelados. Este grupo podría formar parte de una Comisión Asesora de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, dependiente del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, que sería competente en la valoración de la idoneidad, oportunidad y grado de prioridad otorgada a la evaluación de una determinada técnica o procedimiento propuesto por las distintas Administraciones Sanitarias o agentes del Sistema Nacional de Salud, así como de la propuesta del procedimiento más idóneo de evaluación. Sería también el órgano técnico asesor sobre prioridades de evaluación, orientación sobre procedimientos y recursos específicos que faciliten las distintas líneas de acción (prioridades, sistemas de detección de tecnologías emergentes, convo-catorias de investigación evaluativa, cooperación y red de evaluación y otras).

2.1.2. Quinta Convocatoria de investigación de Ayudas económicas de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias

En el año 2004 se ha realizado la quinta convocatoria y resolución de ayudas económicas del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud “Carlos III”(Ministerio de Sanidad y Consumo) con el fin de realizar estudios e investigaciones sobre evaluación de tecnologías sanitarias (Orden de 1 de agosto de 2001, BOE núm.201, de 22 de agosto). Esta convocatoria constituye una línea de financiación que consolida la investigación finalista sobre tecnologías sanitarias, de acuerdo a las prioridades fijadas por el Sistema Nacional de Salud. La AETS contribuye, mediante la selección de temas a convocar y la evaluación de los proyectos presentados. En este año, el temario ha estado compuesto por 25 temas.

Estas convocatorias constituyen una línea de financiación que consolida la investigación sobre tecnologías sanitarias, de acuerdo con las prioridades fijadas por el Sistema Nacional de Salud.

2.1.3. Identificación de tecnologías sanitarias emergentes

SÍNTESIS - nuevas tecnologías

SÍNTESIS - nuevas tecnologías es un sistema de detección de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes de la AETS. Su desarrollo obedece a los mandatos acerca de las funciones de la AETS, R.D. 375/2001, y del acuerdo del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud que definió los trabajos a desarrollar en el seno del Grupo de Trabajo de

Evaluación de Tecnologías Sanitarias. SÍNTESIS - nuevas tecnologías se enmarca dentro de la iniciativa Promoción e Identificación de Servicios de Telecomunicaciones Avanzadas (PISTA) impulsada por la Secretaría General de Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

El objetivo de SÍNTESIS - nuevas tecnologías es identificar tecnologías sanitarias nuevas y emergentes susceptibles de futura evaluación, y recopilar información relevante sobre estas tecnologías y sus posibles impactos. El sistema pretende contribuir a la mejora en la toma de decisiones por parte de los responsables sanitarios proporcionando información útil y a tiempo sobre nuevas tecnologías relevantes para el sistema sanitario.

El funcionamiento de SÍNTESIS - nuevas tecnologías se basa en la colaboración de un grupo de expertos que, de forma voluntaria, informan sobre nuevas tecnologías y sus previsibles impactos. Se trata de profesionales con capacidad innovadora en sus respectivos campos de trabajo y/o con visión de conjunto acerca de los impactos que estas nuevas tecnologías puedan tener. Los expertos proporcionan información usando un cuestionario normalizado vía intranet. El sistema incluye, igualmente, la posibilidad de que cualquier persona pueda informar, vía Internet, sobre una nueva tecnología que considere que deba ser evaluada. En ambos casos los Técnicos de la AETS analizan y completan la información recibida. El resultado es un informe breve denominado Ficha Técnica con información relevante sobre cada tecnología.

SÍNTESIS - nuevas tecnologías cuenta en la actualidad con la colaboración de 30 expertos de distintas especialidades o áreas temáticas médicas, y ha dado lugar a 9 Fichas Técnicas de tecnologías sanitarias nuevas o emergentes:

— Hemofiltración continuada aplicada al tratamiento de pacientes críticos sépticos
— Fotovaporización prostática ambulatoria con láser KTP
— Endoscopia de magnificación y cromoendoscopia
— Crioterapia prostática
— Ultrasonografía endoscópica (USE) o Ecoendoscopia. Ecoendoscopio lineal: USE - PAAF
— Aféresis de lípidos
— Endoprótesis coronarias liberadoras de fármacos
— Tratamiento láser endovenoso de venas varicosas
— Sistema de medición continua de glucemia

2.1.4. Otros Convenios Financiados

AETS ha participado durante 2004 en la Comisión del Programa de Tecnologías para la Salud y el Bienestar del Plan Nacional I + D + I 2004-2007 del Ministerio de Ciencia y Tecnología.

2.1.5. Informes Públicos de Evaluación (IPE) y Diseminación de Informes

Actividad permanente de AETS es la divulgación de todos sus Informes públicos a través de las publicaciones del Plan Editorial del Ministerio de sanidad y Consumo, la web institucional del Instituto de Salud Carlos III, reuniones de presentación de la Agencia o de trabajo conjunto con las Consejerías y Servicios de Salud que lo demandan, en el marco de Convenios con el Instituto de Salud Carlos III, Empresas del sector de tecnologías sanitarias, Sociedades científicas y profesionales sanitarios

En 2004, se han desarrollado 3 Informes Públicos de Evaluación (IPE), dentro de las actividades enmarcadas en el Plan Editorial del ISCIII

IPE-04/41.- PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis

IPE-04/42.- "Investigación priorizada en Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Inventario de Laboratorios de Análisis Genético Molecular en España"

IPE-04/43.- "Ablación por radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos (Revisión sistemática sobre la eficacia, seguridad y relación coste-efectividad)

ANÁLISIS COMPARATIVO DE SOLICITUD DE IPE - AÑOS 2000-2004

Año	Peticionarios	N.º de ejemplares solicitados	N.º de ejemplares solicitados Mailing AETS	N.º de ejemplares solicitados (otros)	N.º total de ejemplares enviados
2000	322	821	3.338		4.159
2001	524	651	11.113		11.764
2002	606	918	10.783	552	12.253
2003	618	951	10.800	92	11.843
2004	375	478	8.280	65	8.725

2.1.6. Informes Internos, Consultas Técnicas, Consultas de Unidades:

23 + 13 (PET)

Peticiones de la utilización de la 18FDG-PET

13 dictámenes clínicos a distintos pacientes enviadas por las CC: AA. de Aragón, La Rioja y Ceuta

Se está trabajando en la actualización de las indicaciones de la 18-FDG-PET según los resultados de actividad obtenidos del Protocolo de Uso Tutelado actualmente en marcha.

Año	Actividad en el ámbito del Insalud no transferido y CC.AA.
2000	438 Dictámenes sobre la utilización de la 18FDG-PET
2001	904 Dictámenes sobre la utilización de la 18FDG-PET
2002	108 Dictámenes sobre la utilización de la 18FDG-PET
2003	40 Dictámenes sobre la utilización de la 18FDG-PET
2004	13 Dictámenes sobre la utilización de la 18FDG-PET

Las peticiones de dictámenes sobre la utilización de la 18 FDG-PET del año 2001 se ha incrementado al doble, de 438 a 904, lo que ha significado 8 veces más volumen de trabajo. Sin embargo en el año 2002 el número de dictámenes descendió considerablemente por la aplicación del Protocolo sobre Uso Tutelado de la PET, pero la carga de trabajo aumentó al haber analizado 674 pacientes y considerando que cada paciente genera (con los formula-

rios 1 y 2 solamente) unos 117 datos, hace un total de 78.858 datos anuales analizados. En el año 2003 ya se han analizado 1.100 casos con los formularios 1 y 2 del Uso Tutelado y 122 con los formularios 1, 2 y 3 del Uso tutelado lo que supone un total de 138.826 datos analizados. La carga de trabajo que significa el análisis de los casos protocolizados de la 18 FDG-PET es considerable al tener actualmente analizados unos 2.000 pacientes, y si tenemos en cuenta que cada paciente genera unos 117 (con los formularios 1,2) datos y 120 datos (con los formularios 1,2 y 3), genera un total de 284.300 datos analizados aproximadamente hasta ahora.

En el futuro: Habrá que actualizar las indicaciones de la 18FDG-PET sometidas a protocolo según vaya apareciendo, o no, nuevas evidencias científicas en la literatura médica y también de la información que se adquiera por la actividad del Protocolo de Uso Tutelado y de otros Registros PET y añadir (o modificar/adaptar) el protocolo a las mismas.

Informes realizados a solicitud de la Dirección General de Cohesión y Alta Inspección del SNS

Consecuencia directa de la Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad, a petición de la Dirección General de Cohesión y Alta Inspección se emitieron los Informes siguientes:

- Metodología para la evaluación de tecnologías sanitarias previa a la consideración de su introducción como prestación del SNS.
- Criterios de priorización de tecnologías a evaluar por el Sistema Nacional de Salud.
- Definición de Centros de Referencia en el Sistema Nacional de Salud.

1. **Amate Blanco JM,** Ablación Transuretral con Aguja (TUNA) en el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna.
2. **Amate Blanco JM,** Consideraciones sobre usos terapéuticos del cannabis
3. **Amate Blanco JM,** Consideraciones sobre la introducción en España del producto GlucoTrack para la medición no invasiva de la glucemia.
4. **Amate Blanco JM,** Juzgado 37 de lo social sobre Trastornos de identidad de Género
5. **Amate Blanco JM,** Protectores externos de cadera.
6. **De Sancho Martín JL, et al.** "Sistema de evacuación post impacto". Enero 2004
7. **García Lizana F, Amate Blanco JM.** Evaluación del impacto de la hipercolesterolemia familiar y su diagnostico genético en la practica sanitaria.
8. **González Enríquez J, Imaz Iglesia I.** Cirugía de la obesidad mórbida. Marzo de 2004.
9. **González Enríquez J,** Electroestimulación sacra con dispositivos implantables para el control de esfínteres en pacientes con lesión medular. Noviembre 2004.
10. **González Enríquez J,** Uso potencial de la criocirugía en tumores malignos. Enero 2004.
11. **Hernández Torres A, Hernández Torres A,** "Crioelectroforesis". Feb-2004
12. **Hernández Torres A,** "Sanopatía". Febrero 2004
13. **Hernández Torres A,** "Decreto sobre Balnearios, Centros de Talasoterapia y Centros de Hidroterapia", del Consell de la Generalidad Valenciana. Julio 2004
14. **Imaz Iglesia I.** Simpatectomía torácica endoscópica en la hiperhidrosis. Enero de 2004.
15. **Imaz Iglesia I,** "Utilización de los Rayos PUVA y Láser en Psoriasis". Marzo 2004
16. **Imaz Iglesia I,** Dispositivos de Asistencia Ventricular como Puente al Transplante Cardíaco. Noviembre de 2004.
17. **Imaz Iglesia I.** La eficacia y efectividad de la dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. Actualización. Madrid: Octubre 2004.

18. **Luengo Matos S, Ovalle MA.** El tratamiento con casco craneal en pacientes con pagiocefalia. 2004.
19. **Polo M, Luengo S.** Uso tutelado del tratamiento endoluminal de los aneurismas de aorta abdominal mediante prótesis endovasculares. Julio 2004.
20. **Sarria Santamera A,** Trasplante pancreático en el tratamiento de la diabetes. Febrero. 2004

2.1.7. Emisión de Informes y soporte técnico a solicitud de agentes diversos del SNS

En 2004, a solicitud de diversos agentes públicos y privados del Sistema Nacional de Salud, la AETS ha formulando los siguientes contratos de servicio en el sector de Tecnologías Sanitarias:

— **Laboratorios ROCHE-CARPE DIEM**, el objeto del contrato es la realización por AETS de la evaluación de datos relativos a intervenciones centradas en la mejora del control de la diabetes en Atención Primaria y la elaboración de los informes que reflejen las conclusiones derivadas de la evaluación de los mencionados datos. Duración: 2004-2006. Presupuesto: 120.000 €

— **Empresa KYPHON IBÉRICA**, para la evaluación de la técnica: "Evaluación de la Cifoplastia con balón en el tratamiento de las fracturas vertebrales".

— **Fundación ASTRA-ZENECA**, en una línea de proyectos sobre "Diseño metodológico para evaluar la Carga de enfermedad". Proyecto específico de desarrollo metodológico. (Convenio en tramitación).

— **Empresa BAXTER**, para la evaluación de la técnica: "Intercept Blood System", de identificación de virus en transfusiones de plaquetas. Pendiente de decisión final por parte de Baxter.

2.1.8. Participación en grupos internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias

La AETS forma parte de INAHTA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). INAHTA tiene como objetivo compartir información de interés para las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se asistió a la reunión anual de INAHTA, celebrada en Cracovia (Polonia), en Abril de 2004, (HTAi) a la que pertenece AETS.

La Agencia también es miembro de EUROSCAN (red europea de información sobre tecnologías sanitarias nuevas y emergentes), habiendo participado activamente en las reuniones de trabajo realizadas. Se trata de una colaboración de las agencias e instituciones de evaluación de tecnologías sanitarias para compartir y evaluar información relevante sobre tecnologías sanitarias nuevas, emergentes, o nuevas aplicaciones de las ya existentes, para abordar sus efectos y las consecuencias sanitarias y sociales de su uso a corto y largo plazo.

En el marco de la OCDE se desarrollan diversas iniciativas orientadas a definir las estructuras sanitarias, administrativas y asistenciales, en que hayan de encuadrarse las nuevas políticas prestacionales. Así, la AETS forma parte activa de la colaboración permanente con la Unidad de Biotecnología de la OCDE (Science, Technology & Industry Directorate) sobre los impactos de las biotecnologías relacionadas con la salud humana. Actualmente se trabaja en las líneas:

- Análisis Genéticos
- Normas de calidad y acreditación de laboratorios de genética molecular
- Análisis de situación de la evaluación de las tecnologías nuevas y emergentes en los países de la OCDE

También en el contexto de la OCDE, la AETS participa en la Comisión de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes, dentro de la representación española en el Foro de Salud que comparte con la Subdirección General de Análisis Económico y Fondo de Cohesión.

Una actividad que también se encuadra en las líneas de participación en grupos internacionales es el Proyecto GMDN. "Global Medical Devices Nomen-clature".(RU). Mandato de la UE a través de CEN/CENELEC (órgano europeo de normalización), ejecutado a través de la British Standards Institution y la Medical Devices Agency del NHS del Reino Unido (corresponsables de la ejecución del mismo), conjuntamente con el FDA de los EE.UU.

2.2. Proyectos en ejecución

2.2.1.a. Tomografía por Emisión de Positrones 18FDG (PET). Uso tutelado

Es la continuación de la actividad del uso tutelado de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con18-fluoro-deoxi-glucosa (FDG) que comenzó en junio de 2002 y que consiste fundamentalmente en la recogida y clasificación de datos y su posterior análisis estadístico utilizando el programa SPSS. Los datos son de los pacientes que han sido sometidos a dicha actividad en los centros PET a demanda de los centros hospitalarios utilizando al efecto tres formularios que contienen para cada enfermo un total de aproximadamente 200 datos. Total de casos hasta la fecha: 1.700 aproximadamente formularios 1 y 2, 793 con formularios 1, 2 y 3.

Todo ello a base de un Protocolo para la Recogida de Información para la Utilización de la PET basado en las Indicaciones de la PET publicada por el MSC como "Indicaciones de la 18FDG-PET" coordinado por la AETS y con la colaboración de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Estado y publicado por el MSC (mayo 2001, Consejo Interterritorial, Ordenación de Prestaciones) con el título de Tomografía por Emisión de Positrones (PET). El protocolo citado consta de 52 páginas y fue aprobado (tras varias reuniones en el MSC) definitivamente en mayo de 2002 con el consenso de las AETSs del Estado Español, de las Sociedades Científicas implicadas y de los Servicios de Salud de las CC. AA.

Se han emitido ya dos informe a la Comisión de Seguimiento del Uso Tutelado del MSC sobre la situación de la PET en España, uno provisional (o resumen) de fecha diciembre de 2002 y otro posterior de situación de final de año. Posteriormente se ha realizado un nuevo informe sobre Uso Tutelado de la 18FDG-PET de fecha julio de 2003, en febrero de 2004 y agosto2004 (informe anual). Hay que hacer constar que la recogida de datos finalizó en diciembre 2004.

Al mismo tiempo estudiar la ^{18}FDG-PET y otros marcadores distintos a la ^{18}fluoro-desoxi-glucosa en las aplicaciones de la Tomografía por Emisión de Positrones en el campo de la Oncología, Cardiología y Neurología.

Asesoramiento a diversas CC.AA. sobre la forma de llevar a cabo el Uso Tutelado (temas de consentimiento informado, dudas sobre la interpretación del Protocolo Consensuado, etc.).

2.2.1.b. Informe PET-TAC

La PET-TAC es una tecnología diagnóstica útil en la detección de tumores malignos, en estadificación inicial y re-estadificación tumoral, porque aumenta el nivel de confianza en el

diagnóstico al disminuir de forma significativa el número de lesiones equívocas o no concluyentes. Otras indicaciones son la planificación del tratamiento RT, servir como guía para facilitar la realización de biopsias y como técnica para valorar la respuesta al tratamiento. La precisión diagnóstica de la PET-TAC en la re-estadificación tumoral sistémica es mejor que en la estadificación ganglionar en CPNM, aunque la diferencia fue muy pequeña.

Conclusiones y recomendaciones

La PET-TAC podría resultar coste-efectiva al reducir el número de exploraciones diagnósticas innecesarias y evitar intervenciones quirúrgicas u otros tratamientos no efectivos. Tiene la ventaja frente a la PET sola de reducir el tiempo de exploración, lo que supone una mayor comodidad para el paciente y una mayor eficiencia del centro PET, pero sobre todo que la adquisición de PET y TAC simultáneamente reduce los problemas relacionados con la falta de alineación y el cambio de posición del paciente entre ambas exploraciones. Quedan por resolver aspectos técnicos a económicos, así como las indicaciones concretas de la prueba, que se podrían establecer con más precisión cuando se realicen estudios comparativos con otras tecnologías diagnósticas. Se recomienda, además, realizar estudios de coste-efectividad y coste-utilidad.

2.2.2. "Tratamiento endoluminal de los aneurismas de aorta abdominal (AAA) mediante prótesis endovasculares (PEVs)"

En el 2004, se ha elaborando el informe final sobre la efectividad y seguridad del tratamiento endoluminal de los AAA mediante PEVs para presentarlo en el Consejo Interterritorial del SNS.

El Uso Tutelado (UT) comenzó en julio de 2001, con una duración prevista de 2 años, por lo que la inclusión de nuevos casos se dio por finalizada en julio de 2003. En el tiempo de duración del UT se han recibido en la AETS, 740 casos tratados con PEVs, de los que 547 (74%) son prospectivos y 188 (25%) retrospectivos (de 5 casos no se dispone de fecha de cirugía). Los datos pertenecen a 32 de los 37 centros seleccionados para participar en el estudio.

La edad media de los pacientes es de 72,7 Å} 7,3 años (35-89); 718 son hombres (97%) y 22 mujeres (3%). Igualmente, se han recibido seguimientos de 569 pacientes: un total de 420 pacientes cuentan con seguimientos en los tres primeros meses tras el tratamiento endoluminal, 423 pacientes cuentan con seguimientos entre 4 y 12 meses, 216 pacientes tienen seguimientos entre 13 y 24 meses, y 85 pacientes cuentan con seguimientos después de dos años de la intervención.

Conclusiones y recomendaciones

El UT del tratamiento endoluminal de los AAA mediante PEVs, parece confirmar la evidencia científica disponible hasta el momento y muestra resultados favorables respecto a la seguridad del procedimiento a corto plazo y a la efectividad en el primer año después de la intervención endoluminal. Los resultados obtenidos en el estudio concuerdan en mayor o menor medida con los encontrados en otros registros europeos como Eurostar o RETA.

La evaluación del procedimiento es normal en más del 60% de los pacientes intervenidos en todos los intervalos de tiempo estudiados en los seguimientos. La complicación más frecuente en los dos primeros años tras la intervención intraluminal, es la presencia de fugas. Al aumentar el tiempo de seguimiento, aparecen con más frecuencia otras complicaciones como son la torsión de la rama protésica y la migración de la prótesis, que conducen al fracaso del tratamiento intraluminal y a intervenciones secundarias. Este hecho junto con la

tendencia al aumento del tamaño del AAA después de 36 meses de la intervención, hacen necesario que la observación de los pacientes se prolongue a medio y a largo plazo.

Para conseguir óptimos resultados se considera imprescindible un estricto seguimiento del Protocolo, en particular, en cuanto a los criterios de selección de los pacientes y las características anatómicas arteriales, así como en cuanto a los requisitos que deben cumplir los centros que realizan la intervención. Igualmente, se debería realizar un seguimiento adecuado de los pacientes intervenidos en los términos señalados en el Protocolo, con el fin de conocer tanto la evolución de los pacientes como del procedimiento endoluminal.

En el primer trimestre de 2004, se realizaron las memorias finales de los usos tutelados de: 1.º.- Cirugía de la epilepsia, 2.º Prótesis endovasculares en aneurisma de aorta abdominal.

3. Formación

3.1. Resultados de Actividad

La AETS ha organizado seminarios relacionados con la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y ha colaborado en distintos programas impartidos en la Escuela Nacional de Sanidad (ENS).

Las actividades docentes organizadas por la AETS se dirigen a Gerentes, Directores y Subdirectores Médicos de hospitales o de área, a miem-bros de Comisiones de Tecnología y Adecuación de Recursos Diagnósticos y Terapéuticos y de Comisiones de Calidad Asistencial y a responsables de gestión clínica.

Los **cursos y seminarios docentes** impartidos por personal de la AETS durante el año 2004 han sido **27:**

1. **Amate Blanco JM,** Gestión actual del Sector Sanitario: Asistencia Sanitaria Basada en la Evidencia. Hospital Universitario de Salamanca, Enero 2004
2. **Amate Blanco JM,** Evaluación de productos reglados. Contexto de regulación del mercado. Maestría en Salud Pública, Escuela Nacional de Sanidad, Mayo 2004.
3. **Asensio del Barrio C.** Diploma en Gestión de Servicios de Diagnóstico por Imagen. Centro de Estudios de Gestión. Universidad Complutense, Madrid. Noviembre de 2004.
4. **Gol Freixa J, González Enríquez J,** Epidemiología. Master de Salud Pública. ENS. 18 de Mayo de 2004.
5. **Gol Freixa J,** Master de Administración Sanitaria. ENS. 16 de Marzo de 2004
6. **González Enríquez J,**. Seminario de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Junta de Castilla y León. Valladolid 13-14 Diciembre de 2004.
7. **González Enríquez J,** Curso IV. Guías de Práctica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Master de Salud Pública 2003-2004. Módulo VII. Administración y Gestión Sanitaria. Escuela Nacional de Sanidad.
8. **González Enríquez J,** Epidemiología clínica y evaluación de pruebas diagnósticas. Evaluación de pruebas de cribado poblacional. Cribado en salud comunitaria. Modulo III. Epidemiología. Master de Salud Pública. 22 y 24 de noviembre 2004.
9. **González Enríquez J,** Introducción a la evaluación de tecnologías sanitarias. Curso de evaluación de programas de salud. 1 de diciembre de 2004.
10. **González Enríquez J,** Seminario de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Junta de Castilla y León. Valladolid 13-14 Diciembre de 2004.
11. **Hernández Torres A,** *"Medicina estética y envejecimiento. Enfoque multidisciplinar".*Curso del C.º Oficial de Médicos de la Región de Murcia. Cartagena (Murcia). "Hidrología Médica y Medicina antienvejecimiento". Enero 2004.

12. **Hernández Torres A,** Programa de Doctorado en Geriatría (UCM) Departamento de Medicina. 2004 *"Capacidad antioxidante de las aguas minero-medicinales ricas en azufre. Crenoterapia antioxidante"*. Mayo 2004
13. **Hernández Torres A,** Diplomatura de postgrado (2.ª edición). Medicina del envejecimiento. Universidad Autónoma de Barcelona. *Efecto antioxidante de las aguas minero-medicinales ricas en azufre"* Barcelona. Junio 2004 (18-VI-2004)
14. **Hernández Torres A,** Curso de Verano de la Universidad de Zaragoza. Hidrología Médica: *Capacidad antioxidante de las aguas minero-medicinales ricas en azufre.* Teruel. Julio 2004 (20-VII-2004)
15. **Imaz Iglesias I,** "Evaluación de Tecnologías Sanitarias: de la evidencia científica a la toma de decisiones" Servicio de Salud de Castilla y León (SACYL). Valladolid. Diciembre de 2004
16. **Imaz Iglesias I,** "Gestión de la Investigación Biomédica" Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León, impartiendo la clase "Bases de datos. Fuentes de información. Difusión de resultados". Soria. Octubre-2004.
17. **Imaz Iglesias I,** Master de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad (Módulo II: Métodos cuantitativos) "Fiabilidad. Evaluación de errores de medición y concordancia". Noviembre-2004.
18. **Imaz Iglesias I,** Master de Administración Sanitaria de la Escuela Nacional de Sanidad (Módulo Opcional I: Investigación y Evaluación de Servicios Sanitarios) "Revisiones Sistemáticas e Integración de Evidencias Científicas" marzo-2004.
19. **Imaz Iglesias I,** Master de Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad (Módulo VII: Administración y Gestión Sanitaria) "Guías de Práctica Clínica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias". Mayo- 2004
20. **Luengo Matos S.** Maratón El enfermo y las Nuevas Tecnologías. Museo Nacional de Ciencia y Tecnología. Madrid, Diciembre de 2004.
21. **Luengo Matos S.** La Prestación Sanitaria de los Trastornos de Identidad de Género en el Sistema Nacional de Salud. Jornada sobre Transexualidad. Hombres y mujeres con todos los derechos. Centro Municipal de Arte y Exposiciones. Avilés, Asturias, Noviembre-2004.
22. **Luengo Matos S.** SÍNTESIS - nuevas tecnologías: sistema de alerta probado. Jornada científica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, marzo de 2004.
23. **Sarria Santamera A,** Curso Métodos de Investigación en Servicios de Salud. Programa de Doctorado de Economía de la Salud. UNED
24. **Sarria Santamera A,** Curso de Educación para la salud en enfermos crónicos. Escuela Nacional de Sanidad
25. **Sarria Santamera A,** Curso de Evaluación de resultados de programas de salud. Escuela Nacional de Sanidad
26. **Sarria Santamera A,** Taller sobre el manejo del CMBD en investigación y evaluación de servicios de salud. 29 de octubre. Escuela Nacional de Sanidad
27. **Sarria Santamera A,** Investigación de la efectividad en la práctica clínica. 23 a 24 de noviembre. Escuela Nacional de Sanidad.

Tutorías, Tesis Doctorales en curso, realizados por personal de la AETS durante el año 2004

***Tutorías*: 7**

Amate Blanco JM, Tutorías:
— Zuleika Saz Parkinson (Beca perfeccionamiento ISCIII)(2000-2004)
— M.ª Angeles Magro de la Plaza (Beca predoctoral ISCIII)(2001-2005)

Hernández Torres A. Tutorías:
— M.ª Antonia Ovalle Perandones (Beca perfeccionamientoISCIII)(2001-05)

Luengo Matos S, Tutorías:
— Antonio Perianes Rodríguez (Beca CAM)(2003-2005)

Sarría A. Tutorías:
— Napoleón Pérez Farinós R4 de Medicina Preventiva y Salud Pública, (Enero-Abril 2004).
— María del Val Sandín (Beca ISCIII)(2002-2006)
— Francisca García Lizana

***Tesis Doctorales leídas o en ejecución*: 4**

Amate Blanco JM, Tesis Doctorales en curso
Doctorando: Zuleika Saz Parkinson (2002-2005)

Hernández Torres A. Tesis Doctorales en curso (Codirector)
Doctorando: Alicia Estirado Gómez 2001-2005
Doctorando: M.ª Mar Polo de Santos 2002-2005

Sarría Santamera A. Tesis Doctorales en curso
Doctorando: Juan Manuel Sendra (2004)

3.2. Proyectos en ejecución

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias intensificará la colaboración con la Subdirección General de Planificación y Coordinación de la Docencia, proponiendo cursos y sesiones en diferentes programas (Master en Salud Pública, Master en Administración Sanitaria y otros programas de la Escuela Nacional de Sanidad) y examinando la posibilidad de introducir nuevas alternativas de formación a distancia en el campo de la evaluación sanitaria.

La AETS participa, de forma continua, en diferentes actividades formati-vas a demanda de Servicios de Salud, tales como:

— Master en Salud Pública de la Escuela Nacional de Sanidad y Master de Administración Sanitaria.
— Master a distancia en Dirección Médica y Gestión Clínica de la UNED.
— Curso sobre métodos de investigación en Servicios de Salud. Programa de Doctorado de Economía de la Salud. UNED.
— Curso de Investigación en Servicios de Salud: 16-18 de Marzo. ENS
— Curso de Evaluación de Práctica Clínica. Hospital Clínico Universitario. Madrid
— Curso de Investigación de la efectividad en la práctica clínica. 23-24 Novbre. ENS
— Curso de Evaluación e Investigación de Servicios Sanitarios de la Escuela de Estudios en Ciencias de la Salud de Extremadura
— Diversos talleres sobre el manejo del CMBD en investigación y evaluación en servicios de salud, así como Efectividad en la práctica clínica. ENS

4. Diversos

Resultados de Actividad

El personal adscrito a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sani-tarias, durante el año 2004, han presentado **16** ponencias y Comunicaciones en Congresos Científicos y realizado **24** capítulos de libros y/o publicaciones científicas

4.1. Participación en órganos colegiados del Departamento

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en ejercicio de sus funciones de asesoramiento técnico (RD 1415/1994, de 25 de junio; y RD 1450/2000, de 28 de julio) ha venido participando activamente en diversos órganos colegiados del Departamento competentes en el estudio de la actualización de las Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud, si bien la actividad de estos grupos, a lo largo de 2004, se ha desarrollado de una manera menos sistemática que en años precedentes:

Participación en Comisiones Técnicas dependientes del Consejo Interterritorial del SNS

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en ejercicio de sus funciones de asesoramiento técnico (RD 1415/1994, de 25 de junio; y RD 1450/2000, de 28 de julio) participa activamente en diversos órganos colegiados del Departamento competentes en el estudio de la actualización de las Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud, como:

— Subcomisión de Ordenación de Prestaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (RD 63/1995, de 20 de enero).

— Grupo de Seguimiento de Usos Tutelados del CISNS

— Comité Asesor para la Prestación Ortoprotésica (O 18 de enero de 1996 y O de 30 de marzo de 2000). Estudia e informa la actualización de las prestaciones ortoprotésicas adoptadas por el SNS.

— Grupo de trabajo de Guía Descriptiva de Ortoprótesis

— Comisión Asesora para las Prestaciones con Productos Dietéticos (O. de 30 de abril de 1997 y O. de 2 de junio de 1998). Estudia e informa la actualización de las prestaciones relativas a tratamientos dietoterápicos complejos.

Todos ellos son órganos de coordinación adscritos al Consejo Interterritorial, y en los que la AETS emite los Informes de Evaluación relativos a las consultas técnicas que en los mismos se plantean.

Asesorías. Participación como Miembros de consejos o Comisiones

1. **Amate Blanco JM,** Presidente de la Comisión Evaluadora de Proyectos de Investigación de las convocatorias de ayudas económicas del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud "Carlos III"
2. **Amate Blanco JM, González J, Gol Freixa J, Hernández Torres A, Imaz Iglesias I, Rodríguez Garrido M,** Miembros Vocales evaluadores de la Comisión Evaluadora de Proyectos de Investigación de las convocatorias de ayudas económicas del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud "Carlos III". 2004. (Resol. ISCIII de 29-07-2004).
3. **Amate Blanco JM, Asensio del Barrio C, González J, Gol Freixa J, Hernández Torres A, Imaz Iglesias I, Palma Ruiz M, Polo de Santos MM, Luengo Matos S,** Evaluadores de proyectos en la "Convocatoria de ayudas de la Junta de Castilla y León para la realización de proyectos de investigación en materia de gestión sanitaria en el año 2004.
4. **Jesús González Enríquez.** Miembro durante el proceso de evaluación 2004, del Panel de Expertos número 9 (Investigación en Servicios de Salud, Tecnologías Sanitarias y Telemedicina) de las Comisiones Técnicas de Evaluación del FIS.
5. **Hernández Torres A,** Miembro representante del Ministerio de Sanidad y Consumo en la Comisión Nacional de la Especialidad de Hidrología Médica (Consejo Nacional de Especialidades Médicas)
6. **Hernández Torres A,** Coordinación de la Memoria de la AETS (2003)
7. **Hernández Torres A,** Análisis de la Aplicación del Fondo Documental de la AETS
8. **Imaz Iglesias I,** Secretario de la Comisión Evaluadora de Proyectos de Investigación de la Convocatoria de ayudas de la Junta de Castilla y León del año 2004 para la realización de proyectos de investigación en materia de gestión sanitaria.
9. **Imaz Iglesias I,** Miembro del Tribunal de evaluación de los trabajos de campo del Master de Salud Pública 2004 de la Escuela Nacional de Sanidad.

4.2. Participación y/o presentación de Ponencias y Comunicaciones en Congresos y Reuniones Científicas de Investigación: 16

1. **Amate Blanco JM,** Meeting of experts on the new and emerging health-related technologies project. OECD; Paris, 15-16 Marzo, 2004
2. **Amate Blanco JM,** "Política sanitaria, evaluación de tecnologías y prioridades". 6.ª Reunión científica AEETS
3. **Amate Blanco JM,** A.Altes, A. Ruiz, M.J.Barcelo, A.F. Remacha, M.T. Puig, A.J. Maya, C Castell, Z. Saz, M.Baiget. "Prevalencia de mutaciones del gen HFE en 1146 neonatos nacidos en Cataluña. Implicaciones para la donación heteróloga" XX Congreso de la Sociedad Española de Transfusión y Hemoterapia (SETH)
4. **Bouza C, Magro A,** Muñoz A, **Amate JM,** EFFICACY AND SAFETY OF NALTREXONE AND ACAMPROSATE IN THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE: A SYSTEMATIC REVIEW. 1er Annual Meeting of HTAi, Kracow 30 May-2 June.
5. **Bouza C,** Muñoz A, **Amate JM,** POSTPOLIO SYNDROME: A CHALLENGE TO THE HEALTH-CARE SYSTEM. 1er Annual Meeting of HTAi, Kracow 30 May-2 June.
6. **Bouza C, Magro MA; Amate JM,** RADIOFREQUENCY ABLATION OF MALIGNANT LIVER TUMOURS: A SYSTEMATIC REVIEW. 1er Annual Meeting of HTAi, Kracow 30 May-2 June.

7. **De Sancho JL,** "Nuevos Perfiles de directivos sanitarios". SEDGHPS. Palma de Mallorca. Enero-2004
8. **De Sancho JL, y resto miembros AETS** "Jornada de Debate e-salud y Evaluación de Tecnologías Sanitarias" ENS. Marzo 2004
9. Fuente González M, **Magro de la Plaza MA, Amate Blanco JM,** ÍNDICES Y ESCALAS UTILIZADOS EN LA MEDICIÓN DE RESULTADOS DE LOS IMPLANTES COCLEARES. X Congreso Nacional de la Sociedad Médica Española de Foniatría.
10. **Gol Freixa J, (**Organización, presentación y moderación) Marazuela C, Jimenez J. "International Study of Anticoagulation Management en España". 13 de Mayo, AETS.
11. **Gol Freixa J,** 1st Annual Meeting of the Health Technology Assessment International. Cracovia (Polonia) Junio 2004
11. **Hernández Torres A,** Ramón JR, Cuenca Giralde E, Casado A, López Fdez. E, *"La balneoterapia con aguas ricas en azufre como medida terapéutica física para enlentecer el proceso del envejecimiento y la dependencia"*. XLVI Congreso Nacional de la SEGG. Las Palmas de Gran Canaria. Junio 2004.
12. **Imaz Iglesias I, González-Enríquez J, Gol J,** Aibar C, Gómez-López LI. *Use of Spanish Health Registries for Health Technology Assessment. 1st Annual Meeting of HTAi* (Health Technology Assessment International). Póster. Publicación: Proceedings of 1st Annual Meeting of the Health Technology Assessment International. Health Technology Assessment International, 2004:77. Cracovia (Polonia) Junio 2004.
13. **Luengo Matos S,** Síntesis. Reunión extraordinaria de presentación oficial de resultados de la fase piloto y del informe final. Marzo 2004
14. **Polo de Santos M, Luengo Matos S.** Uso tutelado del tratamiento endoluminal de los aneurismas de aorta abdominal mediante prótesis endovasculares. 6.ª reunión científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías (AEETS). Madrid, noviembre de 2004.
15. **Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, De Sancho JL.** Results of monitored early adoption of FDG-PET in different Spanish hospitals and PET centers. An evaluation method. 1er Congreso de la HTAi (Health Technology Assessment International). Cracovia, Polonia, junio de 2004.
16. **Ovalle A, Saz Z, Perianes A, Luengo S, De Sancho JL.** SÍNTESIS - early warning system for new and emerging health technologies: preliminary results. Health Technology Assessment International (HTAi). Cracovia, Polonia, Junio 2004.

4.3. Publicaciones Científicas, Capítulos en Libros, etc.: 24

1. **Amate Blanco JM.** LA EVALUACIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS Y LA GESTIÓN DE LOS SISTEMAS SANITARIOS. Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios. 2004: Vol 5 (Monogr 1); 83-87.
2. Altés A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig MT, Maya AJ, Castell C, **Amate JM,** Saz Z, Baiget M. Prevalence of C282y, H63D and S65C mutations of HFE gene in 146 newborns from a region of north Spain. Genetic Testing 2004 8(4) 407-10.
3. **Bouza C, Magro A,** Muñoz A, **Amate JM** Efficacy and safety of Naltrexone and Acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A Systematic Review. Addiction. 2004: 99; 811-828.
4. **Amate Blanco JM.** "Homologación de Materiales de Sutura". En Materiales de sutura en cirugía. Dir: J.A. Rodríguez Montes. Barcelona: Scientific Communication Management, 2004

5. **Bouza C,** Martín J, **Magro MA,** Aguado F, Gutiérrez A, Granell J, **Amate JM.** *"Ablación por radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos".* Ed. AETS (ISBN: 84-95463-26-1)

6. Castellote JM, **Amate JM.** HEALTH PROVISIONS AND SOCIAL POLICY FOR DISABLED: ORTHOSIS, PROSTHESES AND ASSISTIVE TECHNOLOGIES. Capítulo en la 2.ª edición de la "International Encyclopedia of Ergonomics and Human Factors" (En prensa)

7. **Garcia-Lizana F, Sarria-Santamera A, Gol-Freixa J.** Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular crónica: ¿cuándo indicarla? Aten Primaria 2004; 34: 374-378.

8. **Gol-Freixa J.** Panelista experto. "¿Todo para todos y gratis? El establecimiento de prioridades en el Sistema Nacional de Salud Español". Editor: Juan del Llano et al. Fundación Gaspar Casal, Madrid, 2004

9. **Gol-Freixa J.** De Sancho JL, "Costes y Beneficios de las Biotecnologías aplicadas a la salud humana". Genoma y Medicina**.** Capit. 8.º Fundación Genoma España, Madrid, Noviembre 1994

10. **Hernández Torres A,** Cuenca E, Ramón JR, Casado A, López-Fdez. E, "Duración mínima del tratamiento balneario con aguas bicarbonatadas sulfatadas para conseguir un efecto antioxidante en personas mayores de 65 años""Minimum duration of spa treatment with bicarbonated-sulfated waters to obtain an antioxidant effect in people over 65" Rev Esp Geriatr Gerontol 2004; 39(3):166-73

11. **Hernández Torres A,** *"El potencial antienvejecedor de la balneoterapia con aguas sulfuradas y sulfatadas".* Rev Sesenta y más. IMSERSO. 2004. 229: 44-51

12. **Hernández Torres A,** Ramón JR, Cuenca Giralde E, Casado A, López Fernández E, *"Capacidad antioxidante de la balneoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas y sulfatadas".* Medicina Naturista 2004; 7:361-370 *(ISSN: 1576-3080)*

13. **Hernández Torres A,** Ramón JR, Cuenca Giralde E, Casado A, López Fernández E, *"Capacidad antioxidante de la balneoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas y sulfatadas".* Medicina Naturista 2004; 7:37-46 *http://www.unizar.es/med_naturista/web/REvista/MN%20PDFs/Rev7.pdf*

14. **Hernández Torres A,** "La Hidrología Médica como medida terapéutica eficaz" Medicina Naturista 2004; 7:371-373

15. **Imaz Iglesia I.** Estudio descriptivo de los Registros Sanitarios Españoles. Análisis de su utilización en la Evaluación de Tecnologías Sanitarias [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, abril 2004. 407 pp.

16. **Luengo Matos S,** Muñoz A. Uso de la citología de screening de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. Aten Primaria, 2004; 33:229-34.

17. **Luengo Matos S,** SÍNTESIS-nuevas tecnologías: sistema de alerta probado. CD-ROM Jornada científica Instituto de Salud Carlos III. Madrid, marzo de 2004.

18. **Peña-Rey I, Pérez-Farinos N, Sarria-Santamera A.** Factors associated with influenza vaccination among elderly Spanish women. Public Health 2004;118:582-7.

19. **Polo de Santos M, Luengo Matos S.** Uso tutelado del tratamiento intraluminal de los aneurismas de aorta abdominal mediante prótesis intravasculares. Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS), 2004:5(4):7-8.

20. **Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C,** PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Ed. AETS (ISBN: 84-95463-25-3)

21. **Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C, De Sancho JL.** PET-TAC: indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) 2004;4(5):9-10.

22. **Sarría Santamera A,** Epelde F. Utilidad del registro español del tratamiento de la cardiopatía isquémica hospitalario. Med. Clínica (Barc) 2004 122:38.

23. Starfield B, Sevilla F, Aube D, Bergeron P, De Maeseneer JM, Hjortdahl P, Lumpkin JR, Martinez Olmos J, **Sarria-Santamera A.** Rev. Esp. Salud Pública 2004 Rev. Esp. Salud Pública. 2004;78:17-26.

24. **Sarria-Santamera A,** Liao L, Huntington A, Matchar DB. Percutaneous Myocardial Laser Revascularization and Transmyocardial Laser Revascularization. Technology Assessment. Rockville, MD: AHRQ, 2004.

4.4. Previsiones de actividad de la AETS para 2005. Líneas de actividad

Las líneas de actividad de la AETS previstas en 2005 son las siguientes:

Línea 1. *Informes Públicos de Evaluación de Tecnologías (IPE).*

En el Plan Editorial de la AETS correspondiente al año 2005, se tiene previsto publicar seis informes:

IPE-05/44.—*Resultados de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias": "Uso Tutelado del Tratamiento Intraluminal de los Aneurismas de Aorta Abdominal mediante Prótesis Intravasculares" (Primer Trimestre)*

IPE-05/45.—*"Revisión de intervenciones con nuevas tecnologías en el control de las enfermedades crónicas" (Segundo Trimestre)*

IPE-05/46.—*"Aspectos diagnósticos de la Resonancia Magnética. Nuevas modalidades y sus aplicaciones diagnósticas". (Segundo Trimestre)*

IPE-05/47.—*Resultados de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias" (Tercer Trimestre)*

IPE-05/48.—*"Revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad del tratamiento endoluminal de los Aneurismas de Aorta Torácica" (Tercer Trimestre)*

IPE-05/44.—*"Técnicas y Tecnologías en Hidrología Médica e Hidroterapia". (Cuarto Trimestre)*

Línea 2. *Uso tutelado de tecnologías sanitarias.*

En 2005, está previsto continuar con los siguientes Usos Tutelados:

— Tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Parkinson
— Trasplante de condrocitos
— Uso apropiado de la PET en situaciones clínicas seleccionadas y Protocolizadas

PET: Realización de un informe definitivo sobre la Utilización de la PET en nuestro país basado en los datos a que se ha hecho referencia anteriormente que pensamos estará terminado para abril del año en curso.

Existe el proyecto de realizar una revisión y puesta al día de las Indicaciones de la 18-FDG-PET en cáncer de mama, cáncer de testículo y cáncer de estómago en comparación con técnicas alternativas como la mamografía y la RM. Igualmente una Revisión rápida sobre Indicaciones de la 18-FDG-PET en cáncer de esófago, cáncer de páncreas y cáncer de ovario en comparación con técnicas alternativas como la mamografía y la RM.

Proyecto de realizar una Revisión Sistemática de la Literatura Médica siguiendo un Método especial del NHS R&D HTA programs británico (G. Robert & R Milne) sobre la efectividad de la 18-FDG-PET en determinadas indicaciones neurológicas (Demencias y Alzheimer, degeneraciones con parkinsonismos) en comparación con otras técnicas diagnósticas, incluyendo, si es factible, análisis de costes.

Línea 3. *Ayudas a investigación finalista sobre evaluación de tecnologías sanitarias*.

La AETS participa en el diseño, seguimiento y valoración de las convocatorias de ayudas económicas del programa de Promoción y Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud "Carlos III"(Ministerio de Sanidad y Consumo) con el fin de realizar estudios e investigaciones sobre evaluación de tecnologías sanitarias. Estas convocato-rias constituyen una línea de financiación que consolida la investigación finalista sobre tecnologías sanitarias, de acuerdo a las prioridades fijadas por el Sistema Nacional de Salud, planteándose en 2005 la sexta convocatoria.

Línea 4. Actividades de formación.

En este año están programadas la siguientes actividades docentes a realizar en la ENS:

— Curso de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
— Participación en el Master de Salud Pública
— Participación en el Master de Administración Sanitaria
— Se han previsto actividades formativas con Servicios de diferentes CC.AA.

Línea 5. Informes internos (según encargos que se realicen).

Informes a Demanda y Consultas Técnicas de operadores públicos o privados del SNS.

Línea 6. Servicios a la D.G. de Cohesión del SNS y Alta Inspección para la política de prestaciones.

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS CARLOS III (CNIO)

1. Introducción

Durante 2004, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha seguido con la implementación de su Plan Estratégico a medio y largo plazo, lo que le ha llevado, aun sin estar a pleno rendimiento, no sólo a consolidar su posición de liderazgo en Europa como centro de excelencia, sino también a ser una pieza esencial de la lucha contra el cáncer en España, cuyas directrices se recogen en el Plan Nacional del Cáncer.

Los resultados de este esfuerzo son ya visibles y son varios los proyectos surgidos del CNIO que han obtenido el reconocimiento de la comunidad científica internacional. Si la producción científica, que se ha concretado en importantes publicaciones en revistas de gran impacto científico, como Nature, Science, Cancer Cell, EMBO Journal y otras, es una clara muestra de la excelencia de la investigación que se realiza en el CNIO, no lo es menos la importante cantidad de proyectos actualmente en marcha en colaboración con hospitales y otras entidades e instituciones científicas españoles encaminados a trasladar lo antes posible a la práctica clínica, y por tanto a los pacientes españoles con cáncer, los avances obtenidos en la investigación sobre esta enfermedad.

El CNIO, desde su puesta en marcha en 1998 ha venido desarrollando una dinámica de colaboración con múltiples centros clínicos de todo el territorio nacional. En este contexto, destaca la Red Nacional de Bancos de Tumores, que en la actualidad cuenta con 19 hospitales asociados pertenecientes a ocho Comunidades Autónomas y dispone ya de una base de datos con más de 38.000 muestras de tejido tumoral susceptibles de ser utilizadas en distintos proyectos de investigación. Esta red, además, participa activamente en la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer.

El CNIO trabaja de forma coordinada con los hospitales españoles con el fin de desarrollar dinámicas comunes de investigación clínica y preclínica. En la actualidad, son más de 110 los proyectos que se desarrollan en esta línea con hospitales de todo el territorio nacional, a los que nuestro centro aporta su experiencia y recursos tecnológicos en el campo del diagnóstico molecular. De hecho, una de las aportaciones importantes del CNIO a la investigación clínica ha sido el desarrollo y fabricación del Oncochip, un chip de cDNA que contiene 13.000 genes y que se utiliza para establecer la huella genética de los distintos tipos de cáncer en proyectos colaborativos. En esta misma línea se han puesto a punto hasta 90 Tissue Microarrays conteniendo más de 15.000 muestras para numerosos tipos de cáncer y que son de gran utilidad, no solo en la investigación aplicada del cáncer, sino también en su diagnóstico, en la identificación de posibles resistencias a los medicamentos utilizados en quimioterapia o en la predicción de la evolución del tumor.

Por otra parte, la estandarización y control de calidad de las técnicas moleculares es otras de las actividades realizadas en el CNIO, además de una colaboración directa con distintos hospitales del territorio nacional para la obtención de una segunda opinión.

En esta misma línea de colaboración se enmarca el servicio de Cáncer Familiar patrocinado por la Comunidad Autónoma de Madrid y que tiene como finalidad el desarrollo del consejo genético y el seguimiento de las familias en las que alguno de sus miembros sufre un cáncer susceptible de ser heredado. En 2004 son ya más de 600 las familias que han recibido consejo genético gracias a este programa.

Esta actividad de cooperación entre el CNIO y los servicios de Oncología de los diferentes hospitales exige la formación de los médicos, tanto residentes como especialistas, en el manejo y aplicación de todas estas herramientas y técnicas moleculares de gran utilidad en la práctica clínica. En este sentido, el CNIO ha desarrollado diferentes programas de formación que abarcan desde cortas estancias de médicos residentes en nuestro Centro, hasta la puesta en marcha de un Máster en Oncología Molecular, pasando por la realización de diferentes cursos y tutoriales. Asimismo, en esta misma dirección se enmarca la iniciativa Oncotrain, financiada por la Unión Europea, y por la que ocho estudiantes realizarán su postdoctorado en el CNIO.

Otro aspecto importante en el que el CNIO ha puesto un especial empeño, es en la incorporación de jóvenes investigadores de élite. Gracias a un acuerdo pionero en España firmado

con la Fundación Caja Madrid, en 2004 cuatro investigadores procedentes de Estados Unidos y Suiza han emprendido su labor investigadora en el CNIO, incorporándose al programa de Oncología Molecular. Asimismo, se han creado los grupos de Cáncer de Pulmón y División Celular y Cáncer, dirigidos por dos importantes investigadores españoles, y la Unidad de Patología Comparativa.

A ello debe sumarse el hecho de que este año el CNIO ha iniciado la puesta en marcha del Programa de Terapias Experimentales, centrando inicialmente su principal esfuerzo en la remodelación de un área 1.300 metros cuadrados a la que se ha dotado de los medios necesarios y más avanzados para desarrollar la investigación en Química Médica, pieza esencial para el desarrollo de este Programa.

Todo lo expuesto define con claridad la calificación de Centro de Excelencia con el que el CNIO ha sido reconocido en el concierto internacional de la investigación oncológica y que con toda seguridad se afianzará en los próximos años.

2. Programas de Investigación

2.1. Programa de Oncología Molecular

El programa de Oncología Molecular pretende abarcar diferentes aspectos de la biología del cáncer desde una base de excelencia científica. Durante este ultimo año, el programa ha puesto un énfasis especial en la comprensión de la importancia de los eventos moleculares que llevan a una división celular sostenida. En particular, los cuatro grupos *Senior* han centrado sus esfuerzos en la generación de nuevos modelos de ratón para demostrar la importancia de estos diferentes procesos en el desarrollo del cáncer. La excelente investigación llevada a cabo por estos grupos ha colocado al CNIO en la vanguardia de la investigación del cáncer en Europa, y algunas contribuciones del programa, además de representar un avance significativo en la identificación y validación de dianas racionales para la terapéutica del cáncer, han influido enormemente en la comprensión de la patobiología del cáncer.

Después de un año de existencia, el Programa de Oncología Molecular esta formado por 9 grupos de investigación y más de 74 científicos, 20% de los cuales no son españoles.

El **Grupo de Telómeros y Telomerasa**, dirigido por M. Blasco, analiza en modelos de ratón el papel de la biología de los telómeros y de la telomerasa en el cáncer y en el envejecimiento.

El **Grupo de Oncología Experimental**, dirigido por M. Barbacid, está comprometido en la construcción y caracterización de modelos de ratón para diferentes reguladores del ciclo celular, así como de los oncogenes.

El **Grupo de Supresión Tumoral**, dirigido por M. Serrano está centrado en el uso de modelos de ratón para entender el papel de los supresores tumorales en el cáncer y en el envejecimiento.

El **Grupo de Señalización y Ciclo Celular**, dirigido por A. Nebreda, estudia los mecanismos básicos de proliferación y diferenciación celular en relación con la percepción de las señales extracelulares y su transmisión al interior de la célula.

A lo largo del 2004 se han incorporado cinco nuevos grupos al programa de Oncología Molecular, cuatro de los cuales se han acogido al Programa Financiado por Caja de Madrid para la incorporación de Junior Group Leader. Estos grupos nuevos son:

El **Grupo de División Celular y Cáncer** está dirigido por Marcos Malumbres, que estableció su propio grupo de investigación en el CNIO tras obtener una plaza de investigador en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Este grupo se centra en el desarrollo de nuevos modelos animales para comprender la importancia de los reguladores y puntos de control mitóticos en el desarrollo del cáncer y en la terapia del cáncer.

El **Grupo Junior de Dinámica Cromosómica**, financiado por la Fundación Caja Madrid y dirigido por Ana Losada, quien recientemente se ha trasladado al CNIO desde el Laboratorio de Cold Spring Harbo. Su grupo está interesado en entender los mecanismos moleculares de tres aspectos principales de la estructura cromosómica: cohesión, condensación y función centromérica.

El **Grupo Junior de Replicación de ADN** dirigido por Juan Méndez (financiado por la Fundación Caja Madrid), quien se ha trasladado recientemente al CNIO desde el laboratorio de Cold Spring Harbor. Este grupo se centra en el análisis bioquímico y genético de la replicación de ADN en humanos.

El **Grupo Junior de Competición Celular** (financiado por la Fundación Caja Madrid) está dirigido por Eduardo Moreno, quien recientemente se ha trasladado al CNIO desde la Universidad de Zurich. Este grupo utiliza la *Drosophila melanogaster* como sistema modelo para estudiar la regulación del equilibrio entre proliferación y apoptosis en tejidos en crecimiento.

El **Grupo Junior de Inestabilidad Genómica,** dirigido por Oskar Fernández-Capetillo (financiado por la Fundación Caja Madrid), quien se ha trasladado recientemente al CNIO desde el NIH (Bethesda). El grupo utiliza ratones modificados genéticamente para entender la relación entre la reparación de ADN y la estructura de la cromatina.

Hay que mencionar que el **Grupo de Proliferación Celular**, dirigido por C. González se ha trasladado al Parque Científico de Barcelona.

2.2. Programa de Biología Estructural y Computación

El programa de Biología Estructural y Biocomputación se caracteriza por ser multidisciplinar y se plantea los siguientes objetivos: a) Comprender la función biológica a nivel de mecanismos y estructural, b) Determinar las bases estructurales de las alteraciones producidas en macromoléculas por enfermedades y c) ayudar, mediante colaboraciones, al desarrollo de nuevos agentes antitumorales. Gran parte de la investigación relacionada con estructuras tridimensionales se enfoca en el ensamblaje de macromoléculas que componen una maquinaría celular o una unidad de señalización, el descubrimiento de las funciones de nuevas proteínas relacionadas con tumores y la resolución de la estructura de drogas unidas a sus dianas moleculares. Todas estas áreas son estudiadas mediante aproximaciones interdisciplinares que incluyen métodos bioquímicos, de biología celular y genéticos, además de las técnicas clásicas de cristalografía de rayos-X y Resonancia magnética Nuclear (RMN).

A pesar de la juventud del programa, ha sido seleccionado como uno entre los once nodos europeos que colaboran en una red de excelencia de la Unión Europea denominada 3-D repertoire, en la que se pretende determinar las estructuras de complejos de proteínas de un organismo modelo. El programa está también incluido en una red nacional de genómica estructural centrada en la resolución de la estructura de proteínas implicadas en cáncer.

Durante su tercer año, los grupos de investigación han consolidado sus temas de trabajo y se han incorporado al equipamiento, para poder abordar proyectos más complejos, un nuevo fermentador, una criosonda de RMN y un robot de cristalización.

El Programa está formado por los siguientes grupos:

Grupo de Cristalografía de Macromoléculas, dirigido por G. Montoya, su línea de investigación ha estado dirigida a estudiar la función de las macromoléculas implicadas en los procesos oncogénicos a través de la determinación de la estructura tridimensional de las mismas.

Grupo de Transducción de Señales, dirigido por J. Bravo, su línea de investigación ha estado dirigida a estudiar los mecanismos de internalización de receptores tirosín quinasa, los genes supresores de metástasis y los mecanismos de reparación del DNA.

Grupo de Resonancia Magnética Nuclear, dirigido por F. Blanco, utiliza la espectroscopia de resonancia magnética nuclear para el análisis estructural de biomoléculas con el objetivo de alcanzar un mejor conocimiento de su función.

2.3. Programa de Patología Molecular

Tras su puesta en marcha en 2000, es un Programa que se encuentra consolidado en el Centro. Su objetivo principal es acortar la distancia existente entre la investigación básica, inspirada en modelos experimentales, y la atención clínica que reciben los pacientes con cáncer. Sus principales líneas de trabajo se centran en el análisis de las alteraciones genéticas y epigenéticas presentes en el cáncer humano —el desarrollo de oncochips y de matrices tisulares son herramientas fundamentales para este trabajo— y en la identificación y validación funcional de dianas terapéuticas. Desde sus comienzos el Programa ha promovido el apoyo directo a la atención clínica y cuenta en la actualidad con múltiples áreas de interrelación con el mundo clínico entre las que cabe mencionar el servicio de cáncer familiar, la posibilidad de obtener segundas opiniones diagnósticas, la estandarización de técnicas moleculares de calidad, y la promoción de la formación e interconexión de los bancos de tumores.

Hay que mencionar que a lo largo de este año se ha incorporado al Programa el grupo Junior, financiado por la Fundación Caja Madrid, de Cáncer de Pulmón dirigido por la Dra. Sánchez Céspedes.

Esta incorporación, junto con las que se pretende que tengan lugar este próximo año, es una demostración de la prioridad del Programa de incluir áreas de alta relevancia científica y social.

El Programa está asimismo colaborando en la formación de médicos _ otros profesionales de la sanidad en todo lo referente a las bases moleculares del cáncer y a la utilización de las técnicas de diagnóstico molecular, a través de estancias de corta duración y mediante la organización de cursos y masters.

El Programa cuenta con los siguientes grupos de investigación:

Grupo de Linfomas dirigido por M.A. Piris, estudia las neoplasias linfoides, modelo mediante el que se demuestran las aplicaciones potenciales de la taxonomía molecular de los tumores; identificación de firmas moleculares predictivas de curso clínico o respuesta a drogas precisas, identificación de alteraciones moleculares transversales y estudios de farmacogenómica.

Grupo de Cáncer de Mama y Ginecológico, dirigido por J. Palacios, se ha centrado en dos áreas, la caracterización molecular del cáncer de mama y endometrio, y el estudio de genes responsables de la respuesta a los tratamientos quimioterápicos empleados contra el cáncer de mama.

Grupo de Epigenética, dirigido por M. Esteller,. Estudia los mecanismos de la metilación aberrante como marcador de células tumorales en todo tipo de fluidos biológicos, y de la hipermetilación particular de genes concretos como predictores de la respuesta a la quimioterapia.

Grupo Junior de Cáncer de Pulmón. Dirigido por Montserrat Sanchez-Céspedes. Participa en la identificación de genes asociados al cáncer de pulmón. Está también centrado en la identificación de marcadores moleculares de posible uso clínico en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Departamento de Genética Humana

Grupo de Genética Humana, dirigido por J. Benítez, está centrado en el estudio del cáncer hereditario, genes de susceptibilidad y en Oncohematología. Además, está implicado en la clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama hereditario (con mutaciones en los genes BRCA) de las que no portan estas mutaciones, y de los pacientes con linfomas.

Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario, dirigido por M. Robledo, sus líneas de trabajo se han dirigido a: la definición de una relación fenotipo-genotipo en la enfermedad de von Hippel-Lindau, la caracterización genética de feocromocitomas aparentemente esporádicos y el mantenimiento de una red de cáncer de tiroides esporádico.

2.4. Programas de Terapias Experimentales

Este programa tiene como objetivo el establecimiento de un programa de descubrimiento de nuevos fármacos contra el cáncer basado principalmente en la identificación de compuestos de bajo peso molecular dirigidos contra dianas moleculares responsables del desarrollo tumoral.

Para ello el Programa de Terapias Experimentales necesita desarrollar las herramientas necesarias no solo para conseguir dicho objetivo sino también para la validación preclínica de compuestos con potencial antitumoral, siendo el fin último su transferencia al Sistema Nacional de Salud. Debido a la propia naturaleza del descubrimiento de drogas dirigidas contra dianas moleculares, las herramientas moleculares, celulares y animales son más complejas que las utilizadas habitualmente ya que requieren un alto grado de conocimiento bioquímico, molecular, celular y genético de las dianas moleculares seleccionadas. Durante el 2004 el programa de Terapias Experimentales ha consolidado algunas de las herramientas y tecnologías necesarias en la búsqueda de fármacos. Estas incluyen el diseño de nuevos fármacos, la generación de un banco de líneas celulares procedentes de tumores humanos (cuyas muestras son proporcionadas por la Red Nacional de Bancos de Tumores del CNIO) y la generación de modelos tumorales animales que recapitulen en lo posible la fisiología y genética de los tumores humanos.

Este programa tras la incorporación del grupo de Terapias de señalización celular consta en la actualidad de 2 grupos:

Grupo de Desarrollo de Ensayos, dirigido por A. Carnero, cuya línea principal de investigación estuvo dirigida a la identificación y caracterización de nuevas dianas moleculares, desarrollo de tecnologías para los programas de descubrimiento y creación de herramientas biológicas para la validación y caracterización preclínica de nuevos fármacos.

Grupo de Terapias de Señalización Celular, dirigido por Ana Rodríguez, tiene como objeto el modelo de desarrollo de modelos celulares y animales para estudiar la especificidad de inhibidores de un ruta biológica de importancia en el proceso neoplásico.

2.5. Programa de Biotecnología

El Programa de Biotecnología tiene como objetivo incorporar, suministrar y desarrollar nuevas tecnologías que ayuden a abordar cuestiones biológicas, aún por resolver, en la investigación del cáncer. Dada su propia naturaleza y la multitud de intereses científicos de la comunidad investigadora del CNIO, el Programa de Biotecnología es extremadamente multidisciplinar. Un simple listado de las diferentes unidades que componen el Programa da una buena idea del amplio rango de disciplinas cubiertas por el Programa. En 2004, el Programa está compuesto por 10 unidades diferentes: Genómica, Tecnología de proteínas,

Bioinformática, Citogenética, Histología e inmunohistoquímica, Anticuerpos monoclonales, Confocal y citometría de flujo, Transgénicos, Animalario y la recientemente creada Unidad de Patología comparada del ratón. Para el establecimiento de esta unidad se ha contado con la experiencia de Lucía Pérez, una experimentada patóloga humana deseando cubrir el hueco que existe entre la patología humana y de ratón. La necesidad de crear esta unidad viene forzada por el uso cada vez mayor de modelos murinos como herramientas para la simulación de tumores humanos.

Como cada año desde la creación del Programa en 2001, ha habido múltiples innovaciones y desarrollos tecnológicos en cada unidad del Programa.

Se puede decir que a pesar de la multidisciplinariedad del Programa hay un nexo de unión principal entre todas las unidades y ese nexo es la innovación y progreso permanentes para poder estar al frente de los campos respectivos. El mejor indicador de esta actividad científica del personal de Biotecnología viene dado por el incremento constante de publicaciones y proyectos obtenidos cada año de agencias nacionales e internacionales. Esto solo es posible gracias a la fuerte interacción y colaboración con los grupos de investigación del CNIO. Esta fertilización cruzada constituye, sin duda, la mejor garantía de futuros progresos.

El Programa, está formado por las siguientes Unidades: **Tecnología de Proteínas** (I. Casal), **Genómica y Análisis Genómico** (O. Domínguez), **Bioinformática** (J. Dopazo), **Citogenética** (J.C. Cigudosa), **Inmunohistoquímica e Histología** (L. Sánchez), **Anticuerpos Monoclonales** (G. Roncador), **Microscopía Confocal y Citometría de Flujo** (M. Montoya), **Transgénicos** (S. Ortega) **Animalario** (J.M. Caballero) y **Patología Comparada** (Lucía Perez)

2.6. Programas especiales

Banco de Tumores

Los bancos de tumores son una pieza clave para la investigación traslacional y para el avance del conocimiento en Oncología. Existe una demanda creciente de muestras, tanto de tejido neoplásico como de normal, que, tratadas de manera idónea con protocolos homogéneos de recogida, procesamiento y almacenamiento, permitan la realización de estudios moleculares evitando los sesgos propios de los estudios multicéntricos.

La Red Nacional de Bancos de Tumores, promovida y coordinada por el Programa de Patología Molecular del CNIO, pretende satisfacer esta demanda con un servicio público abierto a toda la comunidad científica, mediante la promoción de la formación e interconexión de bancos hospitalarios de tumores que aseguren la máxima calidad. Para lograr este fin, todos los hospitales asociados deben asumir un conjunto de procedimientos homogéneos referentes a la captación, manipulación, procesamiento y conservación de muestras, las cuales se ponen a disposición de la comunidad científica sobre una base cooperativa bajo la supervisión del CNIO. Este diseño significa una experiencia singular y pionera en los diseños de redes de bancos de tumores en Europa.

Los Bancos hospitalarios de tumores integrados en la Red están ubicados en los servicios de Patología de los diversos hospitales asociados, e interconectados mediante una plataforma informática específicamente diseñada para preservar la confidencialidad de los datos recogidos. Por tanto, este modelo no significa un Banco Central de Tumores, sino una red cooperativa y virtual a la que están invitados a participar todos los hospitales y redes territoriales de hospitales que lo deseen y demuestren cumplir los estándares de calidad exigidos. Por si solos, los bancos de tejidos de cada hospital constituyen un vehículo de promoción de la actividad investigadora y asistencial del propio hospital, y su integración en una red cooperativa brinda la oportunidad de compartir, cediendo o accediendo, las muestras recolectadas con un nivel asegurado de calidad mediante un programa de control único

La originalidad de este modelo así como el hecho de ser la primera red realmente funcional en Europa, ha generado un gran interés por parte de otras instituciones fuera de nuestras fronteras. La red de Bancos de Tumores coordinada por el CNIO forma parte activa del Gru-

po TUBAFROST (*European Tumour Bank Network Project*) financiado por la Unión Europea. Mediante éste y otros proyectos e iniciativas, nuestra red está teniendo un especial impacto en la comunidad científica internacional, y muy especialmente en la Europea y la latinoamericana.

Durante el año 2004 se han unido nuevos hospitales a la red que en el momento actual está constituida por 19 centros. Además, nuestros protocolos han sido asumidos como propios por las redes de bancos de tumores que están emergiendo en Castilla y León, Cataluña, Andalucía y Asturias, todas ellas integradas, junto al propio CNIO, en la Red Temática de Investigación Cooperativa de Centros de Cáncer promovida por el Instituto de Salud Carlos III.

En este momento se tiene recogida información de 9221 muestras tisulares correspondientes a 5663 casos. El CNIO no solo es responsable de la coordinación de la red sino de la explotación y mantenimiento de la base de datos y de los controles de calidad. Durante 2004 hemos realizado la primera ronda de control de calidad de los bancos asociados confirmándose la excelente calidad de las muestras procesadas y custodiadas. Por otro lado,190 proyectos científicos se han beneficiado de la red de Bancos a apoyado a los largo de los años 2003-04, principalmente proyectos correspondientes a grupos cooperativos multicéntricos.

Otras actividades de la Unidad de Banco de Tumores (poseedora de una certificación de calidad ISO 9001:2000) incluyen la participación en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos y proyectos clínicos cooperativos multicéntricos, así como el brindar apoyo a otras actividades del Programa de Patología Molecular del CNIO.

Programa de Cáncer Familiar

El Programa de cáncer familiar, coordinado por el departamento de Genética Humana, ha continuado durante este año la actividad iniciada, tras la firma del convenio de colaboración con la Comunidad de Madrid, en octubre de 2001.

Los principales objetivos de este Programa son tanto el Consejo Genético como la investigación en el cáncer hereditario. Se estima que entre un 5 y un 10% de los tumores tienen carácter hereditario lo que conlleva la necesidad de hacer los estudios correspondientes que permitan confirmar o descartar el carácter hereditario de la enfermedad.

La actividad del Programa permite además desarrollar una importante labor de investigación en la búsqueda e identificación de los genes responsables de ciertos tipos de cáncer familiar que actualmente no son conocidos.

El número de consultas anuales se sitúa en torno a las 500. Este año se ha procedido al estudio de 508 familias, siendo mayoritaria (al igual que en años anteriores) la procedencia hospitalaria, lo que implica una mejor selección de las familias candidatas al estudio genético. En cuanto a la distribución, en su mayoría se trata de familias afectadas por cáncer de mama o de ovario, concretamente 208 familias. Se han atendido 147 familias con un posible cáncer colorrectal no polipósico hereditario, y 34 con sospecha de poliposis familiar. También durante el 2004 hemos valorado en la consulta 44 familias con diferentes síndromes endocrinológicos, como MEN2, MEN1, VHL, y Paragangliomas Familiares. En todos los casos se llevó a cabo el estudio de los genes responsables. El resto lo compone un grupo heterogéneo del que hemos atendido 75 familias con diferentes síndromes de predisposición al cáncer de menor frecuencia, como el síndrome de Cowden, la Neurofibromatosis, el Peutz-Jeghers, la Anemia de Fanconi, y algunos otros.

Este año hemos abierto una nueva línea de investigación en el cáncer colorrectal hereditario. Se han construido cuatro arrays de tejidos tumorales en los que se está trabajando, de forma comparativa, con amplias baterías de anticuerpos. El objetivo principal es definir las características propias de diferentes tipos tumorales y relacionarlas con la información clínica y de supervivencia de los pacientes.

Continuamos estudiando los mecanismos moleculares del cáncer renal de células claras hereditario. Se han analizado los tres eventos recurrentemente asociados a la aparición de estos tumores, definiendo la participación de cada uno de ellos.

Por último, continuamos trabajando con una familia con cáncer de mama hereditario que, además, es portadora de una translocación cromosómica. Se están investigando regiones del genoma muy concretas, los puntos de rotura de la translocación, en las que se han identificado algunos genes que podrían ser responsables del cáncer en esta familia.

Centro Nacional de Genotipado

En el año 2004 se ha creado el Centro Nacional de Genotipado (CeGeN) financiado por la Fundación Genoma España (*http://www.gen-es.org/*) con el objetivo de desarrollar una plataforma de genotipado para abordar la investigación en cáncer desde esta perspectiva. Se pretende proporcionar a grupos de investigación en biomedicina procedentes de Institutos de Investigación, Universidades, hospitales y empresas, la capacidad de realizar proyectos de genotipado de SNPs (Single Nucleotide Polimorphisms) a gran escala, lo que les permitirá jugar un papel activo a nivel internacional.

El CeGeN está organizado siguiendo una estructura en red que comprende tres nodos geográficamente separados. Los distintos nodos están basados en diferentes plataformas tecnológicas para el genotipado. El nodo de Madrid, ubicado en el CNIO y dirigido por el Dr. Javier Benitez se basa en la plataforma Illumina Bead Scanner.

Además, el CeGeN ha incorporado un grupo de Bioinformática de apoyo supervisado por Arcadi Navarro (Universidad Pompeu Fabra) y Ximo Dopazo (CNIO). El grupo proporciona el soporte necesario a los usuarios finales del centro tanto en la fase pre-genotipación (selección de SNPs) como en la fase post-genotipado (tratamiento estadístico de genotipos).

Los principales objetivos del nodo de Madrid son:

Análisis a gran escala de SNPs en un gran número de genes candidatos relacionados con diferentes procesos tumorales. En total se han seleccionado 768 SNPs en 122 genes implicados en cáncer de mama esporádico y de tiroides. Se va a realizar un estudio caso-control en 800 casos de cáncer de mama esporádico y 800 controles, además de 200 casos de cáncer esporádico de tiroides y 200 controles. El principal cometido es la identificación tanto de SNPs como de haplotipos de susceptibilidad. Además con este estudio se quiere establecer la fiabilidad y capacidad de high-troughput que tiene Illumina en los estudios de caso-control. En paralelo, la unidad de *Bioinformática del CNIO* ha llevado a cabo el desarrollo de diferentes herramientas para facilitar el trabajo tanto a nivel de pre-genotipado como post-genotipado.

Además el nodo lleva a cabo la búsqueda de genes BRCAX mediante análisis de ligamiento con marcadores SNPs. Este estudio de ligamiento ha sido llevado a cabo con 4500 SNPs en un total de 23 familias con 96 mujeres afectadas que no presentaban mutación en los genes BRCA1/2.

Con este proyecto se pretende, además de la identificación de una región candidata que contenga el gen BRCAX, evaluar y validar el análisis de ligamiento basado en SNPs en la plataforma de Illumina. Por otro lado y gracias a que la mitad de estas familias han sido anteriormente estudiadas con un panel de 450 microsatélites se podrá abordar un estudio comparativo de los resultados.

Este estudio se ha llevado a cabo con la colaboración con el Grupo de Genética Humana y la Agencia Internacional de investigación contra el Cáncer (IACR) en Lyon (Francia).

3. Programas Docentes

Una faceta de gran importancia en las actividades del CNIO es la formación de investigadores en el área de la oncología molecular con el propósito de aumentar no solo el número de investigadores sino también la calidad de la investigación realizada. Esta formación comprende desde los primeros contactos de estudiantes universitarios con un laboratorio de investigación hasta la formación postdoctoral.

Además es objetivo prioritario del CNIO el conseguir que la investigación de transferencia se realice con eficacia y que los avances logrados en la investigación básica puedan incorporarse a la práctica clínica en beneficio de los pacientes. Para ello es imprescindible la formación de médicos y otros profesionales de la sanidad en todo lo referente a las bases moleculares del cáncer y en la utilización de técnicas de diagnóstico molecular. Dentro de este apartado son varias las actividades que han tenido lugar en este año en las instalaciones del CNIO y que se enumeran a continuación

Becarios Predoctorales

El Centro ofrece la posibilidad de realizar la tesis doctoral en cualquiera de sus grupos y unidades de investigaciones a estudiantes cualificados de todo el mundo que quieran iniciar su carrera científica en la investigación oncológica. En el año 2004 han participado en el programa 76 estudiantes (27 de ellos son de nueva incorporación, un 65% más que el pasado año) La calidad y buen nivel de la investigación de los distintos programas junto con el renombre internacional del Centro, están contribuyendo al incremento del número de estudiantes predoctorales extranjeros que realizan su tesis en el CNIO. Este año representan el 20% de los becarios que han participado en el programa.

En cuanto a la distribución por programas, el 39% de los becarios se encuentra realizando su proyecto de tesis en el Programa de Oncología Molecular, el 29% en Patología Molecular, en Biotecnología el 20%, 9% en Biología Estructural y por último el 3% restante en el Programa de Terapias Experimentales. La mayoría de ellos cuentan con financiación procedente de organismos públicos (50%), de proyectos de I+D (33%), de organismos privados y convenios de patrocinio (15%). El CNIO se hace cargo de los costes de los cursos de doctorado en caso de que su financiación no lo cubra (2%)

Durante este año 2004 nueve participantes del Programa de formación de investigadores han obtenido el grado de doctor, lo que hacen un total de quince las tesis defendidas desde que el CNIO se estableció en 2002.

A lo largo del año 2004 se defendieron las siguientes tesis doctorales realizadas en el CNIO:

Nombre	Grupo/Unidad	Fecha	Situación actual	Título
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, FACULTAD DE CIENCIAS				
Javier Herrero	Bioinformática	16 de enero	European Bioinformatic Inst. Londres	Desarrollo y aplicaciones de métodos de *clustering* y otros procedimientos de análisis en el estudio de patrones de expresión génica.
María Nieto	Telómeros y Telomerasas	23 de enero	Dana Farber Cancer Inst. Boston, EE.UU.	Supresión tumoral y estrés oncogénico: Estudio de p53 y Ris1 en ratones genéticamente modificados.
Sonia Franco	Telómeros y telomerasas	25 de marzo	Boston, EE.UU.	Disfunción telomérica en modelos animales de envejecimiento y cáncer.
M.ª Fe Paz	Epigenética	7 de julio	En transición	Hipermetilación de genes supresores de tumores: perfiles, nuevas dianas y susceptibilidad genética.
Marta García	Telómeros y telomerasas	16 de diciembre	En transición	Estudio del papel de la telomerasa en la transformación celular y caracterización de la heterocromatina telomérica de mamíferos.
María Jiménez	Terapias en señalización celular	15 de julio	En transición	Estudio del potencial oncogénico de RGR.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA, FACULTAD DE MEDICINA				
Silvia Espejel	Telómeros y telomerasas	26 de marzo	University of California, EE.UU.	Telómeros y proteínas de reparación de DNA: Implicación en el envejecimiento y el cáncer.
Raquel Rodríguez	Grupo de Genética Humana	13 de septiembre	En transición	Perfiles genéticos de susceptibilidad individual a padecer cáncer de mama.
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, FACULTAD DE BIOLOGÍA				
Sandra Rodríguez	Citogenética	8 de julio	MRC Cambridge, Reino Unido	Clonación de la translocación constitucional t(3;8)(p14.1;q24.23) asociada a carcinoma convencional de células renales.

Becarios Postdoctorales

Uno de los objetivos del CNIO es atraer a jóvenes investigadores procedentes de instituciones de prestigio, europeas y no europeas, con intención de crear una atmósfera internacional que estimule el intercambio de ideas con los estudiantes que, procedentes de nuestro país, se encuentren en su período de formación en investigación.

Durante el año 2004, veinticinco personas integradas en las distintas unidades y grupos del CNIO han disfrutado de becas procedentes de distintas Instituciones que les han permitido continuar con su período de formación. De estas, ocho han cambiado su situación laboral a lo largo del año, pasando a tener un contrato de investigación (El 50% con cargo a proyectos)

Cabe mencionar que el 28% de ellos son extranjeros.

Programa de formación de especialistas

Formación en diagnóstico molecular del cáncer

La formación avanzada de profesionales del área biomédica sobre diversas materias de la investigación oncológica y sobre las bases moleculares del cáncer constituye el objeto de este programa

Master de Oncología Molecular: Bases moleculares del Cáncer

Durante el año 2004 ha continuado la impartición de la primera edición del Master en oncología molecular. Este master, reconocido por la ESO, tiene como objetivo dar la formación en oncología molecular necesaria para el ejercicio profesional en áreas de diagnóstico y tratamiento del cáncer. El alumno contará al finalizar con un profundo conocimiento de los descubrimientos más relevantes en la investigación traslacional (terapias basadas en el diseño de fármacos, moléculas esenciales en la enfermedad tumoral, etc.) esencial para la práctica clínica en oncología. En esta primera edición se ha contado con la participación de 31 alumnos.

El título que se obtiene al concluir las 260 horas de formación es de “Master en Oncología Molecular por el CNIO”

Formación de especialistas en Patología Molecular

La formación de especialistas se desarrolla por una lado a través del programa, en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo, orientado a especialistas en ejercicio o en fase de formación de cualquier especialidad biomédica relacionada con el enfermo oncológico (MIR, BIR, FIR)., Este año han participado en el programa 16 médicos internos residentes procedentes de los diferentes servicios implicados en cáncer de hospitales de diferentes países y de comunidades autónomas lo que hace un total de 84 desde que en el año 2000 se inició el programa.

En segundo lugar mediante la participación en el Curso teórico- práctico de patología molecular. El objetivo de este curso es ofrecer formación sobre aspectos metodológicos en Patología Molecular aplicados al estudio de las neoplasias, que permita la comprensión de estas nuevas técnicas y de sus aplicaciones, tanto en la práctica asistencial como en el desarrollo de proyectos de investigación. Va dirigido a especialistas en los últimos años de formación

especializada, a especialistas que deseen una formación actualizada en Patología Molecular y a Investigadores. Se imparte en dos fases que se caracterizan por el nivel de complejidad creciente en el manejo de las técnicas moleculares. En la edición de 2004 han participado 20 alumnos en cada uno de los ciclos.

En tercer lugar y en colaboración con Roche se ha puesto en marcha en 2004 una oferta de formación intensiva para especialistas en hematología y patología que contempla estancias de una semana en el CNIO con actividades teóricos–prácticas y que concluye con el aprendizaje de las herramientas moleculares esenciales en el ámbito de la hematología actualmente disponibles. En este primer programa de estancias han participado 7 médicos procedentes de otros tantos hospitales y cuyo listado se presenta a continuación.

Curso de formación para profesorado de formación profesional en el área de "sanidad"

La constante evolución y desarrollo de las ciencias biomédicas hace que los contenidos de los programas educativos, tanto en el bachillerato como en la enseñanza profesional se actualicen continuamente. Esto puede generar un desfase significativo en el profesorado, que no tiene fácil acceso a una actualización de calidad, no sólo teórica sino también práctica. Estas razones hacen conveniente, y de gran utilidad para la sociedad, la impartición de cursos de actualización.

Los temas a tratar son los conceptos importantes en biología molecular e ingeniería genética que son relevantes para la práctica de la investigación biomédica, haciéndose un énfasis especial en los aspectos de aplicación práctica de los conceptos mencionados. Han recibido formación 12 profesores procedentes de ocho Institutos.

Seminario científico para periodistas

Los avances que se producen en el campo de la investigación oncológica son sin duda seguidos con gran expectación por la sociedad por las implicaciones en muchos casos personales que suponen. Sin embargo, la información que llega no siempre es esclarecedora y por desgracia existen en este entorno mitos y un alto desconocimiento. Los periodistas científicos abordan la difícil tarea de difundir la ciencia entre los legos, una ciencia cada vez más hermética y complicada de seguir. Para cumplir con eficacia su tarea los periodistas no sólo deben ser capaces de comunicar los resultados de la investigación sino, en la medida de lo posible, entender e interpretar la información.

En este seminario se abordaron los principales temas básicos referidos al cáncer y, lo que es más importante, los periodistas tuvieron a su disposición a los científicos del CNIO para responder a sus dudas y aclarar conceptos.

El seminario contó con la colaboración de la Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS) y el patrocinio del Ministerio de Educación y Ciencia y con la participación de 26 periodistas de los principales periódicos y medios de comunicación de ámbito nacional

Formación en nuevas tecnologías

Se brinda a los participantes una actualización sobre nuevas tecnologías y su aplicabilidad concreta en la práctica oncológica.. Este año se ha celebrado el

Curso práctico de hibridación y análisis de biochips de ADN en el que han participado 10 alumnos

Programa de Prácticas de Laboratorio para Estudiantes Universitarios

Este programa ofrece a estudiantes de segundo ciclo de carreras del área biomédica la oportunidad de completar su formación teórica y práctica e iniciarse en el campo de la investigación en un entorno productivo. El programa tiene como objetivos ayudar a los estudiantes a definir su camino profesional y proporcionar al CNIO estudiantes competentes y motivados para realizar su tesis doctoral en el Centro.

Para ello el CNIO publica una convocatoria internacional de prácticas de verano con una duración mínima de 360 horas, cuyos candidatos son seleccionados por concurrencia competitiva por una comisión de becas. El programa internacional de prácticas de verano ha contado con 19 estudiantes de cinco países, de los cuales siete se han incorporado al Centro como becarios predoctorales.

También se ofrece la posibilidad de realizar prácticas no intensivas durante el curso académico. Son quince los estudiantes que han optado por esta última modalidad de formación.

Prácticas para estudiantes de Ciclo Superior de Formación Profesional

El programa de prácticas de estudiantes de Ciclo Superior de Formación Profesional de la especialidad de Anatomía Patológica se inició con objeto de proporcionar, a estos estudiantes, la oportunidad de profundizar en sus conocimientos de anatomía patológica y adquirir experiencia de laboratorio en técnicas de biología molecular y celular.

En el CNIO los técnicos son un colectivo especialmente importante, formando parte de los grupos de investigación y de las unidades de biotecnología donde son especialmente numerosos. El programa se ha convertido además en un puente hacia la inserción laboral ya que tras este período de prácticas, un número importante de los estudiantes pasa a formar parte del personal del centro.

Este año han realizado la Formación en Centro de Trabajo (FCT) 21 estudiantes de la especialidad de Anatomía Patológica procedentes de cuatro Institutos de Enseñanza Secundaria. El 50% de estos estudiantes ha formalizado una relación contractual con el Centro.

Cursos de Doctorado

Investigadores del CNIO participan, además de en la parte experimental del proyecto de tesis, en el período docente, que en forma de cursos integrados en programas de doctorado, debe realizarse en la universidad. Estos cursos de doctorado, que se enmarcan en diferentes programas de doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid, Universidad con la que el Centro tiene firmado un acuerdo de colaboración para los programas de tercer ciclo, se realizan en el CNIO.

Este año 2004 se han impartido los siguientes cursos en dos programas de doctorado diferentes:

Programa de Doctorado del Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Biología

- Ciclo Celular y Cáncer. Codirigido por M. Barbacid, M. Malumbres y M. Serrano.
- Genética y Citogenética del cáncer humano. Dirigido por J. Benítez
- Genómica y Proteómica del cáncer. Dirigido por I. Casal
- Epigenética del cáncer: metilación del ADN y alteraciones de la cromatina. Dirigido por M. Esteller

Programa de Doctorado del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina

- Estructura tridimensional de Macromoléculas Biológicas. Dirigido por G. Montoya.

4. Reuniones Científicas y Seminarios

El CNIO ha nacido con la vocación de convertirse en centro de referencia y foro de discusión científica para la comunidad científica internacional en el área del cáncer. Durante el año 2004, el CNIO ha organizado diversas conferencias, reuniones y seminarios, en los que se han presentado y debatido los últimos avances conseguidos en la investigación oncológica.

En su calidad de centro nacional de investigación, el CNIO tiene la intención de convertirse en un referente en formación en investigación oncológica a la vez que en un importante dinamizador de la difusión científica. Desde el año 2002, cuenta el Centro con un extenso programa de reuniones científicas —CNIO Cancer Conferences (CCC), simposia y meetings— y seminarios que constituyen importantes foros de intercambio de conocimiento en investigación oncológica básica y aplicada. El público objetivo de las actividades de formación y difusión es tan amplio como diverso, e incluye desde el público en general sin conexión directa con la ciencia hasta el científico más especializado, lo que no es más que un reflejo del compromiso social que todo centro de excelencia debe asumir.

Dentro de las actividades merecen una especial mención todas aquellas relacionadas con la investigación de transferencia, es decir aquellas que permiten que los avances logrados en la investigación, puedan incorporarse a la práctica clínica en beneficio de los pacientes. Aquí se incluyen la formación dirigida a médicos y otros profesionales de la sanidad en todo lo referente a las bases moleculares del cáncer y a la utilización de las técnicas de diagnóstico molecular.

Simposium

En este 2004 ha tenido lugar el segundo simposium celebrado en el CNIO. Este, en concreto, se ha centrado en la exposición de las aplicaciones de los últimos avances en la clasificación molecular de los tumores, tanto en el diagnóstico como en las terapias oncológicas.

The Molecular Taxonomy of Cancer (Taxonomía Molecular del Cáncer)

Organizadores: Miguel Ángel Piris —CNIO, Madrid—, Kevin Davies —*Bio-IT World*, Boston, EE.UU.— y Todd R. Golub -Broad Institute, Cambridge, EE.UU.

Fecha: 6-9 Febrero de 2004

CNIO Cancer Conferences (CCC)

Las CNIO Cancer Conferences son reuniones internacionales en las que, en calidad de ponentes, participan investigadores, expertos e innovadores, de prestigio internacional en el tema a tratar en la CCC. El número de asistentes, que nunca supera los 20, junto con el diseño del programa, que se extiende durante dos días y medio, convierten a estas reuniones en un excelente foro de intercambio de ideas, donde los descubrimientos más recientes, muchos de ellos aún sin publicar, se exponen y discuten por expertos en el campo, lo que potencia nuevas colaboraciones y vías de investigación.

Structural Biology of Cancer Targets (Biología estructural de las dianas oncológicas)
Organizadores: Ernest Laue (Universidad de Cambridge, GB), Guillermo Montoya (CNIO, Madrid) y Alfred Wittinghofer (Instituto Max-Planck de Fisiología Molecular, Dortmund, Alemania),
Fecha: 27-29 de septiembre de 2004

Cadherins, Catenins and Cancer
*Organizadores***:** José Palacios —CNIO, Madrid—, Amparo Cano —Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC-UAM, Madrid—, Frans Van Roy —Universidad de Gante, Bélgica— y Hans Clevers —Países Bajos Institute for Developmental Biology, Utrecht, Países Bajos—.
Fecha: 29 Nov.-1 diciembre de 2004

Congresos Internacionales

Familial Cancer
Organizadores: Javier Benítez —CNIO, Madrid—, Rosalind Eeles —Instituto de Investigación Oncológicas (ICR), Londres, GB—, Hans Vasen —Fundación para la detección del Cáncer, Leiden, Países Bajos—.
Fecha: 6-7 de mayo de 2004

Microarrays
Organizadores: Ignacio Casal, Orlando Domínguez, Ana Dopazo y Joaquín Dopazo.
Fecha: 28 de mayo de 2004

New Therapies in Cancer
Organizadores: MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston y CNIO
Fecha: 22-23 noviembre de 2004

Molecular Aspects of Breast Cancer
Coordinadores: Ramón Pérez-Carrión, MD Anderson International España, Madrid, y Vicente Valero, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

Reunión del Grupo EUMORPHIA
Fecha: 5 de Julio

The 4th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy
Fecha: 2-4 Diciembre

Molecular Genetics of Acute Mieloid Leukaemia and Myelodysplastic Syndromes
(Genética Molecular de Leucemias Mieloides Agudas y Síndromes Mielodisplásicos)
Fecha: 25 de junio

Congresos Nacionales

IV Congreso sobre las neoplasias peritoneales Nacionales Genética Molecular de Leucemias Mieloides Agudas y Síndromes Mielodisplásicos
Organizadores: Juan C. Cigudosa - CNIO, Madrid; Miguel Ángel Sanz - Hospital Universitario La Fe, Valencia
Fecha: 25 junio, 2004

Cáncer de tiroides. Biología e implicaciones terapéuticas
Organizadores: Mercedes Robledo - CNIO, Madrid; José Ángel Díaz - Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Xavier Matías-Guiu – Hospital Arnau de Vilanova, Lérida
Fecha: 29 de octubre de 2004

Neoplasias del Sistema Nervioso Central
Organizadores: Manel Esteller - CNIO, Madrid; Ricardo Yaya - Instituto Valenciano de Oncología, Valencia
Fecha: 17 de diciembre de 2004

50.ª Reunión del Club Español de Linfomas
Organizadores: Juan F. García y Miguel Ángel Piris - CNIO, Madrid,
Fecha: 11 de Noviembre

II Jornada Científica de la Red Nacional de Grupos de Investigación en Linfomas
Organizadores: Juan F. García, Miguel Ángel Piris - CNIO, Madrid
Fecha: 12 de Noviembre

Reunión CNIO-Sistema Nacional de Salud
Fecha: 28 de octubre

Seminarios

El CNIO ofrece una serie de seminarios abiertos a la comunidad científica, muchos de los cuales acogen a investigadores de renombre internacional que presentan sus últimos hallazgos en diferentes áreas de la biomedicina.

- **Franco Cavalli**. Ospedale San Giovanni, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Suiza.
  "Contribution of basic science to management of malignant lymphomas"
  12 enero 2004

- **Juan Bueren**. Gene Therapy Program, CIEMAT, Madrid.
  "Aproximaciones de terapia génica en anemia de Fanconi"
  15 enero 2004

- **Colin Logie**. Department of Molecular Biology, University of Nijmegen, Países Bajos.
  "Chromatin remodeling "
  19 enero 2004

- **Pedro Lazo**. CIC, Salamanca.
  "The Vrk kinase family: The beginning of a new signaling pathway".
  19 enero 2004

- **Oriol Bachs**. Universidad de Barcelona.
  "New regulatory pathways for p27(Kip1)"
  26 enero 2004

- **Peter Lichter.** Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Alemania.
  "Genomic and expression profiling in human neoplasias"
  2 febrero 2004

- **Manuel Sobrinho-Simões.** IPATIMUP, Porto, Portugal.
  "Mitochondrial defects and cancer"
  9 febrero 2004

- **Manuel Hidalgo**. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Baltimore, EE.UU.
  "New Approaches to Anticancer Drug Development"
  11 febrero 2004

- **Antonio Baonza.** MRC Laboratory of Molecular Biology Hills Road, Cambridge, REINO UNIDO.
  "The Drosophila eye, a model to study the control of cell cycle progression mediated by intercellular signaling"
  12 febrero 2004

- **Oscar Fernández Capetillo.** National Cancer Institute, Bethesda, MD, EE.UU. "Anatomy of a focus. The quest for a DNA-repair specific histone code"
  13 febrero 2004

- **Eduardo Moreno.** University of Zurich, Suiza.
  "The competitive nature of cells"
  13 febrero 2004

- **José M. Andreu.** CIB-CSIC, Madrid.
  "Folding, activation and assembly of cell division protein FtsZ, a prokaryotic tubulin homologue"
  23 febrero 2004

- **Luis Parada.** National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.
  "Spatial genome organization"
  5 marzo 2004

- **Mariano Esteban.** Centro Nacional de Biotecnologia, CSIC-UAM, Madrid
  "Novel Vaccination Strategies Against Pathogens and Tumors: Potentiation of the Immune System"
  8 marzo 2004

- **Javier León.** Grupo de Biología Molecular del Cáncer Unidad de Biomedicina-CSIC, Facultad de Medicina, Santander
  "Cross-talk between MYC and cell cycle inhibitors in differentiation and apoptosis"
  15 marzo 2004

- **J. I. Díaz.** University of South Florida, College of Medicine and H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, EE.UU.
  "SELDI protein profiling in prostatic cancer"
  18 marzo 2004

- **Juan José Ventura**. Howard Hughes Medical Institute, University of Massachusetts Medical School, Worcester, EE.UU.
  "Characterization of the JNK signal transduction pathway"
  23 marzo 2004

- **Alfredo Martínez.** Cell and Cancer Biology Branch, NCI, NIH, Bethesda, EE.UU.
  "Angiogenic potential of adrenomedulin gene products.A new therapeutic target for anticancer drugs"
  23 marzo 2004

- **Mark R. Philips.** NYU School of Medicine, New York, EE.UU.
  "Compartmentalized Signaling of Ras"
  25 marzo 2004

- **Isabel Fabregat.** Universidad Complutense de Madrid
  "TGF-beta signalling pathways in rat hepatocytes: Implications in liver development, regeneration and carcinogenesis"
  29 marzo 2004

- **Alan Hall.** MRC Laboratory for Molecular Cell Biology & Cell Biology Unit, University College London, Reino Unido
  "Signal transduction pathways controlling cell migration"
  5 abril 2004

- **Pilar Santisteban.** Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM, Madrid
  "Transcriptional repressors interacting with the paired-domain factor Pax-8 control the Sodium Iodide Symporter gene expression during thyroid differentiation and transformation"
  19 abril 2004

- **Deborah J. Burks.** Universidad de Salamanca: Instituto de Neurociencias, Salamanca
  "IRS Signalling in Growth and Metabolism"
  20 abril 2004

- **Luisa Di Sefano.** Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italia
  "E2F7, a novel E2F featuring DP-independent repression of a subset of E2F-regulated genes"
  23 abril 2004

- **Carlos Caldas.** Department of Oncology, University of Cambridge, REINO UNIDO
  "Clinical breast cancer genomics"
  3 mayo 2004

- **José M. Cuezva.** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid
  "The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression"
  10 mayo 2004

- **Jesús Gil Valles.** London Research Institute, Cancer Research UK, London, UK
  "CBX7, a novel Polycomb involved in senescence and cancer"
  10 mayo 2004

- **Lorenzo Leoncini.** University of Siena, Italia
  "Burkitt Lymphoma. New insights"
  11 mayo 2004

- **Fernando Cabanillas.** Department of Lymphoma/Myeloma, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.
  "Clinical cases, non-painful lymphomas"
  12 mayo 2004

- **Francesco Bertoni.** Oncology Institute of Southern Switzerland, Suiza
  "Mantle cell lymphoma: genetics and new therapeutic approaches"
  13 mayo 2004

- **Xavier Estivill.** Centre de Regulació Genòmica, Barcelona
  "Segmental duplications: evolution and disease"
  17 mayo 2004

- **Acaimo González Reyes.** Instituto de Parasitología y Biomedicina-CSIC, Granada
  "Ovarian stem cells and their surroundings in Drosophila: a genetic approach"
  24 mayo 2004

- **Eric W Lam.** Cancer Research UK and Imperial College School of Medicine at Hammersmith Hospital, London, UK
  "FOXO: the axis of good and evil"
  26 mayo 2004

- **Miguel R. Campanero.** Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM, Madrid
  "Mechanisms of E2F activity regulation"
  31 mayo 2004

- **Silvia Martín Lluesma.** Department of Microbiology & Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Geneva, Italia
  "Molecular mechanisms implicated in aneuploidy generation"
  1 junio 2004

- **Roberta Benetti.** Laboratorio Nazionale C.I.B., Area Science Park, Trieste, Italia
  "Gas2 and hGTSE-1: two novel proteins that differently modulate p53 functions"
  4 junio 2004

- **Stephen Cusack.** EMBL, Grenoble, Francia
  "The atomic structure of the adenovirus penton: implications for viral structure, assembly and cell entry"
  7 junio 2004

- **Colin Goding.** Marie Curie Research Institute, The Chart, Oxted, Surrey, REINO UNIDO
  "Transcription and signalling networks in development and cancer"
  9 junio 2004

- **Juan Valcárcel.** ICREA and Centre de Regulació Genómica, Barcelona
  "Mechanisms of alternative splicing regulation: implications in apoptosis and tumor progression"
  14 junio 2004

- **Jorunn Eyfjord.** Human Molecular Genetics Dep., Iceland Cancer Society, Islandia
  "BRCA1 and BRCA2 abnormalities in Iceland: Cancer susceptibility, genomic instability and epigenetic changes"
  15 junio 2004

- **Fabrizio d'Adda di Fagagna.** IFOM Foundation - The FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation, Milán, Italia
  "Replicative cellular senescence is a DNA damage response"
  16 junio 2004

- **Cristina Rodríguez González.** Institute of Environmental Medicine, Karolinska. Institutet, Stockholm, Suecia
  "Pharmacogenetics and human drug metabolising Cytochromes P450"
  12 julio 2004

- **Isabel López de Silanes.** National Institute on Aging, NIH, Baltimore, EE.UU.
  "Global analysis of mRNA-binding protein HuR in colon cancer"
  13 julio 2004

- **Eleanor Sum.** Victorian Breast Cancer Research Consortium at The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Australia
  "The role of the LIM domain protein LM04 in mammary gland development and breast cancer"
  17 agosto 2004

- **Leonor Fernández-Murga.** Instituto de Biomedicina de Valencia, Valencia
  "Molecular basis of the feed-back inhibition in the biosynthesis of Arginin".
  1 septiembre 2004

- **Arie Gerloff.** EMBL, Hamburg, Alemania
  "Optimizing protein production at EMBL"
  3 septiembre 2004

- **Jacob Gopas** Ben Gurion University, Beer Sheva, Israel
  "Measlses virus in HL"
  7 septiembre 2004

- **Hagop M. Kantarjian.** University of Texas - MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.
  "Update on CML"
  16 septiembre 2004

- **Eva Hernando-Monge.** Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, New York, EE.UU.
  "Rb inactivation promotes genomic instability by uncoupling cell cycle progression from mitotic control"
  21 septiembre 2004

- **Enrique Martín Blanco.** Instituto de Biología Molecular, CSIC, Barcelona
  "Invasiveness and cell proliferation during epithelial morphogenesis in Drosophila"
  24 septiembre 2004

- **Michael Sattler.** EMBL-Heidelberg, Alemania
  "Molecular recognition during spliceosome assembly and in RNA interference"
  1 octubre 2004

- **Eduardo Anguita.** Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido
  "Role of transcription factors involved in leukaemia during normal erythropoiesis"
  6 octubre 2004

- **Manuel Guzmán.** Universidad Complutense de Madrid.
  "Control of the cell survival/death decision by cannabinoids"
  15 octubre 2004

- **Eduard Batlle.** IRBB-Parc Científic de Barcelona
  "Wnt signalling outcomes in intestinal cell positioning and colorectal cancer"
  22 octubre 2004

- **Uri Alon.** Weizmann Institute of Science, Department of Molecular Cell Biology, Rehovot, Israel
  "Digital oscillations of p53 and Mdm2 in living cells"
  05 noviembre 2004

- **Andreas Rosenwald.** Department of Pathology, Wurzburg, Alemania
  "DNA chips: towards a clinical application?"
  11 noviembre 2004

- **Gerdine Stout.** Leiden Univeristy Medical Center, Sylvius Laboratories, Leiden, Países Bajos
  "Persiting UVB- induced damage: responses and involved mechanisms"
  12 noviembre 2004

- **Francesc Posas.** Universitat Pompeu Fabra, Barcelona
  "Stress responses mediated by the Hog1 MAPK"
  19 noviembre 2004

- **Giuseppe Viglietto.** Instituto di Endocrinologia ed Oncologia Sperimentale, Universita "Federico II", Nápoles, Italia
  "Cyclin dependent kinase inhibited p27 in thyroid cancer"
  25 noviembre 2004

5. Relación de Proyectos de I+D+I en ejecución

Durante el año 2004 el CNIO ha acudido a todas las convocatorias nacionales e internacionales, tanto públicas como privadas, en concurrencia competitiva consiguiendo importantes retornos. En la relación que se presenta se especifican los proyectos vigentes durante el año 2004 clasificados por programas, grupo de investigación y organismo financiador.

Programa de Oncología Molecular

Grupo de Oncología Experimental

TÍTULO TransFOG. Translational and functional onco-genomics: from cancer-oriented genomic screenings to new diagnostic tools and improved cancer treatment.
INVESTIGADOR PRINCIPAL Barbacid, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2008

TÍTULO TARGETS FOR CANCER THERAPY. Identification, lead generation, structural biology and validation of targets for cancer therapy. An integrated methodological approach
INVESTIGADOR PRINCIPAL Barbacid, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2000-2005

TÍTULO EUMORPHIA. Understanding human molecular physiology and pathology through integrated functional genomics in the mouse model
INVESTIGADOR PRINCIPAL Barbacid, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Proteómica funcional de ratón: quinasas dependientes de ciclina y proliferación celular
INVESTIGADOR PRINCIPAL Santamaría, D
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO "Humanización" de sistemas modelo animales: inducción de tumores por oncogenes Ras
INVESTIGADOR PRINCIPAL Barbacid, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Ayuda complementaria al proyecto europeo: "Understanding human molecular physiology and pathology through integrated functional genomics in the mouse model (EUMORPHIA)"
INVESTIGADOR PRINCIPAL Barbacid, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2005

TÍTULO Diseño de una estirpe de ratón por reemplazamiento génico necesaria para la generación de mutantes condicionales: un útil de uso universal para el desarrollo de la genómica funcional
INVESTIGADOR PRINCIPAL Campuzano, V
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2001-2004

TÍTULO Redundancia funcional de las quinasas dependientes de ciclina Cdk2 y Cdk4: validación como dianas terapéuticas en tratamientos antiproliferativos
INVESTIGADOR PRINCIPAL Santamaría, D
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Estudio funcional de K-ras in vivo: knockout condicional
INVESTIGADOR PRINCIPAL Guerra, MC
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

Grupo de Telómeros y Telomerasa

TÍTULO INTACT. Identification of novel targets for cancer therapy
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO RISC-RAD. DNA damage responses, genomic instability and radiation-induced cancer: the problem of risk at low and protracted doses
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO ZINCAGE. Nutritional zinc, oxidative stress and immunosenescence: biochemical, genetic and lifestyle implications for healthy ageing
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO TELOSENS.Telomeres and radiosensitivity of individuals
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2003-2005

TÍTULO Mol Cancer Med: Developing molecular medicines for cancer in the Post-Genome Era
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR: CCEE
VIGENCIA 2004-2008

TÍTULO Ayuda complementaria al proyecto europeo: "Telomeres and radiosensitivity of individuals (TELOSENS)"
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Identification of targets and mediators of telomere-dependent senescenece and apoptosis
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2001-2005

TÍTULO Obtención de ratones transgénicos con expresión constitutiva de actividad telomerasa en tejidos adultos: implicaciones para terapia génica de enfermedades asociadas al envejecimiento y terapia del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2001-2004

TÍTULO Uso de los modelos animales para el estudio de la relación entre la reparación de daño en DNA y la función telomérica: implicaciones para cáncer, envejecimiento y su terapéutica
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blasco, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2001-2004

Grupo de Supresión Tumoral

TÍTULO INTACT. Identification of novel targets for cancer therapy
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO CELLAGE. Molecular mechanisms of senescence and ageing
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2001-2004

TÍTULO E2F and Myc. Deregulation of cell cycle progression in human tumorigenesis
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2001-2004

TÍTULO Nuevos modelos animales para el estudio del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Identificación de nuevos marcadores tumorales: respuesta al stress oncogénico y análisis de RNA presente en el plasma de enfermos de cáncer de mama y colon
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2001-2005

TÍTULO Ayuda complementaria al proyecto europeo: “Cellage”
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Ayuda complementaria al proyecto europeo: “E2F and Myc”
INVESTIGADOR PRINCIPAL Serrano, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

Grupo de División Celular y Cáncer

TÍTULO Ciclo celular in vivo: proliferación versus diferenciación
INVESTIGADOR PRINCIPAL Malumbres, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Genómica funcional del ratón: biochips y modelos genéticos en cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Malumbres, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO MITOTIXMODELS. Modelos funcionales de la desregulación mitótica en la progresión tumoral
INVESTIGADOR PRINCIPAL Pérez de Castro, I
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Identificación genómica de nuevos marcadores del proceso tumoral en ratones knock in Cdk4 R24C
INVESTIGADOR PRINCIPAL Malumbres, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Genómica funcional del ratón: biochips y modelos genéticos
INVESTIGADOR PRINCIPAL Malumbres, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación Ramón Areces
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Caracterización de nuevos marcadores tumorales implicados en la regulación de mitosis
INVESTIGADOR PRINCIPAL Pérez de Castro, I
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación Ramón Areces
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Genética y genómica en modelos experimentales del cáncer humano
INVESTIGADOR PRINCIPAL Malumbres, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación La Caixa
VIGENCIA 2003-2006

Grupo de Señalización y Ciclo Celular

TÍTULO RINGO-CDK. Regulación del ciclo celular por las proteínas RINGO, una nueva familia de activadores...
INVESTIGADOR PRINCIPAL Nebreda, A.
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Papel de las p38 MAPKs en proliferación celular y desarrollo tumoral
INVESTIGADOR PRINCIPAL Nebreda, A
ORGANISMO FINANCIADOR Asociación Española contra el cáncer
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Genetic analysis of the role of p38 MAP Kinase
INVESTIGADOR PRINCIPAL Nebreda, A
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación La Marató TV3
VIGENCIA 2004-2006

Grupo de Dinámica Cromosómica

TÍTULO Mecanismos moleculares de la segregación cromosómica: cohesión, condensación y función centromérica
INVESTIGADOR PRINCIPAL Losada, A
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

Grupo de Replicación de ADN

TÍTULO Análisis genético y bioquímico de la replicación del genoma humano
INVESTIGADOR PRINCIPAL Méndez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

Programa de Biología Estructural y Computacional

Grupo de Cristalografía de Macromoléculas Biológicas

TÍTULO Biología estructural de los receptores de quemoquinas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Montoya, G
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2005

TÍTULO Genómica estructural aplicada al cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Montoya, G
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Análisis del papel de la inestabilidad genética y la senescencia celular en la progresión tumoral usando métodos de biología de sistemas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Montoya, G
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

Grupo de Resonancia Magnética Nuclear

TÍTULO Genómica estructural de geminivirus: estudio por RMN de la proteína de iniciación de la replicación y bases moleculares para la inhibición de la infección viral de plantas cultivadas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Campos, R
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Análisis estructural por RMN de la interacción laminina-integrina implicada en la regulación de angiogénesis
INVESTIGADOR PRINCIPAL Blanco, F
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

Grupo de Transducción de Señales

TÍTULO Análisis estructural de la familia de adaptadores CIN85/CMS y sus complejos
INVESTIGADOR PRINCIPAL Bravo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Diseño racional de inhibidores de la enzima de reparación del ADN 06-alquilguanina-ADN-metiltransferasa (AGT) como adyuvantes en quimioterapia
INVESTIGADOR PRINCIPAL Fábrega, C
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2006

Programa de Patología Molecular

Grupo de Linfomas

TÍTULO Análisis de rutas controladas de la transición G1/S del ciclo celular en neoplasias linfoides humanas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Análisis genómico en modelos animales y tumores humanos de la función del sistema de regulación transcripcional polycomb
INVESTIGADOR PRINCIPAL Sánchez-Beato, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Aplicabilidad de Ectenisdin 743, Didemnina B, Aplidin y Kahalalido F, antineoplásicos de origen marino, en cáncer humano
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Papel de NF-kB en génesis, progresión y resistencia al tratamiento en linfomas no Hodgkin
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2005

TÍTULO PCGC. Análisis funcional de las proteínas del sistema Policomb en cáncer. Estudio en modelos celulares
INVESTIGADOR PRINCIPAL Sánchez-Beato, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2005

TÍTULO Simposio internacional sobre taxonomía molecular del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Alteraciones moleculares implicadas en pronóstico y respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma B de célula grande
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Aplicación de nuevas tecnologías al estudio del linfoma de Hodgkin: tissue arrays (matrices de multitejidos), microdisección y análisis de expresión con microarrays de cDNA
INVESTIGADOR PRINCIPAL García, JF
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Simposio internacional sobre taxonomía molecular del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2004

TÍTULO Diferenciación celular en linfomas B de célula pequeña. Análisis de expresión con microarrays de cDNA
INVESTIGADOR PRINCIPAL Sánchez-Beato, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Alteraciones en la formación de complejos ARF-MDM2-P53
INVESTIGADOR PRINCIPAL Piris, MA
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

Grupo de Cáncer Mamario y Ginecológico

TÍTULO Estudio mediante arrays de cDNA de los genes implicados en la sensibilidad y resistencia a paclitaxel en cáncer de mama y ovario
INVESTIGADOR PRINCIPAL Palacios, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Diseño y fabricación de un biochip de expresión para la predicción de la respuesta a gemcitabina en pacientes con cáncer de mama: GEMZACHIP
INVESTIGADOR PRINCIPAL Palacios, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Papel de STK15/AURORA-A en cáncer de mama y ovario
INVESTIGADOR PRINCIPAL Palacios, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Patrones de expresión genética en cáncer de endometrio: estudio mediante microarrays de CDNA
INVESTIGADOR PRINCIPAL Palacios, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

Grupo de Cáncer de Pulmón

TÍTULO Análisis funcional del gen supresor tumoral LKB1/STK11 responsable del síndrome de peutzjeghers, en cáncer humano (STK11-CÁNCER PULMÓN)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Sánchez-Céspedes, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Estudio de los patrones globales de expresión génica de tumores pulmonares. Selección de marcadores moleculares para su uso clínico en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón
INVESTIGADOR PRINCIPAL Sánchez-Céspedes, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

Grupo de Epigenética del Cáncer

TÍTULO Identificación de nuevas dianas de inactivación epigenética (metilación aberrante del DNA y alteraciones de la cromatina) en cáncer humano usando microarrays y otras técnicas genómicas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO METIL-DNA. Usando proteínas epigenéticas como "cebos" en la captura de nuevos sitios de metilación aberrante de ADN en cáncer humano
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO APOP-STAR. Caracterización de las modificaciones de la cromatina en la apoptosis inducida por fármacos y en procesos autoinmunes
INVESTIGADOR PRINCIPAL Ballestar, E
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Un primer esbozo del "metiloma" tumoral: caracterización de los genes y regiones cromosómicas donde las DNA metiltransferasas actúan anormalmente en cáncer humano
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Epicur-red. Una red multidisciplinar para el estudio de la etiología, clínica y genética del cáncer de vejiga urinario. Cáncer de vejiga urinaria (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO La metilación aberrante del DNA como predictora de la respuesta a la quimioterapia en cáncer humano: farmacoepigenética Tumoral
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Estudio del regulador del ciclo celular p21/Cip1 y su papel en el control epigenético de linfomas tímicos inducidos mediante radiación gamma
INVESTIGADOR PRINCIPAL Herranz, M
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Uso de genes inactivados por mutilación del ADN como marcadores de respuesta a la quimioterapia del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M
ORGANISMO FINANCIADOR FMMA
VIGENCIA 2004

Grupo de Genética Humana

TÍTULO Aproximación multidisciplinaria al cáncer de mama hereditario no asociado a mutaciones en los genes BRCAs. Desarrollo de un biochip de expresión de cDNAs
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Reunión del consorcio internacional de cáncer de mama hereditario
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Análisis de la sobreexpresión génica en regiones de alta amplificación (amplicones) identificadas en tumores de mama hereditarios
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Análisis masivo de SNPs en genes de baja penetrancia y susceptibilidad a padecer cáncer de mama
INVESTIGADOR PRINCIPAL Ribas, G
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Clasificación molecular de los procesos linfoproliferativos. Taxonomía molecular de los linfomas. Genómica funcional aplicada al diagnóstico y tratamiento de las neoplasias linfoides (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Caracterización de genes candidatos localizados en regiones cromosómicas definidas por LOH y CGH en linfomas no Hodgkin
INVESTIGADOR PRINCIPAL Martínez, B
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Genomic variation in the Spanish population: defining the haplotypes for genomic regions of biomedical interest and development of a high-throughput genotyping resource network
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación Genoma España
VIGENCIA 2004-2006

Programa de Terapias Experimentales

Grupo de Desarrollo de Ensayos

TÍTULO COMBIO. An integrative approach to cellular signalling and control processes: bringing computational biology to the bench
INVESTIGADOR PRINCIPAL Carnero, A
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2007

TÍTULO Determinantes genéticos de la senescencia celular como mecanismo de acción antitumoral
INVESTIGADOR PRINCIPAL Carnero, A
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Desarrollo de ensayos celulares basados en la vía PI3'K/Akt para el descubrimiento de moléculas líder con potencial antitumoral (ANTITUMOR PI3'K/Akt)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Link, W
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Creación de un repositorio de líneas celulares establecidas a partir de tumores primarios
INVESTIGADOR PRINCIPAL Carnero, A
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2005

TÍTULO Identificación y caracterización de genes responsables de la actividad antitumoral inducida por el Factor de Necrosis Tumoral
INVESTIGADOR PRINCIPAL Carnero, A
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Aplicación de los sistemas de complementación enzimática al diseño de ensayos bioquímicos para la identificación de inhibidores específicos de interacciones proteína- proteína con potencialidad antitumoral y su adaptación a plataformas HTS
INVESTIGADOR PRINCIPAL Fominaya, J
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

Programa de Biotecnología

Unidad de Tecnología de Proteínas

TÍTULO Binding gastrin: therapeutic synthetic antibodies -binding bodies- against gastrin to treat pancreatic cancer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Casal, I
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2004-2006

TÍTULO Validación de dianas genómicas en cáncer colorrectal y preparación de anticuerpos humanos de interés diagnóstico y terapéutico a partir de librerías de anticuerpos expresadas en fagos
INVESTIGADOR PRINCIPAL Casal, I
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Utilización de librerías de anticuerpos expresados en fagos para la obtención de nuevos anticuerpos de interés diagnóstico y terapéutico en cáncer de vejiga
INVESTIGADOR PRINCIPAL Casal, I
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Obtención y caracterización funcional de librerías de anticuerpos expresados en fagos con interés diagnóstico y terapéutico en cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Casal, I
ORGANISMO FINANCIADOR Comunidad Autónoma de Madrid
VIGENCIA 2003-2004

Unidad de Bioinformática

TÍTULO Caracterización *in silico* de mecanismos de reordenación cromosómica y predicción de genes involucrados en la aparición del fenotipo canceroso
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Extracción de conocimiento de los microarrays de ADN usando métodos estadísticos
INVESTIGADOR PRINCIPAL Díaz, R
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Desarrollo y validación de un sistema *in silico* para el descubrimiento de SNPs que causan cambio de aminoácido y la predicción de su efecto fenotípico
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Caracterización y predicción *in silico* de mecanismos de reordenación cromosómica y genes involucrados en el desarrollo de tumores
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación Ramón Areces
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Predicción *in silico* y determinación experimental de genes involucrados en procesos tumorales, afectados por cambios genómicos en el número de copias
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación La Caixa
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO Instituto Nacional de Bioinformática. Nodo GNV3. Development of tools of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improves GEPAS platform
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación Genoma España
VIGENCIA 2004-2006

TÍTULO BANG. Bioinformatic algorithms of new generation for analysing gene expression data
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR Fundación BBVA
VIGENCIA 2004-2006

TÍTULO Development of the bioinformatics infraestructure, data mining and intelligent decision support systems for functional genomics and proteomics
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, J
ORGANISMO FINANCIADOR National Research Council of Canada
VIGENCIA 2004-2007

Unidad de Citogenética

TÍTULO Marcadores genéticos del mal pronóstico en leucemias mieloides agudas y mielodisplasias: análisis por citogenética molecular y perfiles de expresión con cDNA arrays
INVESTIGADOR PRINCIPAL Cigudosa, JC
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2004

TÍTULO Mieloma múltiple y otras gammapatías: de la génesis a la terapéutica: 1) Génesis y desarrollo de estas enfermedades. 2) Nuevos factores pronósticos y de monitorización de la enfermedad. 3) Modelos terapéuticos (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Cigudosa, JC
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2004

Unidad de Genómica

TÍTULO Desarrollo de metodologías de matrices de DNA en soportes interactivos (CDROM) para análisis de polimorfismos y expresión génica (CD-DNA)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Domínguez, O
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2001-2004

TÍTULO Identificación de genes de susceptibilidad a la diabetes de tipo 2 mediante la aplicación de transcriptómica
INVESTIGADOR PRINCIPAL Dopazo, A
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2002-2005

TÍTULO Diseño y fabricación de un biochip de DNA de baja complejidad para la evaluación pronóstica del cáncer de mama
INVESTIGADOR PRINCIPAL Domínguez, O
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Desarrollo integral en oncología genómica de Neocodex
INVESTIGADOR PRINCIPAL Domínguez, O
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2004

Unidad de Microscopía Confocal y Citometría

TÍTULO Estudio de la localización y dinámica de interacciones entre moléculas de adhesión, citoesqueleto y proteasas de matriz, en modelos de invasión de células tumorales
INVESTIGADOR PRINCIPAL Montoya, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2006

Unidad de Ratones Transgénicos

TÍTULO Líneas *knockin* de genes reporteros en genes específicos de endotelio para el estudio de la angiogénesis tumoral *in vivo* mediante técnicas no invasivas
INVESTIGADOR PRINCIPAL Ortega, S
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2006

Programas especiales

Banco de Tumores

TÍTULO Estudio molecular del carcinoma ductal pancreático. Estudio de las bases patogénicas y fisiopatológicas de las enfermedades del páncreas y de sus aplicaciones al diagnóstico y tratamiento (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Morente, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Factores pronósticos moleculares en carcinoma broncogénico no microcítico (CBNM)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Morente, M
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2006

TÍTULO TUBAFROST. European Human Frozen Tumour Tissue Bank
INVESTIGADOR PRINCIPAL Morente, M
ORGANISMO FINANCIADOR Unión Europea
VIGENCIA 2003-2006

Proyectos institucionales

TÍTULO I Seminario para periodistas científicos sobre la investigación en cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Areilza, I
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2004

TÍTULO Mantenimiento e implementación de un sistema de calidad en el CNIO y creación de una estructura interna en la OTRI que garantice la eficacia en la transferencia de tecnología (LAC)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Jungbluth, S
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2003-2005

TÍTULO Semana de la Ciencia 2004 en el CNIO: fomentar la cultura científica de los ciudadanos y comunicar los últimos avances en investigación del cáncer
INVESTIGADOR PRINCIPAL Areilza, I
ORGANISMO FINANCIADOR Ministerio de Educación y Ciencia
VIGENCIA 2004

TÍTULO Genómica del Cáncer (Red Temática de Investigación Cooperativa)
ORGANISMO FINANCIADOR Fondo de Investigación Sanitaria
VIGENCIA 2003-2004

6. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

TÍTULO Genómica del Cáncer (Red Temática de Investigación Cooperativa)

TÍTULO Clasificación molecular de los procesos linfoproliferativos. Taxonomía molecular de los linfomas. Genómica funcional aplicada al diagnóstico y tratamiento de las neoplasias linfoides (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Benítez, J

TÍTULO Estudio molecular del carcinoma ductal pancreático. Estudio de las bases patogénicas y fisiopatológicas de las enfermedades del páncreas y de sus aplicaciones al diagnóstico y tratamiento (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Morente, M

TÍTULO Epicur-red. Una red multidisciplinar para el estudio de la etiología, clínica y genética del cáncer de vejiga urinario. Cáncer de vejiga urinaria (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Esteller, M

TÍTULO Mieloma múltiple y otras gammapatías: de la génesis a la terapéutica: 1) Génesis y desarrollo de estas enfermedades. 2) Nuevos factores pronósticos y de monitorización de la enfermedad. 3) Modelos terapéuticos (Red Temática de Investigación Cooperativa)
INVESTIGADOR PRINCIPAL Cigudosa, JC

7. Publicaciones CNIO 2004

Publicaciones Científicas con índice de impacto

Alaminos, M., Davalos, V., Cheung, N. K., Gerald, W. L., and Esteller, M. (2004). Clustering of gene hypermethylation associated with clinical risk groups in neuroblastoma. J Natl Cancer Inst *96*, 1208-1219. IF: *13,844*

Alonso, S. R., Ortiz, P., Pollan, M., Perez-Gomez, B., Sanchez, L., Acuna, M. J., Pajares, R., Martinez-Tello, F. J., Hortelano, C. M., Piris, M. A., and Rodriguez-Peralto, J. L. (2004). Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct expression profiles: a tissue microarray-based study. Am J Pathol *164*, 193-203. IF: *6.946*

Al-Shahrour, F., Diaz-Uriarte, R., and Dopazo, J. (2004). FatiGO: a web tool for finding significant associations of Gene Ontology terms with groups of genes. Bioinformatics *20*, 578-580. IF: *6.701*

Auwerx, J., Avner, P., Baldock, R., Ballabio, A., Balling, R., Barbacid, M., Berns, A., Bradley, A., Brown, S., Carmeliet, P., Chambon, P., Cox, R., Davidson, D., Davies, K., Duboule, D., Forejt, J., Granucci, F., Hastie, N., de Angelis, M. H., Jackson, I., Kioussis, D., Kollias, G., Lathrop, M., Lendahl, U., Malumbres, M., von Melchner, H., Muller, W., Partanen, J., Ricciardi-Castagnoli, P., Rigby, P., Rosen, B., Rosenthal, N., Skarnes, B., Stewart, A. F., Thornton, J., Tocchini-Valentini, G., Wagner, E., Wahli, W., and Wurst, W. (2004). The European dimension for the mouse genome mutagenesis program. Nat Genet *36*, 925-927. IF: *26.494*

Blanco, D., Vicent, S., Elizegi, E., Pino, I., Fraga, M. F., Esteller, M., Saffiotti, U., Lecanda, F., and Montuenga, L. M. (2004). Altered expression of adhesion molecules and epithelial-mesenchymal transition in silica-induced rat lung carcinogenesis. Lab Invest *84*, 999-1012. IF: *4.418*

Blanco, F. J., Yee, A., Campos-Olivas, R., Ortiz, A. R., Devos, D., Valencia, A., Arrowsmith, C. H., and Rico, M. (2004). Solution structure of the hypothetical protein Mth677 from Methanobacterium thermoautotrophicum: A novel {alpha}+{beta} fold. Protein Sci *13*, 1458-1465. IF: *3.787*

Blasco, M. A. (2004). Telomere epigenetics: a higher-order control of telomere length in mammalian cells. Carcinogenesis *25*, 1083-1087. IF: *4.663*

Bonello, G., Blanchard, N., Montoya, M. C., Aguado, E., Langlet, C., He, H. T., Nunez-Cruz, S., Malissen, M., Sanchez-Madrid, F., Olive, D., Hivroz, C., and Collette, Y. (2004). Dynamic recruitment of the adaptor protein LAT: LAT exists in two distinct intracellular pools and controls its own recruitment. J Cell Sci *117*, 1009-1016. IF: *7.25*

Camacho, F. I., Garcia, J. F., Cigudosa, J. C., Mollejo, M., Algara, P., Ruiz-Ballesteros, E., Gonzalvo, P., Martin, P., Perez-Seoane, C., Sanchez-Garcia, J., and Piris, M. A. (2004). Aberrant Bcl6 protein expression in mantle cell lymphoma. Am J Surg Pathol *28*, 1051-1056. IF: *4.535*

Canela, A., Martin-Caballero, J., Flores, J. M., and Blasco, M. A. (2004). Constitutive expression of tert in thymocytes leads to increased incidence and dissemination of T-cell lymphoma in Lck-Tert mice. Mol Cell Biol *24*, 4275-4293. IF: *8.142*

Carnero, A., and Beach, D. H. (2004). Absence of p21WAF1 cooperates with c-myc in bypassing Ras-induced senescence and enhances oncogenic cooperation. Oncogene *23*, 6006-6011. IF: *6.495*

Carretero, J., Medina, P. P., Pio, R., Montuenga, L. M., and Sanchez-Cespedes, M. (2004). Novel and natural knockout lung cancer cell lines for the LKB1/STK11 tumor suppressor gene. Oncogene *23*, 4037-4040. IF: *6.495*

Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Fraga, M. F., Leton, R., Telleria, D., Sastre, J., Diez, J. J., Martinez Diaz-Guerra, G., Diaz Perez, J. A., Benitez, J., Esteller, M., and Robledo, M. (2004). Genetic and epigenetic profile of sporadic pheochromocytomas. J Med Genet *41*, e30. IF: *6.368*

Castro, M. E., del Valle Guijarro, M., Moneo, V., and Carnero, A. (2004). Cellular senescence induced by p53-ras cooperation is independent of p21waf1 in murine embryo fibroblasts. J Cell Biochem *92*, 514-524. IF: *2.664*

Conde, L., Vaquerizas, J. M., Santoyo, J., Al-Shahrour, F., Ruiz-Llorente, S., Robledo, M., and Dopazo, J. (2004). PupaSNP Finder: a web tool for finding SNPs with putative effect at transcriptional level. Nucleic Acids Res *32*, W242-W248. IF: *6.575*

Dantzer, F., Giraud-Panis, M. J., Jaco, I., Ame, J. C., Schultz, I., Blasco, M., Koering, C. E., Gilson, E., Menissier-de Murcia, J., de Murcia, G., and Schreiber, V. (2004). Functional interaction between poly(ADP-Ribose) polymerase 2 (PARP-2) and TRF2: PARP activity negatively regulates TRF2. Mol Cell Biol *24*, 1595-1607. IF: *8.142*

de Caceres, I., Battagli, C., Esteller, M., Herman, J. G., Dulaimi, E., Edelson, M. I., Bergman, C., Ehya, H., Eisenberg, B. L., and Cairns, P. (2004). Tumor cell-specific BRCA1 and RASSF1A hypermethylation in serum, plasma, and peritoneal fluid from ovarian cancer patients. Cancer Res *64*, 6476-6481. IF: *8.649*

de Carcer, G. (2004). Heat shock protein 90 regulates the metaphase-anaphase transition in a polo-like kinase-dependent manner. Cancer Res *64*, 5106-5112. IF: *8.649*

de la Hoya, M., Meijers-Heijboer, H., Fernandez, J. M., Diez, O., Osorio, A., Alonso, C., van Leeuwen, I., Diaz-Rubio, E., Cornelisse, C., Benitez, J., Devilee, P., and Caldes, T. (2004). Mutant BRCA1 alleles transmission: Different approaches and different biases. Int J Cancer *113*, 166-167. IF: *4.375*

de Molina, A. R., Banez-Coronel, M., Gutierrez, R., Rodriguez-Gonzalez, A., Olmeda, D., Megias, D., and Lacal, J. C. (2004). Choline Kinase Activation Is a Critical Requirement for the Proliferation of Primary Human Mammary Epithelial Cells and Breast Tumor Progression. Cancer Res *64*, 6732-6739. IF: *8.649*

Dixon, I. M., Lopez, F., Esteve, J. P., Tejera, A. M., Blasco, M. A., Pratviel, G., and Meunier, B. (2004). Porphyrin Derivatives for Telomere Binding and Telomerase Inhibition. Chembiochem *[Epub ahead of print]*. IF: *3.992*

Dopazo, H., Santoyo, J., and Dopazo, J. (2004). Phylogenomics and the number of characters required for obtaining an accurate phylogeny of eukaryote model species. Bioinformatics *20 Suppl 1*, I116-I121. IF: *6.701*

Douglas, D. B., Akiyama, Y., Carraway, H., Belinsky, S. A., Esteller, M., Gabrielson, E., Weitzman, S., Williams, T., Herman, J. G., and Baylin, S. B. (2004). Hypermethylation of a small CpGuanine-rich region correlates with loss of activator protein-2alpha expression during progression of breast cancer. Cancer Res *64*, 1611-1620. IF: *8.649*

Duran, A., Rodriguez, A., Martin, P., Serrano, M., Flores, J. M., Leitges, M., Diaz-Meco, M. T., and Moscat, J. (2004). Crosstalk between PKCzeta and the IL4/Stat6 pathway during T-cell-mediated hepatitis. Embo J *23*, 4595-4605. IF: *10.456*

Duran, A., Serrano, M., Leitges, M., Flores, J. M., Picard, S., Brown, J. P., Moscat, J., and Diaz-Meco, M. T. (2004). The atypical PKC-interacting protein p62 is an important mediator of RANK-activated osteoclastogenesis. Dev Cell *6*, 303-309. IF: *14.807*

Eguiagaray, J. G., Egea, J., Bravo-Cordero, J. J., and Garcia, A. G. (2004). [Neurotransmitters, calcium signalling and neuronal communication]. Neurocirugía (Astur) *15*, 109-118. IF: *0.202*

Espada, J., Ballestar, E., Fraga, M. F., Villar-Garea, A., Juarranz, A., Stockert, J. C., Robertson, K. D., Fuks, F., and Esteller, M. (2004). Human DNA methyltransferase 1 is required for maintenance of the histone H3 modification pattern. J Biol Chem *279*, 37175-37184. IF: *6.482*

Espejel, S., Klatt, P., Menissier-de Murcia, J., Martin-Caballero, J., Flores, J. M., Taccioli, G., de Murcia, G., and Blasco, M. A. (2004). Impact of telomerase ablation on organismal viability, aging, and tumorigenesis in mice lacking the DNA repair proteins PARP-1, Ku86, or DNA-PKcs. J Cell Biol *167*, 627-638. IF: *12.023*

Espejel, S., Martin, M., Klatt, P., Martin-Caballero, J., Flores, J. M., and Blasco, M. A. (2004). Shorter telomeres, accelerated ageing and increased lymphoma in DNA-PKcs-deficient mice. Embo Rep 5, 503-509. IF: *7.390*

Esteller, M., and Herman, J. G. (2004). Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. Oncogene *23*, 1-8. IF: *6.495*

Farre, X., Guillen-Gomez, E., Sanchez, L., Hardisson, D., Plaza, Y., Lloberas, J., Casado, F. J., Palacios, J., and Pastor-Anglada, M. (2004). Expression of the nucleoside-derived drug transporters hCNT1, hENT1 and hENT2 in gynecologic tumors. Int J Cancer *112*, 959-966. IF: *4.375*

Fernandez, P., Carretero, J., Medina, P. P., Jimenez, A. I., Rodriguez-Perales, S., Paz, M. F., Cigudosa, J. C., Esteller, M., Lombardia, L., Morente, M., Sanchez-Verde, L., Sotelo, T., and Sanchez-Cespedes, M. (2004). Distinctive gene expression of human lung adenocarcinomas carrying LKB1 mutations. Oncogene *23*, 5084-5091. IF: *6.495*

Fernandez, R. M., Robledo, M., Antinolo, G., Pecina, A., Ruiz-Llorente, S., Eng, C., and Borrego, S. (2004). The RET IVS1-126G T variant is strongly associated with the development of sporadic medullary thyroid cancer. Thyroid *14*, 329-331. IF: *2.08*

Fernandez-Contreras, M. E., Jimenez de Ayala, B., Garcia de Paredes, M. L., Velasco, A., Majano, P. L., Palacios, J., and Gamallo, C. (2004). Thymidylate synthase expression pattern is a prognostic factor in patients of colorectal cancer treated with 5-fluorouracil. Int J Oncol *25*, 877-885. IF: *2.536*

Ferron, S., Mira, H., Franco, S., Cano-Jaimez, M., Bellmunt, E., Ramirez, C., Farinas, I., and Blasco, M. A. (2004). Telomere shortening and chromosomal instability abrogates proliferation of adult but not embryonic neural stem cells. Development *131*, 4059-4070. IF: *7.663*

Fraga, M. F., Herranz, M., Espada, J., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Erkek, E., Bozdogan, O., Peinado, H., Niveleau, A., Mao, J. H., Balmain, A., Cano, A., and Esteller, M. (2004). A mouse skin multistage carcinogenesis model reflects the aberrant DNA methylation patterns of human tumors. Cancer Res *64*, 5527-5534. IF: *8.649*

Franco, R., Camacho, F. I., Fernandez-Vazquez, A., Algara, P., Rodriguez-Peralto, J. L., De Rosa, G., and Piris, M. A. (2004). IgV(H) and bcl6 somatic mutation analysis reveals the heterogeneity of cutaneous B-cell lymphoma, and indicates the presence of undisclosed local antigens. Mod Pathol *17*, 623-630. IF: *3.323*

Franco, S., van de Vrugt, H. J., Fernandez, P., Aracil, M., Arwert, F., and Blasco, M. A. (2004). Telomere dynamics in Fancg-deficient mouse and human cells. Blood *104*, 3927-3935. IF: *10.120*

Gallardo, F., Esteller, M., Pujol, R. M., Costa, C., Estrach, T., and Servitje, O. (2004). Methylation status of the p15, p16 and MGMT promoter genes in primary cutaneous T-cell lymphomas. Haematologica *89*, 1401-1403. IF: *3.453*

Galm, O., and Esteller, M. (2004). Beyond genetics—the emerging role of epigenetic changes in hematopoietic malignancies. Int J Hematol *80*, 120-127. IF: *1.119*

Garcia-Cao, M., O'Sullivan, R., Peters, A. H., Jenuwein, T., and Blasco, M. A. (2004). Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. Nat Genet *36*, 94-99. IF: *26.494*

Herrero, J., Vaquerizas, J. M., Al-Shahrour, F., Conde, L., Mateos, A., Diaz-Uriarte, J. S., and Dopazo, J. (2004). New challenges in gene expression data analysis and the extended GEPAS. Nucleic Acids Res *32*, W485-W491. IF: *6.575*

Honrado, E., Benitez, J., and Palacios, J. (2004). The Pathology of Hereditary Breast Cancer. Hered Cancer Clin Practice *2*, 131 - 138.

Irimia, M., Fraga, M. F., Sanchez-Cespedes, M., and Esteller, M. (2004). CpG island promoter hypermethylation of the Ras-effector gene NORE1A occurs in the context of a wild-type K-ras in lung cancer. Oncogene *23*, 8695-8699. IF: *6.495*

Jaco, I., Munoz, P., and Blasco, M. A. (2004). Role of human Ku86 in telomere length maintenance and telomere capping. Cancer Res *64*, 7271-7278. IF: *8.649*

Latre, L., Genesca, A., Martin, M., Ribas, M., Egozcue, J., Blasco, M. A., and Tusell, L. (2004). Repair of DNA broken ends is similar in embryonic fibroblasts with and without telomerase. Radiat Res *162*, 136-142. IF: *3.208*

Lind, G. E., Thorstensen, L., Lovig, T., Meling, G. I., Hamelin, R., Rognum, T. O., Esteller, M., and Lothe, R. A. (2004). A CpG island hypermethylation profile of primary colorectal carcinomas and colon cancer cell lines. Mol Cancer Res *3*, 28. IF: *2.125*

Liu, L., DiGirolamo, C. M., Navarro, P. A., Blasco, M. A., and Keefe, D. L. (2004). Telomerase deficiency impairs differentiation of mesenchymal stem cells. Exp Cell Res *294*, 1-8. IF: *3.049*

Liu, L., Franco, S., Spyropoulos, B., Moens, P. B., Blasco, M. A., and Keefe, D. L. (2004). Irregular telomeres impair meiotic synapsis and recombination in mice. Proc Natl Acad Sci U S A *101*, 6496-6501. IF: *10.272*

Lund, G., Andersson, L., Lauria, M., Lindholm, M., Fraga, M. F., Villar-Garea, A., Ballestar, E., Esteller, M., and Zaina, S. (2004). DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. J Biol Chem *279*, 29147-29154. IF: *6.482*

MacGrogan, D., Kalakonda, N., Alvarez, S., Scandura, J. M., Boccuni, P., Johansson, B., and Nimer, S. D. (2004). Structural integrity and expression of the L3MBTL gene in normal and malignant hematopoietic cells. Genes Chromosomes Cancer *41*, 203-213. IF: *4.192*

Malumbres, M., Sotillo, R., Santamaria, D., Galan, J., Cerezo, A., Ortega, S., Dubus, P., and Barbacid, M. (2004). Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. Cell *118*, 493-504. IF: *26.626*

Martin-Caballero, J., Flores, J. M., Garcia-Palencia, P., Collado, M., and Serrano, M. (2004). Different cooperating effect of p21 or p27 deficiency in combination with INK4a/ARF deletion in mice. Oncogene *23*, 8231-8237. IF: *6.495*

Martinez-Delgado, B., Melendez, B., Cuadros, M., Alvarez, J., Castrillo, J. M., Ruiz De La Parte, A., Mollejo, M., Bellas, C., Diaz, R., Lombardia, L., Al-Shahrour, F., Dominguez, O., Cascon, A., Robledo, M., Rivas, C., and Benitez, J. (2004). Expression profiling of T-cell lymphomas differentiates peripheral and lymphoblastic lymphomas and defines survival related genes. Clin Cancer Res *10*, 4971-4982. IF: *6.511*

Martinez-Ramirez, A., Cigudosa, J. C., Maestre, L., Rodriguez-Perales, S., Haralambieva, E., Benitez, J., and Roncador, G. (2004). Simultaneous detection of the immunophenotypic markers and genetic aberrations on routinely processed paraffin sections of lymphoma samples by means of the FICTION technique. Leukemia *18*, 348-353. IF: *5.116*

Martinez-Ramirez, A., Urioste, M., Alvarez, S., Vizmanos, J. L., Calasanz, M. J., Cigudosa, J. C., and Benitez, J. (2004). Cytogenetic profile of myelodysplastic syndromes with complex karyotypes: an analysis using spectral karyotyping. Cancer Genet Cytogenet *153*, 39-47. IF: *1,542*

Marzo, N., Mora, C., Fabregat, M. E., Martin, J., Usac, E. F., Franco, C., Barbacid, M., and Gomis, R. (2004). Pancreatic islets from cyclin-dependent kinase 4/R24C (Cdk4) knockin mice have significantly increased beta cell mass and are physiologically functional, indicating that Cdk4 is a potential target for pancreatic beta cell mass regeneration in Type 1 diabetes. Diabetología *47*, 686-694. IF: *5.689*

Matar, P., Rojo, F., Cassia, R., Moreno-Bueno, G., Di Cosimo, S., Tabernero, J., Guzman, M., Rodriguez, S., Arribas, J., Palacios, J., and Baselga, J. (2004). Combined Epidermal Growth Factor Receptor Targeting with the Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib (ZD1839) and the Monoclonal Antibody Cetuximab (IMC-C225): Superiority Over Single-Agent Receptor Targeting. Clin Cancer Res *10*, 6487-6501. IF: *6.511*

Matarazzo, M. R., Lembo, F., Angrisano, T., Ballestar, E., Ferraro, M., Pero, R., De Bonis, M. L., Bruni, C. B., Esteller, M., D'Esposito, M., and Chiariotti, L. (2004). In vivo analysis of DNA methylation patterns recognized by specific proteins: coupling CHIP and bisulfite analysis. Biotechniques *37*, 666-668. IF: *2.383*

Matheu, A., Pantoja, C., Martín-Caballero, J., Flores, J. M., Klatt, P., and Serrano, M. (2004). Increased gene dosage of Ink4a/Arf results in cancer resistance and normal aging. Genes Dev *18*, 2736-2746. IF: *17.013*

Medina, P. P., Carretero, J., Fraga, M. F., Esteller, M., Sidransky, D., and Sanchez-Cespedes, M. (2004). Genetic and epigenetic screening for gene alterations of the chromatin-remodeling factor, SMARCA4/BRG1, in lung tumors. Genes Chromosomes Cancer *41*, 170-177. IF: *4.192*

Melendez, B., Diaz-Uriarte, R., Cuadros, M., Martinez-Ramirez, A., Fernandez-Piqueras, J., Dopazo, A., Cigudosa, J. C., Rivas, C., Dopazo, J., Martinez-Delgado, B., and Benitez, J. (2004). Gene expression analysis of chromosomal regions with gain or loss of genetic material detected by comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer *41*, 353-365. IF: *4.192*

Montalban, C., Garcia, J. F., Abraira, V., Gonzalez-Camacho, L., Morente, M. M., Bello, J. L., Conde, E., Cruz, M. A., Garcia-Sanz, R., Garcia-Larana, J., Grande, C., Llanos, M., Martinez, R., Flores, E., Mendez, M., Ponderos, C., Rayon, C., Sanchez-Godoy, P., Zamora, J., and Piris, M. A. (2004). Influence of biologic markers on the outcome of Hodgkin's lymphoma: a study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol *22*, 1664-1673. IF: *10.864*

Moreno-Bueno, G., Hardisson, D., Prat, J., Matias-Guiu, J., and Palacios, J. (2004). Re: Scholten et al. Nuclear beta-catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma. J Pathol 2003; 201: 460-465. J Pathol *202*, 511-512. IF: *4.933*

Moreno-Bueno, G., Rodriguez-Perales, S., Sanchez-Estevez, C., Marcos, R., Hardisson, D., Cigudosa, J. C., and Palacios, J. (2004). Molecular alterations associated with cyclin D1 overexpression in endometrial cancer. Int J Cancer *110*, 194-200. IF: *4.375*

Morente, M. (2004). Current challenges of national and pan european human tumor banking. Eur J Cancer *supl 8*, 9. IF: *3.694*

Morente, M. (2004). Tissue banks: who decides what is ethical? Eur J Cancer *40*, 5. IF: *3.694*

Musulen, E., Moreno, V., Reyes, G., Sancho, F. J., Peinado, M. A., Esteller, M., Herman, J. G., Combalia, N., Rey, M., and Capella, G. (2004). Standardized approach for microsatellite instability detection in gastric carcinomas. Hum Pathol *35*, 335-342. IF: *3.685*

Nieto, M., Samper, E., Fraga, M. F., de Buitrago, G. G., Esteller, M., and Serrano, M. (2004). The absence of p53 is critical for the induction of apoptosis by 5-aza-2 '-deoxycytidine. Oncogene *23*, 735-743. IF: *6.495*

Nogales, F. F., Musto, M. L., Saez, A. I., Robledo, M., Palacios, J., and Aneiros, J. (2004). Multifocal intrafollicular granulosa cell tumor of the ovary associated with an unusual germline p53 mutation. Mod Pathol *17*, 868-873. IF: *3.323*

Nombela-Arrieta, C., Lacalle, R. A., Montoya, M. C., Kunisaki, Y., Megias, D., Marques, M., Carrera, A. C., Manes, S., Fukui, Y., Martinez, A. C., and Stein, J. V. (2004). Differential require-

ments for DOCK2 and phosphoinositide-3-kinase gamma during T and B lymphocyte homing. Immunity *21*, 429-441. IF: *16.016*

Osorio, A., Rodriguez-Lopez, R., Diez, O., de la Hoya, M., Ignacio Martinez, J., Vega, A., Esteban-Cardenosa, E., Alonso, C., Caldes, T., and Benitez, J. (2004). The breast cancer low-penetrance allele 1100delC in the CHEK2 gene is not present in Spanish familial breast cancer population. Int J Cancer *108*, 54-56. IF: *4.375*

Palacios, J., Honrado, E., Osorio, A., Diez, O., Rivas, C., and Benitez, J. (2004). Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst *96*, 712-714. IF: *13.844*

Pallares, J., Martinez-Guitarte, J. L., Dolcet, X., Llobet, D., Rue, M., Palacios, J., Prat, J., and Matias-Guiu, X. (2004). Abnormalities in the NF-kappaB family and related proteins in endometrial carcinoma. J Pathol *204*, 569-577. IF: *4.933*

Paz, M. F., Yaya-Tur, R., Rojas-Marcos, I., Reynes, G., Pollan, M., Aguirre-Cruz, L., Garcia-Lopez, J. L., Piquer, J., Safont, M. J., Balana, C., Sanchez-Cespedes, M., Garcia-Villanueva, M., Arribas, L., and Esteller, M. (2004). CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. Clin Cancer Res *10*, 4933-4938. IF: *6.511*

Peinado, H., Ballestar, E., Esteller, M., and Cano, A. (2004). Snail mediates E-cadherin repression by the recruitment of the Sin3A/histone deacetylase 1 (HDAC1)/HDAC2 complex. Mol Cell Biol *24*, 306-319. IF: *8.142*

Pellise, M., Castells, A., Gines, A., Agrelo, R., Sole, M., Castellvi-Bel, S., Fernandez-Esparrach, G., Llach, J., Esteller, M., Bordas, J. M., and Pique, J. M. (2004). Detection of lymph node micrometastases by gene promoter hypermethylation in samples obtained by endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy. Clin Cancer Res *10*, 4444-4449. IF: *6.511*

Perdiguero, E., and Nebreda, A. R. (2004). Regulation of Cdc25C activity during the meiotic G2/M transition. Cell Cycle *3*, 733-737.

Poch, E., Carbonell, P., Franco, S., Diez-Juan, A., Blasco, M. A., and Andres, V. (2004). Short telomeres protect from diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Faseb J *18*, 418-420. IF: *7.172*

Poyatos, J. F., and Carnero, A. (2004). Non-neutral role of replicative senescence in tissue homeostasis and tumorigenesis. J Theor Biol *230*, 333-341. IF: *1.550*

Prieto, I., Tease, C., Pezzi, N., Buesa, J. M., Ortega, S., Kremer, L., Martinez, A. C., Hulten, M. A., and Barbero, J. L. (2004). Cohesin component dynamics during meiotic prophase I in mammalian oocytes. Chromosome Res *12*, 197-213. IF: *2.038*

Rodriguez, A., Martinez, N., Camacho, F. I., Ruiz-Ballesteros, E., Algara, P., Garcia, J.-F., Menarguez, J., Alvaro, T., Fresno, M. F., Solano, F., Mollejo, M., Martin, C., and Piris, M. A. (2004). Variability in the Degree of Expression of Phosphorylated I{kappa}B{alpha} in Chronic Lymphocytic Leukemia Cases With Nodal Involvement. Clin Cancer Res *10*, 6796-6806. IF: *6.511*

Rodriguez-Lopez, R., Osorio, A., Ribas, G., Pollan, M., Sanchez-Pulido, L., de la Hoya, M., Ruibal, A., Zamora, P., Arias, J. I., Salazar, R., Vega, A., Martinez, J. I., Esteban-Cardenosa, E., Alonso, C., Leton, R., Urioste Azcorra, M., Miner, C., Armengod, M. E., Carracedo, A., Gonzalez-Sarmiento, R., Caldes, T., Diez, O., and Benitez, J. (2004). The variant E233G of the RAD51D gene could be a low-penetrance allele in high-risk breast cancer families without BRCA1/2 mutations. Int J Cancer *110*, 845-849. IF: *4.375*

Rodriguez-Perales, S., Martinez-Ramirez, A., de Andres, S. A., Valle, L., Urioste, M., Benitez, J., and Cigudosa, J. C. (2004). Molecular cytogenetic characterization of rhabdomyosarcoma cell lines. Cancer Genet Cytogenet *148*, 35-43. IF: *1.542*

Rodriguez-Perales, S., Melendez, B., Gribble, S. M., Valle, L., Carter, N. P., Santamaria, I., Conde, L., Urioste, M., Benitez, J., and Cigudosa, J. C. (2004). Cloning of a new familial t(3;8) translocation associated with conventional renal cell carcinoma reveals a 5 Kb microdeletion and no gene involved in the rearrangement. Hum Mol Genet *13*, 983-990. IF: *8.597*

Rodríguez-Pinilla, M., Rodriguez-Peralto, J. L., Hitt, R., Sánchez, J. J., Ballestin, C., Diez, A., Sánchez-Verde, L., Alameda, F., and Sánchez-Céspedes, M. (2004). Cyclin A as predictive factor for chemotherapy response. Clin Cancer Res *10*, 8486-8492. IF: *6.511*

Ropero, S., Setien, F., Espada, J., Fraga, M. F., Herranz, M., Asp, J., Benassi, M. S., Franchi, A., Patino, A., Ward, L. S., Bovee, J., Cigudosa, J. C., Wim, W., and Esteller, M. (2004). Epigenetic loss of the familial tumor-suppressor gene exostosin-1 (EXT1) disrupts heparan sulfate synthesis in cancer cells. Hum Mol Genet *13*, 2753-2765. IF: *8.597*

Rossi, D., Capello, D., Gloghini, A., Franceschetti, S., Paulli, M., Bhatia, K., Saglio, G., Vitolo, U., Pileri, S. A., Esteller, M., Carbone, A., and Gaidano, G. (2004). Aberrant promoter methylation of multiple genes throughout the clinico-pathologic spectrum of B-cell neoplasia. Haematologica *89*, 154-164. IF: *3.453*

Ruiz-Llorente, S., Bravo, J., Cebrian, A., Cascon, A., Pollan, M., Telleria, D., Leton, R., Urioste, M., Rodriguez-Lopez, R., de Campos, J. M., Munoz, M. J., Lacambra, C., Benitez, J., and Robledo, M. (2004). Genetic characterization and structural analysis of VHL Spanish families to define genotype-phenotype correlations. Hum Mutat *23*, 160-169. IF: *6.328*

Saez, A. I., Saez, A. J., Artiga, M. J., Perez-Rosado, A., Camacho, F. I., Diez, A., Garcia, J. F., Fraga, M., Bosch, R., Rodriguez-Pinilla, S. M., Mollejo, M., Romero, C., Sanchez-Verde, L., Pollan, M., and Piris, M. A. (2004). Building an outcome predictor model for diffuse large B-cell lymphoma. Am J Pathol *164*, 613-622. IF: *6.946*

Saez, B., Martin-Subero, J. I., Guillen-Grima, F., Odero, M. D., Prosper, F., Cigudosa, J. C., Harder, L., Calasanz, M. J., and Siebert, R. (2004). Chromosomal abnormalities clustering in multiple myeloma reveals cytogenetic subgroups with nonrandom acquisition of chromosomal changes. Leukemia *18*, 654-657. IF: *5.116*

Sanchez-Aguilera, A., Delgado, J., Camacho, F. I., Sanchez-Beato, M., Sanchez, L., Montalban, C., Fresno, M. F., Martin, C., Piris, M. A., and Garcia, J. F. (2004). Silencing of the p18INK4c gene by promoter hypermethylation in Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas. Blood *103*, 2351-2357. IF: *10.120*

Sanchez-Beato, M., Sanchez, E., Garcia, J. F., Perez-Rosado, A., Montoya, M. C., Fraga, M., Artiga, M. J., Navarrete, M., Abraira, V., Morente, M., Esteller, M., Koseki, H., Vidal, M., and Piris, M. A. (2004). Abnormal PcG protein expression in Hodgkin's lymphoma. Relation with E2F6 and NFB transcription factors. J Pathol *204*, 528-537. IF: *4.933*

Sarrio, D., Perez-Mies, B., Hardisson, D., Moreno-Bueno, G., Suarez, A., Cano, A., Martin-Perez, J., Gamallo, C., and Palacios, J. (2004). Cytoplasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions. Oncogene *23*, 3272-3283. IF: *6.495*

Tarsounas, M., Munoz, P., Claas, A., Smiraldo, P. G., Pittman, D. L., Blasco, M. A., and West, S. C. (2004). Telomere maintenance requires the RAD51D recombination/repair protein. Cell *117*, 337-347. IF: *26.626*

Tort, F., Hernandez, S., Bea, S., Camacho, E., Fernandez, V., Esteller, M., Fraga, M. F., Burek, C., Rosenwald, A., Hernandez, L., and Campo, E. (2004). Checkpoint kinase 1 (CHK1) protein and mRNA expression is downregulated in aggressive variants of human lymphoid neoplasms. Leukemia *[Epub ahead of print]*. IF: *5.116*

Tracey, L., Spiteri, I., Ortiz, P., Lawler, M., Piris, M. A., and Villuendas, R. (2004). Transcriptional response of T cells to IFN-alpha: changes induced in IFN-alpha-sensitive and resistant cutaneous T cell lymphoma. J Interferon Cytokine Res *24*, 185-195. IF: *3.120*

Urioste, M., Garcia-Andrade Mdel, C., Valle, L., Robledo, M., Gonzalez-Palacios, F., Mendez, R., Ferreiros, J., Nuno, J., and Benitez, J. (2004). Malignant degeneration of presacral teratoma in the Currarino anomaly. Am J Med Genet *128A*, 299-304. IF: *2.603*

Valle, L., Rodriguez-Lopez, R., Robledo, M., Benitez, J., and Urioste, M. (2004). Concurrence of germline mutations in the APC and PTEN genes in a colonic polyposis family member. J Clin Oncol *22*, 2252-2253. IF: *10.864*

Vaquerizas, J. M., Dopazo, J., and Diaz-Uriarte, R. (2004). DNMAD: web-based diagnosis and normalization for microarray data. Bioinformatics *20*, 3656-3658. IF: *6.701*

Villa, A., Navarro-Galve, B., Bueno, C., Franco, S., Blasco, M. A., and Martinez-Serrano, A. (2004). Long-term molecular and cellular stability of human neural stem cell lines. Exp Cell Res *294*, 559-570. IF: *3.949*

Villar-Garea, A., and Esteller, M. (2004). Histone deacetylase inhibitors: understanding a new wave of anticancer agents. Int J Cancer *112*, 171-178. IF: *4.375*

Otras publicaciones

Alfonso, P., Nunez, A., Yagüe, J., Madoz, J., Lombardia, L., Sánchez, L., and Casal, J. I. (2004). Proteomic expression analysis of colorectal cancer by two dimensional diffrential gel electrophoresis. Proteomics *in press*. IF: *5.766*

Alvaro, T. L., Salvadó, M., Bosch, R., García, J. F., Jaén, J., Banham, A. H., Roncador, G., Montalbán, C., and Piris, M. (2004). Outcome in Hodgkin Lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. Clin Cancer Res *in press*. IF: *6.511*

Azuaje, F., Al-Shahrour, F., and Dopazo, J. (2004). Ontology-driven approaches to analyzing data in functional genomics. In Bioinformatics and Drug Discovery, R. Larson, ed. (Humana Press), *in press*.

Azuaje, F., and Dopazo, J. (2004). Data analysis and visualisation in genomics and proteomics, (Wiley, eds) *in press*.

Ballestar, E., Ropero, S., Alaminos, M., Armstrong, J., Setien, F., Agrelo, R., Fraga, M. F., Herranz, M., Avila, S., Pineda, M., Monros, E., and Esteller, M. (2004). The impact of MECP2 mutations in the expression patterns of Rett syndrome patients. Hum Genet *in press*. IF: *4,022*

Cascon, A., Cebrián, A., Pollán, M., Ruiz-Llorente, S., Lessieur, F., Milne, R. L., Montero-Conde, C., Leton, R., Benitez, J., Ponder, B., and Robledo, M. (2004). SDHD variants do not constitute a risk factor for developing C-cell hyperplasia, or sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab *in press*. IF: *5.873*

Cascon, A., Ruiz-Llorente, S., Rodríguez-Perales, S., Honrado, E., Martínez Ramírez, A., Leton, R., Montero-Conde, C., Benitez, J., Dopazo, J., Cigudosa, J., and Robledo, M. (2004). A novel candidate region linked to the development of both pheochromocytoma and head/neck paraganglioma. Genes Chromosomes Cancer *in press*. IF: *4.192*

Cigudosa, J. (2004). [The micoarray revolution in biomedical research: types of platforms, uses and perspectives in oncology]. An Sist Sanit Navar *27*, 11-20.

Esteller, M. (2004). DNA Methylation: Approaches, Methods, and Applications, (CRC Press).

Garcia, P., Bruix, M., Rico, M., Ciofi-Baffoni, S., Banci, L., Ramachandra Shastry, M. C., Roder, H., de Lumley Woodyear, T., Johnson, C. M., Fersht, A. R., and Barker, P. D. (2004). Effects of Heme on the Structure of the Denatured State and Folding Kinetics of Cytochrome b (562). J Mol Biol *in press*. IF: *5.239*

Goeman, F., Thormeyer, D., Abad, M., Serrano, M., Schmidt, O., Palmero, I., and Baniahmad, A. (2004). Growth inhibition by the tumor suppressor p33ING1 in immortalized and primary cells: involvement of two silencing domains and effect of Ras. Mol Cell Biol *in press*. IF: *8.142*

Gonzalez, S., Perez-Perez, M. M., Hernando, E., Serrano, M., and Cordon-Cardo, C. (2004). p73b-mediated apoptosis requires p57KIP2 induction and IEX-1 inhibition. Cancer Res *in press*. IF: *8.649*

Hoffmann, R., Dopazo, J., Cigudosa, J. C., and Valencia, A. (2004). HCAD, closing the gap between breakpoints and genes. Nucleic Acids Res *in press*. IF: *6.575*

Malumbres, M. (2004). Revisiting the "Cdk-Centric" View of the Mammalian Cell Cycle. Cell Cycle *4*.

Margetts, C. D. E., Astuti, D., Gentle, D. C., Cooper, W. N., Cascon, A., Robledo, M., Catchpoole, D., Neumann, H. P. H., Latif, F., and Maher, E. R. (2004). Epigenetic analisis of HIC1, CASP8, FLIP, TSP1, DcR1, DcR2, DR4, DR5, KvDMR1, H19 and preferential 11p15.5 maternal allelic loss in VHL and sporadic phaeochromocytomas. Endocr Relat Cancer *in press*. IF: *8.894*

Martínez, N. S., Carnero, A., Moneo, V., Tercero, J. C., Fernández, I., Navarrete, M., Jimeno, J., and Piris, M. A. (2004). Transcriptional Signature of ET-743 (Yondelis/Trabectedin) in human sarcoma cells explanted from chemo naive patients. Mol Cancer Ther *in press*. IF: *3.201*

Martinez-Torrecuadrada, J. L., Romero, S., Nunez, A., Alfonso, P., Sanchez-Cespedes, M., and Casal, J. I. (2004). An efficient expression system for the production of functionally active human LKB1. *J Biotechnol in press*. IF: *2.543*

Mijimolle, N., Velasco, J., Dubus, P., Guerra, C., Weinbaum, C.A., Casey, P.J., Campuzano, V., and Barbacid, M. (2004). Protein Farnesyltransferase in embryogenesis, adult homeostasis and tumour development. Cancer Cell *in press*. IF: *18.913*

Muñoz, I., Moran, J. F., Becana, I., and Montoya, G. (2004). The crystal structure of a eukaryotic iron superoxide dismutase suggests intersubunit cooperation during catalysis. Protein Sci *in press*. IF: *3.787*

Ortega, S., and Prieto, I. (2004). Nuevos descubrimientos en el ciclo celular: Kinasa Cdk2, de mitosis a meiosis. Investigación y Ciencia *in press*.

Palacios, J., Honrado, E., Cigudosa, J. C., and Benitez, J. (2004). ERBB2 and MYC alterations in BRCA1- and BRCA2-associated cancers. Genes Chromosomes Cancer *in press*. IF: *4.192*

Pallares, J., Bussaglia, E., Martinez-Guitarte, J. L., Dolcet, X., Llobet, D., Rue, M., Sanchez-Verde, L., Palacios, J., Prat, J., and Matias-Guiu, X. (2004). Immunohistochemical analysis of PTEN in endometrial carcinoma: a tissue microarray study with a comparison of four commercial antibodies in correlation with molecular abnormalities. Mod Pathol *in press*. IF: *3.323*

Pantoja, C., de los Rios, L., Matheu, A., Antequera, F., and Serrano, M. (2004). Inactivation of imprinted genes induced by cellular stress and tumorigenesis. Cancer Res *in press*. IF: *8.649*

Perisic, O., Wilson, M. I., Karathanassis, D., Bravo, J., Pacold, M. E., Ellson, C. D., Hawkins, P. T., Stephens, L., and Williams, R. L. (2004). The role of phosphoinositides and phosphorylation in regulation of NADPH oxydase. Adv Enzyme Regul *in press*. IF: *3.000*

Piris, M. A., Mollejo, M., Chacon, I., Garcia, J. F., Camacho, F. I., and Cruz, M. A. (2004). Splenic Marginal Zone Lymphoma. In Non-Hodgkin's Lymphoma, J. A. PM Mauch, B Coiffier, R Dalla-Favera, and NL Harris, ed. (Lippincot Williams & Wilkins), pp. 275-283.

Poyatos, J. F., and Hurst, L. D. (2004). How biologically relevant are interaction-based modules in protein networks? Genom Biol 5.

Ruiz-Ballesteros, E. M., Rodriguez, A., Camacho, F. I., Algara, P., Martínez, N., Sanchez-Aguilera, A., Menarguez, J., Campo, E., Martinez, P., Mateo, M., and Piris, M. A. (2004). Splemic marginal zone lymphoma. New diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. Blood *in press*. IF: *10.120*

Yagüe, J., Nunez, A., Boix, M., Esteller, M., Alfonso, P., and Casal, J. I. (2004). Oxidation of carboxyamidomethyl cysteine may add complexity to protein identification. Proteomics *in press*. IF: *5.766*

Publicaciones de científicos del CNIO en otras Instituciones

Ajenjo, N., Canon, E., Sanchez-Perez, I., Matallanas, D., Leon, J., Perona, R., and Crespo, P. (2004). Subcellular localization determines the protective effects of activated ERK2 against distinct apoptogenic stimuli in myeloid leukemia cells. J Biol Chem *279*, 32813-32823. IF: *6.482*

Alfonso, P., Catala, M., Rico-Morales, M. L., Durante-Rodriguez, G., Moro-Rodriguez, E., Fernandez-Garcia, H., Escribano, J. M., Alvarez-Fernandez, E., and Garcia-Poblete, E. (2004). Proteomic analysis of lung biopsies: Differential protein expression profile between peritumoral and tumoral tissue. Proteomics 4, 442-447. IF: *5.766*

Alfonso, P., Rivera, J., Hernaez, B., Alonso, C., and Escribano, J. M. (2004). Identification of cellular proteins modified in response to African swine fever virus infection by proteomics. Proteomics 4, 2037-2046. IF: *5.766*

Berdeaux, R. L., Diaz, B., Kim, L., and Martin, G. S. (2004). Active Rho is localized to podosomes induced by oncogenic Src and is required for their assembly and function. J Cell Biol *166*, 317-323. IF: *12.023*

Brion, M., Quintans, B., Zarrabeitia, M., Gonzalez-Neira, A., Salas, A., Lareu, V., Tyler-Smith, C., and Carracedo, A. (2004). Micro-geographical differentiation in Northern Iberia revealed by Y-chromosomal DNA analysis. Gene *329*, 17-25. IF: *2.754*

Cañon, E., Cosgaya, J. M., Scsucova, S., and Aranda, A. (2004). Rapid effects of retinoic acid on CREB and ERK phosphorylation in neuronal Cells. Mol Biol Cell *15*, 5583-5592. IF: *7.454*

Castro, M. E., Gonzalez-Iriarte, M., Barrero, A. F., Salvador-Tormo, N., Munoz-Chapuli, R., Medina, M. A., and Quesada, A. R. (2004). Study of puupehenone and related compounds as inhibitors of angiogenesis. Int J Cancer *110*, 31-38. IF: *4.375*

Cheung, P. C., Nebreda, A. R., and Cohen, P. (2004). TAB3, a new binding partner of the protein kinase TAK1. Biochem J *378*, 27-34. IF: *4.101*

Ekholm-Reed, S., Mendez, J., Tedesco, D., Zetterberg, A., Stillman, B., and Reed, S. I. (2004). Deregulation of cyclin E in human cells interferes with prereplication complex assembly. J Cell Biol *165*, 789-800. IF: *12.023*

Fabrega, C., Hausmann, S., Shen, V., Shuman, S., and Lima, C. D. (2004). Structure and mechanism of mRNA cap (guanine-N7) methyltransferase. Mol Cell *13*, 77-89. IF: *16.835*

Fernandez-Capetillo, O., Allis, C. D., and Nussenzweig, A. (2004). Phosphorylation of histone H2B at DNA double-strand breaks. J Exp Med *199*, 1671-1677. IF: *15,302*

Fernandez-Capetillo, O., and Nussenzweig, A. (2004). Aging counts on chromosomes. Nat Genet *36*, 672-674. IF: *26,494*

Fernandez-Capetillo, O., and Nussenzweig, A. (2004). Linking histone deacetylation with the repair of DNA breaks. Proc Natl Acad Sci U S A *101*, 1427-1428. IF: *10.272*

Fernandez-Capetillo, O., Lee, A., Nussenzweig, M., and Nussenzweig, A. (2004). H2AX: the histone guardian of the genome. DNA Repair (Amst) *3*, 959-967. IF: *3,277*

Ferreri, A. J., Campo, E., Seymour, J. F., Willemze, R., Ilariucci, F., Ambrosetti, A., Zucca, E., Rossi, G., Lopez-Guillermo, A., Pavlovsky, M. A., Geerts, M. L., Candoni, A., Lestani, M., Asioli, S., Milani, M., Piris, M. A., Pileri, S., Facchetti, F., Cavalli, F., and Ponzoni, M. (2004). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. Br J Haematol *127*, 173-183. IF: *3.267*

Gallego-Sandin, S., Novalbos, J., Rosado, A., Gisbert, J. P., Galvez-Mugica, M. A., Garcia, A. G., Pajares, J. M., and Abad-Santos, F. (2004). Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. Dig Dis Sci *49*, 1538-1544. IF: *1.387*

Gonzalez-Neira, A., Calafell, F., Navarro, A., Lao, O., Cann, H., Comas, D., and Bertranpetit, J. (2004). Geographic stratification of linkage disequilibrium: A worldwide population study in a region of chromosome 22. Hum Genomics *1*, 399-409.

Gu, M., Fabrega, C., Liu, S.-W., Liu, H., Kiledjian, M., and Lima, C. D. (2004). Insights into the Structure, Mechanism, and Regulation of Scavenger mRNA Decapping Activity. Mol Cell *14*, 67-80. IF: *16.835*

Hammes, H. P., Lin, J., Wagner, P., Feng, Y., Vom Hagen, F., Krzizok, T., Renner, O., Breier, G., Brownlee, M., and Deutsch, U. (2004). Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy. Diabetes *53*, 1104-1110. IF: *8.298*

Iglesias, A., Murga, M., Laresgoiti, U., Skoudy, A., Bernales, I., Fullaondo, A., Moreno, B., Lloreta, J., Field, S. J., Real, F. X., and Zubiaga, A. M. (2004). Diabetes and exocrine pancreatic insufficiency in E2F1/E2F2 double-mutant mice. J Clin Invest *113*, 1398-1407. IF: *14.307*

Jimenez, M., de Castro, I. P., Benet, M., Garcia, J. F., Inghirami, G., and Pellicer, A. (2004). The Rgr Oncogene Induces Tumorigenesis in Transgenic Mice. Cancer Res *64*, 6041-6049. IF: *8.649*

Jimenez, M., Perez de Castro, I., Benet, M., Garcia, J. F., Inghirami, G., and Pellicer, A. (2004). The Rgr oncogene induces tumorigenesis in transgenic mice. Cancer Res *64*, 6041-6049. IF: *8.649*

Kazanskaya, O., Glinka, A., del Barco Barrantes, I., Stannek, P., Niehrs, C., and Wu, W. (2004). R-Spondin2 is a secreted activator of Wnt/beta-catenin signaling and is required for Xenopus myogenesis. Dev Cell *7*, 525-534. IF: *14.807*

Keys, B., Serra, V., Saretzki, G., and Von Zglinicki, T. (2004). Telomere shortening in human fibroblasts is not dependent on the size of the telomeric-3'-overhang. Aging Cell *3*, 103-109. IF: *2.118*

Lee, H. S., Bellin, R. M., Walker, D. L., Patel, B., Powers, P., Liu, H., Garcia-Alvarez, B., de Pereda, J. M., Liddington, R. C., Volkmann, N., Hanein, D., Critchley, D. R., and Robson, R. M. (2004). Characterization of an actin-binding site within the talin FERM domain. J Mol Biol *343*, 771-784. IF: *5.239*

Li, Y., Sassano, A., Majchrzak, B., Deb, D. K., Levy, D. E., Gaestel, M., Nebreda, A. R., Fish, E. N., and Platanias, L. C. (2004). Role of p38alpha Map kinase in Type I interferon signaling. J Biol Chem *279*, 970-979. IF: *6.482*

Link, W. A., Ledo, F., Torres, B., Palczewska, M., Madsen, T. M., Savignac, M., Albar, J. P., Mellstrom, B., and Naranjo, J. R. (2004). Day-night changes in downstream regulatory element antagonist modulator/potassium channel interacting protein activity contribute to circadian gene expression in pineal gland. J Neurosci *24*, 5346-5355. IF: *8.306*

Martin, F. A., Perez-Garijo, A., Moreno, E., and Morata, G. (2004). The brinker gradient controls wing growth in Drosophila. Development *131*, 4921-4930. IF: *7.663*

Moncalian, G., and de la Cruz, F. (2004). DNA binding properties of protein TrwA, a possible structural variant of the Arc repressor superfamily. Biochim Biophys Acta *1701*, 15-23. IF: *1.602*

Moncalian, G., Lengsfeld, B., Bhaskara, V., Hopfner, K. P., Karcher, A., Alden, E., Tainer, J. A., and Paull, T. T. (2004). The rad50 signature motif: essential to ATP binding and biological function. J Mol Biol *335*, 937-951. IF: *5.239*

Moreno, E., and Basler, K. (2004). dMyc transforms cells into super-competitors. Cell *117*, 117-129. IF: *26,626*

Murga, M., Yao, L., and Tosato, G. (2004). Derivation of endothelial cells from CD34- umbilical cord blood. Stem Cells *22*, 385-395. IF: *5,802*

Perdiguero, E., and Nebreda, A. R. (2004). Use of Xenopus oocytes and early embryos to study MAPK signaling. Methods Mol Biol *250*, 299-314.

Perez de Castro, I., Bivona, T. G., Philips, M. R., and Pellicer, A. (2004). Ras Activation in Jurkat T cells following Low-Grade Stimulation of the T-Cell Receptor Is Specific to N-Ras and Occurs Only on the Golgi Apparatus. Mol Cell Biol *24*, 3485-3496. IF: *8.142*

Perez de Lema, G., Lucio-Cazana, F. J., Molina, A., Luckow, B., Schmid, H., de Wit, C., Moreno-Manzano, V., Banas, B., Mampaso, F., and Schlondorff, D. (2004). Retinoic acid treatment protects MRL/lpr lupus mice from the development of glomerular disease. Kidney Int *66*, 1018-1028. IF: *5.302*

Phillips, K. A., Milne, R. L., Friedlander, M. L., Jenkins, M. A., McCredie, M. R., Giles, G. G., and Hopper, J. L. (2004). Prognosis of premenopausal breast cancer and childbirth prior to diagnosis. J Clin Oncol *22*, 699-705. IF: *10.864*

Porras, A., Zuluaga, S., Black, E., Valladares, A., Alvarez, A. M., Ambrosino, C., Benito, M., and Nebreda, A. R. (2004). P38 alpha mitogen-activated protein kinase sensitizes cells to apoptosis induced by different stimuli. Mol Biol Cell *15*, 922-933. IF: *7.454*

Prasanth, S. G., Mendez, J., Prasanth, K. V., and Stillman, B. (2004). Dynamics of pre-replication complex proteins during the cell division cycle. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci *359*, 7-16. IF: *3.586*

Qiu, J., Madoz-Gurpide, J., Misek, D. E., Kuick, R., Brenner, D. E., Michailidis, G., Haab, B. B., Omenn, G. S., and Hanash, S. (2004). Development of natural protein microarrays for diagnosing cancer based on an antibody response to tumor antigens. J Proteome Res *3*, 261-267. IF: *5.611*

Quihe, X., Konta, T., Nakayama, K., Furusu, A., Moreno-Manzano, V., Lucio-Cazaña, J., Ishikawa, Y., Fine, L. G., and Kitamura, M. (2004). Self-defense mechanisms against oxidative Stress-induced apoptosis of mesangial cells: a role for the MAP Kinases -AP-1-MKP-1 pathway. Free Radic Biol Med *36*, 985-993. IF: *5.063*

Romero-Sandoval, E. A., Alique, M., Moreno-Manzano, V., Molina, C., Lucio, F. J., and Herrero, J. F. (2004). The oral administration of retinoic acid enhances nociceptive withdrawal reflexes in rats with soft-tissue inflammation. Inflamm Res *53*, 297-303. IF: *1.498*

Rueda, P., Moron, G., Sarraseca, J., Leclerc, C., and Casal, J. I. (2004). Influence of flanking sequences on presentation efficiency of a CD8+ cytotoxic T-cell epitope delivered by parvovirus-like particles. J Gen Virol *85*, 563-572. IF: *3.036*

Ruiz, J. F., Lucas, D., Garcia-Palomero, E., Saez, A. I., Gonzalez, M. A., Piris, M. A., Bernad, A., and Blanco, L. (2004). Overexpression of human DNA polymerase {micro} (Pol {micro}) in a Burkitt's lymphoma cell line affects the somatic hypermutation rate. Nucleic Acids Res *32*, 5861-5873. IF: *6.575*

Ruiz-Llorente, L., Ortega-Gutierrez, S., Viso, A., Sanchez, M. G., Sanchez, A. M., Fernandez, C., Ramos, J. A., Hillard, C., Lasuncion, M. A., Lopez-Rodriguez, M. L., and Diaz-Laviada, I. (2004). Characterization of an anandamide degradation system in prostate epithelial PC-3 cells: synthesis of new transporter inhibitors as tools for this study. Br J Pharmacol *141*, 457-467. IF: *3.611*

Ruiz-Nuño, A., Rosado, A., Garcia, A. G., Lopez, M. G., and Villarroya, M. (2004). Differences in the vascular selectivity and tolerance between the NO donor/beta-blocker PF9404C and nitroglycerin. Eur J Pharmacol *498*, 203-210. IF: *2.352*

Schinzel, A., Kaufmann, T., Schuler, M., Martinalbo, J., Grubb, D., and Borner, C. (2004). Conformational control of Bax localization and apoptotic activity by Pro168. J Cell Biol *164*, 1021-1032. IF: *12.023*

Suelves, M., Lluis, F., Ruiz, V., Nebreda, A. R., and Munoz-Canoves, P. (2004). Phosphorylation of MRF4 transactivation domain by p38 mediates repression of specific myogenic genes. Embo J *23*, 365-375. IF: *10.456*

Tang, M., Baez, S., Pruyas, M., Diaz, A., Calvo, A., Riquelme, E., and Wistuba, II (2004). Mitochondrial DNA mutation at the D310 (displacement loop) mononucleotide sequence in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. Clin Cancer Res *10*, 1041-1046. IF: *6.511*

Torres, J., Blanco-Aparicio, C., and Pulido, R. (2004). Regulation of MAPK cascades by protein tyrosine phosphatases. Methods Mol Biol *250*, 103-112.

Tseng, J. C., Levin, B., Hurtado, A., Yee, H., Perez de Castro, I., Jimenez, M., Shamamian, P., Jin, R., Novick, R. P., Pellicer, A., and Meruelo, D. (2004). Systemic tumor targeting and killing by Sindbis viral vectors. Nat Biotechnol *22*, 70-77. IF: *17.721*

Xystrakis, E., Cavailles, P., Dejean, A. S., Cautain, B., Colacios, C., Lagrange, D., van de Gaar, M. J., Bernard, I., Gonzalez-Dunia, D., Damoiseaux, J., Fournie, G. J., and Saoudi, A. (2004). Functional and genetic analysis of two CD8 T cell subsets defined by the level of CD45RC expression in the rat. J Immunol *173*, 3140-3147. IF: *6.702*

Otras publicaciones

Madoz-Gúrpide, J., and Hanash, S. M. (2004). Molecular analysis of cancer using protein microarrays. In New Trends in Cancer for the 21st century, L.-B. A., and V. Felipo, eds. (New York, Kluwer Academic Plenum Publishers).

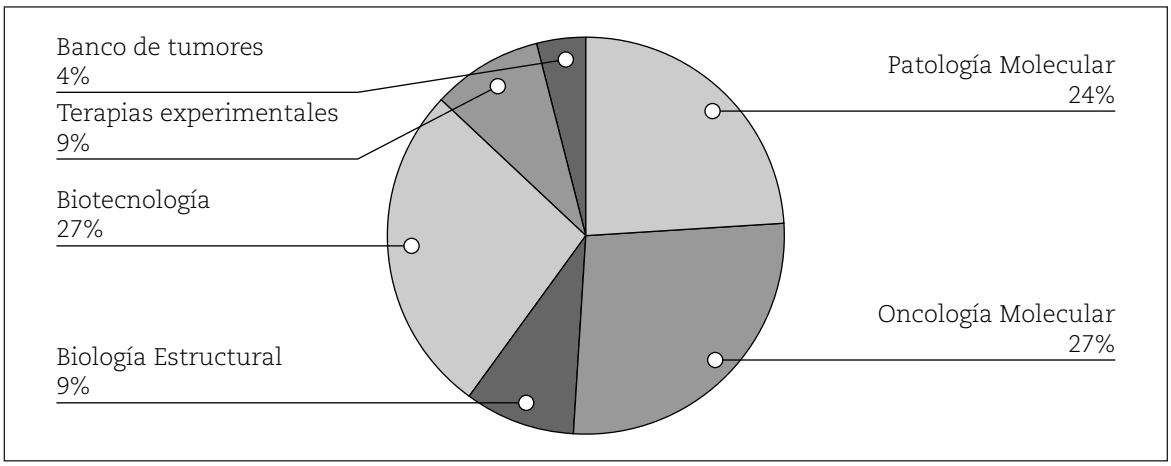
Milne, R. L., Knight, J. A., John, E. M., Dite, G. S., Balbuena, R., Ziogas, A., Andrulis, I. L., West, D. W., Southey, M. C., Giles, G. G., McCredie, M. R. E., Hopper, J. L., and Whittemore, A. S. (2004). Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and non-carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarker Prevention *in press*.

Rubio-Moscardo, F. C., Terol, M. J., Sieber, R., Piris, M. A., Martín-Subero, I., Dyer, M. J. S., Pinkel, D., Garcia-Conde, J., and Martinez-Climent, J. A. (2004). Mantle cell lymphoma genotypes identified with CGH to BAC microarrays define clinical subgroups of disease and strongly predict patient outcome. Blood *in press*. IF: *10.120*

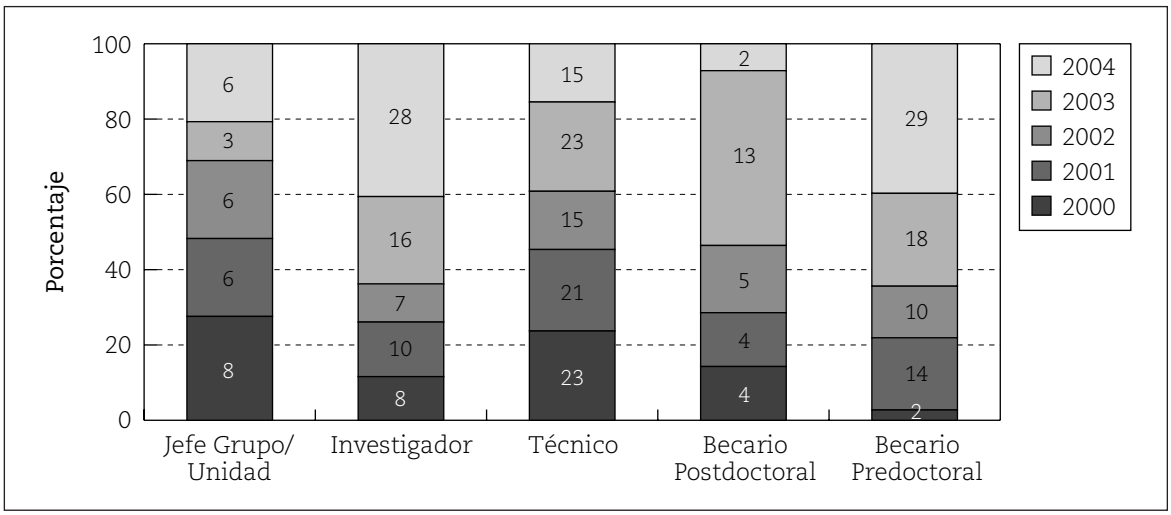
Ubhayasekera, W., Muñoz, I., Vasella, A., Stahlberg, J., and Mowbray, S. L. (2004). Structures of *Phanerochaete chrysosporium* cel7D in complex with product and inhibitors. FEBS Lett *in press*. IF: *3.609*

8. Datos Generales sobre Recursos Humanos

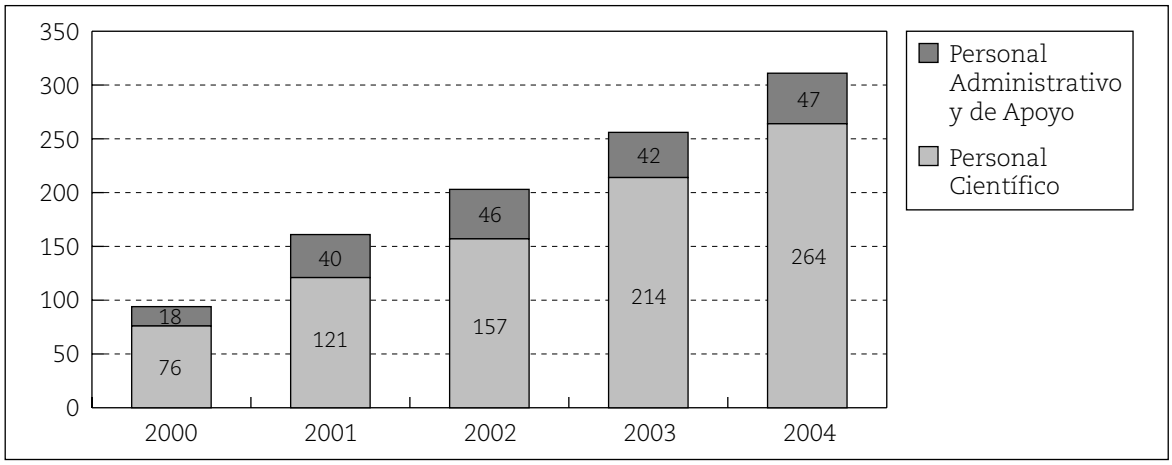
DISTRIBUCIÓN DEL PERSONAL POR PROGRAMA CIENTÍFICO



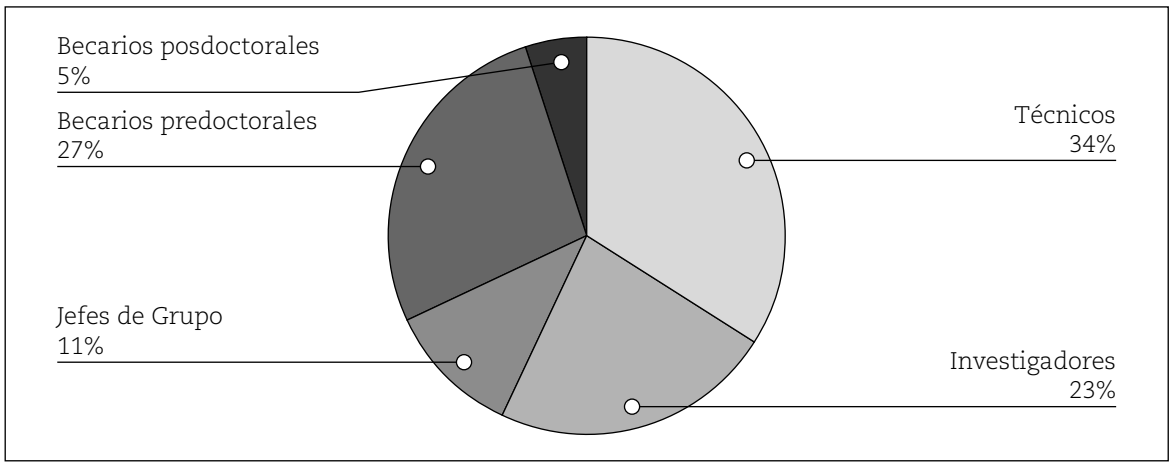
PERSONAL CIENTÍFICO: INCORPORACIONES ANUALES POR CATEGORÍA PROFESIONAL



CRECIMIENTO DE EFECTIVOS DE PERSONAL



DISTRIBUCIÓN DEL PERSONAL CIENTÍFICO POR CATEGORÍA PROFESIONAL



9. Instituciones Científicas Colaboradoras

Durante el año 2004 el CNIO ha colaborado y participado en intercambios y redes de cooperación científicas que han incluido a centros de investigación, asistencia hospitalaria y de formación tanto nacionales como internacionales que se relacionan más abajo. Este trabajo cooperativo ha sido extraordinariamente útil para que el CNIO sirviera mejor sus objetivos institucionales y reforzara su vocación de integración en la comunidad científica española, europea e internacional.

En España

Centros de Investigación y Universidades

Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM), Madrid; Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC), Madrid; Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CSIC); Centro de Regulación Genómica, Barcelona; Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Madrid; Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Madrid; Universidad Autónoma de Madrid: Facultad de Ciencias, Facultad de Medicina, Departamento de Química Orgánica y Laboratorio de Genética Molecular Humana; Universidad Autónoma de Barcelona: Facultad de Medicina, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, e Instituto de Biotecnología y Biomedicina; Universidad de Alcalá de Henares: Departamento de Química Orgánica; Universidad Complutense de Madrid: Facultad de Farmacia, Facultad de veterinaria, Departamento de Química Orgánica, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Unidad de Resonancia Magnética; Universidad de Almería Área de Química Orgánica, Facultad de Ciencias experimentales; Universidad de Barcelona: Departamento de Genética, Departamento de Histología y Patología y Departamento Bioquímica i Biología Molecular y Centre de Recerca en Química Teòrica (CeRQT); Universidad de las Islas Baleares: Facultad de Ciencias, Departamento de Biología Ambiental, Palma de Mallorca; Universidad de Navarra: Departamento de Genética, Departamento de Histología y Patología, Pamplona; Universidad de Valencia: Departamento de Biología Celular y Departamento de Bioquímica; Universidad del País Vasco: Unidad de Biofísica; Universidad Politécnica de Cataluña: Instituto de investigación CEPBA-IBM, Barcelona; Universidad Politécnica de Madrid: E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, Departamento de Ingeniería electrónica; Universidad Pompeu Fabra: Institut Municipal d'Investigacions Mediques, Barcelona; Institut Català d'Oncologia, Barcelona; Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Paterna, Valencia; Institut de Recerça Oncologica, Barcelona; Instituto Canario de Investigación del Cáncer, Las Palmas de Gran Canaria; Instituto de Biología molecular y Celular del cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca), Salamanca; Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC), Valencia; Instituto de Bioquímica, (CSIC-UCM), Madrid; Instituto de Microbiología Bioquímica (CSIC-Universidad de Salamanca), Salamanca; Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CSIC-UAM), Madrid; Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neira (CSIC), Granada; Instituto de Química-Física Rocasolano, (CSIC), Madrid; Instituto Oncológico, San Sebastián; Instituto Valenciano de Oncología, Valencia.

Centros sanitarios

Centro Nacional de Transfusiones; Centro Oncológico MD Anderson International España, Madrid; Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga; Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén; Complejo Hospitalario de León; Complejo Hospitalario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña; Complejo Hospitalario Materno Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria; Complejo Hospitalario Reina Sofía, Córdoba; Complejo Hospitalario Virgen del Rocio, Sevilla; Complejo Hospitalario Xeral-Cies, Vigo; Fundación Hospital de Alcorcón, Madrid; Fundación Jiménez Díaz, Madrid; Hospital Central de Asturias, Oviedo;

Hospital Clínic, Barcelona; Hospital Clínic, Valencia; Hospital Clinic y Provincial de Barcelona; Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Hospital Clínico Universitario de Salamanca; Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, La Coruña; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital del Mar, Barcelona; Hospital Ernest Lluch, Móstoles, Madrid; Hospital General Universitario de Alicante; Hospital General Universitario de Guadalajara; Hospital General Universitario Gregorio Marañón: Unidad de medicina experimental, laboratorio de imagen médica, Madrid; Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; Hospital Miguel Servet, Zaragoza; Hospital Monte Naranco, Oviedo; Hospital Ramón y Cajal, Ma-

drid; Hospital San Pau i Santa Creu, Barcelona; Hospital San Rafael, Madrid; Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona; Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid; Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida; Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitales de Llobregat; Hospital Universitario de Getafe Madrid; Hospital Universitario de la Princesa, Madrid; Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Barcelona; Hospital Universitario La Paz, Madrid; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Hospital Universitario San Cecilio, Granada; Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación en Bioquímica y Biología Molecular, Barcelona; Hospital Virgen de la Candelaria, Tenerife; Hospital Virgen de la Concha, Zamora; Hospital Virgen de la Luz, Cuenca; Hospital Virgen de la Cinta, Tarragona; Hospital Virgen de la Salud, Toledo; Instituto Palacios de la Mujer, Madrid.

Empresas

Durviz S.A.; Neocodex; Lilly, S.A.; PharmaMar; Progémika; Proteómika; Roche Diagnostics; Vitro.

Sociedades y Fundaciones

Agrupación Nacional para el Estudio del Páncreas; Asociación Española de Radioterapia Oncológica (AERO); Asociación Española de Hematología y Hematoterapia (AEHH); Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica; Asociación Española de investigación sobre el cáncer (ASEICA); Fundación Genoma España; Grupo español de Investigación en cáncer de mama. (GEICAM); Grupo español de Linfomas y trasplante de médula ósea (GELTAMO); Grupo Cooperativo de Linfomas Cutaneos; Grupo Cooperativo madrileño de linfomas (GLIMCE); Sociedad Española de Anatomía Patológica, Madrid; Sociedad Española de Oncología Pediátrica, Madrid; Sociedad Madrileña de Endocrinología, Madrid.

En el extranjero

Centros de Investigación y Universidades

Adriano Buzzati-Traverso Institute of Genetics and Biophysics, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napóles, Italia; BIONET Group: Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Holanda; International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, Francia; National Translational Cancer Research Network (NTRAC), Oxford, Reino Unido; Universita de Milano, Milan, Italia; Boston University, Departamento de Microbiología, Boston, Estados Unidos; Brown University, Brown Medical School, Women and Infants Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Providence, Estados Unidos; Cancer Research UK, London Research Institute, Clare Hall Laboratories, Londres, Inglaterra; Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Molécules et cibles thérapeutiques, Roscoff, Francia; Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut de Génétique Humaine (IGH), Montpellier, Francia; Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse, Francia; Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre de Genetique Molecularire, Gif-sur-Yvette, Francia; Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York, Estados Unidos; Columbia University, New York, Estados Unidos; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Estados Unidos; Ecole Superieure de Biotechonologie de Strasbourg, Francia; Emory

University School of Medicine, Atlanta, Estados Unidos; European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg, Alemania; European School of Oncology, Milano, Italia; Institut Louis Bugnard, Hôpital Rangueil, Toulouse, Francia; Institut for Cancer Research (ICR) London, Reino Unido; Institute of Molecular Medicine, Dublín, Irlanda; John Radcliffe Hospital, Oxford, Reino Unido; Johns Hopkins University School of Medicine, Head and Neck Cancer Research Laboratory, Baltimore, Estados Unidos; Karolinska Institutet, Cancer Center Karolinska, Estocolmo, Suecia; Laboratory for Reproductive Medicine, Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, Estados Unidos; Lovelace Respiratory Research Institute, Albuquerque, Estados Unidos;Max-Planck Institute for Biochemistry, Martinsried, Alemania; Max-Planck Institute for Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Alemania;MD Anderson Cancer Center, Houston, Estados Unidos; Medical College of Ohio, Department of Physiology and Molecular Medicine, Toledo, Estados Unidos; Medical University of Viena, Austria; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, Estados Unidos; MRC Cancer Cell Uni, Hutchison/MRC Research Centre, Cambridge, Reino Unido; MRC, National Institute for Medical Research, Protein Structure, Londres, Reino Unido; MRC Protein phosphorylation Unit, University of Dundee, Reino Unido; MRC Rosalind Franklin Centre for Genomics Research, Functional Genomics Group, Cambridge, Reino Unido;MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Reino Unido;National Institutes of Diabetes, Digestive, Kidney Diseases (NIDDK-NIH), Laboratory of Chemical Physics, Bethesda, Estados Unidos; Norwegian Radium Hospital, Institut for Cancer Research, Oslo, Noruega; National Cancer Institute: Human Tissue Network, Department of Pathology, Epigenetic Gene Regulation and Cancer Section, Bethesda, Estados Unidos;Ohio State University, Comprehensive Cancer Center, Columbus, Estados Unidos; Oxford University, Reino Unido; Research Institute of Molecular Pathology (IMP), Viena, Austria; The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA; TUBAFROST Group: Centro di Referimiento Oncologico, Aviano, Italia; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Bruselas, Bélgica; Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Holanda; Institut Gustave-Roussy, Villejuif, Francia; Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Medical School, Viena, Austria; MedLaw Consult, Holanda; Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Holanda; National Translational Cancer Research Network (NTRAC), Oxford, Reino Unido; U.Z.Gasthuisberg, Leuven, Bélgica; Universidad de Boston, Departamento de Microbiología, Estados Unidos; Universidad de California, Comprehensive Cancer Center, Departamento de Patología, San Francisco, Estados Unidos; Universidad de Nijmegen, Holanda; Universidad de Frankfurt, Instituto de Bioquímica II, Alemania; Universidad de Groningen, Departamento de Genética Médica, Holanda; Universidad de Perugia, Italia; Universidad de Tokushima, Tokushima, Japón; Universidad de Utrech, Holanda; Universidad de Wurzburg, Alemania; Universitá degli Studi di Bari, Italia; Université Libre de Bruxelles, Faculte de Medecine, Laboratoire de Virologie Moleculaire, Bélgica; VU University Medical Center, Department of Clinical Genetics and Human Genetics, Amsterdam, Holanda; Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, Londres, Reino Unido; York University, Department of Biology, Toronto, Canada.

Empresas y asociaciones

Agilent Technologies, Palo Alto, Estados Unidos; Biorep, Milán, Italia; Cancer Genetics Inc.; Dako Cytomation; Eli Lilly and Company; International Breast Cancer Linkage Consortium; International Society of Biological and Environmental Repositories (ISBER); Leukemia Research Fund, Reino Unido; PEPSCAN System, B.V., Lelystad, Holanda.

10. Mecenazgo

El CNIO recibe de los Presupuestos Generales del Estado una dotación general para financiar sus dotaciones básicas de personal e infraestructura, pero el pleno desarrollo de su potencial científico requiere la obtención de importantes recursos procedentes de la adjudicación de proyectos de investigación, en concurrencia competitiva, la formalización de

contratos de investigación y servicios, y el patrocinio y donaciones de entidades, empresas y particulares. Esta última fuente de ingresos revela especialmente la identificación y apoyo de la sociedad civil con la misión y actividad del Centro.

El año 2004 ha marcado sin duda un punto de inflexión en la historia del patrocinio y mecenazgo del CNIO. En febrero se firmó un convenio de colaboración con la Fundación Caja Madrid cuya importancia estratégica, debe subrayarse, es grande no sólo por la financiación que aporta, sino por el carácter innovador en los procedimientos de selección del personal científico que y el impulso que permite a los nuevos grupos de investigación del CNIO.

Como ya se reflejó en la memoria de 2003, la **Fundación Caja Madrid** ha sido unos de los principales socios del CNIO y le ha proporcionado su apoyo desde sus inicios, identificando aquellos proyectos que en un momento determinado necesitaban un especial empuje o financiación. Éste es el caso de la rehabilitación de los primeros laboratorios de Patología Molecular en las instalaciones de Majadahonda o la puesta en marcha de dos de los proyectos punteros del CNIO: la Red Nacional de Bancos de Tumores y el Oncochip. Del mismo modo, en 2004 se firmó con esta Fundación el convenio de financiación para la puesta en marcha de nuevos grupos junior de investigación.

Este acuerdo ha permitido la incorporación de cuatro grupos de investigación liderados por jóvenes científicos que han demostrado iniciativa y creatividad investigadora. La Fundación Caja Madrid aportará durante los próximos cinco años para este fin un total de 2.410.793 euros, los que constituye el setenta por ciento del presupuesto total. El treinta restante será asumido por el propio CNIO.

Este convenio cobra especial relevancia por tres razones. La primera de ellas es su duración, ya que permitirá la financiación de estos grupos de investigación durante cinco años, de modo que podrán comenzar a trabajar desde su misma incorporación al CNIO, sin la incertidumbre sobre su supervivencia y con un apoyo que les permita dedicarse plenamente a la investigación y rendir los frutos esperados. La segunda característica importante es el diseño del programa en su vertiente estrictamente científica, ya que reúne el suficiente atractivo para que se incorporen al CNIO los más brillantes jóvenes investigadores. Finalmente, hay que mencionar la generosidad de la Fundación Caja Madrid al dotar cuatro grupos, lo que supone una importante suma final.

Los nuevos grupos se han integrado en el Programa de Oncología Molecular bajo la dirección de María Blasco: Dinámica Cromosómica; liderado por Ana Losada; Inestabilidad Genómica, dirigido por Oscar Capetillo; Replicación de ADN, con Juan Méndez al frente; y el grupo de Eduardo Moreno de Competencia Celular.

Esperamos que este ejemplo se propague entre otras empresas e instituciones que vean en la investigación sobre el cáncer, una de las principales enfermedades de nuestro país, un área en la que invertir y hacia la que canalizar los recursos disponibles para la acción social que muchas de ellas desarrollan.

El CNIO ha visto este año como las donaciones tanto de particulares como de empresas u otras asociaciones sin ánimo de lucro siguen incrementándose. Si bien no son todavía relevantes en la cifra global del presupuesto significan un claro apoyo de la sociedad a este proyecto.

Este año el CNIO ha empezado a recibir los fondos que recaudó la **Fundación Inocente Inocente** en su gala anual del pasado diciembre de 2003, destinados al proyecto de investigación de cáncer infantil, desarrollado en colaboración con la Sociedad Española de Oncología Pediátrica y que ha alcanzado ya su velocidad de crucero.

La **Fundación Telefónica** continúa financiando la herramienta de gestión fundamental de la Red Nacional de Banco de Tumores desarrollada por Telefónica I+D y que está continuamente adaptándose al crecimiento de la Red y las nuevas posibilidades que ofrece la tecnología. Gracias a su ayuda, la Red está gestionada de una manera segura y eficaz y el continuo intercambio de datos muy sensibles está garantizado con el rigor necesario.

HP, otro de los grandes apoyos tecnológicos del CNIO, ha reforzado su compromiso con la investigación oncológica. Por cuarto año consecutivo ha puesto a la disposición de este Centro todas sus soluciones tecnológicas. En concreto, en 2004 ha donado una herramienta software que permitirá monitorizar los sistemas del CNIO, al tiempo que contribuye que a

optimizar el rendimiento de todos los sistemas y proporciona información imprescindible para su el correcto funcionamiento.

Por otra parte, el acuerdo con **Unilever** para el estudio de cáncer de colón ha llegado ya a su tercer año. Debemos agradecer a esta empresa el haber puesto en marcha una línea de investigación en un cáncer tan frecuente en nuestra sociedad.

ServiRed mantiene su compromiso con el CNIO. Por segundo año, ha financiado el proyecto de desarrollo, diseño y producción de arrays genómicos para la caracterización de alteraciones cromosómicas y de genes implicados en procesos leucémicos mieloides que se está desarrollando en la Unidad de Citogenética.

Otros patrocinios que también se mantienen son el de **Iberia** —que permite al CNIO un ahorro significativos en los costes de avión tanto en la organización de reuniones científicas en el CNIO como en la asistencia de los investigadores del Centro a aquéllas que se realizan fuera de Madrid— y el de la **Fundación Winterthur,** que continúa asumiendo las pólizas de seguro del CNIO.

En el apartado de **donaciones de particulares** hay que destacar el **legado** de M.ª Dolores Elósegui Huarte, en cuyo testamento destinaba de parte de sus bienes al CNIO. Según el testimonio de su familia éste fue realizado por su admiración hacia el Dr. Mariano Barbacid, y en reconocimiento a la lucha diaria que investigadores y especialistas mantienen contra una de las enfermedades más extendidas de nuestro tiempo y que ella misma sufrió. Con esta donación, pretendió aportar su granito de arena a lo que le pareció uno de los bastiones más importantes en la lucha contra el cáncer: la investigación. En su memoria y como reconocimiento a este gesto, una de las salas de seminario del CNIO lleva ya el nombre de Legado Dolores Elósegui.

El CNIO es destinatario también de parte de la recaudación de algunos grupos de organizaciones sociales dedicadas a la lucha contra el cáncer. Muchos de estos grupos están integrados por mujeres que han padecido cáncer de mama y cuyo objetivo es ayudar en la necesaria tarea de prevención e información sobre la enfermedad. Algunas de estas asociaciones han decidido dedicar parte de sus recursos a la investigación, en la que ven como la mejor opción de tratamiento. En este contexto, el CNIO desea agradecer expresamente el apoyo recibido de las siguientes asociaciones: **AMUMA de Ciudad Real, Rosae de Valdepeñas, Asociación Onubense de Cáncer de Mama Santa Águeda, ALBA Menorca, Asociación Ceuti de Cáncer de Mama**, así como **Fressia Group de Cambrils,** que periódicamente organiza eventos benéficos para recaudar fondos destinados a la lucha contra esta enfermedad.

Otras entidades colaboradoras: AFANION, Amalie Petroquímica, Asociación Serra Santamans, Cabisuar, Casa de Andalucía de Coslada, Fundación Accenture, Logistest y Telecomputer Sistemas.

Patrocinio de reuniones científicas

En febrero, el CNIO celebró el simposio **"Taxonomía Molecular del Cáncer"** que reunió en Madrid a casi cuatrocientos investigadores básicos, clínicos y profesionales de la industria farmacéutica y biotecnológica para analizar e intercambiar información sobre la investigación que se desarrolla en todo el mundo en para la identificación de nuevas vías de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad a partir de los avances en el conocimiento de la biología molecular del cáncer y el perfil genético de los tumores. Este simposio fue posible gracias al patrocinio de las empresas que se enumeran a continuación:

Affymetrix, Agilent Technologies, Amersham Biosciences, Aventis, BD Biosciences, BioNova, Bristol-Myers Squibb, Bio-IT World, Cancer Cell, EMBO Reports, Epigenomics, Genzyme, GSK GlaxoSmithKline, The Journal of Cell Biology, The Lancet Oncology, Lilly, Merck, Nature Reviews Cancer, Novartis, Oncogene, Pfizer, PreAnalyitiX, Roche Farma and Science AAA

Todas ellas contribuyeron a crear el ambiente más idóneo para encuentros que cómo éste, son la semilla de las futuras colaboraciones científicas y que posibilitan el avance en la lucha contra el cáncer.

El CNIO se ha convertido en pocos años en una referencia internacional por las reuniones científicas que organiza en su sede. En este año 2004 estas reuniones han sido posibles por los patrocinios de muchas empresas farmacéuticas y de biotecnología que consideran estratégico apoyar estas reuniones de expertos:

Agilent Technologies, Amgen, Applied Biosystems, Astrazeneca Oncology, Aventis, Bioalma, Bristol-Myers Squibb, Dako Cytomation, EMBO Reports, Genzyme, Invitrogen, Izasa, Lilly, Nature publishing group, Nature reviews cancer, Pfizer Oncología, Quimigranel, Roche Farma, Roche Oncología, Schering-Plough, The Lancet Oncology, VWR International

Difusión

El CNIO realiza una importante tarea social investigando sobre el cáncer, la segunda causa de muerte en nuestro país. Sin embargo, muchas veces esta labor no es percibida adecuadamente por el conjunto de la sociedad española, dada la complejidad conceptual, científica y técnica propia de la actividad investigadora.

Con esta realidad como referente, durante el año 2004 se han llevado a cabo varias iniciativas tendentes a divulgar el trabajo realizado en los laboratorios del CNIO y, de este modo, contribuir al acercamiento de la ciencia a la población española.

En septiembre se organizó un **seminario para periodistas científicos sobre la investigación en cáncer**. El objetivo de esta jornada era unir a los científicos con los medios de comunicación para favorecer un diálogo entre ellos tendente a mejorar la información que finalmente recibe la sociedad y conseguir así acortar las distancias cada vez mayores entre los expertos científicos y el público general, incidiendo en la formación de los que de hecho realizan una importante labor de intermediación: los periodistas científicos.

Los avances que se producen en el campo de la investigación oncológica son sin duda seguidos con gran expectación por la sociedad por las implicaciones en muchos casos personales que suponen. Sin embargo, la información que llega no siempre es esclarecedora y por desgracia existen en este entorno mitos y un alto desconocimiento. Los periodistas científicos abordan la difícil tarea de difundir la ciencia entre los legos, una ciencia cada vez más hermética y complicada de seguir. Para cumplir con eficacia su tarea los periodistas no sólo deben ser capaces de comunicar los resultados de la investigación sino, en la medida de lo posible, entender e interpretar la información.

En este seminario se abordaron los principales temas básicos referidos al cáncer y, lo que es más importante, los periodistas tuvieron a su disposición a los científicos del CNIO para responder a sus dudas y aclarar conceptos.

El seminario contó con la colaboración de la Asociación Nacional de Informadores de la Salud (ANIS) y el patrocinio del Ministerio de Educación y Ciencia.

Otra de las iniciativas de difusión en las que habitualmente participa el CNIO es en las actividades de la **Semana de la Ciencia** cuyo objetivo es acercar a los ciudadanos a la ciencia y la tecnología. Este año se celebró del 10 al 24 de noviembre y todos aquellos interesados en conocer la labor diaria de nuestros investigadores tuvieron la oportunidad de hacerlo en la Jornada de puertas abiertas. Como otros años, se organizó también un taller didáctico dirigido a alumnos de ciencia de enseñanza media con objeto de fomentarles su vocación investigadora. Fue notable la gran asistencia de público a las conferencias organizadas durante la Semana:¿Cómo hacer un ratón resistente al cáncer?, impartida por Manuel Serrano, ¿Se hereda el Cáncer?, impartida por Mercedes Robledo y ¿Cómo diagnosticamos un tumor después del desciframiento del genoma?, por Juan Cruz Cigudosa.

La participación del CNIO en la Semana de la Ciencia ha contado con el patrocinio del Ministerio de Educación y Ciencia.

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III (CNIC)

Introducción

El objetivo prioritario del CNIC es desarrollar una investigación de excelencia que permita la generación de procedimientos terapéuticos y preventivos para las patologías cardiovasculares. Actualmente el CNIC cuenta con siete laboratorios de investigación básica. Estos laboratorios desarrollan sus actividades en las siguientes áreas:

- regulación de la expresión génica en endotelio vascular,
- fisiopatología de los procesos inflamatorios,
- biopatología de la pared vascular,
- señalización por integrinas,
- matriz extracelular en angiogénesis e inflamación
- biología del óxido nítrico,
- farmacología vascular

El CNIC cuenta además con Unidades de Desarrollo Tecnológico que proveen de servicios científicos fundamentales tanto a los grupos de investigación del CNIC como a usuarios externos. Las Unidades también ofrecen formación especializada para el uso de los equipos y el empleo de distintas técnicas. Actualmente el CNIC cuenta con cuatro UDT's establecidas y cuatro más se encuentran en proceso de creación. Cada unidad mantiene tecnologías e infraestructuras de última generación dentro de su área, y están diseñadas para asimilar las nuevas tecnologías según vayan apareciendo.

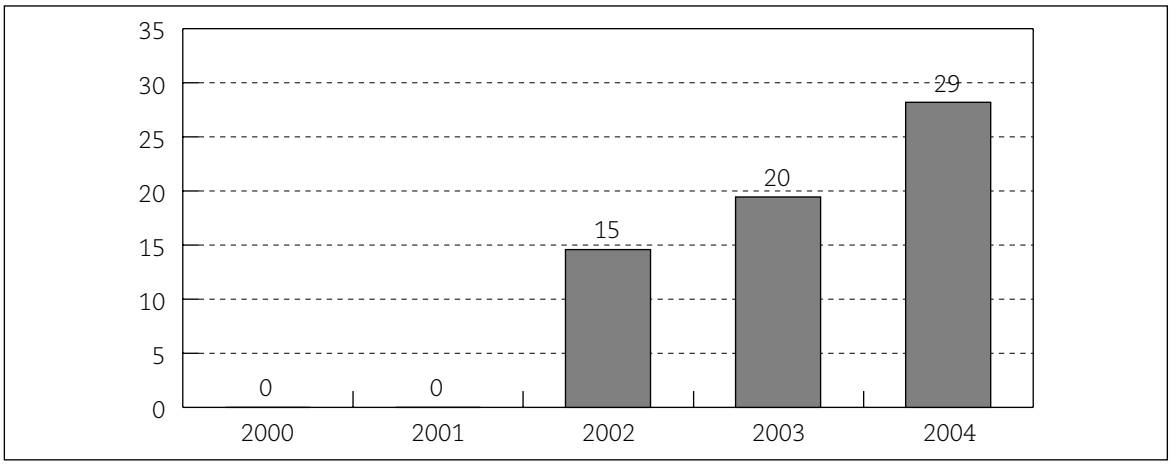
1. Investigación

1.1. Resultados de actividad

En este año, el CNIC ha consolidado el avance de su proyecto científico con la incorporación de un nuevo grupo de investigación básica liderado por la Dra. García Arroyo procedente del CSIC y la consolidación como Jefe de Grupo del Dr. Del Pozo, flamante premio EURYI 2004, procedente del Centro Scripps de San Diego, EE.UU.

Así se cuenta ya con 7 grupos de investigación muy productivos que han aumentado en un 45% el número de publicaciones relevantes internacionalmente fruto de la investigación en el centro, entre las que se encuentran revistas como *Science*.

NÚMERO DE PUBLICACIONES



Listado de publicaciones internacionales de relevancia internacional

Bartolome, R.A., **Galvez, B.G.,** Longo, N., Baleux, F., Van Muijen, G.N., Sanchez-Mateos, P., **Arroyo, A.G.,** and Teixido, J. (2004). Stromal cell-derived factor-1alpha promotes melanoma cell invasion across basement membranes involving stimulation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase and Rho GTPase activities. Cancer Res. *64*, 2534-2543.

Chao, T.H., Lam, T., Vong, B.G., **Traves, P.G., Hortelano, S.,** Chowdhury, C., Bahjat, F.R., Lloyd, G.K., Moldawer, L.L., **Bosca, L.,** Palladino, M.A., and Theodorakis, E.A. (2004). A New Family of Synthetic Diterpenes that Regulates Cytokine Synthesis by Inhibiting IkappaBalpha Phosphorylation. Chembiochem. *6*, 133-144.

Cid, C., Alvarez-Cermeno, J.C., **Camafeita, E.,** Salinas, M., and Alcazar, A. (2004). Antibodies reactive to heat shock protein 90 induce oligodendrocyte precursor cell death in culture. Implications for demyelination in multiple sclerosis. FASEB *J. 18*, 409-411.

Del Pozo, M.A. (2004). Integrin signaling and lipid rafts. Cell Cycle 3, 725-728.

Del Pozo, M.A., Alderson, N.B., Kiosses, W.B., Chiang, H.H., Anderson, R.G., and Schwartz, M.A. (2004). Integrins regulate Rac targeting by internalization of membrane domains. Science *303*, 839-842.

Fernandez-Martinez, A., Callejas, N.A., Casado, M., **Bosca, L.,** and **Martin-Sanz, P.** (2004). Thioacetamide-induced liver regeneration involves the expression of cyclooxygenase 2 and nitric oxide synthase 2 in hepatocytes. J. Hepatol. *40*, 963-970.

Galvez, B.G., Genis, L., Matias-Roman, S., Oblander, S.A., Tryggvason, K., Apte, S.S., and **Arroyo, A.G.** (2004). MT1-MMP is regulated by chemokines MCP-1/CCL2 and IL-8/CXCL8 in endothelial cells during angiogenesis. J. Biol. Chem.

Galvez, B.G., Matias-Roman, S., Yanez-Mo, M., Vicente-Manzanares, M., Sanchez-Madrid, F., and **Arroyo, A.G.** (2004). Caveolae are a novel pathway for membrane-type 1 matrix metalloproteinase traffic in human endothelial cells. Mol. Biol. Cell *15*, 678-687.

Gonzalez-Timon, B., Gonzalez-Munoz, M., **Zaragoza, C., Lamas, S.,** and Melian, E.M. (2004). Native and oxidized low density lipoproteins oppositely modulate the effects of insulin-like growth factor I on VSMC. Cardiovasc. Res. *61*, 247-255.

Goren, N., Cuenca, J., Martin-Sanz, P., and Bosca, L. (2004). Attenuation of NF-kappaB signalling in rat cardiomyocytes at birth restricts the induction of inflammatory genes. Cardiovasc. Res. *64*, 289-297.

Herrera, B., Murillo, M.M., **Alvarez-Barrientos, A.,** Beltran, J., Fernandez, M., and Fabregat, I. (2004). Source of early reactive oxygen species in the apoptosis induced by transforming growth factor-beta in fetal rat hepatocytes. Free Radic. Biol. Med. *36*, 16-26.

Kaminski, S., **Del Pozo, M.A.,** Hipskind, R.A., Altman, A., and Villalba, M. (2004). Distinct functions of Vav1 in JNK1 activation in Jurkat T cells versus non-haematopoietic cells. Scand. J. Immunol. 59, 527-535.

Lopez, E., Lamas, S., and Zaragoza, C. (2004). [Nitric oxide and extracell matrix deterioration. A role in atherosclerosis?]. Nefrologia. *24 Suppl* 4, 21-24.

Martinez-Martinez, S. and Redondo, J.M. (2004). Inhibitors of the calcineurin/NFAT pathway. Curr. Med. Chem. *11*, 997-1007.

Martinez-Ruiz, A. and Lamas, S. (2004). S-nitrosylation: a potential new paradigm in signal transduction. Cardiovasc. Res. *62*, 43-52.

Martinez-Ruiz, A. and Lamas, S. (2004). Detection and proteomic identification of S-nitrosylated proteins in endothelial cells. Arch. Biochem. Biophys. *423*, 192-199.

Medina, J., **Arroyo, A.G.,** Sanchez-Madrid, F., and Moreno-Otero, R. (2004). Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. Hepatology 39, 1185-1195.

Navarro-Lerida, I., Portoles, M.T., **Barrientos, A.A.,** Gavilanes, F., **Bosca, L.,** and Rodriguez-Crespo, I. (2004). Induction of nitric oxide synthase-2 proceeds with the concomitant down-regulation of the endogenous caveolin levels. J. Cell Sci. *117*, 1687-1697.

Nunez, O., **Fernandez-Martinez, A.,** Majano, P.L., Apolinario, A., Gomez-Gonzalo, M., Benedicto, I., Lopez-Cabrera, M., **Bosca, L.,** Clemente, G., Garcia-Monzon, C., and **Martin-Sanz, P.** (2004). Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins. Gut 53, 1665-1672.

Obreo, J., Diez-Marques, L., **Lamas, S.,** Duwell, A., Eleno, N., Bernabeu, C., Pandiella, A., Lopez-Novoa, J.M., and Rodriguez-Barbero, A. (2004). Endoglin expression regulates basal and TGF-beta1-induced extracellular matrix synthesis in cultured L6E9 myoblasts. Cell Physiol Biochem. *14*, 301-310.

Oliva, J.L., Zarich, N., Martinez, N., Jorge, R., Castrillo, A., Azanedo, M., Garcia-Vargas, S., Gutierrez-Eisman, S., Juarranz, A., **Bosca, L.,** Gutkind, J.S., and Rojas, J.M. (2004). The P34G mutation reduces the transforming activity of K-Ras and N-Ras in NIH 3T3 cells but not of H-Ras. J. Biol. Chem. *279*, 33480-33491.

Quintana, E., Hernandez, C., **Alvarez-Barrientos, A.,** Esplugues, J.V., and Barrachina, M.D. (2004). Synthesis of nitric oxide in postganglionic myenteric neurons during endotoxemia: implications for gastric motor function in rats. FASEB J. *18*, 531-533.

Reimunde, F.M., Castanares, C., Redondo-Horcajo, M., Lamas, S., and Rodriguez-Pascual, F. (2004). Endothelin-1 expression is strongly repressed by AU-rich elements in the 3'-untranslated region of the gene. Biochem. J.

Ruiz-Ruiz, C., Ruiz, d.A., **Rodriguez, A.,** Ortiz-Ferron, G., **Redondo, J.M.,** and Lopez-Rivas, A. (2004). The up-regulation of human caspase-8 by interferon-gamma in breast tumor cells requires the induction and action of the transcription factor interferon regulatory factor-1. J. Biol. Chem. *279*, 19712-19720.

Ruiz, d.A., Lopez-Rivas, A., **Redondo, J.M.,** and **Rodriguez, A.** (2004). Transcriptional regulation of the TRAIL-R3 gene. Vitam. Horm. *67*, 51-63.

Ruiz, d.A., Ruiz-Ruiz, C., **Rodriguez, A.,** Ortiz-Ferron, G., **Redondo, J.M.,** and Lopez-Rivas, A. (2004). Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) decoy receptor TRAIL-R3 is up-regulated by p53 in breast tumor cells through a mechanism involving an intronic p53-binding site. J. Biol. Chem. *279*, 4093-4101.

Siendones, E., Fouad, D., Diaz-Guerra, M.J., de la, M.M., **Bosca, L.,** and Muntane, J. (2004). PGE1-induced NO reduces apoptosis by D-galactosamine through attenuation of NF-kappaB and NOS-2 expression in rat hepatocytes. Hepatology 40, 1295-1303.

Soriano, V., Miro, J.M., Garcia-Samaniego, J., Torre-Cisneros, J., Nunez, M., del Romero, J., Martin-Carbonero, L., Castilla, J., Iribarren, J.A., Quereda, C., Santin, M., Gonzalez, J., Arribas, J.R., Santos, I., Hernandez-Quero, J., Ortega, E., Asensi, V., **Del Pozo, M.A.,** Berenguer, J., Tural, C., Clotet, B., Leal, M., Mallolas, J., Sanchez-Tapias, J.M., Moreno, S., Gatell, J.M., Tellez, M.J., Rubio, R., Ledesma, E., Domingo, P., Barreiro, P., Pedreira, J., Romero, M., Gonzalez-Lahoz, J., and

Lissen, E. (2004). Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. J. Viral Hepat. 11, 2-17.

Zeini, M., Hortelano, S., Traves, P.G., Martin-Sanz, P., and Bosca, L. (2004). Simultaneous abrogation of NOS-2 and COX-2 activities is lethal in partially hepatectomised mice. J. Hepatol. 40, 926-933.

Como resultado de la investigación se ha solicitado también la siguiente patente:

Título de la patente: Péptidos, secuencias de nucleótidos y células CnAinker13 y sus apliaciones. Código de la solicitud: ES200402080 Titulares de la patente: CSIC/CNIC Tipo de patente solicitada: Patente Nacional. Fecha de presentación en la OEPM: 15/12/2004

1.2. Proyectos en ejecución

Durante 2005 está prevista la incorporación de la nueva Dirección General de la Fundación que dará el impulso necesario al centro y lo posicionará en el panorama científico español e internacional, orientando el crecimiento del centro de forma que se cumplan los objetivos fundacionales previstos en los estatutos. Además se pretende Iniciar el desarrollo de un Método de Medición de la Producción Científica empleando para ello los parámetros internacionalmente aceptados y aplicables a la Investigación Cardiovascular del CNIC.

Mientras eso ocurre, se mantendrá la creciente producción de los siete grupos actualmente existentes, muy activos en las siguientes áreas de conocimiento:

Regulación de la Expresión Génica en el Endotelio Vascular

Dr. Juan Miguel Redondo

El grupo investiga los mecanismos que acoplan las señales extracelulares con la activación de factores de transcripción que regulan programas específicos de inducción génica durante la activación de células endoteliales. La familia de factores de transcripción NFAT (Factor Nuclear de células T Activadas) están implicados en el desarrollo de los vasos sanguíneos y en muchas procesos biológicos tanto fisiológicos como patológicos. NFAT son activados por la calcineurina fosfatasa sensible a calcio. La eficiencia de las drogas inmunosupresoras que inhiben a la calcineurina tiene lugar a través del bloqueo de NFAT. Este programa de investigación¡ permite analizar en profundidad los mecanismos de regulación de NFAT de forma que se podrían llegar a desarrollar estrategias terapéuticas que permitiesen reemplazar las drogas inmunosupresoras utilizadas en la actualidad por otras cuyos efectos secundarios no deseados fueran menores.

Recientemente este grupo ha demostrado que el factor mitótico y potente agente angiogénico VEGF (Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular), activa a NFAT como un paso necesario para la inducción de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2). Ya que COX-2 juega un importante papel en la angiogénesis, estamos estudiando la acción de los eicosanoides y NFAT en modelos de angiogénesis tanto in vitro como in vivo y patologías caracterizadas por neovascularización mediada por VEGF.

Este grupo estudia la regulación de la viabilidad celular - como las células “deciden” entre la vida y la muerte- en condiciones inflamatorias. El inicio de la inflamación se caracteriza por el reclutamiento de células inflamatorias adicionales, remodelación local del tejido y la liberación de moléculas reactivas que tienen efectos citostáticos en sus células objetivo. Por el contrario, la finalización de la respuesta inflamatoria se consigue mediante la inducción de la muerte celular programada (apoptosis), seguida de fagocitosis para eliminar las células activadas y dañadas sin provocar la liberación de sus componentes celulares, que supondría un aumento en la respuesta inflamatoria. El interés principal es conocer cómo se regula el proceso de la respuesta inflamatoria en diferentes células y sistemas, como los macrófagos activados, cardiomiocitos y el hígado. En concreto se centra en conocer cómo diversos mecanismos de señalización celular se ven alterados de forma que intervienen en el desarrollo inicial de la inflamación para luego jugar un papel en la posterior finalización

del proceso. A través de una combinación de aproximaciones experimentales tanto en cultivos celulares como in vivo, nuestro grupo está aportando nueva información sobre la integración de las vías de señalización intracelular que gobiernan el proceso apoptótico. También se están desarrollando técnicas no invasivas basadas en imágenes de resonancia magnética nuclear para detectar y evaluar la inflamación y la apoptosis en diferentes órganos.

Fisiopatología Molecular de la Pared Vascular

Dr. Santiago Lamas

Este grupo quiere ampliar el conocimiento de los mecanismos de disfunción vascular en situaciones como la ateroesclerosis y la diabetes, donde el daño vascular es una característica central de la patología. Dentro de este amplio tema de estudio, el trabajo se centra en el análisis de la regulación de la matriz extracelular por óxido nítrico (NO), y los mecanismos transcripcionales que regulan la expresión del importante mediador vasoactivo endotelina-1 (ET-1).

Sus últimas investigaciones han demostrado que el NO aumenta la expresión endotelial de metaloproteasa de matriz (MMP) 13, a través de un mecanismo en el que interviene cGMP y el factor de transcripción AP-1.También ha demostrado que AP-1 actúa junto con factores de transcripción Smad para coordinar el aumento de expresión de ET-1 en respuesta al factor de crecimiento transformante b (TGF-b). El grupo se propone investigar las bases moleculares de la regulación transcripcional del coactivador transcripcional mitocondrial PGC-1 por NO en el endotelio. Otro de los temas de estudio del laboratorio está relacionado con la S-glutationilación y la S-nitrosilación de proteinas inducidas por el estrés oxidativo y nitrosidativo. Nuestro grupo ha demostrado la S - glutationilación de AP-1 purificado y del factor nuclear KB (NF-KB), puesto que el grupo piensa que este puede representar un importante mecanismo que asocie las señales de estrés oxidativo con la inhibición de la unión al DNA. Ahora se está comprobando esta teoría mediante aproximaciones proteómicas en células vivas.

Señalización por Integrinas

Dr. Miguel Ángel del Pozo

El objetivo principal de este laboratorio es profundizar en el conocimiento del proceso por el cual las GTPasas de la familia Rho/Rac regulan la transmisión de señales intracelulares. Las GTPasas Rac y Cdc42 regulan la polarización y migración celular, la progresión del ciclo celular y la expresión génica y están implicadas en procesos como la transformación cancerosa, la inflamación y la patología cardiovascular. Estos acontecimientos dependen tanto de factores de crecimiento solubles como de adhesión a la matriz extracelular (ECM) mediada por integrinas. La investigación está dirigida a comprender como se integran las señales propagadas por receptores de ECM (integrinas) y de factores de crecimiento para ejercer este control. Las integrinas son reguladores críticos de Rac y Cdc42. La adhesión mediada por integrinas no solo regula la actividad de estas GPTasas, sino también, a través del control de su translocación, la capacidad de Rac para unirse y activar a efectores. Las integrinas inducen un incremento en la afinidad de la membrana por Rac, liberándola así de su unión a la chaperona citoplasmática RhoGDI. Esto define un nuevo mecanismo de control espacial de la transducción de señal eficiente hacia el núcleo celular. En el momento actual, se trata de identificar el mecanismo por el cual la adhesión regulada por integrinas regula este proceso y de identificar los sitios de unión para Rac.

Metaloproteinasas de Matriz en Angiogénesis e Inflamación

Dra. Alicia García Arroyo

La degradación de la matriz extracelular es importante durante procesos fisiológicos y patológicos. Este grupo está interesado en identificar y caracterizar la regulación y función de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), encargadas de la degradación de dicha matriz. En concreto estamos interesados en MT1-MMP (MMP anclada a la membrana celu-

lar) durante la angiogénesis y procesos inflamatorios crónicos. Sus trabajos han determinado cómo la propia migración de las células endoteliales así como los distintos componentes de la matriz que dichas células se pueden encontrar en un entorno fisiológico modulan de forma clave características de MT1-MMP como su internalización y tráfico intracelular así como su localización subcelular que determinan el balance final de su actividad proteolítica. Además han identificado a las caveolae como la ruta principal de tráfico intracelular de MT1-MMP en células endoteliales. En estos momentos el trabajo se encamina a caracterizar el papel de otros mediadores fisiológicos, interacciones proteicas y modificaciones postraduccionales. Se supone que los leucocitos tienen que usar mecanismos similares para la penetración en los tejidos durante la inflamación. En este sentido, el grupo ha observado cómo la unión de monocitos a matriz extracelular o al propio endotelio vascular induce la expresión y actividad de MT1-MMP y cómo ésta parece ser importante durante la transmigración de dichos monocitos. Con estos estudios se tratará de desvelar nuevos mecanismos moleculares implicados tanto en el reclutamiento leucocitario como en la angiogénesis inducida durante la inflamación y con ello aportaremos información que podría ser relevante a la hora de diseñar agentes bloqueantes específicos para MMPs para su posible aplicación terapeútica en enfermedades inflamatorias crónicas.

Biología del Óxido Nítrico

El grupo investiga la regulación de la respiración mitocondrial por óxido nítrico (NO). El NO actúa como mediador en diversos mecanismos fisiológicos a través de la producción de GMPc mediante la estimulación de la guanilato ciclasa soluble. Sin embargo, en los últimos años han surgido pruebas evidentes de que el NO utiliza un mecanismo diferente para actuar como mediador en procesos fisiológicos importantes. El NO inhibe la respiración a través de su unión reversible al sitio de unión del oxígeno (O2) de la citocromo c oxidasa (complejo IV). La citocromo c oxidasa es el componente terminal de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, siendo responsable del 90% del consumo de O2 en los mamíferos, y es esencial para la producción de energía celular. El NO, por lo tanto, a través de este mecanismo tiene la capacidad de regular una gran cantidad de actividades relativas al estado energético celular.

Dado que el NO compite con el O2 por el sitio de unión de la citocromo c oxidasa, la acción del NO se verá por lo tanto afectado por la concentración de O2 en el ambiente. Actualmente el grupo estudia el efecto del NO en las células a diferentes concentraciones de O2 y los cambios en la expresión génica que resultan de dicha acción. A través de estas aproximaciones se están planteando diversas cuestiones relacionadas con la diferenciación y la muerte celular.

Unidad Mixta: CNIC-Valencia

Este grupo está interesado en estudiar la función de la mitocondria en situaciones fisiopatológicas en las que la diferenciación celular y la biología vascular juegan un importante papel.

Se está estudiando, mediante el análisis de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y de la vía glicolítica, las fuentes de energía utilizadas por las células madre no diferenciadas, y las consecuencias para el proceso de diferenciación de estas células cuando estas fuentes son modificadas. Paralelamente, estamos investigando si la diferenciación de los linfocitos T hacia un fenotipo Th1/Th2 está regulada a nivel mitocondrial, por la competición entre el NO y el O2 por la citocromo oxidasa en la cadena de transporte electrónico. En este estudio, utilizamos un modelo de presentación antigénica entre células T y células dendríticas, y determinamos los niveles de NO, el cambio en el potencial de membrana mitocondrial, el estado redox, la organización de moléculas en la sinapsis inmunológica y la localización subcelular de NOS en ambas células. También se está estudiando el control del consumo de oxígeno en los vasos y los mecanismos moleculares por los que la inhibición de la cadena respiratoria por el NO endotelial afecta la difusibilidad del oxígeno durante la respuesta vascular en situaciones de normoxia y de hipoxia. Por último, el grupo está interesado en el papel que tienen los radicales libres de oxígeno mitocondriales en los procesos de señalización celular.

Proyectos de Investigación concedidos durante 2004

Financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2003. *Título del proyecto*: Modificaciones postraduccionales inducidas por estrés oxidativo y nitrosativo en proteínas del endotelio vascular: identificación proteómica y evaluación funcional (03/3025). *Investigador principal*: Dr. Antonio Martínez. Periodo de ejecución: 17/2/2004-16/2/2007.

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2003. *Título del proyecto*: Papel del óxido nítrico en la respiración celular en normoxia e hipoxia: Implicaciones fisiológicas y patofisiológicas (03/3024). *Investigador principal*: Dr. Víctor Manuel Víctor. Periodo de ejecución: 1/3/2004-1/3/2007.

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2004. *Título del proyecto*: Respuesta del cardiomiocito a estímulos pro-inflamatorios. Factores de transcripción que participan en su regulación (04/00177). *Investigador principal*: Dra. Nora Goren. Periodo de ejecución: 1/2/2005-31/1/2008.

Convocatoria: Proyectos de I+D+i Promoción de la Investigación Biomédica 2004 (PI04/1050). *Título del Proyecto*: Óxido Nítrico y regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa: implicaciones fisiopatológicas en modelos experimentales de inflamación crónica. *Investigador principal*: Dr. Juan Manuel Serrador. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2007.

Convocatoria: Proyectos de I+D+i Promoción de la Investigación Biomédica 2004 (PI04/10961). *Título del Proyecto*: Direccionamiento de fibrinolíticos para la profilaxis de enfermedades oclusivas de los vasos sanguíneos. *Investigador principal*: Dr. Juan Carlos Murciano. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2007.

Convocatoria: Proyectos de I+D+i Promoción de la Investigación Biomédica 2004 (PI04/0576). *Título del Proyecto*: Dianas moleculares en el daño endotelial nitrosativo por inhibidores de calcineurina.. *Investigador principal*: Dr. Santiago Lamas. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2007.

Convocatoria: Ayudas a infraestructuras del Sistema Nacional de Salud 2003. Infraestructura concedida: Espectrómetro de masas (03/3606)

Financiados por otros organismos

Convocatoria: Contrato personal técnico de apoyo. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología. *Investigador principal*: Dr. Lisardo Boscá. Técnicos: Antonio José Jiménez y Alfonso Moyano (PTA-2003-02-0006). Periodo de ejecución: 1/5/2004-30/4/2006

Convocatoria: Acciones Especiales. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2002-11924-E). *Investigador principal*: Dr. Santiago Lamas. Periodo de ejecución: Diciembre de 2004.

Convocatoria: Ayudas estancias cortas. *Organismo financiador*: Comunidad de Madrid. *Investigador principal*: Dra. Susana Cadenas (09-EG-0986.4/2003) Periodo de ejecución: 7/10/2004-23/12/2004.

Convocatoria: Ayudas estancias cortas FPI. *Organismo financiador*: MCYT *Investigador principal*: Araceli Grande (BEF-2003-2712). Periodo de ejecución: 23/1/2004/14/4/2004.

Convocatoria: Premio EURYI. *Organismo financiador*: European Science Foundation-EURO-HORCs. *Título del Poyecto*: Role of Caveolin-1 in the regulation of membrane microdomain trafficking, integrin signaling, and tumor suppression. *Investigador principal*: Dr. Miguel Ángel del Pozo. Periodo de ejecución: 1/2/2005-31/1/20010

Convocatoria: Proyectos Integrados de I+D dentro de la Acción Estratégica de Genómica y Proteómica en el ámbito del Plan Nacional. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología. *Título del proyecto*: Identificación de Reguladores de la Localización Subcelular.

Este proyecto es un subproyecto de un proyecto integrado denominado: Un abordaje Genómico y Proteómico para entender la función de las GTPasas de la superfamilia Ras (GEN2003-20239-C06-04). *Investigador principal*: Dr. Miguel Ángel del Pozo. Periodo de ejecución: 1/9/2004-31/8/2007.

Convocatoria: Proyectos Proyectos en Tecnologías y Ciencias de la Salud 2004 (GR/SAL/0309/2004). *Entidad Financiadora*: Comunidad de Madrid. *Título del Proyecto*: Nuevas funciones para mediadores inmunológicos clásicos: Regulación por óxido nítrico de la metaloproteinasa de matriz de membrana MT1-MMP en células endoteliales durante la angiogénesis *Investigador principal*: Dra. Alicia García Arroyo. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2005.

Convocatoria: Proyectos Proyectos en Tecnologías y Ciencias de la Salud 2004 (GR/SAL/0484/2004). *Entidad Financiadora*: Comunidad de Madrid. *Título del Proyecto*: Modelos animales para el estudio del eje factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta)/endotelina (ET-1) en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. *Investigador principal*: Dr. Fernando Rodríguez Pascual. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2005

Convocatoria: Proyectos Proyectos en Tecnologías y Ciencias de la Salud 2004 (GR/SAL/0325/2004). *Entidad Financiadora*: Comunidad de Madrid. *Título del Proyecto*: Direccionamiento de fibrinolíticos para la profilaxis de enfermedades noclusivas de los vasos sanguineos (contenido del proyecto complementario al del proyecto PI04/10961) *Investigador principal*: Dr. Juan Carlos Murciano. Periodo de ejecución: 1/1/2005-31/12/2005

Convocatoria: Ayudas a la investigación Científica 2004. *Entidad Financiadora*: Fundación ICO. *Título del Proyecto*: Mecanismos moleculares de la migración e invasión celular en patologías humanas: carcinoma hepatocelular y fibrosis peritoneal inducida por diálisis como modelos de enfermedad. *Investigador principal*: Dra. Alicia García Arroyo. Periodo de ejecución: 14/1/2004-13/1/2005.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2004. *Organismo financiador*: Ministerio de Educación y Ciencia. *Título del proyecto*: Estudio de los procesos inflamatorios mediados por los receptores TOLL y TREM. *Investigador principal*: Dr. Eleuterio Lombardo. *Periodo de ejecución*: 1/7/2005-30/6/2010.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2004. *Organismo financiador*: Ministerio de Educación y Ciencia. *Título del proyecto*: Papel de los inhibidores de la angiogénesis sobre la activación de la respuesta inmune. Evaluar el efecto combinado de la inhibición de la angiogénesis y la terapia inmunológica sobre el crecimiento tumoral. *Investigador principal*: Dr. Alfonso Luque. *Periodo de ejecución*: 1/9/2005-31/8/2010.

Convocatoria: Programa Juan de la Cierva 2004. *Organismo financiador*: Ministerio de Educación y Ciencia. *Título del proyecto*: Nuevos mecanismos de regulación de la metaloproteinasa de matriz MT1-MMP durante la migración endotelial y leucocitaria en inflamación. *Investigador principal*: Dra. Pilar Gonzalo. *Periodo de ejecución*: 1/12/2004-30/11/2007.

Convocatoria: Programa Juan de la Cierva 2004. *Organismo financiador*: Ministerio de Educación y Ciencia. *Título del proyecto*: Mecanismos moleculares implicados en la resolución de los procesos inflamatorios. *Investigador principal*: Dra. Nuria Álvarez. *Periodo de ejecución*: 1/9/2005-31/8/2008.

Convocatoria: Acciones Integradas 2004. *Organismo financiador*: Ministerio de Educación y Ciencia. *Título del proyecto*: Regulación post-transcripcional de la expresión del gen de la endotelina-1 (ET-1) human (HA2004-0005) *Investigador principal*: Dr. Fernando Rodríguez Pascual. Periodo de ejecución: 1/1/2004-31/12/2005.

Proyectos de Investigación en ejecución durante 2004

Financiados por el Fondo de Investigación Sanitaria

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2001. *Organismo*. *Título del proyecto*: Papel de la calcineurina en proyectos de inmunosupresión y

angiogénesis: efecto de inhibidores de calcineurina en la función y la regulación de NFAT (01/3070). *Investigador principal*: Dr. Antonio Rodríguez. Periodo de ejecución: 1/2/2002-31/1/2005

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2002. *Título del proyecto*: Estudio del papel de la función mitocondrial regulada por óxido nítrico en la polarización TH1/TH2 (02/3024). *Investigador principal*: Dr. Juan Manuel Serrador. Periodo de ejecución: 1/3/2003-28/2/2006.

Convocatoria: Contrato de Investigadores para Centros del Sistema Nacional de Salud 2002. *Título del proyecto*: La arterioesclerosis, una enfermedad inflamatoria crónica. Estudio de las señales inflamatorias implicadas en el proceso y análisis de las vías apoptóticas y sus alteraciones (02/3022). *Investigador principal*: Dra. Sonsoles Hortelano. Periodo de ejecución: 1/2/2003-31/1/2006.

Convocatoria: Beca Predoctoral BEFI 2002. *Título del Proyecto*: Mecanismos moleculares implicados en la resolución de procesos inflamatorios en el macrófago (BF02/9390). *Director de Tesis*: Dr. Lisardo Boscá. *Becaria:* Francisca Rodríguez. Periodo de ejecución: 1/10/2002-30/9/2006

Convocatoria: Proyectos de I+D+i Promoción de la Investigación Biomédica 2003 (PI03/1474). *Investigador principal*: Dr. Antonio Rodríguez. Periodo de ejecución: 27/11/2003-27/11/006.

Convocatoria: Proyectos de I+D+i Promoción de la Investigación Biomédica 2003 (PI03/0924). *Investigador principal*: Dr. Jesús Mateo. Periodo de ejecución: 27/11/2003-27/11/006.

Convocatoria: Beca Predoctoral BEFI 2003. *Título del Proyecto*: Implicación de la mitocondria en el modelo apoptótico: papel del óxido nítrico (BF03/00504). *Director de Tesis*: Dr. Salvador Moncada: *Becaria:* Marisol Quintero. Periodo de ejecución: 1/12/2003-1/12/2004.

Financiados por otros organismos

Convocatoria: Proyectos I+D+i Plan Nacional de 2001. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto* Acciones del óxido nítrico sobre la respiración celular y su implicación en sus Efectos patogénicos (SAF2001-0763) *Investigador principal*: Dr. Juan V. Esplugues. Periodo de ejecución: 28/12/2001-27/12/2004

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2001. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Papel del óxido nítrico en la regulación de la respiración celular. *Investigador principal*: Dra. Susana Cadenas. Periodo de ejecución: 1/1/2002-31/12/2006.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2001. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Remodelización de la pared vascular por óxido nítrico en modelos experimentales de patología vascular *Investigador principal*: Dr. Carlos Zaragoza. Periodo de ejecución: 1/1/2002-31/12/2006.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2001. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Transducciones de señales por integrinas y GTPasas de la familia Rho *Investigador principal*: Dr. Miguel Ángel del Pozo. Periodo de ejecución: 1/11/2002-31/10/2007.

Convocatoria: Proyectos I+D+i Plan Nacional I+D 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Regulación de las señales de Rac por integrinas y Microdominios lipídicos y su relevancia en patología (SAF2002-02425) *Investigador principal*: Dr. Miguel Ángel del Pozo. Periodo de ejecución: 1/12/2002-30/11/2005.

Convocatoria: Proyectos I+D+i Plan Nacional I+D 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Mecanismos moleculares implicados en la resolución de procesos inflamatorios en macrófagos (SAF2002-00783) *Investigador principal*: Dr. Lisardo Boscá Gomar. Periodo de ejecución: 1/12/2002-30/11/2005.

Convocatoria: Proyectos I+D+i Plan Nacional I+D 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Remodelización de la pared vascular por óxido nítrico en modelos experimentales de patología vascular (SAF2002-00399) *Investigador principal*: Dr. Carlos Zaragoza. Periodo de ejecución: 1/12/2002-30/11/2005.

Convocatoria: Proyectos I+D+i Plan Nacional I+D 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Nuevos mecanismos de regulación de la metaloproteinasa de matriz de membrana MT1-MMP durante la migración endotelial y leucocitaria en inflamación (SAF2002-00068) *Investigador principal*: Dra. Alicia García Arroyo. Periodo de ejecución: 4/12/2002-4/12/2005

Convocatoria: Becas FPI 2003 Organismo financiador: MCYT. *Título del proyecto*: Regulación de las señales de Rac por integrinas y Microdominios lipídicos y su relevancia en patología *Investigador principal*: Dr. Miguel Ángel del Pozo. *Becario*: Araceli Grande (BEF-2003-2712).

Convocatoria: Becas FPI 2003. Organismo financiador: MCYT. *Título del proyecto*: Mecanismos moleculares implicados en la resolución de procesos inflamatorios en macrófagos *Investigador principal*: Dr. Lisardo Boscá Gomar**.** Becario: Daniel Rico (BES-2003-1785).

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Patologías Cardiovasculares. *Investigador principal*: Dr. Kenneth McCreath. Periodo de ejecución: 8/1/2003-7/1/2008.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2002. *Organismo financiador*: MCYT. *Título del proyecto*: Regulación de la expresión del gen de la endotelina-1 por el factor de crecimiento transformante beta en células endoteliales vasculares y sus implicaciones en procesos ateroescleróticos. *Investigador principal*: Dr. Fernando Rodríguez. Periodo de ejecución: 1/12/2003-30/11/2008.

Convocatoria: Proyectos I+D 2002. *Organismo financiador*: Generalitat Valenciana *Título del proyecto*: Regulación de la respiración celular mediante óxido nítrico (CTIDIA/2002/78). *Investigador principal*: Susana Cadenas. Periodo de ejecución: 1/1/2002-31/12/2004).

Convocatoria: Acciones Integradas 2002. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología. *Título del proyecto*: Regulación de la apoptosis durante la inflamación y en la resolución de los procesos inflamatorios (HA2002-0007) *Investigador principal*: Dr. Lisardo Boscá Gomar. Periodo de ejecución: 1/1/2003-30/3/2005.

Convocatoria: Ayuda a grupos de I+D+I 2003 *Organismo financiador*: Generalitat Valenciana (GRUPOS03/226). *Investigador principal*: Dr. Juan V. Esplugues. Periodo de ejecución: 11/2003-31/12/2004

Convocatoria: Proyecto sobre Enfermedades Inflamatorias. *Organismo financiador*: Fundación Marató MTV3. *Título del Proyecto*: Regulación i paper funcional dels factor de transcripció NFAT i NFATC en la resposta inflamatoria: estudi in vivo i in vitro. *Investigador principal*: Dr. Juan Miguel Redondo. Periodo de ejecución: 1/1/2004-31/12/2006.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2003. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología. *Título del proyecto*: Señalización celular de los receptores nucleares en macrofagos. *Investigador principal*: Dra. Mercedes Ricote. Periodo de ejecución: 15/11/2004-14/11/2009.

Convocatoria: Programa Ramón y Cajal 2003. *Organismo financiador*: Ministerio de Ciencia y Tecnología. *Título del proyecto*: Difreccionamiento de fibrinolíticos para la profilaxis de enfermedades oclusivas de los vasos sanguineos. *Investigador principal*: Dr. Juan Carlos Murciano. Periodo de ejecución: 19/1/2004-19/1/2009.

Convocatoria: Proyectos Proyectos en Tecnologías y Ciencias de la Salud 2003 (8.3/0017.1/2003). *Entidad Financiadora*: Comunidad de Madrid. *Título del Proyecto*: Interacción NFAT/Calcineurina: estudios, estructura, función y papel en la activación de linfocitos T. *Investigador principal*: Dr. Juan Miguel Redondo. Periodo de ejecución: 1/10/2003-30/9/2004

Convocatoria: Proyectos Proyectos en Tecnologías y Ciencias de la Salud 2003 (8.3/0023.1/2003). *Entidad Financiadora*: Comunidad de Madrid. *Título del Proyecto*: El Óxido Nítrico regula el equilibrio síntesis-degradación de la matriz extracelular en enfermedades cardiovasculares. *Investigador principal*: Dr. Carlos Zaragoza. Periodo de ejecución: 1/10/2003-30/9/2004

1.3. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

El CNIC forma parte de la Red de Centros: "Factores de Riesgo, evolución y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y sus mecanismos moleculares y celulares" (RECAVA). El coordinador científico del nodo CNIC es el Dr. Santiago Lamas y el coordinador de la red es el Dr. Jordi Soler del Hospital Vall D'Hebron.

Como actividad central de nodo se ha desarrollo **la biblioteca virtual de la Red RECAVA.** Dado que cada uno de los nodos tiene sus propias suscripciones institucionales, y que estas suscripciones son fruto de la pertenencia de estos nodos a centros más grandes, a hospitales, a organismos nacionales de investigación o a servicios regionales, el hecho de compartir suscripciones o de hacer suscripciones conjuntas es totalmente imposible. Por ello, la estrategia seguida para elaborar la Biblioteca Virtual de la Red RECAVA ha sido la búsqueda sistemática en la red www de recursos de cardiología disponibles para todos los nodos de la red. El esquema seguido por la Biblioteca Virtual de la Red es, en definitiva, el esquema de un mapa tópico (topic map), donde es posible buscar por tópicos según formato (guías clínicas, protocolos, etc.) y por tópicos temáticos (síndrome coronario agudo, farmacología). Todos estos recursos disponibles se completan con la disponibilidad potencial de cualquier documento, dado que la página de la Biblioteca Virtual RECAVA tiene un enlace con el Servicio de Obtención de Documentos de la Biblioteca del CNIC, que permite pedir documentos que generalmente se envían en el mismo día de petición, especialmente los documentos más recientes, que están en formato electrónico.

Además de la creación de la biblioteca, la participación del CNIC en la red RECAVA ha sido muy productiva para el centro. A continuación se detallan los resultados obtenidos para cada uno de los grupos participantes:

Grupo del Dr. Santiago Lamas

Este grupo se ha ocupado del estudio de las modificaciones post-traduccionales inducidas por estrés oxidativo y nitrosativo en el endotelio vascular. En este sentido ha colaborado activamente con 3 nodos de la red RECAVA:

- *Hospital de Vall D'Hebron* (Dr. García Dorado). Hemos sentado las bases para el estudio de las proteínas del choque térmico y de las uniones estrechas y su posible nitrosilación
- *Universidad Autónoma de Madrid* (Dr. Jesús Vázquez). Hemos estudiado la nitrosilación de la proteína HSP90 mediante espectrometría de masas, siendo capaces de detectar e identificar la cisteína diana de dicha nitrosilación.
- *Hospital Virgen del Rocío* (Dr. Javier Navarro Antolín): Hemos mantenido una estrecha interacción con este grupo para el estudio de la modificación de proteínas endoteliales por nitración y su relación con el tratamiento con Ciclosporina A.

Además este grupo ha continuado trabajando en las líneas relacionadas con el estudio de las metaloproteasas en endotelio vascular, la protección frente a estrés oxidativo a través del coactivador transcripcional PGC-1 y la puesta a punto de modelos animales que permitan comprender la importancia del eje TGF-β endotelina 1 en la arteriosclerosis.

En relación con la colaboración establecida con el *nodo de la UAM*, se ha enviado con fecha 1 de octubre un artículo que recoge los datos del estudio de la S-nitrosilación de HSP90. Este trabajo demuestra como esta proteína de choque térmico es susceptible de ser modificada por óxido nítrico mediante nitrosilación. Mediante estudio de espectrometría de masas hemos demostrado que la cisteína 597 es la diana de nitrosilación. Esta modificación tiene a su vez consecuencias funcionales que se traducen en una inhibición de su actividad ATPasa, y una eliminación de su actividad de regulación positiva sobre la óxido nítrico sintasa endotelial. Los datos de esta publicación son:

- Título: S-Nitrosylation of Hsp90 promotes the inhibition of its ATPase and eNOS regulatory activities Autores: Antonio Martínez-Ruiz, Laura Villanueva, Cecilia González de Orduña, Daniel López-Ferrer Jesús Vázquez, Santiago Lamas.

Dos publicaciones adicionales financiadas por los fondos RECAVA son:

- *Título:* S-nitrosylation: a potential new paradigm in signal transduction Autores: Antonio Martínez-Ruiz, Santiago Lamas. Revista: Cardiovascular Research 62: 43-52, 2004
- *Título:* Detection and proteomic identification of S-nitrosylated proteins in endothelial cells Autores: Antonio Martínez-Ruiz, Santiago Lamas Revista: Archives of Biochemistry and Biophysics 423: 192-199, 2004

Con respecto a la cooperación iniciada con el grupo de Vall de Hebrón, se ha intercambiado información para el estudio de la nitrosilación de la proteína conexina 43, al mismo tiempo que se ha presentado a la última convocatoria del FIS, un proyecto coordinado que incluye al nodo CNIC, nodo de Vall de Hebrón y nodo de la UAM. El proyecto lleva por título "Regulación de la conexina 43 por modificaciones postraduccionales inducidas por óxido nítrico y su posible papel en la cardioprotección por precondicionamiento isquémico.

Finalmente hemos continuado una colaboración estrecha con el nodo del Virgen del Rocío para el estudio de los mecanismos de toxicidad vascular por los inmunosupresores inhibidores de calcineurina. Hemos podido demostrar que el tratamiento de las células endoteliales en cultivo expuestas a ciclosporina A, da lugar a la nitración de diversas proteínas entre las que están MnSOD y prostaciclin sintasa. Además, hemos observado que la pared vascular de los animales tratados con este inmunosupresor experimenta un aumento en la nitración con localización más específica en el endotelio vascular. El tratamiento con el antioxidante y donador de glutation, n-acetilcisteína reduce significativamente la nitración de proteínas y la toxicidad mediada por ciclosporina-A. El conjunto de estos resultados será enviado a publicación dentro de los próximos 2 meses. Asimismo, en relación con esta línea de trabajo, se ha solicitado un proyecto coordinado al FIS con el título "Dianas moleculares en el daño endotelial nitrosativo por inhibidores de calcineurina".

Grupo del Dr. Lisardo Boscá

Hemos avanzado en la caracterización de los procesos de infiltración de células inflamatorias en el corazón durante distintos tipos de patologías infecciosas. Mantenemos la colaboración con el grupo del Dr F. Vizcaíno y Juan Tamargo en el campo de la señalización rápida en la respuesta de canales y/o canalopatías.

Como consecuencia de las actividades realizadas directamente financiadas por RECAVA, se ha enviado la siguiente publicación:

- Goren N, Cuenca J, Martín-Sanz P, Boscá L. Attenuation of NF-kB signalling in rat cardiomyocytes at birth restricts the induction of inflammatory genes. *Cardiovasc. Res.* **64,** 289-297 (2004)

Grupo del Dr. Juan Miguel Redondo

Nuestro grupo de investigación lleva algo más de un año integrado en la red, ya que nuestra incorporación se produjo el 17 de junio de 2003.

Los objetivos que abordamos son:

- Estudiar los cambios de patrón de expresión de proteínas en células endoteliales humanas tratadas con VEGF
- Identificar proteínas inducibles durante el proceso de formación de angiotubos in vitro.
- Determinar el efecto de las drogas inmunosupresoras inhibidoras de NFAT (FK-506, CsA) y de inhibidores de Cox-2, en procesos de angiogénesis in vitro y en neovascularización en modelos animales in vivo.

La colaboración mantenidas por el Dr. Redondo han dado lugar a las siguientes actividades colaborativas:

- Dr. Manuel Fresno (nodo UAM)

  Se han realizado estancias de miembros de su laboratorio en el grupo para aprender técnicas de angiogénesis y neovascularización in vivo, (angiogénesis corneal y esponjas de matrigel subcutáneo). Colaboración en detección y caracterización de sintasas de Prostaciclinas en endotelio vascular.

  Proyecto Europeo conjunto en un nodo español integrado por los grupos de Manuel Fresno y Juan Miguel Redondo sobre eicosanoides del VI programa marco: "Eicosanoids and nitric oxide Mediators for Cardiovascular, Cerebral and neoplastic diseases" (Proyecto aprobado y financiado por la EU 2004-2008).

- Dr. Jesús Vázquez (nodo UAM)

  Hemos identificado varios sitios de fosforilación en la proteína NFAT, inducidos por la quinasa jun, con el objetivo de esclarecer su papel en la angiogénesis. Estos resultados se han enviado a publicar (manuscrito en revisión). Hemos puesto a punto un método, que aprovecha la potencia de la trampa lineal, para monitorizar selectivamente todos los sitios de fosforilación consenso de varios miembros de la familia NFAT por las quinasas jun y p38. Hemos caracterizado los sitios de fosforilación in vitro por p38 y por jun.

- Drs. Ortiz de Landazuri y Luis del Peso (Hospital de la Princesa)

  Intercambio de construcciones y reactivos para diagnosticar el papel de HIF en angiogenésis tumoral y formación de neovasos inducidos por FGF y VEGF in vivo. Este grupo nos ha asesorado científica y técnicamente en estos aspectos en estudios que hemos realizado para determinar el efecto antiangiogénico de Trombospondina (TSP) y la expresión de HIF en ratones tratados con TSP.

- Dr. David García Dorado (Nodo Hospital V Hebrón)

  Durante los últimos meses hemos iniciado una colaboración dirigida a estudiar aspectos funcionales y de localización subcelular de Conexina 43. Nuestra colaboración está fundamentalmente centrada en la identificación de proteínas interaccionantes con Cx43, mediante abordajes proteómicos con la colaboración a su vez del Dr J. Vázquez del nodo de la UAM.
- También mantenemos colaboraciones "intranodales" con los grupos de L. Bosca y S. Lamas

En relación con la financiación recibida a través de RECAVA se hacen constar los trabajos enviados a publicación y que reflejan las actividades del grupo.

- Martínez-Martínez S, Rodríguez A, López-Maderuelo MD, Vázquez J, and Redondo JM. Functional contribution of the NFATc1 and NFATc2 mofits envolved in the interaction with calcineurin. Running title: Roles of NFATs-Calcineurin binding mofits. *(2004)* ***J. Biol. Chem*** (under revision) Manuscript M4: 11878

- Quesada AJ, Nelius T, Zaichuk TA, Alfranca A, Volpert OV, Redondo JM. TSP1 Peptide and Doxorubicin: a synergistic combination of anti-angiogenic agent and chemotherapy. ***Cell death and differentiation*** (2004), (returned for modification) Manuscript CDD-04-0112
- Rodríguez A, Martínez-Martínez S, López-Maderuelo MD, Ortega-Pérez I, Redondo JM. A short region within the catalytic subunit of calcineurin is a selective docking site for NFAT (2004) J**. *Biol. Chem*** Accelerated Publication Returned for modification) Manuscript C4:00401.

Grupo del Dr. Mateo y Dra. Cadenas

Hemos avanzado significativamente en la puesta a punto de la metodología necesaria para abordar el estudio de la regulación de la actividad de HIF-1 a nivel molecular (ROS, modificaciones post-traduccionales, etc.). Asimismo, hemos conseguido mejoras muy importantes para el análisis fino de la regulación de la cadena respiratoria por óxido nítrico (y otros mediadores), mediante la puesta a punto de la medida del consumo de oxígeno celular en el rango de mayor relevancia fisiológica (< 5 µM de O_2) con muy alta precisión; esta metodología está disponible solo en unos pocos laboratorios del mundo.

Durante esta etapa hemos trabajado con la línea celular HEK 293 transfectada con el gen de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS). Esto nos ha permitido generar óxido nítrico (NO) endógenamente de una manera controlada. Hemos caracterizado detalladamente el modelo experimental en cuanto a la producción de NO y determinado las cantidades de NO que son capaces de actuar sobre las dos dianas principales del NO en las células, las enzimas guanilato ciclasa soluble (sGC) y citocromo c oxidasa (COX).

Nuestro principal objetivo durante esta etapa ha sido caracterizar el modelo celular HEK 293 capaz de producir NO endógenamente. Además de la determinación de la cantidad de NO producida, y sus efectos sobre la cadena respiratoria mitocondrial, hemos colaborado con el Dr. Alberto Álvarez, jefe de la Unidad de Citometría del CNIC, para determinar la producción de especies reactivas derivadas del oxígeno tras la exposición de las células al NO endógeno. Por otra parte, hemos estudiado los efectos del NO sobre el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) y la implicación de la mitocondria en estos procesos, utilizando distintos inhibidores del transporte de electrones mitocondrial y células que carecen de una cadena respiratoria funcional.

Otra actividad de integración desarrollada durante este año, ha sido una colaboración con el Dr. Kenneth McCreath (CNIC Valencia) para determinar el consumo de oxígeno en células Hep3B en las que el factor inductor de apoptosis (AIF) había sido silenciado mediante la técnica de RNA de interferencia.

Por otro lado, hemos comenzado a poner a punto un modelo de endotoxemia murino que nos permitirá estudiar la implicación del NO en el desarrollo de estados patológicos. En este sentido, la interacción con el grupo del Dr. Lisardo Boscá (CNIC) especializado en la fisiopatología de los procesos inflamatorios, promete ser muy positiva.

En cuanto a las actividades de formación, realizamos quincenalmente seminarios en los que todos los miembros del nodo participamos activamente, y con cierta frecuencia invitamos a otros miembros de la Red a exponer y comentar su trabajo.

Durante este período también nos hemos centrado en el estudio de la posible implicación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de nitrógeno (RNS) en la regulación del factor de transcripción inducible por hipoxia de tipo 1 (HIF-1) puesto que este es uno de los posibles mecanismos de regulación de HIF-1 más controvertidos. Para este estudio estamos llevando a cabo estudios de citometría de flujo y microscopía confocal para la detección de estas especies (Dr. Alberto Álvarez) así como de clonaje y expresión de enzimas destoxificantes (catalasa y glutation peoxidasas). Todos estos estudios se están llevando a cabo en células en las que podemos inducir la producción de cantidades crecientes de óxido nítrico (NO) de manera regulada (células Tet-iNOS 293, ver informe del año pasado y Mateo et al., Biochem. J. 376: 537-544, 2003).

Asimismo, en colaboración con la unidad de Proteómica del CNIC, hemos comenzado el abordaje experimental para estudiar las modificaciones post-traduccionales que sufre HIF en una situación de producción de NO así como en otras situaciones fisiológicas y fisiopatológicas (hipoxia, inflamación, etc). Para este estudio hemos generado el ADN recombinate de la subunidad alfa de HIF-1 (HIF-1α/pcDNA4-HisMax) para ser sobre-expresado en las células productoras de NO (Tet-iNOS 293). Para incrementar los niveles de HIF y facilitar su purificación hemos generado también los mutantes de las prolinas 402 y 564 del HIF-1α humano (P402A-HIF-1α y P564A-HIF-1α así como el doble mutante P402,564A-HIF-1α) con objeto de minimizar la ruta de degradación de HIF mediada por el sistema del proteosoma que tiene lugar tras la hidroxilación de ambas prolinas por las prolil-hidroxilasas específicas de HIF (HIF-PHDs). HIF-1α será purificado a partir de estas células expuestas a los diferentes estímulos (NO, hipoxia, etc) y analizado mediante técnicas de proteómica, con objeto de identificar inequívocamente las modificaciones que puedan ocurrir en HIF (fosforilaciones, nitrosilaciones, etc), así como los efectos que estas modificaciones puedan tener sobre su actividad transcripcional. Aunque se asume que HIFα es una proteína altamente fosforilada y que la fosforilación tiene un impacto positivo sobre la transactivación y la actividad del factor, a día de hoy no se ha identificado ni un solo residuo en HIF que se haya podido demostrar que se fosforila *in vivo*.

Los estudios realizados en las células HEK 293 han dado lugar a la publicación Mateo *et al. Biochem. J.* 376, 537-544, 2003, en la que describimos dos efectos diferentes del NO, dependiendo de su concentración, sobre el HIF-1, y sólo uno de ellos es dependiente de una cadena respiratoria funcional. Las concentraciones bajas de NO desestabilizan el HIF-1 estabilizado por hipoxia, en un proceso dependiente de la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, mientras que las concentraciones altas de NO estabilizan el HIF-1 a cualquier concentración de oxígeno. Este último proceso es independiente de la existencia de una cadena respiratoria funcional. También utilizando estas células hemos observado efectos de activación sobre la sGC que indican que esta enzima es muy sensible al NO, incluso a bajas concentraciones de oxígeno. Sin embargo, para establecer la sensibilidad de esta enzima relativa a la COX, es necesario realizar estudios de consumo de oxígeno mediante respirometría de alta resolución.

Hemos observado efectos interesantes sobre el consumo de oxígeno en células Hep3B en las que el AIF está silenciado. Estos efectos deben ser estudiados en mayor profundidad, y es uno de nuestros objetivos para la siguiente anualidad.

Grupo del Dr. Juan V. Esplugues

Evaluamos la función de la mitocondria en situaciones fisiopatológicas en las que la diferenciación celular y la biología vascular juegan un importante papel.

De forma concreta los objetivos y aproximaciones utilizadas son:

- Estudio mediante el análisis genético de los componentes de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, las diferentes fuentes de energía (glicólisis o fosforilación oxidativa) utilizadas por las células madre no diferenciadas, y las consecuencias para el proceso de diferenciación de estas células cuando estas fuentes son modificadas.
- El papel de HIF (hipoxia inducible factor) y el control redox de la mitocondria por AIF (apoptosis inducing factor).
- Si la diferenciación de los linfocitos T hacia un fenotipo Th1/Th2 está regulada a nivel mitocondrial, por la competición entre el NO y el O_2 por la citocromo oxidasa en la cadena de transporte electrónico. En este estudio, utilizamos un modelo de presentación antigénica entre células T y células dendríticas, y determinamos los niveles de NO, el cambio en el potencial de membrana mitocondrial, el estado redox, la organización de moléculas en la sinapsis inmunológica y la localización subcelular de NOS en ambas células.
- El control del consumo de oxígeno en los vasos y los mecanismos moleculares por los que la inhibición de la cadena respiratoria por el NO endotelial afecta la difusibilidad del

oxígeno durante la respuesta vascular en situaciones de normoxia y de hipoxia.

- El papel que tienen los radicales libres de oxígeno generados por la mitocondria en los procesos de señalización celular de las células vasculares.
- El mecanismo por el cual nitroglicerina tiene efectos en la vaso-relajación y en la mitocondria a diferentes concentraciones de oxígeno.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de actividad y proyectos en ejecución

Las Unidades de Desarrollo Tecnológico proveen de Servicios Científicos fundamentales a los grupos de investigación del CNIC y a usuarios externos. Las Unidades también ofrecen formación especializada para el uso de los equipos y el empleo de distintas técnicas. Como unidades independientes, los servicios están disponibles para todos los usuarios y son altamente competitivos en calidad y precio frente a los proveedores externos, permitiendo a los investigadores reducir sus presupuestos.

Unidad de Citometría - Dr. Alberto Álvarez-Barrientos

La Unidad de Citometría (UC) tiene como fin primordial dar apoyo a los científicos del CNIC en todo lo relacionado con la citometría de flujo, la microscopía confocal y multifotón, la microdisección por láser y el análisis de imagen (fluorescencia e inmunohistoquímica). La UC proporciona asistencia técnica y desarrolla protocolos específicos para los investigadores que lo soliciten. Además, dirige sus investigaciones hacia el establecimiento de parámetros medibles por citometría y microscopia multifotón, en tiempo real, para la detección rápida de enfermedades cardiovasculares.

El equipamiento de la Unidad se encuentra a la vanguardia, creando una oferta de servicios de amplio espectro. La UC cuenta con dos citómetros de flujo, uno separador de alta velocidad y otro analizador capaz de “leer” hasta 9 fluorescencias, un microscopio confocal con 7 líneas de excitación (incluida 405 nm), un microscopio multifotón de alta velocidad de barrido (ambos equipos con platina termostatizada). Junto con la Unidad de Informática y Sistemas se han optimizado además sofisticados sistemas de análisis de imagen.

Los servicios de la Unidad están a disposición de otros centros e instituciones de investigación. Entre las aplicaciones más comunes se encuentran la separación celular de alta velocidad (hasta 50.000 células por segundo), análisis multifuncional por citometría de flujo (apoptosis, potencial de membrana mitocondrial, expresión de GFP y ciclo celular simultáneamente), estudio de co-localización por microscopía confocal en 3D, adquisición 4D en tiempo real (100 imágenes por segundo), microcaptura de célula única viva para clonaje y aislamiento de RNA desde unas pocas células microdiseccionadas de cortes histológicos por microdisección y catapultado láser, FRET, FRAP. A esta lista hay que añadirle el Total Internal Reflected Fluorescente (TIRF) o Microscopía evanescente que permite trabajar en el borde de la célula, así como el APOTOME un nuevo mecanismo desarrollado por Zeiss e implantado en el microscopio de fluorescencia Axiover 200 que aumenta el ratio señal fluorescencia/ruido, permitiendo trabajar en 3D produciendo imágenes cercanas a la resolución confocal.

Cursos

- IV Curso Teórico-Práctico de Citometría de Flujo, aplicaciones prácticas, CIEMAT-CNIC, 10-14 Noviembre, 2004
- Durante los meses de Octubre y Noviembre de 2004, se han impartido 4 cursos de iniciación a la Citometría de flujo y a la microscopia confocal y 9 cursos avanzados de análisis de imagen, microscopía confocal y Citometría de flujo, para el personal del CNIC.

Publicaciones de investigadores que han usado la Unidad de Citometría del CNIC, durante el año 2004

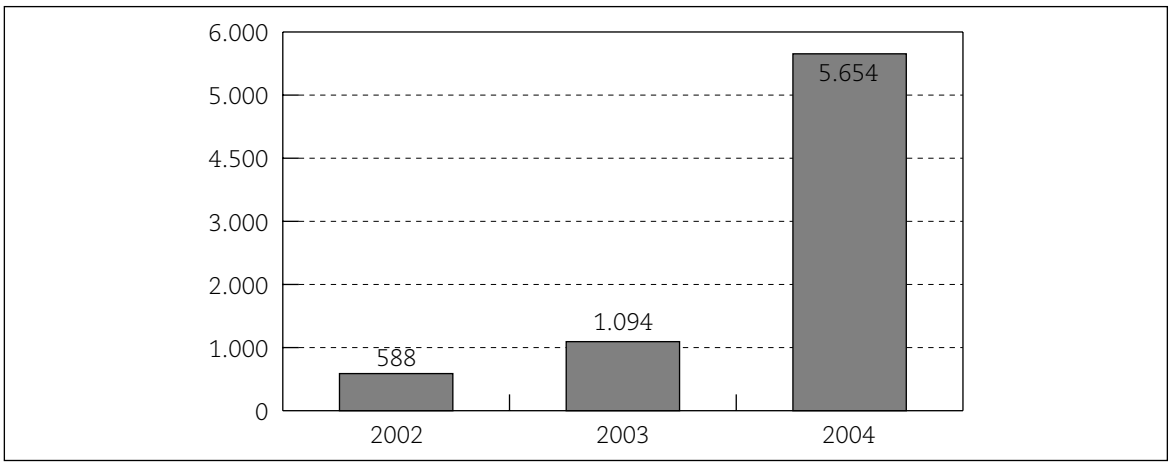
- Hortelano S et al. Sustained Nitric Oxide Delivery Delays Nitric Oxide-Dependent Apoptosis in Macrophages: Contribution to the Physiological Function of Activated Macrophages. J. Immunol., 2003, 171: 6059-6064.
- Porras A et al. Long-Term Treatment with Insulin Induces Apoptosis in Brown Adipocytes: Role of Oxidative Stress, Endocrinology 144(12):5390-5401, 2003.
- Herrera B et al. Source Of Early Reactive Oxygen Species (Ros) In The Apoptosis Induced By Transforming Growth Factor-Beta (Tgf-ß) In Fetal Rat Hepatocytes. Free Radic Biol Med. 2004 Jan 1;36(1):16-26.
- Porras A et al. p38a_MAP kinase sensitizes cells to apoptosis induced by different stimuli. Mol Biol Cell. Feb;15(2):922-933, 2004.
- Quintana E et al. Synthesis of nitric oxide in post-ganglionic myenteric neurons during endotoxemia: implications for gastric motor function, FASEB J. 2004 Mar;18(3):531-3. Epub 2004 Jan 08.
- Herrera B et al. Resistance to TGF-b-Induced Apoptosis in Regenerating Hepatocytes, J Cell. Physiol., 201:385-392 (2004).
- Navarro-Lérida I et al. Induction of nitric oxide synthase-2 proceeds with the concomitant downregulation of the endogenous caveolin levels. J Cell Sci. 2004 Apr 1;117(Pt 9):1687-97.
- Marcos A et al. The effect of milk fermented by yoghurt cultures plus *Lactobacillus casei*DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. Eur. J. Nutrition 2004, Jul 14 [Epub ahead of print].
- Bosca L et al. Nitric oxide and cell viability in inflammatory cells: a role for NO in macrophage function and fate. Toxicology. 2005 Mar 15;208(2):249-58.
- Lopez E et al. Nitric oxide and extracell matrix deterioration. A role in atherosclerosis? Nefrologia. 2004;24 Suppl 4:21-4.

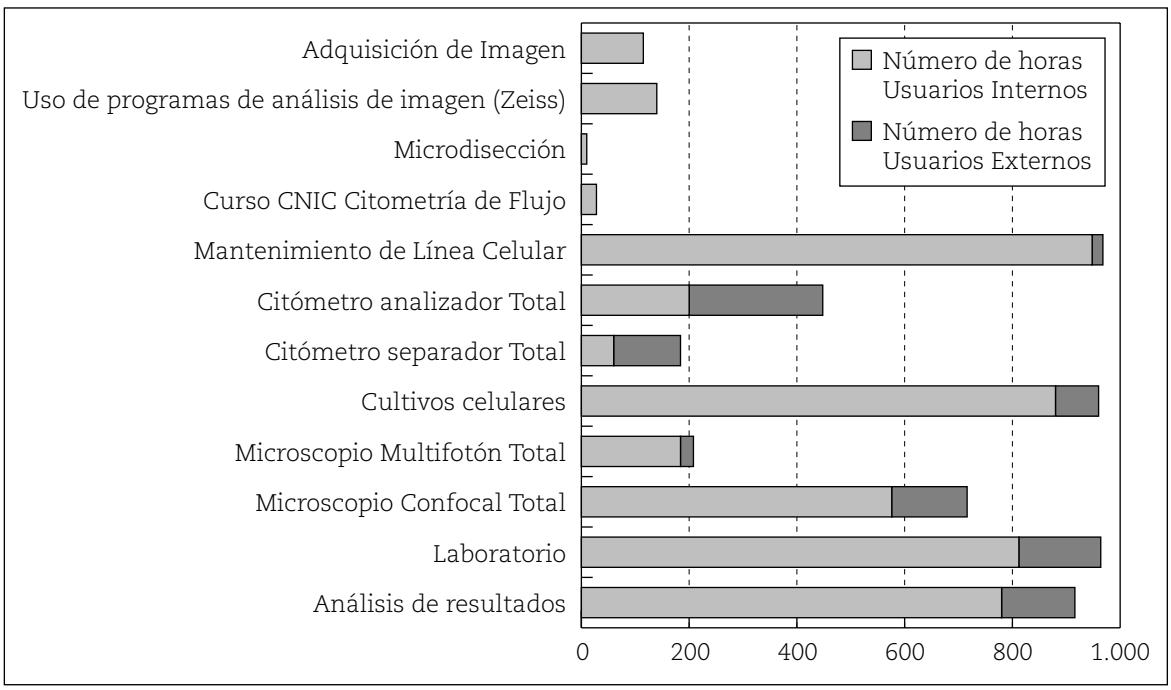
Instituciones que utilizaron los servicios de la Unidad de Citometría del CNIC

- INIA Departamento de Biotecnología
- Dpto. Bioquímica Facultad de Veterinaria UCM
- Dpto. Bioquímica Facultad de Veterinaria UCM
- Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC-UAM
- Universidad de Extremadura
- OLYMPUS OPTICAL ESPAÑA S.A.
- Universidad Autónoma de Madrid
- Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”, CSIC-UAM

- Centro Nacional de Biotecnología, CSIC
- Centro de Microbiología Instituto de Salud Carlos III.
- Dpto. Microbiología II, Facultad de Farmacia UCM
- Fundación Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
- Pharmamar
- Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad Ciencias Químicas, UCM
- Dpto. Microbiología II, Facultad de Farmacia UCM
- Hospital Universitario La Princesa, Dpto. Inmunología
- Instituto de Salud Carlos III.
- Dpto. Bioquímica y Biología Molecular, Facultad Farmacia, UCM
- CELLERIX, S.L.

COMPARATIVA HORAS DE SERVICIO 2002-2004





Unidad del Genómica - Dra. Ana Dopazo

La Unidad de Genómica del CNIC se constituyó en abril del 2004. Uno de los principales objetivos de la Unidad es facilitar el desarrollo de experimentos dedicados al análisis de la expresión génica.

Los servicios disponibles en la actualidad son

PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el sistema ABI Prism 7900 HT (Applied Biosystems)

El sistema 7900HT localizado en la Unidad de Genómica del CNIC es capaz de analizar muestras en formato de placa de 96 y tarjetas TaqMan (TaqMan Low Density Arrays de Applied Biosystems). A lo largo de los 9 meses de funcionamiento de la unidad se han llevado a cabo 94 estudios de RT-PCR cuantitativa utilizando este aparato.

Análisis de la expresión génica utilizando microarrays de DNA

La secuenciación del genoma humano ha sentado las bases para el desarrollo de cambios revolucionarios en la medicina molecular. Pero aun queda camino por recorrer, una lista de todos los genes no nos dice qué hacen esos genes, cómo funciona una célula, cómo las células forman los organismos, qué cambios conducen a la enfermedad, etc. Una manera de ahondar en este conocimiento es mediante estudios comparados de la expresión génica. Sólo una fracción de los genes que contiene una célula o un órgano están activos o "se expresan" en un momento dado, y diferencias en la expresión génica son responsables de diferencias morfológicas y fenotípicas. En los últimos años, los biochips o microarrays de DNA se han convertido en las herramientas que más universalmente se utilizan para el análisis comparado de la expresión génica. La estrategia general de esta técnica esta representada en la figura1:

Actualmente coexisten diferentes plataformas para llevar a cabo el análisis comparado de la expresión génica utilizando microarrays (los mRNAs bajo estudio pueden marcarse de diferentes maneras, el DNA inmovilizado en el chip puede ser cDNA u oligonucleótidos de distinta longitud, la hibridación de las muestras en el chip puede ser simultánea o en chip independientes, etc.), pero todas ellas comparten la simplicidad conceptual y el diseño experimental mostrado en la figura anterior.

La Unidad de Genómica del CNIC dispone de la infraestructura necesaria para el uso de al menos 3 distintas plataformas de microarrays de DNA que comercializan microarrays de genoma completo humano, de rata y ratón:

Microarrays de Agilent Technologies (fluorescence, two-color labelling)

- Human microarrays (Whole Genome and 22K)
- Rat microarrays (22K)
- Mouse microarrays (Whole Genome and 22K)

Microarrays de Applied Biosystems (chemiluminescence, one-color labelling)

- Human microarrays (Whole Genome)
- Rat microarrays (Whole Genome)
- Mouse microarrays (Whole Genome)

Microarrays de Codelink (GE Healthcare) (fluorescence, one-color labelling)

- Human microarrays (Whole Genome, 20K and 10K
- Rat microarrays (Whole Genome))
- Mouse microarrays (Whole Genome, 20K and 10K)

Todas estas plataformas han sido utilizadas y valoradas positivamente en la Unidad de Genómica. La tabla 1 muestra el n.º de microarrays de DNA analizados en la Unidad de Genómica del CNIC durante los primeros meses de su puesta en marcha, tanto los ofrecidos como servicio como los correspondientes a proyectos propios de la unidad.

MICROARRAYS ANALIZADOS EN LA UNIDAD DE GENÓMICA DEL CNIC, ABRIL-DICIEMBRE 2004

Cliente	Plataforma	Tipo Microarray	Tipo de muestra	Número
Servicio	ABI 1700	Whole Genome	Humano	13
	Total ABI 1700			**13**
Servicio	Codelink	Whole Genome	Humano	6
	Total Codelink			**6**
Servicio	Agilent	Whole Genome	Humano	5
	Total Servicio			**24**
Proyectos propios	Agilent	22 K	Rata	38
	Total Agilent			**43**
Proyectos propios	Oncochip CNIO	9 K	Humano	6
	Total Oncochip CNIO			**6**
Proyectos propios	Ratonchip CNIO	23 K	Ratón	21
	Total Ratonchip CNIO			**21**
	Total Proyectos propios			65
	Total general			**89**

Otros servicios relacionados con microarrays de DNA

- Preparación de RNA: Establecimiento de protocolos y asesoramiento
- Amplificación de mRNA (método de Eberwine)
- Escaneado de microarrays
- Cuantificación de imágenes (de microarrays hibridados)
- Asesoramiento
- Preprocesamiento y normalización de datos.

Después de la cuantificación de las imágenes de microarrays, los datos necesitan ser normalizados o corregidos. Durante el proceso de normalización se preparan los datos para su comparación y se eliminan, en la medida de lo posible, las diferencias introducidas por errores sistemáticos asociados a la técnica y no debidas a la biología.

Equipos de la Unidad de Genómica

La unidad de Genómica del CNIC dispone de todo el equipamiento y software necesario para llevar a cabo los servicios mencionados anteriormente, es decir, PCR cuantitativa en tiempo real utilizando el sistema ABI Prism 7900 HT, y las plataformas de microarrays de DNA de Applied Biosystems, Agilent Technologies y los microarrays CodeLink de GE Healthcare.

Algunos de estos equipos son:

- Sistema ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems)
- Escáner para microarrays Agilent G2565BA
- Cámara de hibridación de Agilent Technologies
- Software Feature Extraction (Agilent Technologies) para la cuantificación de imagenes de microarrays.
- CodeLink Gene Expression Software version 4.1.
- Sistema Applied Biosystems 1700 para análisis de microarrays.

Proyectos de investigación

- La Unidad participa en un proyecto sobre el estudio de perfiles de expresión génica relacionados con susceptibilidad a diabetes de tipo 2.

Unidad de Proteómica - Dr. Juan Antonio López

La Unidad de Proteómica del CNIC se creó en Junio de 2003. Cuenta actualmente con tres personas en plantilla, expertos en sus respectivas áreas de trabajo (separación electroforética, espectrometría de masas MALDI-TOF y espectrometría de masas ESI-Trampa iónica). Se creó como un servicio de proteómica general, abierto a todos los investigadores, con una lista de servicios y precios para todos los laboratorios que lo requieran. La Unidad de Proteómica funciona como servicio, incluso ofertando técnicas que no están disponibles en otros laboratorios de proteómica, e impartiendo cursos prácticos de proteómica o más específicos de espectrometría de masas o separaciones electroforéticas.

Equipamiento de la Unidad de Proteómica del CNIC

- Sistema completo para geles bidimensionales de 11, 18 y 24 cm de longitud.
- Sistema completo para análisis diferencial cuantitativo de geles bidimensionales premarcados con fluoróforos (Amersham DIGE), compuesto por Typhoon 4100 y software DeCyder v5.01.
- Estación robótica para el picado de *spots* en geles (Amersham SpotPicker).
- Estación robótica para la digestión de proteínas en gel y muestreado de digeridos en placas de MALDI (Bruker PROTEINEER dp Robot).
- Espectrómetro de masas MALDI-TOF/TOF, Bruker Ultraflex TOF/TOF.
- Espectrómetro de masas ESI-trampa iónica, compuesto por nHPLC de LC Packings (Ultimate nanoLC, FAMOS Micro Autosampler y Switchos Micro Column Switching Module) y trampa Bruker Esquire HCT.
- Espectrómetro de masas 4000-Q Trap, compuesto por nHPLC de LC Packings (Ultimate nanoLC Plus, FAMOS Micro Autosampler y Switchos Micro Column Switching Module) y triple cuadrupolo modificado de Applied Biosystems.

Servicios de Proteómica

Con el nivel de equipamiento actual de la Unidad, los servicios ofertados a toda la comunidad científica, que pretenden solventar una amplia gama de problemas relacionados con la separación e identificación de proteínas, comprenden:

Técnicas de separación

- Separación de mezclas de proteínas por electroforesis bidimensional.

  La electroforesis bidimensional (2-DE) es la herramienta más utilizada para el análisis de mezclas complejas de proteínas extraídas de células, tejidos o muestras biológicas. La separación se hace inicialmente en base al punto isoeléctrico de las proteínas, y en un segundo paso, por su peso molecular. Dentro de este análisis proteómico, el aspecto más interesante es la comparación de geles correspondientes a distintas muestras como forma de estudiar las diferencias en la expresión de proteínas, tanto en los niveles de expresión, como cambios en el procesamiento post-traduccional, que son fácilmente apreciables en gel.

- Análisis de la expresión diferencial de proteínas por electroforesis bidimensional con fluoróforos premarcados (2D-DIGE).

  El análisis comparativo de geles distintos presenta el problema de la variabilidad entre geles, lo que hace que la detección y comparación cuantitativa de proteínas entre distintos geles sea muy problemática. La tecnología DIGE (Amersham Biosciences, electroforesis diferencial en gel), viene a paliar en cierta medida estas deficiencias, mejorando la reproducibilidad y el análisis cuantitativo de los análisis. Brevemente, dos o más muestras se marcan con fluoróforos distintos, espectralmente diferenciables, antes de la separación. Tres muestras (una de ellas el control interno que se repetiría en todos los geles) se mezclan y se resuelven en el mismo gel mediante electroforesis bidimensional. Los geles se digitalizan con un escáner de fluorescencia capaz de discernir los tres fluoróforos. Las imágenes se examinan con un programa de análisis dedicado (DeCyder). El resultado es una tabla con todas las diferencias estadísticamente significativas que hay a nivel de expresión de proteínas entre geles. El sistema permite la cuantificación de pequeñas variaciones en los niveles de expresión de proteínas entre muestras. Estas proteínas son analizadas posteriormente por espectrometría de masas para su identificación y caracterización.

- Recorte automático de proteínas en gel mediante robot.

  La automatización del recorte de proteínas de geles es muy útil para los proyectos que implican el recorte sistemático de todas las proteínas de un gel, y necesario cuando las proteínas de interés vienen de geles teñidos con agentes fluorescentes. Nuestro sistema de picado es compatible con cualquier gel, teñido o no, y el sistema DIGE, puesto que es capaz de extraer las proteínas “en ciego”, sin necesidad de digitalizar la imagen nuevamente. El equipo es capaz de recuperar automáticamente 4 placas de 96 manchas.

Técnicas de identificación

- Digestión enzimática en gel robotizada.

  La automatización de la digestión de proteínas en gel, así como la deposición de los digeridos resultantes en los portamuestras del espectrómetro de masas permitirá el procesamiento rápido de un elevado número de muestras. Asimismo, dicha automatización reduce sensiblemente la contaminación de los geles y posibilita la integración y almacenamiento de los datos en bases de datos.

- Identificación de proteínas por "huella peptídica" (MALDI-TOF/TOF).

  Este abordaje contempla la fragmentación de la cadena polipeptídica mediante la digestión enzimática de la proteína separada por electroforesis en gel. El análisis de los péptidos resultantes mediante espectrometría de masas MALDI-TOF genera la huella dactilar peptídica de la proteína, la cual se confronta con las entradas de las bases de datos de secuencias proteicas para identificar la proteína.

  La denominada descomposición inducida por láser (Laser Induced Decomposition, LID) permite obtener iones fragmento por descomposición metaestable en un primer analizador TOF. Mediante un pulsador temporal puede seleccionarse el paquete de iones compuesto por un determinado ion padre y sus iones fragmento, que de nuevo son acelerados de manera que sus masas puedan ser medidas en un segundo analizador TOF de forma simultánea en un único barrido. De esta forma se obtiene información de la secuencia del ion padre seleccionado, lo cual permite descartar ambigüedades en la identificación de proteínas mediante huella peptídica y, en ciertos casos, determinar sitios de modificaciones post-traduccionales u obtener secuencias parciales mediante secuenciación de novo.

- Medida de masas en disolución

  La espectrometría de masas MALDI-TOF permite medir con gran precisión y resolución la masa molecular de mezclas de analitos. La técnica tolera la presencia de pequeñas concentraciones de sales y detergentes en función de la cantidad de analito presente en la muestra, si bien en detrimento de la calidad del espectro y del límite de detección.

- Identificación de proteínas por nLC-MS/MS (ESI-Trampa iónica)

  Con esta configuración se puede llegar a identificar una mezcla compleja de proteínas mediante el estudio de los espectros de fragmentación obtenidos de manera automática por la trampa iónica. El resultado es una lista de masas de los péptidos y sus fragmentos, de modo que la búsqueda en las bases de datos es dual, por MS y por MS/MS. Así, se obtienen identificaciones inequívocas ya que tenemos información de la secuencia de los péptidos.

- Secuenciación de péptidos mediante nanoSpray off-line

  Partiendo de una mezcla de péptidos en disolución, y siempre en ausencia de cualquier contaminante, podemos cargar una parte en la fuente de ionización ESI y fragmentarla directamente sin tener que pasar por un proceso previo de purificación. La ventaja de esta configuración es la posibilidad de efectuar rondas sucesivas de selección y fragmentación, MS(n), de modo que mediante la correcta interpretación de los espectros se puede llegar a identificar la secuencia. En el caso de que la muestra no se encuentre del todo limpia se puede purificar antes de ser cargada.

- Identificación de proteínas en mezclas complejas por cromatografía bidimensional acoplada *on-line* a ESI-Trampa iónica.

  El total de los péptidos trípticos procedentes de la digestión de una mezcla muy compleja de proteínas, como un extracto completo, son separados de acuerdo con su afinidad frente a diferentes fases cromatográficas colocadas en línea y fragmentados en tiempo real por el analizador de trampa iónica. Esta aproximación soluciona algunos de los problemas de la electroforesis bidimensional y es muy sensible.

- Identificación de modificaciones post-traduccionales en proteínas.

  Aparte de la identificación de proteínas, uno de los aspectos más importantes de la proteómica es la caracterización de modificaciones post-traduccionales (PTM's), responsables de efectos fisiológicos de interés, y de la regulación fina de gran número de procesos biológicos. Hay descritas numerosas PTM's importantes, como son glicosilación, nitrosi-

lación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, hidroxilación, etc. El correcto análisis de los espectros de fragmentación de los péptidos que contienen la modificación conduce a la determinación y localización exactas del residuo modificado.

- Análisis de la expresión diferencial de proteínas por cromatografía bidimensional con extractos premarcados (ICAT, isotope-coded affinity tags).

  El marcaje isotópico diferencial (ICAT) es una poderosa herramienta para los analisis de proteómica cuantitativa. Los reactivos ICAT, así como la cromatografía y la espectrometría de masas permiten la precisa cuantificación e identificación de complejas mezclas de proteínas. Una de las aplicaciones principales del método ICAT es su aplicabilidad en mezclas extremadamente complejas de péptidos gracias a que son biotinilados y selectivamente retenidos y purificados en columnas de avidina. Los isótopos estables, ligeros o pesados, presentes en los reactivos ICAT se unen exclusivamente a residuos de cisteína mediante alquilación. El resultado es que se establece una diferencia apreciable de masas entre las dos muestras marcadas con el reactivo ligero y pesado respectivamente y los péptidos son fácilmente distinguibles mediante técnicas de espectrometría de masas.

Cursos y entrenamiento en las técnicas de la proteómica

Con el objeto de formar personal cualificado capaz de sacar el máximo partido al equipamiento proteómico y de dar a conocer a los investigadores el alcance de dichas técnicas, la Unidad organiza diversos cursos anuales, que comprenden los aspectos teóricos y prácticos de la proteómica o técnicas asociadas. También, en colaboración con firmas comerciales punteras organizamos cursos de entrenamiento en aspectos específicos de las tecnologías.

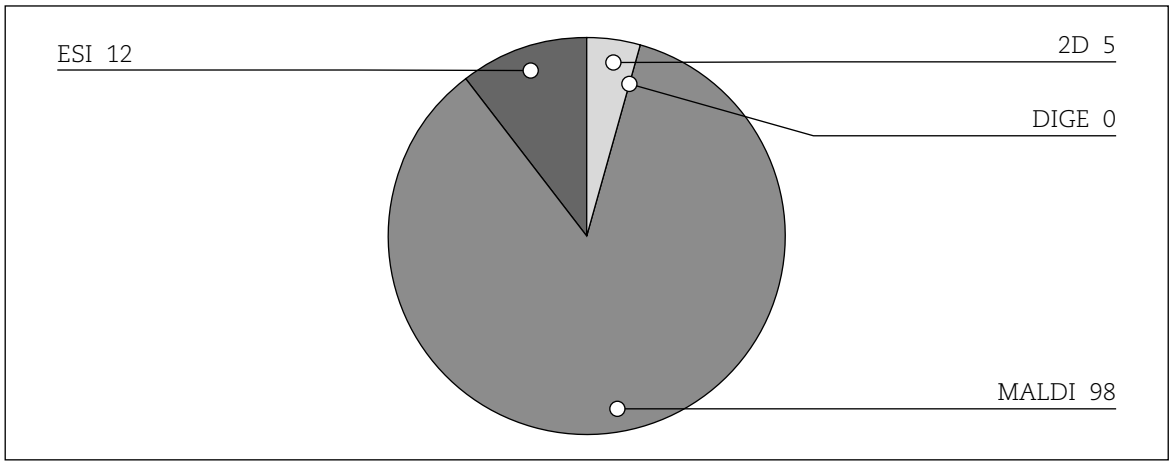
Publicaciones 2004

- **Cid C, Álvarez-Cermeño JC, Camafeita E, Salinas M, Alcázar A.** Antibodies reactive to heat shock protein 90 induce oligodendrocyte precursor cell death in culture. Implications for demyelination in multiple sclerosis. FASEB J. **18:** 409-411 (2004).
- **López JA, Bernad A, Albar JP**. Protein Expression Profiling Analysis in Haematopoietic Stem Cells: Phenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells. *In* Biomedical Application of Proteomics, Sanchez J-C, Corthals GL & Hochstrasser DF (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim (2004).

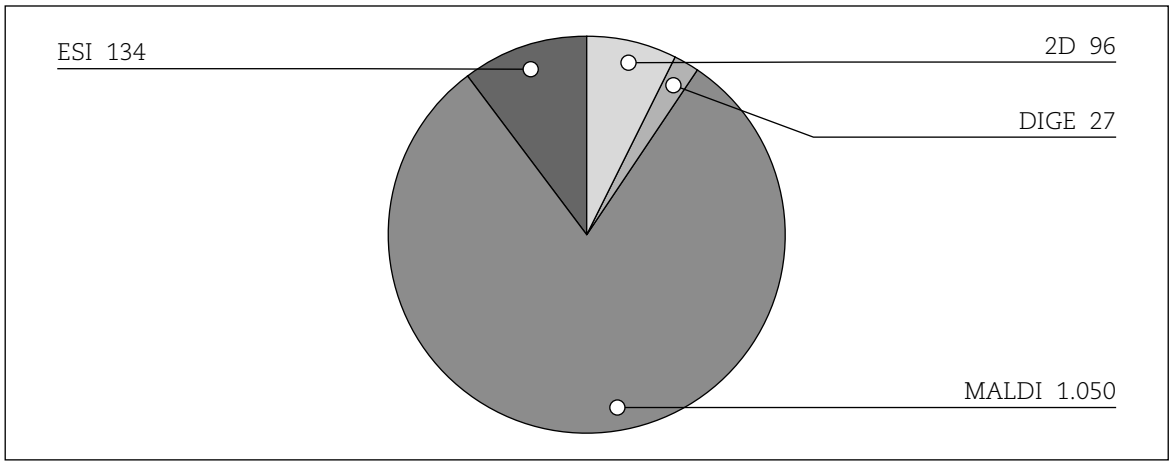
Cursos 2004

- **3.º Curso Teórico-Práctico de Proteómica**. Organizado por la Unidad de Proteómica CNIC. 29 Marzo - 3 Abril 2004. Tres Cantos, Madrid.
- **4.º Curso Teórico-Práctico de Proteómica**. Organizado por la Unidad de Proteómica CNIC. 4 - 8 Octubre 2004. Tres Cantos, Madrid.

PROTEÓMICA 2003 (último trimestre)



PROTEÓMICA 2004



Se representa el número medio de servicios prestados agrupados en los cuatro grupos de técnicas principales que se ofertan como servicio. **2D**: Geles de electroforesis bidimensional; **DIGE**: Geles de electroforesis bidimensional con premarcaje fluorescente, **MALDI**: Identificación de proteínas mediante MALDI TOF/TOF por huella peptídica; **ESI**: Identificación y caracterización de proteínas mediante cromatografía líquida acoplada a electrospray - trampa iónica.

Unidad de Informática y Sistemas - Juan Carlos García

Las funciones de la UIS se dividen en cuatro áreas:

Sistemas e infraestructuras. Se encarga del mantenimiento de las estructuras físicas e ingeniería de red así como de los distintos servicios puestos a disposición de los usuarios: servidores web, correo electrónico, SGDB, seguridad, etc.

Atención a usuario. Resuelve los problemas cotidianos que surgen de la explotación de los sistemas de información. Además éste área coordina las iniciativas de formación en informática del CNIC.

Desarrollo. Facilita el software necesario a las unidades de gestión del centro. Este objetivo se alcanza bien por desarrollos realizados dentro de la unidad, como en el caso de las páginas web de CNIC o bien colaborando en los procesos de consultoría para la adquisición e implantación de software externo.

Informática científica. El proyecto de Informática Científica de CNIC, liderado por la UIS, pretende dotar a nuestros investigadores de las herramientas adecuadas para el desempeño de su trabajo, en las áreas de mejora de la instrumentación, adquisición y mantenimiento de software científico así como en el desarrollo de nuevas herramientas para el tratamiento computerizado de datos. Actualmente nuestra línea de trabajo se dirige al desarrollo de herramientas para la mejora del diagnóstico clínico en ecocardiografías así como al análisis de imagen aplicado a las biociencias.

Durante el 2004 fueron resueltas un total de 1.143 incidencias en la atención a los usuarios del CNIC

Se han desarrollado también los siguientes aplicativos de software científico bajo petición o por iniciativa propia.

- GeneLB, base de datos para la clasificación de genes, plásmidos, anticuerpos y oligos para el grupo de Fisiopatología de la pared vascular. Dispone de interface web de busqueda automática relacional con GENE.
- Echostar. Sistema de mejora y procesado de imagen a tiempo real, aplicado a ecocardiografia, parte de un plan de creación de software de apoyo diagnóstico a hospitales, con la colaboración del Hospital Carlos III de Madrid.

Además se han firmado los siguientes acuerdos:

- Acuerdo de colaboración firmado con SUN Microsystems para la dotación de software y hardware de la Unidad de Informática y Sistemas de CN IC, dentro del área de informática científica.
- Acuerdo de colaboración con Sun Microsystems, Universidad Politécnica de Cataluña, Parque Científico de Madrid, Universidad de Castilla-La Mancha, Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad Politécnica de Valencia, Universidad de Sevilla, Universida Oberta de Cataluña, Universidad Politécnica de Madrid, para la creación de un portal de ciencia colaborativa basado en tecnologías de grid computing.
- Acuerdo de colaboración con el Parque Científico de Madrid para la coordinación de las unidades de informática y de las tecnologías de información de ambas instituciones.
- Acuerdo en el ISCIII, en negociación, para la definición del entorno de relación entre instituciones en el marco de las Tecnologías de la Información.
- Adscripción a la Red Nacional de Investigación REDIRIS.

Unidad de Animalario - Pilar Pallarés

La unidad de animalario, ofrece un servicio al usuario, que cubre las necesidades relacionadas con el uso de animal de laboratorio: mantenimiento y control de roedores modificados genéticamente, puesta a punto y asesoramiento de técnicas experimentales, importación/exportación de animales para la colaboración con otros centros, cirugías y cuidados postanestésicos, recogida de muestras, chequeos etc.

En la actualidad se mantiene una pequeña colonia de roedores en condiciones SPF que se incrementará en una nueva construcción, casi finalizada, con mas de 2000m^2 destinados a la unidad de animalario. La instalación dispondrá de maquinaria robotizada de alta tecnología en el procesado y esterilización de material, control de accesos personalizados y una base de datos actualizada donde el usuario podrá ver los animales existentes, y realizar una programación real del experimento. Se dispone también, de varios laboratorios, uno de ellos para

generación de Tg, KO y congelación de embriones, que permitirá obtener el modelo genético adecuado a cada proyecto, así como quirófanos habilitados para las distintas cirugías.

Tras la puesta en marcha del nuevo edificio, se irán ampliando los servicios, personal y técnicas, según las necesidades del usuario, con el fin de limitar en el menor grado posible la investigación dentro del centro.

3. Formación

3.1. Resultados de actividad

La formación es un objetivo primordial en el CNIC, por lo que el centro desarrolla programas propios de actividad docente y formación de personal investigador que den lugar a una cantera de investigadores bien preparados que se conviertan en los actores y protagonistas de la ciencia del mañana. En esta página se encuentra toda la información sobre los programas en funcionamiento y en fase de preparación.

Nuestros programas de formación están diseñados para cubrir todos los niveles, desde la enseñanza secundaria a la formación postdoctoral:

Estructura de los programas

Introducción a la Investigación

Becas de verano para alumnos universitarios 2004 Este programa, iniciado por el CNIC, ha ofrecido a 6 estudiantes de los últimos cursos de carreras universitarias relacionadas con la biomedicina, la posibilidad de entrar en contacto con la investigación biomédica y completar su formación a través de la realización de prácticas de laboratorio durante los meses de verano**.**

Como resultado de la misma la Comisión de Becas del centro ha seleccionado a un total de 6 alumnos de distintas universidades españolas con expedientes académicos excepcionales. Los alumnos han desarrollado sus prácticas durante los meses de julio y agosto y perciben una compensación de 500 € mensuales por gastos de alojamiento si residen fuera de la Comunidad de Madrid.

Además CNIC ha iniciado dos programas de formación a nivel pregraduado (**prácticas formativas para estudiantes de Formación Profesional** con Institutos de Enseñanza Secundaria; becas de verano para alumnos universitarios de segundo ciclo). Durante el 2004, se han incorporado varios estudiantes a nuestro centro gracias a estas iniciativas.

Formación Predoctoral

Programa Predoctoral CNIC. Dentro del CNIC existen becarios que se rigen por convocatorias diversas, por lo que las condiciones de sus becas son dispares, en lo que se refiere a la duración de las mismas, a la cuantía económica recibida, a la cobertura sanitaria y a las ayudas adicionales que reciben los becarios para completar su formación, tales como asistencia a congresos, financiación de tasas académicas de cursos relacionados con la beca y estancias en otros centros. Este programa pretende establecer los procedimientos de gestión de las becas predoctorales del CNIC, contemplando los derechos y obligaciones previstos en el Real Decreto 1236/2003, de 24 de octubre, por el que se aprueba el Estatuto del becario de investigación. Se ha presentado a registro en el Ministerio de Ciencia y Tecnología,

actualmente Ministerio de Educación y Ciencia, el Programa de Formación Predoctoral del CNIC adaptado al Estatuto del Becario aprobado por RD 1326/2003 de 24 de octubre. Una vez aprobado por el Ministerio el registro del programa CNIC, se ha procedido al alta en Seguridad Social del colectivo de becarios que hubieran obtenido el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) con credencial CNIC en los términos previstos por el citado Estatuto.

Becas predoctorales CNIC-BANCAJA. Antes de la implementación del Programa Predoctoral CNIC, la colaboración establecida con BANCAJA ha permitido al CNIC el lanzamiento de convocatorias anuales de becas predoctorales desde el año 2002, orientadas a la investigación en el área cardiovascular. Durante el 2004, el centro ha lanzado la tercera convocatoria de becas predoctorales CNIC-Bancaja para financiar el desarrollo de tesis doctorales en el centro dentro del área cardiovascular. La incorporación de los nuevos becarios se realizó en octubre de 2004.

Durante el 2004, dentro de las iniciativas de formación se han dado también los primeros pasos para el establecimiento de las colaboraciones necesarias, así como la firma de convenios, con las Universidades españolas y centros de investigación interesados en participar en la creación de **un programa de doctorado de excelencia en investigación cardiovascular a nivel nacional:**

Formación postdoctoral

La estructura fundamental de la formación postdoctoral del CNIC es el **Programa 3+3**. Este programa constituye una innovadora iniciativa enfocada a la creación de una cantera de investigadores con excelente preparación en el área. El programa consta de 3 años de investigación postdoctoral en centros extranjeros de elevada calidad científica seguidos de otros 3 años en cualquier laboratorio perteneciente a la red del CNIC. Las áreas de investigación comprenden áreas de biomedicina desde los aspectos moleculares hasta el funcionamiento del organismo completo de interés en el área cardiovascular (fisiopatología, farmacología, biología celular, biología molecular, factores de riesgo cardiovascular, etc.). En 2004 se están estableciendo los acuerdos de incorporación con los centros de investigación extranjeros para que los 3 candidatos seleccionados de la anterior convocatoria se incorporen a sus centros de destino. Asimismo, en éste mismo año se ha lanzado la tercera convocatoria de dicho programa y los candidatos elegidos se incorporarán a los centros seleccionados durante 2005.

Formación Continua

Uno de los objetivos fundamentales del CNIC es intentar que sus investigadores estén excelentemente formados para poder llevar a cabo una actividad científica de elevada calidad. Para ello, el centro pretende desarrollar cursos de distinta índole que cubran las necesidades, ciertamente amplias, de formación que requiere un buen investigador. El CNIC organiza cursos de formación en nuevas tecnologías y utilización de infraestructura y equipamiento científico para investigadores del CNIC y de otros centros. Estos cursos se realizan en colaboración con otros centros, así como con empresas proveedoras de instrumentación científica, químicas o farmacéuticas que, generalmente, actuad como patrocinadores de dichos cursos.

Durante el 2004 y para investigadores, tanto del CNIC como de otros centros, se han ofertado una serie de cursos en nuevas tecnologías. Durante el primer semestre de 2004, se han realizado 3 cursos en proteómica, electroforesis diferencial 2D y procesamiento digital de imagen aplicado a las ciencias biomédicas. En el segundo semestre de 2004, se realizaron cursos de electroforesis diferencial 2D, de proteómica y de citometría de flujo.

3.2. Proyectos en ejecución

Formación post-residencia

Un objetivo prioritario del CNIC es conectar la investigación biomédica con la realidad sanitaria del país. Para conseguir esto, y como primer paso, es necesario formar profesionales que tengan una amplia visión del campo clínico y científico. Esta necesidad ya se ha hecho evidente en otros países con mayor tradición científica que el nuestro y se han desarrollado programas para médicos-científicos (MD-PhD). Como primera aproximación para conseguir este objetivo, el CNIC desarrollará un programa de formación científica postgraduada dirigida a médicos que hayan finalizado su formación clínica a través del sistema MIR. Este programa, que se encuentra en fase de desarrollo, dotará a los médicos residentes de una amplia experiencia en investigación tanto básica como clínica.

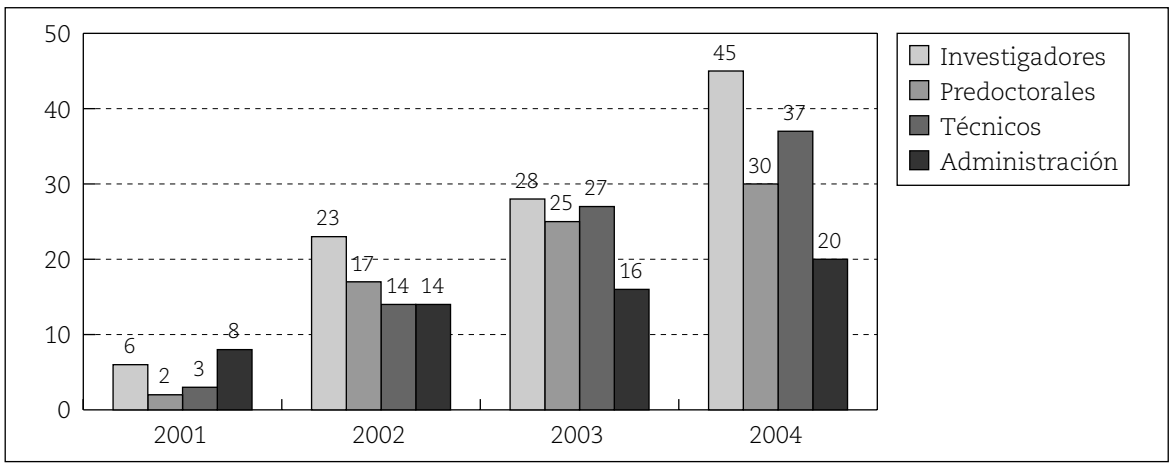
Además se realizarán nuevas convocatorias para todos los niveles expuestos en el apartado de resultados de actividad.

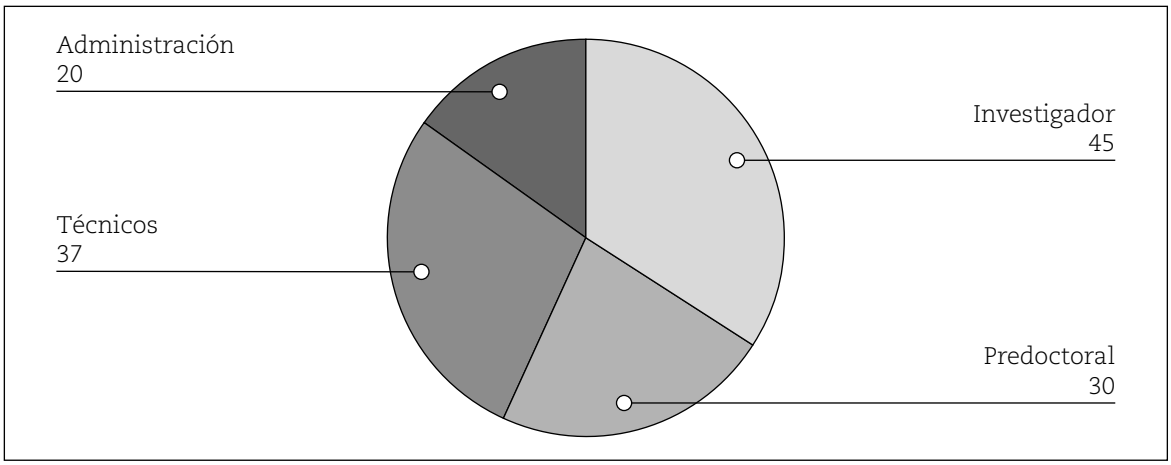
4. Diversos

Recursos Humanos

Plantilla y Nuevas Incorporaciones

El régimen jurídico de vinculación del personal con la Fundación CNIC es muy diverso e incluye personal laboral, becarios internos y externos, personal incorporado mediante convenios con el CSIC y Universidades, o convenios de naturaleza distinta. El personal directamente vinculado a CNIC en régimen de contratación laboral asciende a 31 de diciembre de 2004 a 82 personas, el Número de becarios CNIC es de 12 y el total de efectivos, computando el personal externo vinculado por convenios es de 132.





Manual de Selección

Con fecha 26 de mayo de 2004 la Gerencia del centro comunica a los distintos departamentos la entrada en vigor de un nuevo Manual de Contratación aprobado por el Patronato en aplicación de la Ley 50/2002 de 26 de diciembre de Fundaciones. En lo relativo a la contratación de personal el manual trata de afianzar el respeto a los principios constitucionales de publicidad, igualdad, mérito y capacidad en los procesos de selección compatibles con la eficaz gestión del gasto.

Se establece la obligatoriedad de publicar las ofertas y convocatorias de puestos en un diario de difusión nacional y el sistema de concurso para la selección que, en el caso de los investigadores, llevará a cabo una comisión de selección de la que forman parte investigadores del centro.

Plan de Política Retributiva y Clasificación Profesional del CNIC

El Patronato de la Fundación en su reunión de marzo de 2004 aprueba el Plan de Política Retributiva y Clasificación Profesional que es uno de los pilares básicos de la gestión de personas cuya puesta en marcha y aplicación general es el próximo objetivo del departamento de RRHH. Basándose en datos reales del mercado de trabajo en el área de investigación, tanto en España como en otros países de nuestro entorno y sin perder de vista la referencia al ámbito público en el que se desenvuelve la Fundación, el plan establece una clasificación del personal en tres grandes áreas funcionales: investigación, biotecnología y gestión.

Dentro de cada área se establece un catálogo de puestos que a su vez se estructuran en niveles en función de su valoración. El resultado es una tabla salarial equilibrada que trata de garantizar la equidad interna y externa y la competitividad de los salarios necesaria para la fidelización de las personas con el proyecto. No menos importante es el establecimiento de carreras profesionales para cada uno de los puestos siempre vinculadas a la formación continua y sujetas a los resultados de la investigación o de la técnica que deben ser evaluados por comités de expertos internos y externos.

En los próximos meses se deberá llevar a cabo la aplicación de las normas contenidas en el plan mediante la valoración concreta de cada uno de los puestos de trabajo existentes.

En concreto, el Plan recoge los siguientes procesos:

Proceso de ubicación de un profesional dentro del catálogo de puestos, proceso de revisión de las bandas retributivas en función del IPC anual, proceso de revisión salarial de los profesionales en función de su categoría y nivel, evaluación científica de la investigación y de la biotecnología y su repercusión salarial, establecimiento de criterios para la petición de pro-

yectos con personal asociado, participación salarial de los investigadores en los ingresos obtenidos por proyectos, contratos, patentes, o por servicios prestados internamente o hacia el exterior, así como el establecimiento de los Beneficios Sociales básicos.

Beneficios sociales que se aplican en 2004

- Tickets restaurante por importe de 3 € diarios a todo el personal de Tres Cantos para compensar la ausencia de comedores subvencionados
- Relocatión Policiy: aplicación de las medidas de compensación de gastos por mudanzas a investigadores captados en otras provincias o en el extranjero.
- Seguro de vida para todo el personal laboral del Centro
- Seguro de asistencia sanitaria para todo el personal becario que carece de Seguridad Social.

Políticas Sociales

La política de RRHH del CNIC está basada en el principio de igualdad de oportunidades par hombres y mujeres, nacionales y extranjeros y así se hace constar en todas las ofertas de empleo.

De las 72 personas contratadas directamente por CNIC, 37 son mujeres y algunas de ellas ocupan puestos de responsabilidad en el centro tanto en el área de gestión (Directora Financiera y Directora de Política Científica) como en investigación (Investigadoras, Jefas de Grupo) y biotecnología (Jefa de la Unidad de Genómica)

En 2004 se han adoptado medidas concretas que favorecen la conciliación de la vida laboral y familiar, así el permiso diario de lactancia es acumulable para las madres con hijo menores de 9 meses de modo que pueden unirse a las 16 semanas de permiso de maternidad 11 días adicionales por acumulación del permiso de lactancia, siempre a elección de la trabajadora.

La jornada flexible está implantada y asumida por la plantilla como una medida que contribuye a la flexibilidad y mejora la conciliación de la vida laboral y familiar.

El régimen de vacaciones es otro ejemplo de la flexibilidad de modo que el trabajador puede distribuir sus días de vacaciones según su conveniencia siempre que cuente con la autorización del jefe de grupo o departamento correspondiente. Con una jornada anual de 1.776 horas, en 2004 resultan 4 días libres por exceso de jornada que se unen a los 25 días laborables de vacaciones estipulados.

El CNIC se propone como meta el cumplimiento de la legislación vigente en materia de integración de minusválidos y asume el compromiso de propiciar la contratación de personas pertenecientes a este colectivo. En esta línea se ha producido la primera incorporación mediante contrato indefinido de una persona con minusvalía.

Prevención de Riesgos Laborales

Durante el ejercicio 2004, se ha profundizado en las funciones del Servicio de Bioseguridad del CNIC, actualmente externalizado, que es responsable de revisar la seguridad de las instalaciones y viene aplicando en coordinación con el Servicio de Prevención externo, del que es titular la empresa MGO, un manual de bioseguridad adaptado a las características específicas del centro de Tres Cantos. En materia de vigilancia de la salud, ya iniciada en los ejercicios anteriores, se han realizado los preceptivos reconocimientos médicos, obligatorios

en caso de riesgo biológico, que han dado el resultado de apto para el trabajo al 100% de los trabajadores. Todas las nuevas incorporaciones han sido formadas en los principios básicos de la prevención mediante al realización de un curso y la evaluación del mismo. Igualmente han sido informados de los riesgos específicos de su puesto de trabajo.

Se ha culminado la evaluación de riesgos laborales y se ha puesto en marcha el plan de prevención así como el plan de autoprotección del edificio de Tres Cantos. En su momento deberá constituirse un Comité de Seguridad y Salud Laboral que sustituya a los actuales delegados de prevención.

Servicio de Biblioteca y Documentación

La Biblioteca de CNIC fue creada en el 2003 por la Dra. Teresa Silió, que puso en marcha gran parte de los servicios que la Biblioteca del CNIC ofrece actualmente. El año 2004 se han consolidado dichos servicios y se ha proporcionado además, acceso directo al ISI Web of Knowledge (CC, JCR, SCI, etc.) gracias a la FECYT y se ha incluido los fondos de la Biblioteca del CNIC en el Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas en Ciencias de la Salud C17. La consulta de artículos de la biblioteca ha pasado de 250 durante 2003 a 750 durante 2004.

Entre los proyectos futuros están la certificación de calidad de la Biblioteca del CNIC, la creación de un archivo virtual del Centro, accesible electrónicamente, la participación en redes de excelencia, proyectos europeos y la firma de acuerdos con otras instituciones. La actualización constante de la página web de la Biblioteca Virtual Recava y la creación de un Servicio de obtención de documentos (SOD) para los miembros de la Red.

Colaboraciones con otras instituciones

- Ministerio de Ciencia y Tecnología
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)
- Fundación Caja de Ahorros de Valencia, Castellón y Alicante (BANCAJA)
- Fundación para la Hipercolesterolemia Familiar
- Fundación Instituto Valenciano de Infertilidad para el Estudio de la Reproducción Humana (FIVIER)
- Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
- Hospital Vall D'Hebron (HVH)
- Universidad de A Coruña
- LACER, S.A
- Universidad de Salamanca (USAL)
- Universidad de Valencia (UV)
- Dako
- Fundación Carolina
- Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology

- European Molecular Biology Laboratory
- University of Cincinnati
- Sun Microsystems
- Stem Cells Research Institute, H. San Rafaele
- Research Institute of Molecular Pathology - Vienna Biocenter

FUNDACIÓN PARA LA COOPERACIÓN Y SALUD INTERNACIONAL CARLOS III (CSAI)

I. Introducción

La Fundación para la Cooperación y Salud Internacional Carlos III (CSAI), es una institución promovida por el Ministerio de Sanidad y Consumo a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y creada por el ISCIIII, en marzo de 2000, con un capital fundacional de 60.000 €.

Los estatutos originales, de 8 de marzo de 2000, se han modificado en sucesivas ocasiones para adaptarlos a las necesidades de la Fundación para el logro de sus fines. Los estatutos vigentes fueron aprobados en la reunión del Patronato celebrada el 28 de mayo de 2003 y elevados a escritura pública el 2 de julio de 2003.

Los fines generales de la Fundación CSAI, según sus estatutos, son los siguientes:

1. Dar a conocer la experiencia española en materia sanitaria y de mejora de la salud, para así prestigiar y difundir los logros de nuestro Sistema Nacional de Salud.
2. Facilitar, en el más amplio sentido, la cooperación en el ámbito sanitario, con especial énfasis en los aspectos de formación, transferencia de conocimientos, intercambio de profesionales sanitarios y ayuda técnica.
3. Ayudar a los gobiernos de los países receptores de acciones de cooperación sanitaria a fortalecer sus sistemas sanitarios y medioambientales con el propósito de mejorar las condiciones de vida de la población.
4. Apoyar y contribuir a la formación y puesta al día de los responsables de la planificación sanitaria, en aquellos países con los que España mantiene fuertes vínculos culturales, históricos y económicos.
5. Estudiar, analizar y difundir las necesidades en materia sanitaria de los países que son prioridad de las actuaciones de la Fundación. Así mismo, conocer las actividades de las instituciones españolas que se mueven en el ámbito de la cooperación sanitaria.
6. Colaborar en programas y actividades de investigación y formación promovidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo y sus Organismos Públicos.
7. Y cuantas acciones contribuyan a la mejora de la salud y de las condiciones de salubridad de la población de aquellos países con los que España mantiene fuertes vínculos culturales, históricos y económicos.

Las actividades de la Fundación CSAI pueden agruparse dentro de tres grandes epígrafes:

- Actividades docentes de cooperación internacional.
- Intervenciones en cooperación internacional.
- Proyectos de investigación nacional e internacional.

La financiación de la Fundación proviene básicamente de cuatro fuentes:

- Ministerio de Sanidad y Consumo, ISCIIII, mediante transferencias de los Presupuestos Generales del Estado.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, ISCIII, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS).
- Ministerio de Asuntos Exteriores, Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI)
- Otros: Organización Mundial de la Salud (OMS), Unión Europea (UE), etc.

II. Áreas de Trabajo

1. Investigación

1.1. Resultados de la actividad

Durante el año 2004 se han ejecutado un total de siete proyectos de investigación internacional, financiados la mayor parte de ellos por la Organización Mundial de la Salud.

1.2. Proyectos en ejecución

- *Título:* Actividades del Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras como Centro Colaborador de la OMS en Epidemiología clínica de Enfermedades Ambientales.
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Organización Mundial de la Salud
  Duración: 2003-2004
  Resultados de la actividad: Desarrollado un sistema de información orientado, de manera principal, a la enfermedad de probable origen ambiental. Para ello se elaboraron las primeras informaciones sobre brotes de enfermedades ambientales, proporcionando además experiencias de brotes de origen ambiental y creando una base de datos sin restricciones geográficas, incluyendo cada una de las publicaciones científicas relacionadas con este tema.
  En segundo lugar, se desarrolló la información referida a las enfermedades raras y en tercer lugar, se implantó toda la información en el portal *www.iier.isciii.es*, diseñando bases de datos, diccionarios, programas de consulta y de seguridad.
  En la actualidad se continúa, consolida y difunde la labor iniciada por el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras como Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud.

- *Título:* Estudio de Cohorte del Síndrome del Aceite Tóxico: una nueva aproximación - estudio piloto, Fase I
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Organización Mundial de la Salud
  Duración: 2003-2004
  Resultados de la actividad: Mediante el método de estudio caso - cohorte se pretende continuar la labor que el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras lleva desarrollando durante los últimos diecinueve años en el estudio del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras.

- *Título:* Estudio de Cohorte del Síndrome del Aceite Tóxico: una nueva aproximación - estudio piloto, Fase II
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Ignacio Abaitua
  Organismo Financiador: Organización Mundial de la Salud

Duración: 2003-2004
Resultados de la actividad: Continuación de la Investigación en el método de estudio caso - cohorte del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras.

- *Título:* Indicadores de Salud, Fase I
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Organización Mundial de la Salud
  Duración: 2003-2004
  Resultados de la actividad: Estudiado el sistema de indicadores de salud ambiental, para facilitar el monitoreo de las políticas de salud pública y salud medioambiental de diferentes países.

- *Título:* Indicadores de Salud, Fase II
  Centro Responsable: Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras. Subdirección General de Epidemiología y Centros Nacionales de Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Organización Mundial de la Salud
  Duración: 2003-2004
  Resultados de la actividad: Estudiado el sistema de indicadores de salud ambiental, para facilitar el monitoreo de las políticas de salud pública y salud medioambiental de diferentes países.

- *Título:* Proyecto Eurobiobank
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Unión Europea
  Duración: 2003-2005
  Resultados de la actividad: Diseño de la aplicación de la base de datos del banco de ADN. Captación de pacientes potencialmente donantes de muestras biológicas para el banco. Recogida de muestras biológicas en provincias y/o localidades.

- *Título:* Proyecto Bristol
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: José Alcamí
  Organismo Financiador: Empresa Bristol-Myers
  Duración: 2004-2005
  Resultados de la actividad: Pendiente de realizar

1.3. Redes Temáticas de Investigación Cooperativa

- *Título:* Enfermedades Tropicales: de la Genómica al Control, C03/04.
  Centro Responsable: Centro Nacional de Medicina Tropical. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 317.455,87 euros
  Resultados de la actividad: El objetivo del proyecto de investigación cooperativa de la RICET es mejorar el diagnóstico, buscar nuevas fórmulas terapéuticas tanto al nivel fármaco-

químico como en el desarrollo de nuevas vacunas, estudiar y recomendar medidas de control, y profundizar en el estudio de las relaciones entre el agente etiológico de la enfermedad y su hospedador (humano, reservorio animales y, en su caso vectores transmisiones).
La RICET formará líneas de investigación en diagnóstico, terapéutica, vacunas, control y fisiopatología, basándose en las aportaciones curriculares de los diferentes grupos, aunque éstas se entrecruzarán, compartiendo asistencia técnica, utilizando infraestructuras comunes y defiendo las competencias de cada grupo para aportar aspectos complementarios y buscar sinergias bajo el concepto de investigación cooperativa.

- *Título:* Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de Base Genética, INERGEN C03/05.
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 185.698,60 euros
  Resultados de la actividad: Creación y desarrollo de un modelo sostenible de instituto virtual para el manejo apropiado de las enfermedades raras de base genética (INERGEN), mediante programas que interconecten la investigación traslacional y la aplicación clínica, teniendo como centro al paciente y sus necesidades, y como punto de partida el análisis de la situación actual en España.
  Metodología:
  Programa 1: desarrollo de una red nacional cooperativa de bancos de ADN y muestras biológicas.
  Programa 2: desarrollo y validación de protocolos diagnósticos. Este programa pretende facilitar el proceso desde la investigación traslacional, al diseño de un buen protocolo para el test y su aplicación en el contexto clínico adecuado para el paciente, hasta el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.
  Programa 3: investigación traslacional.
  Programa 4: formación, intercambio de investigadores y apoyo a la investigación.

- *Título:* Investigación en Red de las Enfermedades Neurológicas, C03/06.
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jesús de Pedro
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 143.327,18 euros
  Resultados de la actividad: Trabajar en el estudio de las siguientes enfermedades neurológicas: Neurodegeneración, Patología Cerebrovascular, Neuroinmunología y neurooncología, Alteraciones del desarrollo y la evolución del sistema nervioso, Enfermedades neuromusculares, Epilepsia, actividad eléctrica cerebral y sueño, Dolor periférico, central y neuropático, Trastornos emocionales y de la conducta y otras como Parkinson y trastornos del movimiento, y Alzheimer.

- *Título:* Investigación en Epidemiología y Salud Pública: Determinantes Mecanismos, Métodos y Políticas. C03/09
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Gonzalo López-Abente
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 150.265,53 euros

Resultados de la actividad: El presente proyecto integra, los planes de investigación en epidemiología y salud pública de 11 centros en España con la finalidad de potenciar la investigación que viene realizándose, establecer nuevos programas de investigación y dar soporte a las políticas y programas de las administraciones públicas. Teniendo en cuenta el amplio ámbito conceptual y metodológico que la propuesta abarca, la misma se ha organizado en cuatro programas complementarios: identificación y evaluación de riesgos y problemas en salud pública, susceptibilidad y progresión: mecanismos etiopatogénicos, desarrollo de nuevos métodos epidemiológicos y por último, políticas e intervenciones en salud pública.

- *Título:* Estrategias para las políticas de antibióticos. Control de resistencias microbianas para el tratamiento de infecciones complejas. C03/14
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Julio Casal
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 94.694,90 euros
  Resultados de la actividad: El objetivo principal de este proyecto científico es el de abordar problemas relevantes para la Salud Pública, como son el uso racional de los antimicrobianos y el impacto de estos sobre las resistencias microbianas.

- *Título:* Red de trastornos adictivos: Investigación básica clínica y epidemiológica. G03/005
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Luis de la Fuente
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 25.754,39 euros
  Resultados de la actividad: Veintidós equipos de investigación de siete comunidades autónomas con experiencia en las áreas básica, clínica y epidemiológica han creado una red temática sobre investigación en trastornos adictivos con los objetivos fundamentales de conocer los determinantes biológicos del trastorno por abuso de alcohol, opiaceos, cannabis y psicoestimulantes, desarrollar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas e identificar las características del proceso en los humanos (factores sociales, individuales y genéticos) de una manera integrada.

- *Título:* Red Española de Mastocitosis (REMA). G03/007
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Mercedes Domínguez
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 24.468,24 euros
  Resultados de la actividad: Con el fin de facilitar la investigación en esta área y su aplicación al diagnóstico y tratamiento de pacientes con mastocitosis se desarrollan actividades específicas de apoyo:

  — Creado un banco de mastocitos.
  — Creado un registro de pacientes con mastocitosis
  — Desarrollo de una red de centros de referencia y de excelencia en relación con la investigación, diagnóstico y tratamiento de mastocitosis.
  — Establecidas las actividades formativas, desarrollo de estándares y puesta en marcha de programas de control de calidad.
  — Establecidos nuevos protocolos diagnósticos y terapéuticos para pacientes con mastocitosis.

- *Título:* Colired - 0157: Patogénesis, Diagnóstico y Tipado Molecular de Escherichia Coli Verotoxigenicos (ECVT) 0157:H7 y de otros serotipos. G03/025
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Miguel Ángel Usera
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 29.414,82 euros
  Resultados de la actividad:

  — Desarrollo de nuevos métodos genéticos rápidos de diagnóstico para detectar las cepas patógenas.
  — Caracterizados los genes eae, tir, espa, esp y esp de la isla de patogenicidad LEE y establecidos la existencia de nuevos subtipos de intiminas.
  — Desarrolladas cepas recombinantes, capaces de bloquear la adherencia de los ECVT al epitelio intestinal mediada por la unión de la intimina al receptor tir.
  — Estudiado el mecanismo de secreción de proteínas implicadas en la virulencia de los ECVT.
  — Analizado el papel de las proteínas moduladoras en la expresión de los genes de virulencia de la isla de patogenicidad LEE.
  — Investigada la frecuencia de las infecciones causadas por ECVT en seres humanos.
  — Evaluados los rumiantes como reservorio de ECVT patógenos para seres humanos.
  — Establecidos los serotipos, fagotitos, genes de virulencia y resistencias a antibióticos de los ECVT aislados.

- *Título:* Salud y Género. G03/042
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: M.ª José Medrano
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 21.885,89 euros
  Resultados de la actividad:

  — Estudiadas las diferencias existentes entre hombres y mujeres adultos residentes en diferentes Comunidades Autónomas en el estado de salud (salud percibida, salud mental, limitación de actividades, padecimiento de trastornos crónicos y toma de medicamentos) y en la utilización de servicios.
  — Descritas las diferencias de género en las formas y estilos de vida relacionados con la salud en las diferentes Comunidades Autónomas.

- *Título:* Estudio de Zoonosis Bacterianas transmitidas por garrapatas en cuatro áreas piloto. Detección, Identificación y Prevención. G03/057
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Pedro Anda
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 53.028,78 euros
  Resultados de la actividad: Estudio de Zoonosis bacteriana transmitidas por garrapatas en 4 zonas piloto mediante:

  — Vigilancia medioambiental: estudio de vectores y reservorios.
  — Estudio clínico: localización de casos humanos a nivel ambulatorio; seguimiento anual de los casos localizados
  — Investigación de laboratorio: estudio etiológico molecular en pacientes, vectores y reservorios.

— Objetivos organizativos: afianzar una estructura multidisciplinar, organización grupos de trabajo, elaboración de bases de datos de ixódidos y pacientes y de protocolos de detección, creación de un banco de muestras, transferencia de tecnología de detección a laboratorios periféricos.

- *Título:* Identificación de factores de riesgo y caracterización de arbovirosis y robovirosis en España. G03/059
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Antonio Tenorio
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 81.910,77 euros
  Resultados de la actividad:

  — Identificados y caracterizados las arbovirosis circulantes en los humedales de Cataluña y Huelva.
  — Caracterizada la infección por el phlebovirus neurotropo Toscaza en las provincias de Granada y Madrid.
  — Caracterizada las infecciones por hantavirus en España.
  — Caracterizada las poblaciones de culícidos en España e identificadas las especies de vectores reintroducidas e importadas.

- *Título:* Infección y trasplante. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyeticos. G03/075
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Cuenca
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 52.514,42 euros
  Resultados de la actividad: La Red de Estudio de Infección en el Trasplante integra 16 centros hospitalarios españoles en los que se realizan más del 50% de los trasplantes del territorio nacional y 3 centros de investigación con experiencia en diferentes aspectos de la infección fúngica. La red tiene como objetivos: La recogida sistemática y homogénea de datos, muestras biológicas y cepas de una amplia población de pacientes trasplantados, y la creación de una base de datos en la que se incluyan todos los datos que se generen en el período de duración del Proyecto.

- *Título:* Red Temática de Investigación en cuidados a personas mayores, (RIMA) G03/100
  Centro Responsable: Investen. Subdirección General de Investigación Sanitaria.
  Director/Coordinador: M.ª Teresa Moreno
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 79.772,66 euros
  Resultados de la actividad: Evaluadas las necesidades de salud y la eficiencia de los cuidados que reciben las personas de 65 años y más, para proponer líneas de actuación e iniciativas que permitan la mejora de los cuidados de salud a través de intervenciones sanitarias integrales y de calidad.

- *Título:* Estudio de la infección y colonización por estreptococcus pneumonae. Aspectos epidemiológicos clínicos, microbiológicos, moleculares e inmunológicos. G03/103 (A)
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Adela González
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2003-2006
Importe: 41.718,46 euros
Resultados de la actividad:

— Estudiados nuevos aspectos de la enfermedad neumocócica en niños y adultos.
— Realizado el estudio de colonización por S. pneumoniae en niños, adultos y ancianos. Impacto de los programas de vacunación.
— Realizado el estudio de la sensibilización a los antibióticos de S. pneumoniae.
— Realizados estudios farmacocinéticas/farmacodinámico en humanos, animales e in vitro.

- *Título:* Estudio de la infección y colonización por estreptococcus pneumonae. Aspectos epidemiológicos clínicos, microbiológicos, moleculares e inmunológicos. G03/103 (J)
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Julio Casal
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 41.718,46 euros
  Resultados de la actividad:

  — Estudiados nuevos aspectos de la enfermedad neumocócica en niños y adultos.
  — Realizado el estudio de colonización por S. pneumoniae en niños, adultos y ancianos. Impacto de los programas de vacunación.
  — Realizado el estudio de la sensibilización a los antibióticos de S. pneumoniae.
  — Realizados estudios farmacocinéticas/farmacodinámico en humanos, animales e in vitro.

- *Título:* Nuevos modelos de prestación de servicios sanitarios utilizando telemedicina. G03/117
  Centro Responsable: Área de Investigación en telemedicina y Sociedad de la Información. Unidad de Coordinación de Información Sanitaria.
  Director/Coordinador: José Luis Monteagudo.
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 74.939,75 euros
  Resultados de la actividad: Desarrollo de soportes avanzados de Telemedicina para la incorporación al sistema de salud de nuevos servicios de salud, en áreas de interés sanitario y social como son: la atención a enfermos crónicos, el cuidado de ancianos y la hospitalización a domicilio, incluyendo pacientes post-quirúrgicos y terminales; aprovechando la abundante experiencia multidisciplinar y multi-institucional de los grupos de la red para que los servicios y las tecnologías producidas puedan ser transferidas al Sistema Nacional de Salud, y se posibilite la difusión a la industria.

- *Título:* Red Epidemiológica del programa de investigación sobre enfermedades raras (REPIER). G03/123
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 88.170,30 euros
  Resultados de la actividad: Desarrollado un programa de investigación epidemiológica para las enfermedades raras en España, que aporte un mayor conocimiento de la situación de las mismas, en términos clínicos y epidemiológicos y terapéuticos, a la vez que nos pro-

porcione una orientación más apropiada para el desarrollo de pautas de actuación socio-sanitarias. Se esta identificando las fuentes de información útiles para localizar tanto los nuevos casos como los casos prevalentes, valorando en cada situación los sesgos potenciales de cada fuente así como las posibles duplicidades.

- *Título:* Inbiomed, plataforma de almacenamiento, integración y análisis de datos clínicos, genéticos, epidemiológicos e imágenes orientada a la investigación sobre patologías. G03/160
  Centro Responsable: Área de Bioinformática y Salud Pública. Unidad de Coordinación de Informática Sanitaria.
  Director/Coordinador: Fernando Martín
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 99.913,54 euros
  Resultados de la actividad: Con el objeto de satisfacer la creciente demanda de métodos y técnicas informáticas avanzadas se propone la constitución de la Red Temática de Informática Biomédica. Esta red plantea como objetivos investigar y desarrollar: la estructura de datos y conocimientos, las herramientas de análisis de la información y su validación en entornos de investigación en farmacogenética, epidemiología genómica y diagnóstico molecular y basado en la imagen.

- *Título:* Red de Investigación en SIDA. G03/173-1
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jesús Castilla
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 102.051,66 euros
  Resultados de la actividad: Creación de una infraestructura científica para dar soporte a:

  — Creación y explotación de una cohorte de seropositivos.
  — Red de laboratorios con técnicas de investigación en virología, inmunología, farmacología y toxicología estandarizadas.
  — Capacidad de "screening" de compuestos con potencial actividad antirretroviral y de efectuar estudios en fase I.
  — Potenciar una agencia de ensayos clínicos con capacidad para monitorizar y analizar estudios siguiendo las normas de buena practica clínica
  — Genómica.

- *Título:* Red de Investigación en SIDA. G03/173-2
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Margarita del Val
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 73.450,56 euros
  Resultados de la actividad: Creación de una infraestructura científica para dar soporte a:

  — Creación y explotación de una cohorte de seropositivos.
  — Red de laboratorios con técnicas de investigación en virología, inmunología, farmacología y toxicología estandarizadas.
  — Capacidad de "screening" de compuestos con potencial actividad antirretroviral y de efectuar estudios en fase I.
  — Potenciar una agencia de ensayos clínicos con capacidad para monitorizar y analizar estudios siguiendo las normas de buena practica clínica.
  — Genómica.

- *Título:* Red de Investigación en SIDA. G03/173-3
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: José Alcamí
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 62.097,97 euros
  Resultados de la actividad: Creación de una infraestructura científica para dar soporte a:

  — Creación y explotación de una cohorte de seropositivos.
  — Red de laboratorios con técnicas de investigación en virología, inmunología, farmacología y toxicología estandarizadas.
  — Capacidad de "screening" de compuestos con potencial actividad antirretroviral y de efectuar estudios en fase I.
  — Potenciar una agencia de ensayos clínicos con capacidad para monitorizar y analizar estudios siguiendo las normas de buena practica clínica.
  — Genómica.

- *Título:* Red de Investigación en SIDA. G03/173-4
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Alfredo García
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 22.166,99 euros
  Resultados de la actividad: Creación de una infraestructura científica para dar soporte a:

  — Creación y explotación de una cohorte de seropositivos.
  — Red de laboratorios con técnicas de investigación en virología, inmunología, farmacología y toxicología estandarizadas.
  — Capacidad de "screening" de compuestos con potencial actividad antirretroviral y de efectuar estudios en fase I.
  — Potenciar una agencia de ensayos clínicos con capacidad para monitorizar y analizar estudios siguiendo las normas de buena practica clínica.
  — Genómica.

- *Título:* Red de Investigación en SIDA. G03/173-5
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Cecilio López
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 46.407,80 euros
  Resultados de la actividad: Creación de una infraestructura científica para dar soporte a:

  — Creación y explotación de una cohorte de seropositivos.
  — Red de laboratorios con técnicas de investigación en virología, inmunología, farmacología y toxicología estandarizadas.
  — Capacidad de "screening" de compuestos con potencial actividad antirretroviral y de efectuar estudios en fase I.
  — Potenciar una agencia de ensayos clínicos con capacidad para monitorizar y analizar estudios siguiendo las normas de buena practica clínica.
  — Genómica.

- *Título:* Infancia y medio ambiente (INMA). G03/176
  Centro Responsable: Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.

Director/Coordinador: Manuel Posada
Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
Duración: 2003-2006
Importe: 47.811,42 euros
Resultados de la actividad: Existe un número creciente de enfermedades en la infancia asociadas con un entorno contaminado, pero sobretodo las exposiciones prenatales y postnatales se asocian a un desarrollo neuroconductual, inmunitario y sexual en desventaja. La nutrición materna, la lactancia y la nutrición infantil juegan un papel relevante como fuente de exposición a contaminantes, así como fuente de elementos protectores para la salud. La disrupción hormonal aparece como una de las vías relevantes en este contexto. Factores genéticos, nutricionales, biológicos, ambientales y psicosociales durante la gestación y después del nacimiento serán evaluados. Los efectos incluirán el desarrollo intrauterino, el desarrollo neuroconductual, la inmunidad y la disrupción hormonal.

- *Título:* Investigación en Servicios Sanitarios para la toma de decisiones en el sistema nacional de salud. Aplicación práctica a las listas de espera. G03/203 (A)
  Centro Responsable: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
  Director/Coordinador: Antonio Sarria
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 23.407,67 euros
  Resultados de la actividad:

  — Identificados los problemas de salud y de uso de los servicios sanitarios más relevantes y comunes dentro del Sistema Nacional de Salud, según criterios epidemiológicos, de necesidad y demanda, de eficacia, seguridad, efectividad de las tecnologías médicas, así como mediante la evaluación económica de la carga de enfermedad y de las intervenciones sanitarias propuestas.
  — Estudiados los determinantes en la utilización de servicios sanitarios para los problemas de salud identificados incluyendo el análisis de la variabilidad de la práctica médica, el uso apropiado de las intervenciones sanitarias, siendo especial foco de atención los problemas de desajuste entre demanda y oferta de servicios.
  — Evaluados y aplicados instrumentos para el análisis de las necesidades y en la medida de los resultados más allá de la supervivencia, incluyendo los cambios funcionales, en la calidad de vida percibida y relacionada con la salud, las preferencias con los pacientes y la satisfacción con la atención recibida.

- *Título:* Investigación en Servicios Sanitarios para la toma de decisiones en el sistema nacional de salud. Aplicación práctica a las listas de espera. G03/203 (P)
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Pablo Martínez
  Organismo Financiador: Subdirección General de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III
  Duración: 2003-2006
  Importe: 20.531,06 euros
  Resultados de la actividad:

  — Identificados los problemas de salud y de uso de los servicios sanitarios más relevantes y comunes dentro del Sistema Nacional de Salud, según criterios epidemiológicos, de necesidad y demanda, de eficacia, seguridad, efectividad de las tecnologías médicas, así como mediante la evaluación económica de la carga de enfermedad y de las intervenciones sanitarias propuestas.
  — Estudiados los determinantes en la utilización de servicios sanitarios para los problemas de salud identificados incluyendo el análisis de la variabilidad de la práctica médica, el uso apropiado de las intervenciones sanitarias, siendo especial foco de atención los problemas de desajuste entre demanda y oferta de servicios.

— Evaluados y aplicados instrumentos para el análisis de las necesidades y en la medida de los resultados más allá de la supervivencia, incluyendo los cambios funcionales, en la calidad de vida percibida y relacionada con la salud, las preferencias con los pacientes y la satisfacción con la atención recibida.

2. Prestación de servicios

2.1. Resultados de la actividad

Durante el año 2004 se han gestionado un total de 11 proyectos de intervención en cooperación internacional.

2.2. Proyectos en ejecución

- *Título:* Laboratorio de Salud Pública para el Control de Endemias en Guinea Ecuatorial, Fase II
  Centro Responsable: Centro Nacional de Medicina Tropical. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional
  Duración: 2003-2004
  Importe: 702.787,63 euros
  Resultados de la actividad:

  — Unificar todos los proyectos de control de enfermedades infecciosas existentes en Guinea Ecuatorial y financiados por la AECI, en un solo proyecto.
  — Fortalecer el sistema de Ecuatoguineano de lucha contra las grandes endemias.
  — Desarrollar una red de laboratorios de Salud Pública.

- *Título:* Cirugía y riesgo de la enfermedad de Crutzfeldt-Jacob (DCJ)
  Centro Responsable: Centro Nacional de Epidemiología. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jesús de Pedro
  Organismo Financiador: Comisión Europea
  Duración: 2003-2005
  Importe: 239.821 euros
  Resultados de la actividad: Los resultados obtenidos de los estudios caso-control del papel de la cirugía en la transmisión de DJC son controvertidos. Se propone un estudio basado en 290 definitivos o probables casos de DCJ, diagnosticados en Dinamarca, Finlandia y Suecia, para identificar en ellos las posibles fuentes y diagnósticos-validación.

- *Título:* Ensayo Clínico de la vacuna contra la Leishmaniasis Canina
  Centro Responsable: Centro Nacional de Medicina Tropical. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Laboratorios Dictagene y Novartis
  Duración: 2002-2004
  Importe: 299.249,84 euros
  Resultados de la actividad: La Leishmaniasis visceral es una enfermedad mortal endémica en muchos países, en cuya cadena epidemiológica actúa el perro como reservorio; con este proyecto se prevé realizar un Ensayo Clínico en fase II de una vacuna frente a esta enfermedad.

- *Título:* Contribuir a la erradicación de la Lepra en Guinea Ecuatorial.
  Centro Responsable: Centro Nacional de Medicina Tropical. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Asociación Fontilles
  Duración: 2003-2004
  Importe: 31.518,28 euros
  Resultados de la actividad: Mediante la firma de un convenio de colaboración entre la fundación CSAI y la Asociación Fontilles, de dos años de duración, se espera poder incidir significativamente en la lucha contra la lepra en Guinea Ecuatorial.

- *Título:* Evolución y Comportamiento Humano, Laboratorio de ADN
  Centro Responsable: Centro de Evolución y Comportamiento Humano, Dirección Instituto de Salud Carlos III
  Director/Coordinador: Juan Luis Arsuaga
  Organismo Financiador: The Leakey Foundation y Kungliga Vetenskapsakademien
  Duración: 2003-2004
  Importe: 13.374,22 euros
  Resultados de la actividad: Gestionado el estudio antropológico a partir de fósiles de Neandertales y Cromañones.

- *Título:* AIDS & Mobility
  Centro Responsable: Plan Nacional del SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo.
  Director/Coordinador: Cristina Menoyo
  Organismo Financiador: Comisión Europea
  Duración: 2002-2004
  Importe: 4.525 euros
  Resultados de la actividad: Coordinación de una red a nivel nacional de organizaciones que representan a población inmigrante, desarrollando con ellas actividades de promoción y prevención del SIDA.

- *Título:* Proyecto ESTHER
  Centro Responsable: Plan Nacional del SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo.
  Director/Coordinador: Isabel Noguer
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional.
  Duración: 2002-2004
  Importe: 48.093 euros
  Resultados de la actividad: Creada una red de herramientas entre hospitales de España y hospitales de, Ecuador y Guatemala, con el fin de aportar experiencias y conocimientos técnicos en el manejo de los pacientes VIH/SIDA.

- *Título:* Proyecto EHAS-ALIS
  Centro Responsable: Universidad Politécnica de Madrid
  Director/Coordinador: José Luis Puerta / José Ramón Mora
  Organismo Financiador: Unión Europea
  Duración: 2003-2005
  Importe: 202.945,50 euros
  Resultados de la actividad: Implantando un sistema informático de telemedicina rural para zonas Perú, Colombia y Cuba.

- *Título:* Primera fase de mejora de la calidad de atención de los neonatos internados en el servicio de Cuidados Especiales Neonatales del Instituto de Maternidad "Nuestra Sra. de las Mercedes", Tucumán, Argentina.
  Centro Responsable: Fundación CSAI
  Director/Coordinador: José Luis Puerta / Omar Díaz
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional
  Duración: 2003-2004
  Importe: 123.000

Resultados de la actividad: Provisto el suministro de medicamentos e insumos médicos en cantidad suficiente para que la unidad de cuidados especiales de neonatales atienda a una población de 1.600 niños al año.

- *Título:* Plan Estratégico de Intervención de mejora de la calidad de atención de los neonatos internados en el servicio de Cuidados Especiales Neonatales del Instituto de Maternidad "Nuestra Sra. de las Mercedes", San Miguel de Tucumán, Argentina.
  Centro Responsable: Fundación CSAI
  Director/Coordinador: José Luis Puerta / Omar Díaz
  Organismo Financiador: Fundación CSAI
  Duración: 2004
  Importe: 50.000 euros
  Resultados de la actividad: Provisión de material inventariable en cantidad suficiente, para que la unidad de cuidados especiales de neonatales atienda a una población de 1.600 niños al año.

- *Título:* Proyecto Rafael del Pino
  Centro Responsable: Centro de Evolución y Comportamiento Humano
  Director/Coordinador: Juan Luis Arsuaga
  Organismo Financiador: Fundación Rafael del Pino
  Duración: 2004 - 2005
  Importe: 132.000 euros
  Resultados de la actividad: Diseño de un gran panel que ilustre la historia del universo y de la vida. Organización de un ciclo anual de conferencias y la organización de un curso.

3. Formación

3.1. Proyectos en ejecución

- *Título:* VI Curso de Marcadores Microbiológicos.
  Centro Responsable: Centro Nacional de Microbiología. Subdirección General de Epidemiología y Centros Nacionales de Salud Pública.
  Director/Coordinador: Julio Casal / Julio Vázquez
  Organismo Financiador: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Seimc). Bio-Rad Laboratorio, Fundación Wellcome España, Sanofi-Pasteur, Soria Melguizo y Wyeth-Lederle.
  Duración: 2004
  Importe: 3.833 euros
  Resultados de la actividad: Concesión de dos becas internacionales para la realización del VI Curso de Marcadores Microbiológicos. El curso se ha realizado en el Centro Nacional de Microbiología.

- *Título:* VIII Encuentro de Investigación en Enfermería.
  Centro Responsable: Investen. Subdirección General de Investigación Sanitaria.
  Director/Coordinador: María Teresa Moreno
  Organismo Financiador: Inscripciones de los participantes y subvenciones del Ministerio de Sanidad y Consumo.
  Duración: 2004
  Importe: 58.000 euros
  Resultados de la actividad: Organización del encuentro en Sevilla durante los días del 17 al 20 de noviembre de 2004.

- *Título:* Diploma de Pediatría Tropical
  Centro Responsable: Centro Nacional de Medicina Tropical. Subdirección General de Coordinación de Centros Nacionales de Investigación y Servicios Aplicados a la Salud Pública.
  Director/Coordinador: Jorge Alvar

Organismo Financiador: Fundación CSAI
Duración: 2004
Importe: 16.000 euros
Resultados de la actividad: Concesión de dos becas internacionales para la realización del Diploma de Pediatría Tropical.

- *Título:* Seminario avanzado sobre Maternidad sin riesgo para profesionales de la salud de países del Magreb.
  Centro Responsable: Subdirección General de Formación y difusión de la Investigación Sanitaria
  Director/Coordinador: Nelly García-López / Alfredo Rivas
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional.
  Duración: 2004
  Importe: 137.009 euros
  Resultados de la actividad: Primera edición del seminario avanzado sobre maternidad sin riesgo, dirigido a profesionales de Mauritania, Argelia, Túnez y Marruecos. El curso se celebró en la sede del Hospital Español de Tánger, con un total de 28 alumnos y cien horas lectivas.

- *Título:* Primer Seminario Avanzado sobre Enfermedades Olvidadas para países Subsaharianos Lusofonos.
  Centro Responsable: Subdirección General de Formación y difusión de la Investigación Sanitaria
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional.
  Duración: 2004
  Importe: 95.476,37euros
  Resultados de la actividad: Realizado el primer seminario de formación en enfermedades olvidadas dirigido a profesionales de Cabo Verde, Angola, Mozambique, Sao Tomé-Príncipe, Guinea Bissau y Guinea Ecuatorial. El Curso se celebró en la sede de la Escuela Nacional de Sanidad con un total de 20 alumnos y cien horas lectivas.

- *Título:* Primer Seminario Avanzado sobre Enfermedades Olvidadas para países Subsaharianos Francófonos.
  Centro Responsable: Subdirección General de Formación y difusión de la Investigación Sanitaria
  Director/Coordinador: Jorge Alvar
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional.
  Duración: 2004
  Importe: 105.269,61euros
  Resultados de la actividad: Realizado el primer seminario de formación en enfermedades olvidadas dirigido a profesionales de Costa de Marfil, Senegal, R. D. del Congo, Gabón y Camerún. El Curso se celebró en la sede de la Escuela Nacional de Sanidad con un total de 22 alumnos y cien horas lectivas.

- *Título:* Primer Curso Internacional de actualización en gestión para directores hospitalarios de países de Asia.
  Centro Responsable: Subdirección General de Formación y difusión de la Investigación Sanitaria
  Director/Coordinador: Nelly García-López / Alfredo Rivas
  Organismo Financiador: Agencia Española de Cooperación Internacional.
  Duración: 2004
  Importe: 137.351 euros
  Resultados de la actividad: Realizado el primer curso internacional de actualización en gestión para profesionales sanitarios de China, Filipinas, Indonesia, Vietnam, Timor Oriental, Tailandia y Papúa Nueva Guinea. El Curso fue celebrado en la sede de la Escuela Nacional de Sanidad con un total de 25 alumnos y cien horas lectivas.

- *Título:* Primer Curso Iberoamericano de Gestión Clínica.
  Centro Responsable: Fundación CSAI

Director/Coordinador: Omar Díaz / José Ramón Mora
Organismo Financiador: Empresa Cermel, S.A. y Fundación CSAI
Duración: 2004
Importe: 15.000 euros
Resultados de la actividad: Realizado el primer curso de gestión clínica dirigido a profesionales sanitarios de Argentina y Paraguay. El Curso se celebró en la Universidad Nacional de San Miguel de Tucumán con un total de 39 alumnos.

- *Título:* Primer Curso Internacional de Actualización en Gestión para Directores y Gerentes de Sistemas de Salud.
  Centro Responsable: Subdirección General de Formación y difusión de la Investigación Sanitaria
  Director/Coordinador: Alfredo Rivas
  Organismo Financiador: Fundación CSAI
  Duración: 2004
  Importe: 20.050 euros
  Resultados de la actividad: Realizado el primer Curso Internacional de actualización en gestión para profesionales sanitarios de Argentina. El curso se celebró en la sede de la Escuela Nacional de Sanidad con un total de 20 alumnos.

- *Título:* Primer Curso de Formación en Servicios de Obstetricia de San Miguel de Tucumán, Argentina.
  Centro Responsable: Fundación CSAI
  Director/Coordinador: Omar Diaz
  Organismo Financiador: Fundación CSAI
  Duración: 2004
  Resultados de la actividad: Capacitados profesionales y técnicos del Servicios de Obstetricia del Instituto de Maternidad "Nuestra Señora de las Mercedes" en la resolución de problemas asistenciales, con el propósito de ayudar a reducir la mortalidad perinatal evitable en ese servicio, a través de la lectura crítica de la bibliografía (Medicina basada en las Evidencias) y en la planificación y confección de Guías Clínicas.

- *Título:* Conferencia sobre Salud Ambiental en Europa: "Planes para el Futuro"
  Centro Responsable: Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras. Subdirección General de Epidemiología y Centros Nacionales de Salud Pública.
  Director/Coordinador: Manuel Posada
  Organismo Financiador: Empresa Fugesma
  Duración: 2004
  Resultados de la actividad: Realizada la conferencia sobre la salud ambiental basada en las experiencias de la Red de Investigación de Epidemiología y Salud Pública y en la del Ministerio de Medio Ambiente, en la sede del Instituto de Salud Carlos III.

4. Diversos

La composición del Patronato de esta Fundación en la última reunión de Patronato de fecha 9 de diciembre de 2004, es la siguiente:

PRESIDENTA
Doña Elena Salgado Méndez
Ministra de Sanidad y Consumo

VICEPRESIDENTE
D. Fernando Lamata Cotanda
Secretario General de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo

VOCALES
D. Francisco Gracia Navarro
Director del Instituto de Salud Carlos III

D. José Pérez Lázaro
Subdirector General de Relaciones Internacionales del Ministerio de Sanidad y Consumo

D. Manuel Oñorbe de Torre
Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo

D. Ricardo Martínez Vázquez
Director General de Cooperación con África, Asia y Europa Oriental del Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación

D. Juan Pablo de Laiglesia y González de Peredo
Secretario General de la Agencia Española de Cooperación Internacional del Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación

Doña Aurora Díaz-Rato Revuelta
Directora General de Cooperación con Iberoamérica del Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación

D. Federico Ferrer Delso
Director Financiero y de Relaciones Internacionales del Instituto de Crédito Oficial

D. Ramón Guzmán Zapater
Director General de Financiación Internacional del Ministerio de Economía y Hacienda

SECRETARIA
Dña. Ana Ibañez Ascorve

TABLA DE LA EVOLUCIÓN POR PROYECTOS DE LA CSAI

Año	Formación			Intervención			Investigación			Total
	África	Ibero-américa	Europa y Asia	África	Ibero-américa	Europa y Asia	África	Ibero-américa	Europa y Asia	
2000	0	3	0	1	0	0	0	0	2	6
2001	0	4	2	1	0	0	0	0	3	10
2002	2	3	3	2	0	0	0	0	9	19
2003	3	3	2	2	4	4	0	0	32	50
2004	4	4	3	2	4	5	0	0	33	55
TOTAL	**5**	**13**	**7**	**6**	**4**	**4**	**0**	**0**	**46**	**140**

FUNDACIÓN CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS (CIEN)

Introducción

Constituye el fin general de la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas fomentar la creación de un centro en red que apoye, promocione y coordine la investigación en todos los campos de la neurología básica, clínica y epidemiológica, con especial énfasis en los problemas relacionados con las enfermedades del sistema nervioso, todo ello a través de la creación y mantenimiento del Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, formado por núcleos de investigación básica, clínica y epidemiológica distribuidos por la geografía española y articulados como Centros de investigación monográficos, cuando incluyan a un número significativo de científicos que trabajen en líneas diversas dentro de las neurociencias y dispongan de una infraestructura física y un equipamiento común.

Asimismo, la Fundación realizará los siguientes fines particulares:

1. Promover y desarrollar la investigación en enfermedades neurológicas.
2. Fomentar que los avances científicos logrados repercutan sobre el sistema sanitario y por tanto sobre el bienestar de los pacientes.
3. Favorecer la realización de proyectos coordinados de investigación en enfermedades neurológicas.
4. Participar en convocatorias promovidas por agencias financiadoras, a nivel internacional y nacional, para el desarrollo de las actividades consignadas en este artículo.
5. Desarrollar planes de formación a través de acciones específicas: seminarios, programas de formación de becarios, supervisión de tesis doctorales y cualquiera otra que pueda contribuir a la formación.
6. Cuantas otras actividades sobre la investigación de estas enfermedades puedan contribuir a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos en general y de las personas afectadas en particular.

Investigación

La investigación de la fundación CIEN se ha llevado a cabo en el Centro en red de Investigación de Enfermedades Neurológicas. El centro está actualmente constituido por veintisiete nodos, cada uno constituido por un variable número de grupos. El propósito de CIEN ha sido facilitar la colaboración entre la investigación clínica y básica en el estudio de enfermedades neurológicas. Ello se ha llevado a término mediante estudios y trabajos de colaboración entre diferentes grupos. El presupuesto anual para la totalidad de la red ha sido cercano a los cuatro millones de euros.

Existe, en la actualidad una estrategia de remodelación del CIEN que consiste básicamente en la evaluación individualizada de los nodos y grupos, y, una vez realizada ésta, en la formulación de áreas de investigación incluyendo enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas y enfermedades neuromusculares, en una primera etapa. El funcionamiento del nuevo CIEN está previsto para el inicio del año 2006.

Prestación de servicios

Patronato: El patronato de la Fundación se reunió en tres ocasiones durante el año 2004 en ellas se adoptaron distintos acuerdos y entre los principales están:

Modificación de los estatutos de la Fundación CIEN a fin de adaptarlos a la normativa vigente.

Contratación de Director Gerente y nombramiento de Director Científico.

Aprobación del logotipo de la Fundación.

Aprobación del Plan de Actuación del año 2005 en el que se establecen los objetivos y las actividades a realizar en el ejercicio en que nos encontramos. Entre las principales proyectos están los siguientes:

- Elaboración del Plan Estratégico de la Fundación para los próximos cuatro años de acuerdo con los planteamientos aprobados por el patronato y con la participación de los nodos y grupos de investigación.
- Evaluación de la red CIEN y de cada uno de los nodos que la constituyen. Tiene como objetivo Detección de las fortalezas y debilidades de los grupos y nodos al objeto de proceder a constituir la Fundación CIEN como el conjunto de los nodos bien evaluados y basados en objetivos específicos y acordes con las necesidades del Sistema Nacional de Salud en productividad científica y técnica en colaboración y en facilidades compartidas.
- Creación de una web externa para información y comunicación con los profesionales y publico en general, y una web interna para uso exclusivo de los investigadores que forman la Fundación CIEN, en la que puedan intercambiar información, conocimientos y puedan acceder a los servicios que le ofrezca la Fundación CIEN y a las disponibilidades necesarias para su trabajo.
- Establecimiento progresivo de líneas de investigación de enfermedades neurológicas.
- Establecimiento de una línea de estudios epidemiológicos en cooperación con el Instituto de Salud Carlos III.

Los proyectos que están en curso en la actualidad son los siguientes:

En el momento actual se ha elaborado la pagina Web externa y se están incluyendo los distintos contenidos en la misma. Esta web tiene la siguiente denominación *www.fundacioncien.com.es*. Esta denominación será hasta que quede registrado el dominio *es*, puesto que entonces se eliminará el *com*.

Así mismo, se ha terminado de elaborar la Intranet y ya esta a disposición de los nodos e investigadores que se incorporen a la Fundación. Por lo tanto ya se dispone del vehículo necesario para la coordinación efectiva entre los distintos nodos de la red.

También se esta realizando la evaluación de la red CIEN y de sus nodos por un grupo de evaluadores externos, de fuera de España. Esta evaluación es determinante para la inclusión del nodo en la Fundación CIEN.

Una vez finalizada dicha evaluación se elaborará el plan estratégico de la Fundación para los próximos cuatro años, con la participación de todos los nodos que pasen la mencionada evaluación y con aquellos que sean invitados y evaluados positivamente.

Formación

Esta pendiente en la actualidad la elaboración de un plan de Formación para los miembros de la Fundación y para otros investigadores potenciales de pertenecer en el futuro a la Fundación.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AATM	Agencia d'Avaluació de Tecnologia Médica.
AECC	Asociación Española para el Control de Calidad.
AECI	Agencia Española de Cooperación Iberoamericana.
AENOR	Asociación Española de Normalización y Certificación.
AETS	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
AISN	Administración Institucional de la Sanidad Nacional.
ANDEM	Agencie Nationale pour le Développmen de l'Evaluation Médicale.
ASPHER	Association of Schools of Public Health in the European Region.
BA	Boletín de Análisis.
BES	Boletín Epidemiológico Semanal.
BIBA	Becas para perfeccionamiento de personal sanitario de Iberoamérica en España.
BICE	Becas de Intercambio con países de la Unión Europea e Iberoamérica.
BIFIS	Base de datos de proyectos de investigación financiados por el FIS.
BIOMED	Programa específico. Biomedicina y Salud de la UE.
BOE	Boletín Oficial del Estado.
CAE	Código Alimentario Español.
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid.
CC.AA.	Comunidades Autónomas.
CCOHTA	Canadian Coordinating Office for Health Technology.
CDC	Control Disease Center.
CDTI	Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial.
CEN	Comité Europeo de Normalización.
CETEMA	Centro Tecnológico de Madrid.
CIC	Centro de Investigaciones Clínicas y Medicina Preventiva.
CICYT	Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología.
CIOA	Comisión Interministerial para la Ordenación Alimentaria.
CIAC	Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas
CISATER	Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras.
CIVE	Comisión de Interpretación, Vigilancia y Estudio del Convenio Colectivo.
CMV	Citomegalovirus.
CNA	Centro Nacional de Alimentación.
CNBF	Centro Nacional de Biología Fundamental.
CNE	Centro Nacional de Epidemiología.
CNIS	Centro Nacional de Información Sanitaria.
CNM	Centro Nacional de Microbiología.
CNMTrop	Centro Nacional de Medicina Tropical.
CNSA	Centro Nacional de Sanidad Ambiental.
CONEM	Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos (humanos).
CPMP	Committee of Propietary Medicinal Products.
CTN	Comité Técnico de Normalización.
DG	Dirección General.
DG ICYT	Dirección General de Investigación Científica y Técnica.
DGF Y PS	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
DGSP	Dirección General de Salud Pública.
DMF	Drug Master File.

ECRI	Emergency Care Research Institute.
EE.MM.	Estados Miembros.
EE.UU.	Estados Unidos.
ENS	Escuela Nacional de Sanidad.
EPA	Environmental Protection Agency.
ETAN	European Technology Assesment Network.
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
FAO	Food and Agriculture Organization.
FDA	Food and Drugs Administration.
FIS	Fondo de Investigación Sanitaria.
GT	Grupo de Trabajo.
ICE	Instituto de Ciencias de la Educación.
ICI	Instituto de Cooperación Iberoamericano.
IMPI	Instituto de la Mediana y Pequeña Industria.
INAP	Instituto Nacional de Administración Pública.
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technologies Assessment.
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III.
ISO	International Standards Organization.
I+D	Investigación + Desarrollo.
MA	Ministerio de Medio Ambiente.
MEC	Ministerio de Educación y Cultura.
MF	Ministerio de Fomento.
MINER	Ministerio de Industria y Energía.
MIR	Médicos Internos Residentes.
MMA-MIMAM	Ministerio de Medio Ambiente.
MSC	Ministerio de Sanidad y Consumo.
NILU	Norsk Institute for Fuftforskning.
OHTA	Office of Health Technology Agency.
OLMC	Red Europea de Laboratorios Oficiales de Control.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OO.CC.	Operaciones Comerciales.
OPS	Oficina Panamericana de Salud.
OSTEBA	Osasungreko Teknoloogien Ebaluaketa.
OTRI	Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación.
OTT	Oficina de Transferencia de Tecnología.
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa.
PEAC	Programa de Epidemiología Aplicada de Campo.
PEMIC	Programa de Entrenamiento de Metodología de la Investigación Clínica.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention.
PNIR	Plan Nacional de Investigación de Residuos.
PSP	Paralitic Shellfish Poison.
RD (RR.DD.)	Real(es) Decreto(s).
RPT	Relación de Puestos de Trabajo.
SCI	Sciences Citation Index.
SEPRONA	Servicio de Protección de la Naturaleza.
SG	Secretaría General.

SGEIS	Subdirección General de Epidemiología e Información Sanitaria.
SGLSSP	Subdirección General de Laboratorios y Servicios de Salud Pública.
SHPH-JHV	School of Hygiene and Public Health-John Hopkins University.
SINAC	Sistema de Información Nacional de Aguas de Consumo.
SNS	Sistema Nacional de Salud.
ST	Secretaría Técnica.
UE	Unión Europea.
USDA	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.
WRAC	Wide Range Classifier.

Localizaciones

Campus de Chamartín
Sinesio Delgado, 4-12 • 28029 Madrid
Teléfono 91 822 78 00

Campus de Majadahonda
Carretera de Majadahonda-Pozuelo, km. 2 • 28220 Majadahonda (Madrid)
Teléfono 91 509 79 00

Escuela Nacional de Medicina del Trabajo
Pabellón 8, Ciudad Universitaria • 28040 Madrid
Teléfono 91 822 40 00

www.isciii.es

web: http://www.isciii.es