

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGÍA



TRABAJO FIN DE MÁSTER EN BIOTECNOLOGÍA BIOMÉDICA

Análisis de herramientas para acelerar la transferencia de conocimiento científico

ALUMNA: Erika Manukyan Melkumyan

TUTOR UPV: José Ramón Murguía Ibáñez

COTUTORES EXTERNOS: Teresa Valdés Sánchez, Juan Sandoval del Amor

Curso Académico: 2016-2017

VALENCIA, 7 de Julio del 2017

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
1. Transferencia del conocimiento.....	7
1.1. QUÉ ES LA TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTO	7
1.2. DESDE LA INVESTIGACIÓN HASTA LA COMERCIALIZACIÓN.....	9
1.3. IMPORTANCIA DEL RETORNO ECONÓMICO.....	12
2. Transferencia de conocimiento en el ámbito de la ciencia.....	12
2.1. SITUACIÓN ACTUAL	12
2.2. EJEMPLO: CADENA DE VALOR DE FARMACÉUTICAS.....	13
3. Cadena de valor en el ámbito biomédico	14
3.1. DESCUBRIMIENTO Y PROTECCIÓN DEL CONOCIMIENTO	14
3.2. VERIFICACIÓN, VALIDACIÓN Y PUESTA EN VALOR	15
2.3. COMERCIALIZACIÓN	16
4. España: ¿En qué situación se encuentra la investigación traslacional?.....	17
4.1. ¿EN QUÉ SITUACIÓN SE QUEDA EL CONOCIMIENTO GENERADO?.....	17
OBJETIVOS	23
MATERIALES Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	25
5. Análisis de la situación de la transferencia de conocimiento en Biomedicina y la Biotecnología en España.	25
6. CASO EJEMPLO: Desarrollo de test molecular para el diagnóstico precoz de diagnóstico de cáncer de pulmón.....	27
6.1. DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN: BIOMARCADORES.....	27
6.2. PROPUESTA DE CADENA DE VALOR PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE UN TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR	28
6.3. BASES CIENTÍFICAS DEL PROYECTO	31
6.4. ¿EN QUÉ SE BASA LA FIRMA EPIGENÉTICA PATENTADA?.....	41
6.5. ¿CÓMO SE HA DETERMINADO EL PROYECTO?	42
6.6. ESTUDIOS DE NECESIDAD Y MERCADO.	48
6.7. PROPUESTA DE PROYECTO PARA QUE TENGA UTILIDAD CLÍNICA.....	50
6.8. PROYECTO: VALIDACIÓN DE UN TEST MOLECULAR BASADO EN UNA FIRMA EPIGENÉTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN QUE NO PUEDEN SER BIOPSIABLES.	52
CONCLUSIÓN	56
REFERENCIAS	57
Anexo 1	61
Anexo 2	62
Anexo 3	64
Anexo 4	65

Anexo 5.....	68
Anexo 6.....	69
Anexo 7.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Actividades de transferencia de conocimiento. (Adaptado de Bayona & González, 2010).	7
Figura 2. Evolución de la intensidad de gasto en I+D empresarial de las principales áreas económicas (CE-DG reseca and innovation).	8
Figura 3. Esquema de transferencia de conocimiento (Adaptado de Shinozaki, 2012).	9
Figura 4. Modelo lineal de transferencia tecnológica (Adaptado de Siegel et al. 2004).	10
Figura 5. Modelo dinámico de transferencia tecnológica (Adaptado Siegel et al. 2004).	10
Figura 6. Modelo triple hélice de transferencia tecnológica (Adaptado de Etzkowitz & Leydesdorff, 2000).	11
Figura 7. Esquema de transferencia de conocimiento y valle de la muerte en la etapa de valorización (Adaptado de Gulbrandsen, 2009).	11
Figura 8. Resumen de las decisiones y fases de desarrollo en la investigación y desarrollo en la cadena farmacéutica (Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, 2017).	13
Figura 9. Esquema de desarrollo de fármacos. Ilustración de la Valle de la Muerte en este proceso (Society for Laboratory Automation and Screening, 2017).	14
Figura 10. Principales organismos reguladores de comercialización de productos biomédicos en el mundo.	16
Figura 11. Proceso de comercialización de un producto biomédico (Martignoni, 2012).	17
Figura 12. Flujo de transferencia de conocimiento analizado. Determinación situación conocimiento generado (Elaboración propia).	17
Figura 13. Gasto en investigación y desarrollo (% sobre el PIB) años 1996 - 2014. (Datos Extraídos Banco Mundial de datos, 2017). Gastos en Investigación y desarrollo llevada a cabo por España entre los años 1996 y 2014. Se observa el % sobre el PIB invertido en I+D.	18
Figura 14. Número de publicaciones científicas en España desde 1981 – 2013. (Datos Banco Mundial de datos, 2017). Número de producciones científicas registradas en estos años. Se observa una tendencia positiva.	19
Figura 15. Publicaciones del ámbito de la bioquímica, la genética y la biología molecular citados- no citados (Scimago Journal and Country Bank, 2017).	19
Figura 16. Número total de patentes españolas registradas entre los años 2014-2016 (Elaboración propia). Se observa en azul las solicitudes de patentes europeas, en naranja las concesiones, y en gris las solicitudes internacionales de patentes.	20
Figura 17. Número total de patentes españolas biotecnológicas registradas ente los años 2014-2015. Se observa en azul las solicitudes de patentes europeas, en naranja las concesiones, y en gris las solicitudes internacionales de patentes.	20
Figura 18. Productos y servicios lanzados al mercado por entidades asociados a ASEBIO. Separación por diferentes tipos de productos. (Informe anual, ASEBIO 2015).	21

Figura 19. Porcentaje de empresa según área o áreas de aplicación final de la utilización de la biotecnología (Informe anual ASEBIO, 2015). Porcentaje representado en diferentes ámbitos, Industria, Medioambiente, Agricultura y Producción Forestal, Salud.	22
Figura 20. Esquematación proceso de implementación de un test (Mattocks et al, 2010).	30
Figura 21. Anatomía aparato respiratorio (Adaptado de Bethesda, MD 2002).	32
Figura 22. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (Informe SEOM, 2016).	32
Figura 23. Protocolo de diagnóstico de cáncer de pulmón (Guía clínica SEOM, 2006).	37
Figura 24. Lesión pulmonar periférica determinada por TAC (MedLine Plus, 2017).	40
Figura 25. Esquema de biopsia de punción de aguja fina (Adaptado Salgado, 2017).	40
Figura 26. Número casos Diagnóstico Neoplasia Maligna de Tráquea, Bronquios y Pulmón en España desde el año 1997 al 2015 (Elaboración propia).	49
Figura 27. Número de defunciones por tumores malignos de órganos respiratorios e intratorácicos: tumor maligno de los bronquios y del pulmón en España 1999 - 2015 (Elaboración propia).	50
Figura 28. Defunciones causadas por cáncer de pulmón en España 2015 (Elaboración propia).	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proporción de patentes biotecnológicas del total de patentes registradas en los años 2014-2015 en España.	21
Tabla 2. Manejo de un nódulo detectado incidentalmente.	39
Tabla 3. Broncoscopias realizadas en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia - Año 2016.	44
Tabla 4. Número de NPS menos a 3 cm detectados en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia – año 2016.	45

RESUMEN

En los últimos años se ha producido un aumento exponencial de descubrimientos científicos en el ámbito biomédico. En cambio, estos descubrimientos no llegan realmente a convertirse en beneficios directos para el paciente, o tardan mucho en llegar. En el siguiente estudio se va a analizar, en qué situación se encuentra esta transferencia de conocimiento en España, qué problemáticas presenta y qué herramientas existen para poder resolver este problema.

España es una fuente de conocimiento científico muy potente, con grandes avances en el ámbito biomédico. Desgraciadamente la información generada no suele llegar a la población general y lo que es peor, habitualmente no forma parte de la rueda de generación de riqueza económica. En resumen, no existe una traslación desde el laboratorio a la sociedad.

En el ámbito biomédico, es especialmente importante que la información generada gracias al desarrollo de proyectos de investigación, llegue a los pacientes. Por lo tanto, ¿cómo se debe reforzar la medicina traslacional en España? ¿Cómo se puede impulsar la generación de riqueza a partir del conocimiento? Existen una serie de medios para poder promover esta transferencia de información, desde su descubrimiento hasta su llegada al mercado, protegiendo esta tecnología generada a través de una patente.

En este trabajo se determinará dónde se encuentra realmente el problema, cuál en qué punto flaquea el sistema, y cómo se podría reforzar en beneficio del paciente. Para ello se usará como ejemplo de un caso real, en el que se analizará un proyecto de un test de diagnóstico no invasivo de cáncer de pulmón mediante una firma epigenética. En el trabajo se determinará el tipo de proyecto a seguir para llevar una transferencia exitosa, con una aplicación real en el ámbito clínico.

Este trabajo pretende determinar cuáles son los puntos débiles de la investigación traslacional en España, y de qué manera se deberían reforzar para poder generar riqueza a partir de las investigaciones que se están llevando a cabo. Además, se enumerarán determinadas herramientas cuya aplicación permitiría reforzar estos puntos débiles. Especialmente se incidirá cómo determinados grupos de investigación y empresas biotecnológicas deberían actuar para potenciar la llegada hasta el ciudadano de los beneficios de la investigación.

Palabras clave: Transferencia de conocimiento, investigación traslacional. Cáncer de pulmón, epigenética.

INTRODUCCIÓN

1. Transferencia del conocimiento

1.1. QUÉ ES LA TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTO

Gran parte de los recursos económicos que se generan en un país siempre están directamente relacionados con los diferentes procesos de innovación y transferencia de conocimiento. Son factores determinantes para que un país pueda crecer a nivel económico (Helios *et al.* 2009). Desde hace ya más de una década los países y organizaciones más potentes han comenzado a orientar sus esfuerzos hacia la mejora de la medición de estos recursos difíciles de cuantificar, como la inversión en sectores generadores de conocimiento o la capacitación de sectores de crecimiento acelerado, como por ejemplo el sector electrónico, farmacéutico y telecomunicaciones (Barber & Lambert, 1998). En resumen, la inversión en los procesos de innovación, especialmente en los aspectos de educación y transferencia tecnológica (TT) o transferencia de conocimiento (TC) es lo que impulsa el crecimiento económico de un país.

Es evidente que por sí solo el simple hecho de la creación de conocimiento no es suficiente para que la inversión en I+D se convierta en riqueza para un país. Es necesario que este flujo se cierre, y llegue hasta el sector empresarial, es decir, a los productores en el ámbito científico o a los usuarios en el ámbito empresarial-industrial (Fisher, 2001).

Pero realmente, ¿Cómo se cierra este flujo? ¿Qué es la transferencia de conocimiento? Según la Universidad de St. Andrews *“Los sistemas y procesos por los cuales las instituciones de investigación interactúan recíprocamente con las empresas, el sector público y otras organizaciones para permitir que el conocimiento y la experiencia puedan ser aplicados en mejoras innovadoras, rentable y sociales”* (Bayona & González, 2010).

A continuación, se muestra un esquema general del modo en que se suele organizar la transferencia de conocimiento (**Figura 1**). La Universidad junto a los distintos grupos de investigación independientes, tanto públicos como privados, por ejemplo: CNIO, CIPF, IVO, etc. Son el nicho del conocimiento y de la investigación (I+D). Después de que el conocimiento se genere y se proteja mediante patentes y licencias, esto desemboca en la creación de convenios de colaboración entre Universidad o centros de investigación y Empresa, en conseguir contratos o proyectos dentro de un marco de financiación pública, o en la creación de empresas mediante el emprendimiento. El resultado de los diferentes procesos enumerados, es la generación de transferencia de conocimiento, es decir, lo que va a impulsar un desarrollo económico.

UNIVERSIDAD Y CENTROS DE INVESTIGACIÓN

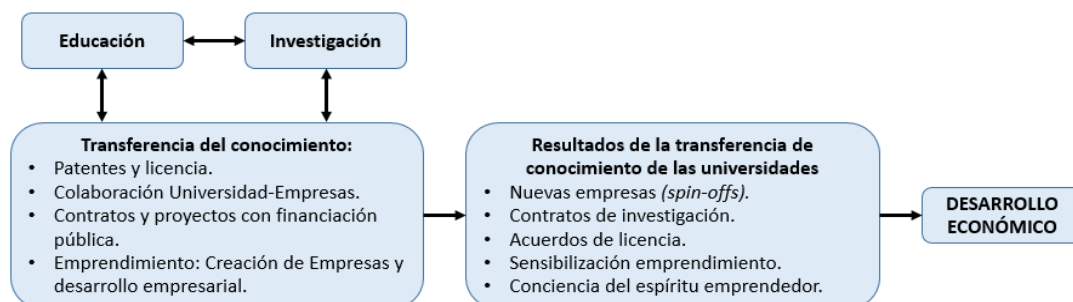


Figura 1. Actividades de transferencia de conocimiento. (Adaptado de Bayona & González, 2010).

Para poder estudiar a fondo el estado de la transferencia de conocimiento en Europa, hemos analizado los datos publicados en la página de la Sociedad Europea de Competitividad (SEC) (Sociedad europea de competitividad, 2007-2013). Según la SEC, es importante convertir los retos científicos y tecnológicos desarrollados en oportunidades de mercado. Entre los retos más importantes a los cuáles se enfrenta la sociedad europea hoy en día, se encuentran el envejecimiento de la sociedad y una economía mundial cada vez más integrada en el progreso tecnológico. En este contexto es importante trabajar en la mejora de la **productividad** y **competitividad** en Europa. Todo esto implica la necesidad de una reforma dentro de las bases de generación de conocimiento europeo, centrando los esfuerzos en el apoyo a la transferencia de conocimiento y la transferencia tecnológica.

Como se observa en la **Figura 2**, el porcentaje de I+D en la inversión privada en Europa sigue estando muy por debajo de otras zonas regiones que compiten con la Unión Europea (UE). Todo ello implica, a fin de cuentas, una menor capacidad competitiva, siendo necesario orientar los esfuerzos económicos e incentivos financieros hacia la innovación y desarrollo tecnológico, y hacia su aplicación empresarial. De esta manera se favorecería la materialización del conocimiento científico en nuevos productos, procesos y servicios más innovadores a nivel mundial. Todo ello consigue atraer talento e inversión, lo que se traduce en desarrollo empresarial, riqueza y aumento de calidad de vida en los ciudadanos europeos.

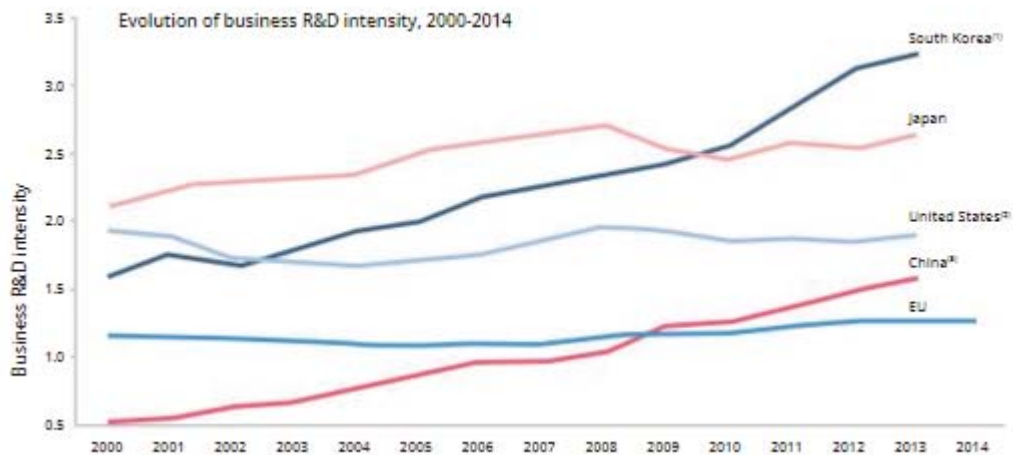


Figura 2. Evolución de la intensidad de gasto en I+D empresarial de las principales áreas económicas (CE-DG resear and innovation).

1.2. DESDE LA INVESTIGACIÓN HASTA LA COMERCIALIZACIÓN.

Para realizar un proceso de transferencia de tecnología o de transferencia de conocimiento (Shinozaki, 2012), siempre se deben realizar colaboraciones entre distintas organizaciones, en concreto entre las empresas, universidades, centros de investigación u ONG (**Figura 3**):

- Los científicos investigadores, son los productores primarios del conocimiento o de la tecnología.
- Los administradores de la tecnología universitaria, son los que velan por los intereses de la Universidad y llevan a cabo las negociaciones pertinentes junto a las Oficinas de Transferencia Tecnológica (OTT) u Oficinas de Transferencia de Resultados de la Investigación (OTRI), que surgen como intermediarios entre las distintas organizaciones y representan los intereses de ambas partes.
- Las empresas son quienes comercializan las tecnologías o conocimiento generado en este proceso de transferencia.

Además de estos tres pilares, según Siegel *et al* (2004) se podrían añadir dos actuadores más:

- Los científicos de la industria, quienes son los encargados de analizar e incorporar el conocimiento adquirido en la universidad para utilizarlo posteriormente en el proceso de innovación.
- El gobierno, como generador de políticas públicas que regulan el proceso de transferencia.

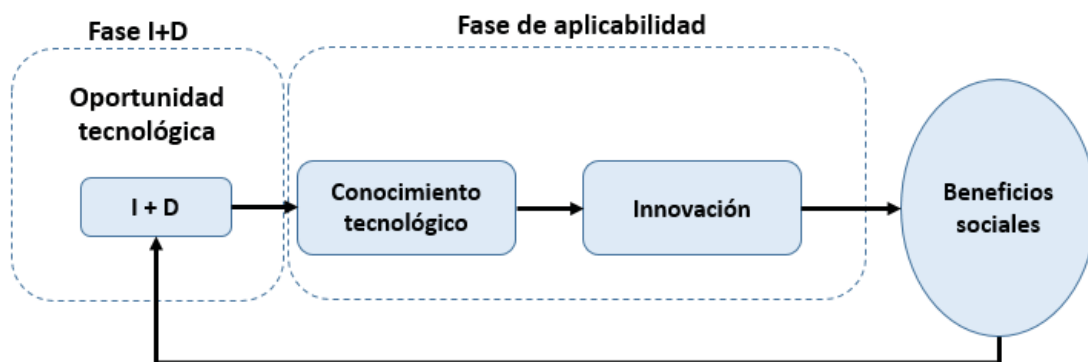


Figura 3. Esquema de transferencia de conocimiento (Adaptado de Shinozaki, 2012).

Todo ello va a venir impulsado por distintos modelos dependiendo del proceso de transferencia que se siga (Etzkowitz & Leydesdorff, 2000):

1. **Modelo lineal:** Esta secuencia lineal cuenta con siete etapas (**Figura 4**). El modelo comienza con un descubrimiento de un científico en el laboratorio, a partir de aquí el investigador o grupo de investigadores deben declarar la invención frente a la OTT o la OTRI. Después de esto se realiza una evaluación de la invención para patentarla. Esta no es una decisión trivial ya que los centros tienen un presupuesto muy limitado para conceder estas patentes. Otorgada la patente, la OTT ya trabaja en la comercialización de la tecnología a través de la relación con una empresa. Este paso involucra la negociación con la empresa y la construcción del acuerdo de licencia.

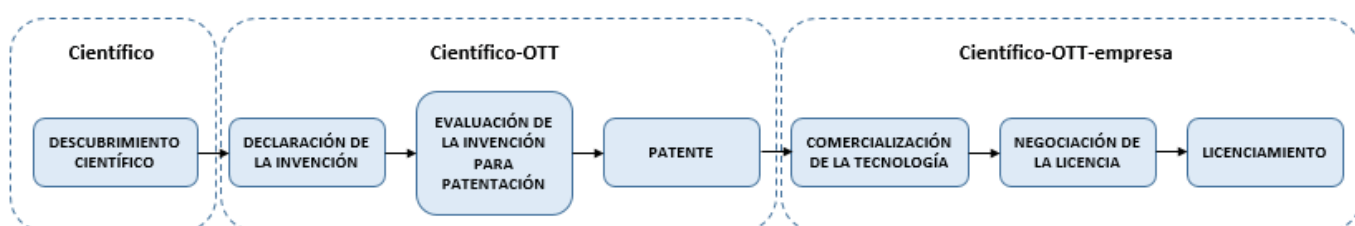


Figura 4. Modelo lineal de transferencia tecnológica (Adaptado de Siegel et al. 2004).

2. **Modelo Dinámico:** Se trata de un modelo basado en el modelo lineal con un análisis mucho más profundo, se propone una reformulación del modelo, sustentado en 10 propuestas o supuestos básicos, que buscan premiar la generación de patentes y la llegada exitosa al mercado de la invención (**Figura 5**).

Representa un sistema de transferencia más organizado que se basa en una organización que contempla sistemas de incentivos y programas de capacitación para el desarrollo de habilidades para la comercialización.

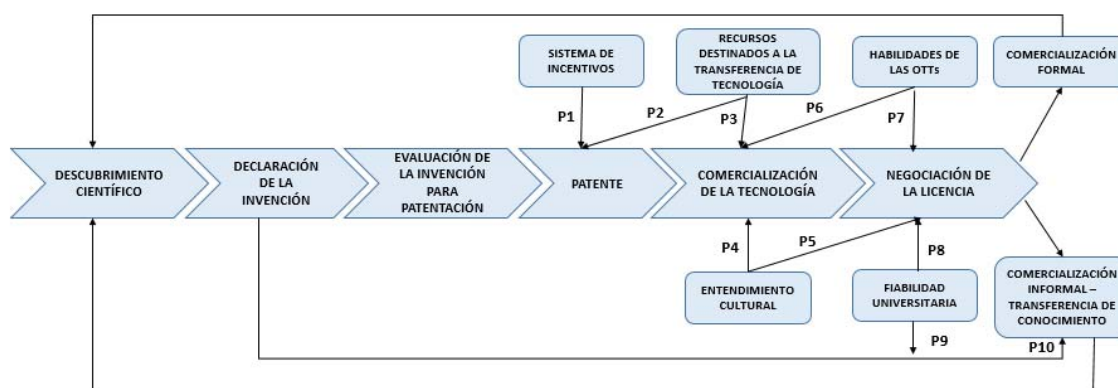


Figura 5. Modelo dinámico de transferencia tecnológica (Adaptado Siegel et al. 2004).

3. **Modelo Triple Hélice.** Entre los actores participantes en el proceso de transferencia tecnológica destaca el modelo de triada Universidad-Empresa-Estado. Se establece una relación directa entre estos tres participantes.

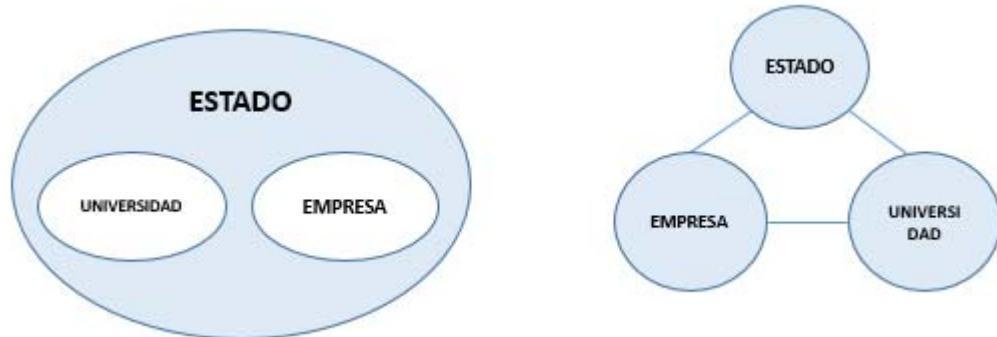


Figura 6. Modelo triple hélice de transferencia tecnológica (Adaptado de Etzkowitz & Leydesdorff, 2000).

4. **Modelo de Catch Up:** Modelo basado en la imitación y captación de tecnología creada por un tercero. Este modelo se basa en “copiar” o imitar tecnologías existentes, pudiendo introducir o no determinadas modificaciones, siempre dentro de los límites de las leyes de patentes.

Todos estos modelos son igual de válidos para recurrir a la llegada de una invención hasta la comercialización, y generación beneficio en el proceso. El problema es que, a pesar de que las definiciones tradicionales indiquen que esta transferencia de tecnología, es un cambio suave en la propiedad intelectual desde los laboratorios universitarios hasta las empresas que desarrollan estas tecnologías, el conocido como “Valle de la muerte” (*Valley of death*) indica que esta etapa es de todo menos una etapa suave o fácil (**Figura 7**) (Coppola, 2007).

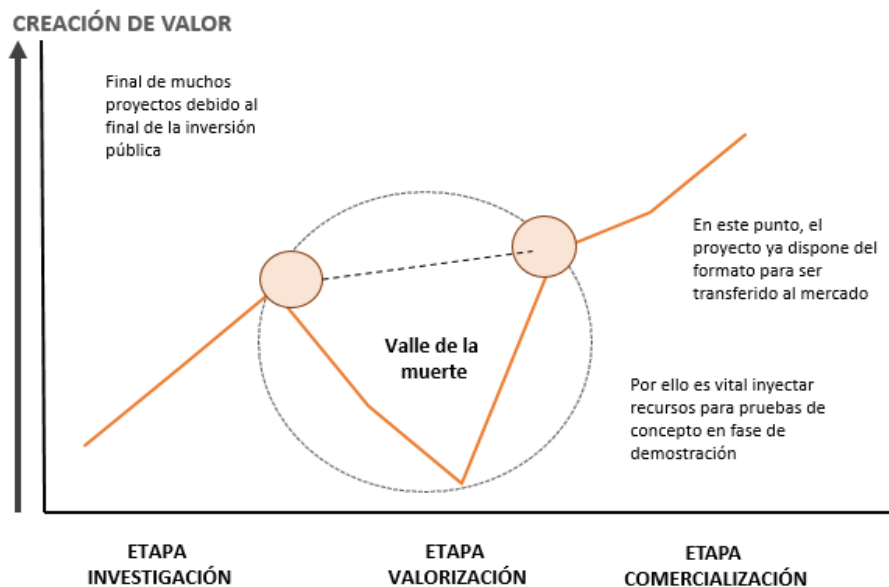


Figura 7. Esquema de transferencia de conocimiento y valle de la muerte en la etapa de valorización (Adaptado de Gulbrandsen, 2009).

Lo que ocurre en la etapa de valorización es que muchos proyectos mueren sin poder superar este “Valle de la Muerte”. Esto se debe a que en este punto se ha llegado al final de la inversión pública en el proyecto. Este período requiere que se incorpore esta investigación al sistema empresarial, el problema es que, llegados a este punto, estas investigaciones todavía no presentan el formato apropiado para devenir atractivo para las empresas.

Esta fase es superable, pero requiere transformar la propuesta de valor y los argumentos surgidos de la investigación, presentándolos con el formato, perfil y viabilidad financiera para alcanzar la prueba de concepto (PoC), que permita visualizar las expectativas necesarias hasta su puesta en el mercado. Esto es lo que permitirá poder acceder a toda financiación existente para la superación del proceso de valorización y llegada al mercado por medio de una empresa.

1.3. IMPORTANCIA DEL RETORNO ECONÓMICO.

Como se ha indicado anteriormente todo este proceso es necesario para que se genere tanto un retorno económico, y por tanto un desarrollo económico a nivel de sociedad, como un beneficio social debido a la aplicación de esta nueva tecnología o ciencia.

2. Transferencia de conocimiento en el ámbito de la ciencia.

2.1. SITUACIÓN ACTUAL

En el ámbito de la biomedicina, la transferencia de conocimiento es un procedimiento fundamental para poder aportar los beneficios descubiertos en la investigación hasta los ciudadanos, y poder contribuir en un retorno económico de las investigaciones realizadas.

Para poder hablar sobre el estado de este proceso, se deben diferenciar los diferentes ámbitos presentes en la biomedicina y la biotecnología. Por un lado, se encuentran los ámbitos más clásicos, que presentan pautas de TC muy establecidos, además de presentar organismos propios regulatorios que les permiten acelerar este proceso de la TC. Un ejemplo, sería el del ámbito farmacéutico en el proceso de desarrollo y comercialización de fármacos.

Otros ámbitos más nuevos, tienen además de todos los problemas asociados a la TC en general, la falta de pautas establecidas, y escasez de organismos reguladores determinados que se centren únicamente en esos ámbitos. Esto provoca el proceso sea mucho más complejo en este campo.

Uno de los campos en expansión, y más novedosos es el uso del diagnóstico molecular para la detección precoz de enfermedades o por ejemplo el ámbito de la “Medicina personalizada”, también conocido como “Medicina de precisión”. Este sería un claro ejemplo de la falta de organismos reguladores específicos. Más adelante se expone un caso ejemplo de diagnóstico molecular empleado para la detección precoz de cáncer de pulmón. Observaremos cómo en este proceso las pautas de TC están menos establecidas o son menos conocidas. Se trata de un campo emergente en clínica, con una actividad en investigación cada vez más intensa, que necesitará una regulación y un impulso notable. Para determinar este proceso, se tomará como ejemplo base, el proceso establecido de comercialización de fármacos, generando una cadena de valor similar en este tipo de productos.

2.2. EJEMPLO: CADENA DE VALOR DE FARMACÉUTICAS.

Los campos donde estos procesos están más establecidos, son aquellos que podríamos considerar que tienen una vida más larga en la ciencia, a continuación estudiamos uno de los procesos más conocidos, la llegada de los fármacos hasta el mercado de los fármacos.

En la farmacología, el proceso desde el laboratorio hasta la comercialización, se encuentra muy establecido (**Figura 8**). Para el control de que todo este proceso se lleve a cabo correctamente, existen organismos reguladores que trabajan dirigidamente hacia ello (Academia Europea de Pacientes, 2017), como la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios a nivel nacional (AEMPS) o la European Medicines Agency (EMA) a nivel europeo.

El proceso de desarrollo de un fármaco puede costar más de 12 años de proceso de investigación y validaciones y llegar a costar más de 1000 millones de euros de media. Todo este proceso incluye primeramente una fase de investigación, un proceso de validaciones pre-clínicas, validaciones clínicas divididas en 4 fases, y posteriormente las fases de validación para comercialización, y la farmacovigilancia.

El esquema de transferencia que se sigue, puede basarse en cualquiera de los modelos enumerados en el punto anterior. El “Valle de la muerte”, en este caso, se encontraría entre la validación del *target* encontrado, y la fase II de la validación clínica. En este período los recursos que deben invertirse son muy grandes, tanto a nivel económico como temporal, y el riesgo de que cualquiera de los puntos de validación falle es muy elevado. Esto produce un extra de dificultad añadida al “Valle de muerte” en farmacología (**Figura 9**).

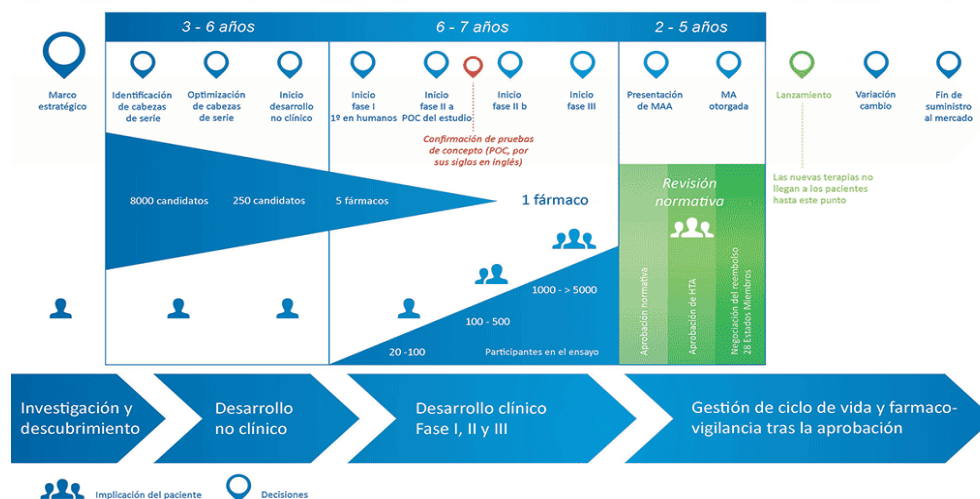


Figura 8. Resumen de las decisiones y fases de desarrollo en la investigación y desarrollo en la cadena farmacéutica (Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, 2017).

Como indican los estudios a lo largo de estos años, las tasas de éxito en este proceso de valorización son muy bajas, de 10.000 compuestos analizados, únicamente 1 de compuestos puede llegar al final de la fase II, pudiendo superar la fase III y llegar hasta un proceso de comercialización en el 85% de los casos (Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, 2017).

Por ello se promueve mucho en el ámbito de las farmacéuticas, y se tiene muy establecido, que la relación investigación pública-empresa sea muy estrecha, dado que estos costes sólo podrán ser soportados por multinacionales, que puedan superar estas diminutas tasas de éxito.



Figura 9. Esquema de desarrollo de fármacos. Ilustración de la Valle de la Muerte en este proceso (Society for Laboratory Automation and Screening, 2017).

3. Cadena de valor en el ámbito biomédico

3. 1. DESCUBRIMIENTO Y PROTECCIÓN DEL CONOCIMIENTO

La propiedad intelectual es un punto muy importante en el ámbito de la investigación científica, está íntimamente ligada al licenciamiento de las patentes y por tanto, a la transferencia de tecnología. De hecho no es posible hablar sobre estrategias de protección de los resultados de una investigación sin contemplar su comercialización por medio del licenciamiento y/o transferencia de tecnología.

Para analizar la cadena de valor, habrá que determinar qué es lo que en este ámbito podría llegar hasta el mercado; para ello se expone a continuación qué es lo que realmente se puede proteger en este ámbito (Oficina española de patentes y marcas, 2017). En España hay varios tipos de derechos de “Propiedad Industrial” entre los cuales se podrían aplicar al ámbito de la biomedicina los siguientes:

- **Diseños industriales:** protegen la apariencia externa de los productos.
- **Marcas y Nombres Comerciales:** protegen combinaciones gráficas y/o denominativas que ayudan a distinguir en el mercado productos o servicios de otros similares ofertados por agentes económicos.
- **Patentes y modelos de utilidad:** protegen invenciones consistentes en productos y procedimientos susceptibles de reproducción y reiteración con fines industriales.

Según la el Artículo 4 de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes será patentable todo lo siguiente en el ámbito biomédico (Ley núm. 73, 1986):

“1. Toda invención nueva, que implique una actividad inventiva [...], aun cuando tenga por objeto un producto que esté compuesto o que contenga materia biológica.

2. Materia biológica aislada de su entorno natural o producida por un procedimiento técnico[...]”

Para aclararlo mejor, se determina qué es lo que no se podría patentar en este ámbito, plasmado en el artículo 5 de esta misma ley:

“No podrán ser objeto de patente:

1. Las invenciones cuya explotación comercial sea contraria al orden público o a las buenas costumbres[...]

- a) Los procedimientos de clonación de seres humanos.*
- b) Los procedimientos de modificación de la identidad genética germinal del ser humano.*
- c) Las utilizaciones de embriones humanos con fines industriales o comerciales.*
- d) Los procedimientos de modificación de la identidad genética de los animales que supongan para éstos sufrimientos sin utilidad médica o veterinaria[...]*

2. Las variedades vegetales y las razas animales [...]

3. Los procedimientos esencialmente biológicos de obtención de vegetales o de animales [...]

4. El cuerpo humano[...].”

A partir de aquí dependiendo de la zona donde se aplique las patentes, serán de un tipo o de otro. Las patentes que más se suelen aplicar en España son las siguientes: patentes nacionales, patentes europeas o patentes mundiales (PCT).

3.2. VERIFICACIÓN, VALIDACIÓN Y PUESTA EN VALOR

En este punto del proceso se tienen que proceder a dos procesos: la verificación y la validación del producto (Martignioni, 2012).

La verificación, es el proceso mediante el cual se confirma con evidencias objetivas que se cumplen todos los requisitos necesarios para poner en marcha la comercialización del producto. Es decir, se comprueba si los resultados obtenidos son correctos mediante:

- Realización de cálculos alternativos.
- Comparación con otro diseño la eficacia demostrada.
- Análisis a fondo las pruebas y demostraciones realizadas.
- Comprobación de documentos.

Por otro lado, en el proceso de validación se determina es si el modelo realmente funciona. La validación debe estar totalmente demostrada antes de poder implementar un producto en el mercado. Para ello deben existir organismos reguladores de cada ámbito específico que determinan si una validación está correctamente realizada. Para realizar cualquier validación de un producto biomédico hay que tener en cuenta: Su uso previsto, la población a la cual va dirigida, el entorno donde se usarán, compatibilidad con otros equipos o sistemas, eficacia de las medidas de control de riesgo implementadas.

El control del diseño de este proceso por organismos externos dependerá del nivel de riesgo de los productos que se deseen implantar:

- **Productos de bajo riesgo**, solo requerirán verificaciones y validaciones que evidencien el cumplimiento de los requisitos esenciales.
- **Productos de mediano riesgo**, el fabricante debe tener además un control de proceso completo del diseño, a través de un sistema de garantía de calidad (SGC) o el código de buenas prácticas de fabricación (BPF).
- **Productos de alto riesgo**, el proceso debe estar regulado además por una tercera parte (Autoridad regulatoria). En caso de los productos biomédicos, la autoridad regulatoria cambia dependiendo de la zona del mundo donde se quiera comercializar. Por ejemplo, en EEUU se trata de la FDA, pero en Europa todavía no existe una autoridad que se centre en ello, actualmente está bajo la responsabilidad de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o en España, bajo la agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

Para comercializar algún producto de este tipo en Europa hay que tener el marcado CE, marcado que en este tipo de productos aprobaría sobre todo la seguridad del producto. Pero por ejemplo en el caso de aquellos productos de diagnóstico molecular para enfermedades tempranas, no existe organismo regulador centrado en ello aquí en Europa. La única agencia que tendría cierta relación con ello es la AEMPS, pero en este tipo de productos presentando únicamente el marcado CE, ya pueden comercializarse a nivel europeo sin restricciones.

Esto es un problema, dado que muchos productos biomédicos salen al mercado sin presentar unas validaciones o verificaciones reales, y pasan a aplicarse a clínica sin ningún tipo de regulación.



Figura 10. Principales organismos reguladores de comercialización de productos biomédicos en el mundo.

2.3. COMERCIALIZACIÓN

Finalmente, aprobado todo lo necesario, se procede a la comercialización. En este último paso lo primero se determina cómo se va a llevar a cabo la comercialización por parte del organismo comercializador. Después de esto, hay que darle el formato adecuado, es decir, a su empaquetado, envasado y etiquetado, cumpliendo todos los parámetros de seguridad determinados por el organismo de seguridad correspondiente de la región donde se quiera comercializar el producto. Por ejemplo, en Europa estos parámetros vienen definidos por el marcado CE. Esto asegura la seguridad del consumidor frente al producto que va a utilizar (Martignoni, 2012).

Posteriormente, hay que determinar los canales de distribución, es decir, cómo va a llegar el producto hasta el consumidor o cliente. Posteriormente, igual que en el caso de los fármacos, dado que los productos biomédicos son de una importancia vital en la vida de los consumidores, siempre hay que seguir unos procesos de vigilancia post-comercialización muy exhaustivo vigilando el uso y disposición de estos productos a nivel por medio de los propios usuarios, y del organismo vigilante correspondiente. En España el organismo correspondiente es AEMPS. Si una empresa o auditoría le ha concedido el marcado CE a un producto, y posteriormente se determina que este producto no ha sido seguro para sus usuarios, aquel organismo que le haya concedido el marcado al producto tendrá que responder frente a las autoridades de la AEMPS.



Figura 11. Proceso de comercialización de un producto biomédico (Martignoni, 2012).

4. España: ¿En qué situación se encuentra la investigación traslacional?

4.1. ¿EN QUÉ SITUACIÓN SE QUEDA EL CONOCIMIENTO GENERADO?

En este apartado se realiza una aproximación para determinar en qué situación se encuentra la transferencia de conocimiento (TC) en España. Para ello se analizan todos los puntos del flujo de TC: inversiones en I+D realizadas en España en estos últimos años, número de publicaciones científicas generadas, patentes publicadas y productos desarrollados.

Todo lo analizado en este apartado es una aproximación del estado de la investigación científica y biotecnológica en España. Los datos se han obtenido a partir bases de datos oficiales, tanto nacionales, europeos como mundiales, y de organismos como el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) español o la Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO).

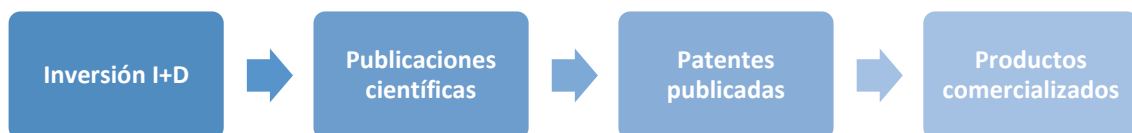


Figura 12. Flujo de transferencia de conocimiento analizado. Determinación situación conocimiento generado en España (Elaboración propia).

4.1.1. GASTO I+D

Para determinar la capacidad innovadora de un país, uno de los parámetros más importantes a analizar es la inversión en I+D realizada por esta misma. Esta inversión es la que permite que se produzca actividad investigadora en un país, y que las Universidades puedan mantener sus distintos grupos generando conocimiento continuamente.

Esto es lo que se muestra en la siguiente gráfica (**Figura 13**):

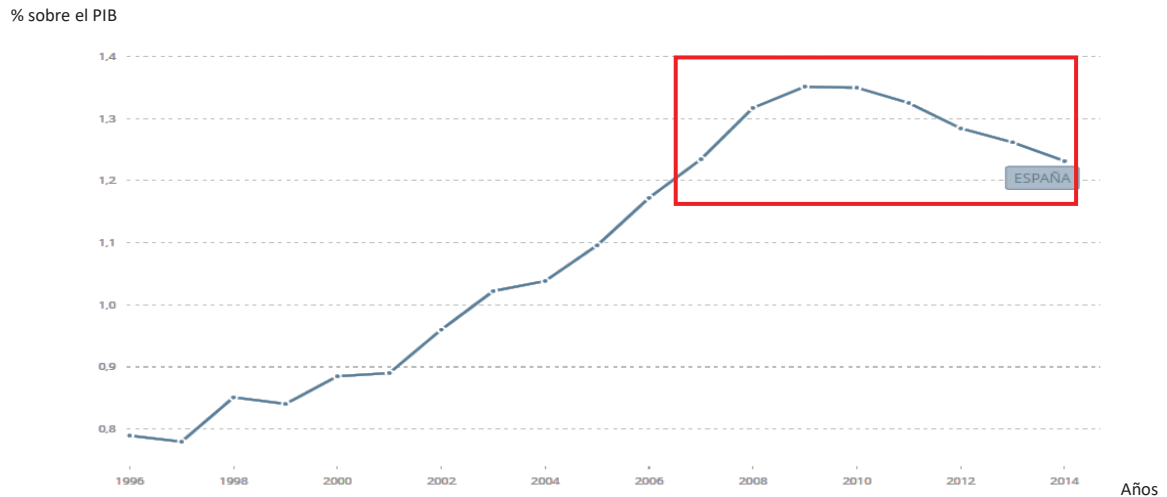


Figura 13. Gasto en investigación y desarrollo (% sobre el PIB) años 1996 - 2014. (Datos Extraídos Banco Mundial de datos, 2017). Gastos en Investigación y desarrollo llevada a cabo por España entre los años 1996 y 2014. Se observa el % sobre el PIB invertido en I+D.

Se puede observar claramente que desde el 1996 hasta el 2009, en España existe un crecimiento en la inversión en el ámbito de la I+D, pasando de un 0.79% a un 1.23%. La crisis económica del 2008 fue una de las causas que más disminuyó las inversiones en una de las bases más importantes para el crecimiento económico de un país. Para poder determinar mejor el impacto que tuvo la crisis económica a este ámbito, hemos centrado el estudio en los años 2007 al 2014 (**Recuadro Rojo; Figura 13**). Se puede ver claramente, que al principio de la crisis todavía existe un pequeño período de ligero aumento de la inversión, aproximadamente hasta el año 2009, pero a partir de este punto existe una bajada, llegando en el año 2014 a invertirse exactamente el mismo porcentaje que en el 2007, 1.23%. A pesar de que los datos oficiales indican un ligero aumento en la inversión de I+D en España en el año 2016, la tendencia sigue siendo negativa, si esta tendencia continúa, la competitividad en España irá en descenso en el ámbito de la ciencia y la tecnología.

4.1.2. NÚMERO DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

A continuación, continuando el flujo de TC establecido al inicio de este apartado, se exponen los datos de número de publicaciones científicas realizadas en España desde el año 1981 hasta el año 2013 (**Figura 14**). Estos datos demuestran cómo la inversión en investigación, permite la generación de conocimiento.

El número de publicaciones científicas cada vez ha ido en aumento, y esto es un dato positivo, dado que nos muestra que la actividad investigadora va en aumento. A pesar de registrarse una tendencia negativa de inversión desde el año 2007, no se refleja esa misma tendencia en el número de publicaciones científicas.

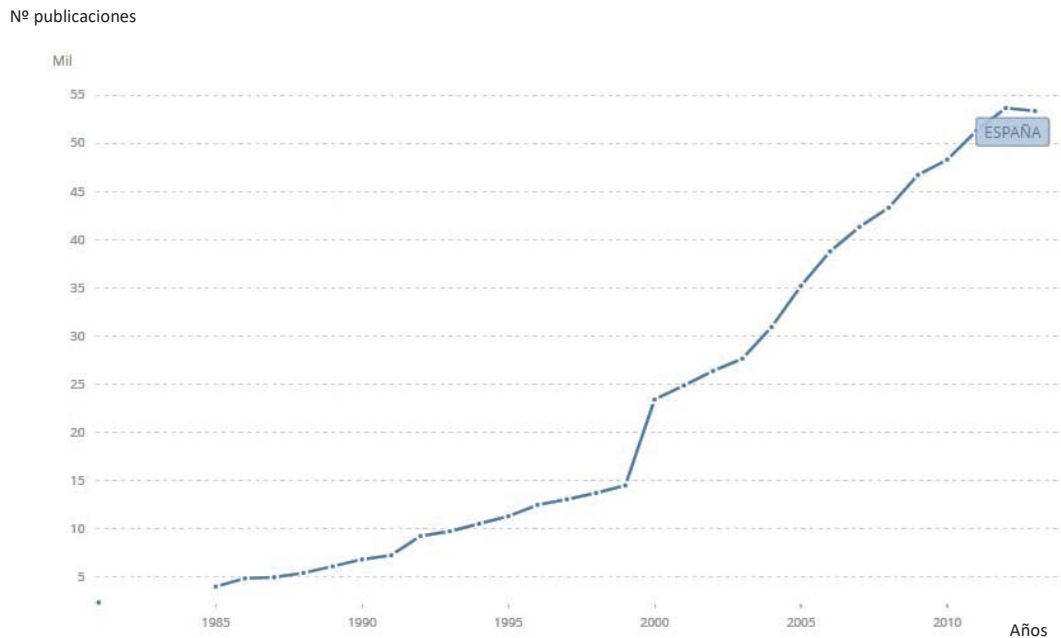


Figura 14. Número de publicaciones científicas en España desde 1981 – 2013. (Datos Banco Mundial de datos, 2017). Número de producciones científicas registradas en estos años. Se observa una tendencia positiva.

Pero no sólo es importante ver el número de publicaciones, sino también la calidad y utilidad de ellas. Para ello se centra el estudio en el ámbito de la biomedicina, en concreto en las publicaciones de bioquímica, genética y biología molecular. Uno de los datos más importantes, es la cantidad de citas que han recibido los artículos científicos. Según los datos recogidos en el *Scimago Journal and Country Bank* (SJB), un total de 79.19% de publicaciones han recibido citas externas. Esto puede orientar acerca de la elevada calidad que presenta la investigación española. En la misma **Figura 15**, se puede ver cómo la proporción entre documentos citados y no citados, es muy elevada. En los años más próximos se ve un ligero aumento de citas no recibidas, pero esto se puede deber simplemente a que se trata de publicaciones más recientes, y todavía no han recibido citas.

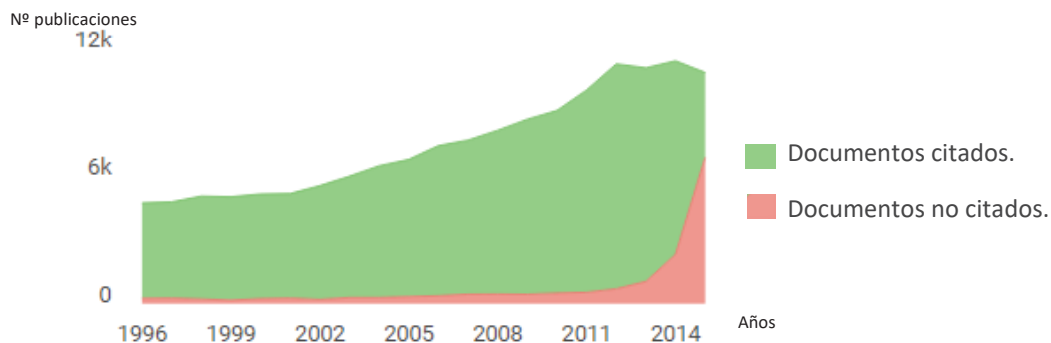


Figura 15. Publicaciones del ámbito de la bioquímica, la genética y la biología molecular citados- no citados (*Scimago Journal and Country Bank*, 2017).

4.1.3. PATENTES EN EL ÁMBITO BIOTECNOLÓGICO.

Efectivamente se puede ver que la producción científica española es, además de abundante, de un nivel generalmente elevado a nivel internacional, pero ¿este conocimiento llega a protegerse? Para analizar esto a un nivel profundo, se han consultado tanto a la Oficina española de patentes y marcas (OEPM) como los datos que se publican cada año por el Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO) (**Figura 16**).

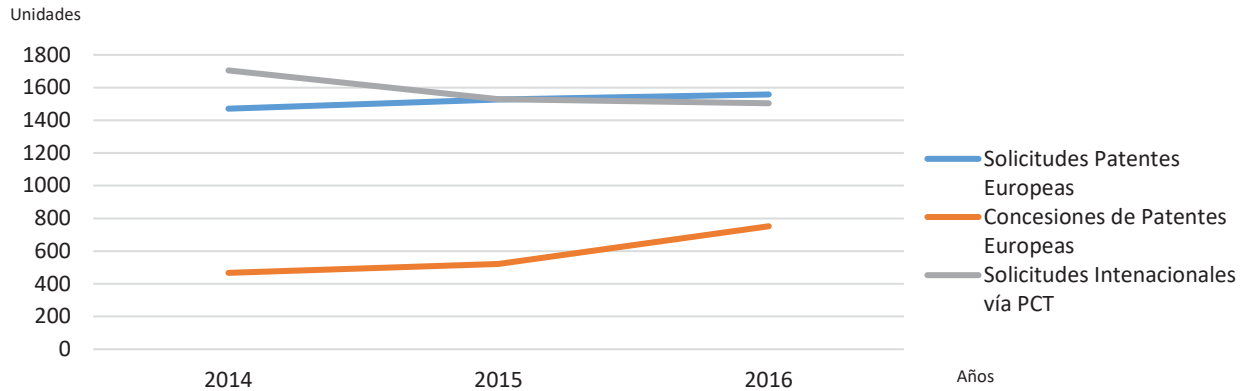


Figura 16. Número total de patentes españolas registradas entre los años 2014-2016 (Elaboración propia). Se observa en azul las solicitudes de patentes europeas, en naranja las concesiones, y en gris las solicitudes internacionales de patentes.

De este total de patentes registradas, se determina, qué proporción es la que corresponde a patentes biotecnológicas. Estos datos lo hemos recuperado desde los informes anuales realizados por el ASEBIO. Los datos del año 2016 todavía no se han publicado, pero sí los de los años 2014 y 2015 que son en los que nos centraremos (**Figura 17**).

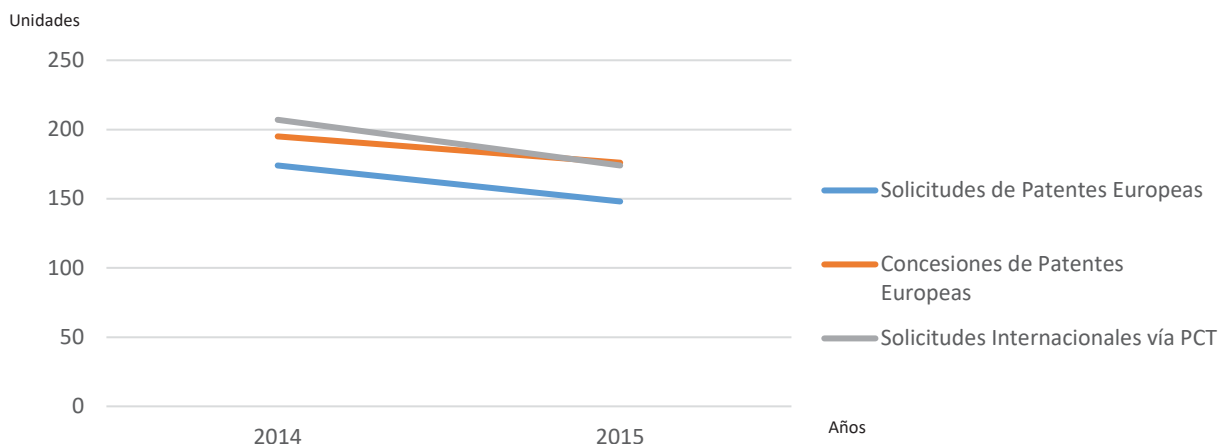


Figura 17. Número total de patentes españolas biotecnológicas registradas ente los años 2014-2015. (Elaboración propia). Se observa en azul las solicitudes de patentes europeas, en naranja las concesiones, y en gris las solicitudes internacionales de patentes.

Se puede observar claramente en la **Figura 17** la tendencia negativa que existe de un año a otro en el registro de patentes biotecnológicas. Para analizar mejor la situación, hemos realizado un análisis del porcentaje de patentes europeas solicitadas y concedidas, y de las PCT internacionales, solicitadas dentro del campo de la biotecnología, del total de patentes españolas registradas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Proporción de patentes biotecnológicas del total de patentes registradas en los años 2014-2015 en España.

		Solicitudes Patentes Europeas	Concesiones Patentes Europeas	Solicitudes PCT
2014	Patentes totales	1471	467	1705
	Patentes biotecnológicas	174	195	207
2015	Patentes totales	1527	512	1530
	Patentes biotecnológicas	148	176	174
Porcentaje aproximado patentes biotecnológicas frente a las totales		10 %	35 %	11,5 %

Fuente. Datos extraídos de OEPM y de Informe anual ASEBIO 2014-2015.

4.1.4. PRODUCTOS Y SERVICIOS LANZADOS AL MERCADO POR ENTIDADES ASOCIADAS A ASEBIO:

Finalmente, para acabar de determinar el éxito del proceso de la transferencia de conocimiento en España, se analiza el número de productos lanzados al mercado. El problema es que no existen bases de datos que recojan esto de manera oficial, por lo que seguramente no todos los datos de productos desarrollados se reflejen en este esquema. Lo que sí existen son datos oficiales del ASEBIO que analizan tanto los productos o servicios lanzados al mercado por las entidades asociadas al ASEBIO, como el número de empresas que existen.

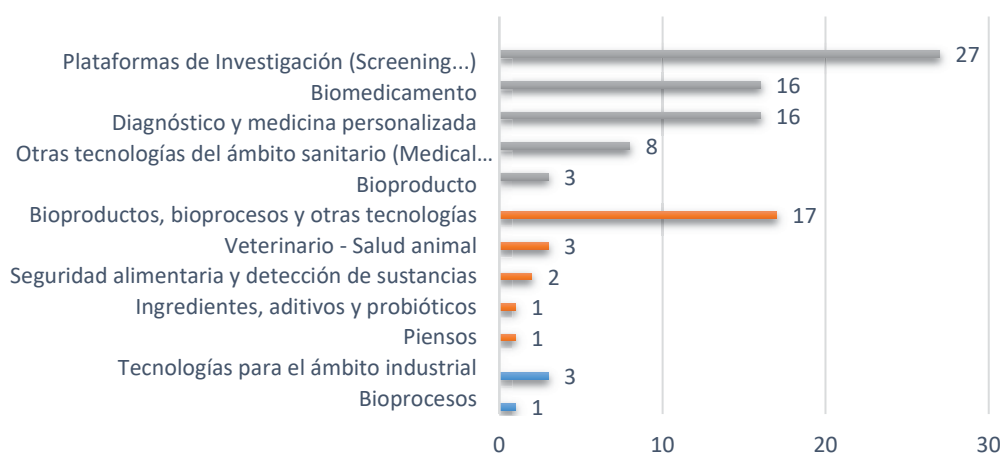


Figura 18. Productos y servicios lanzados al mercado por entidades asociados a ASEBIO. Separación por diferentes tipos de productos. (Informe anual, ASEBIO 2015).

La tendencia a generar empresas relacionadas con la salud humana desde el 2008 ha ido disminuyendo. El año en el que se ha registrado la caída más grande es el año 2011, año que coincide además con la caída del número de patentes, y el año de la crisis.

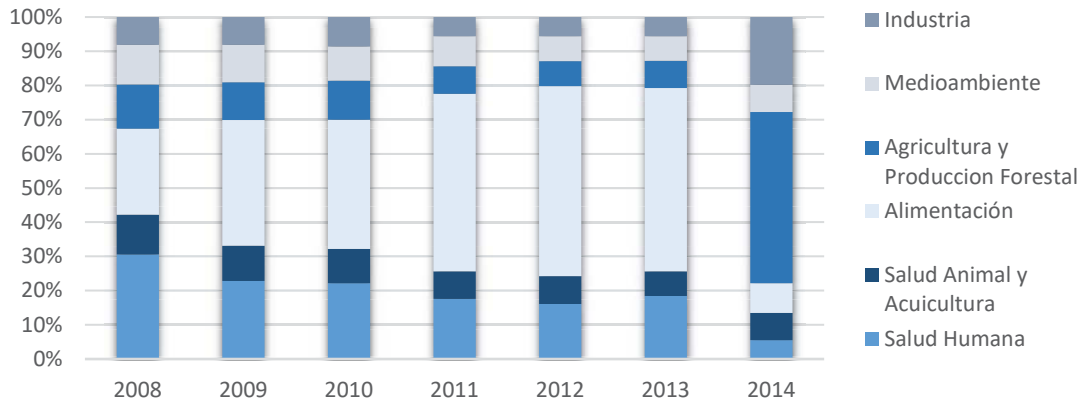


Figura 19. Porcentaje de empresa según área o áreas de aplicación final de la utilización de la biotecnología (Informe anual ASEBIO, 2015). Porcentaje representado en diferentes ámbitos, Industria, Medioambiente, Agricultura y Producción Forestal, Salud.

OBJETIVOS

A continuación, se van a exponer los objetivos que se quieren alcanzar con la realización de este proyecto:

- ✓ Estudio de la de la investigación traslacional en España, en concreto en el ámbito de la biotecnología y de la biomedicina.
- ✓ Determinación de los puntos débiles del proceso de transferencia de conocimiento en España, y realizar propuestas de cómo se podría mejorar este proceso.
- ✓ Propuesta de soluciones frente a cada uno de estos puntos débiles que pudiese mejorar el proceso de transferencia de conocimiento en España.
- ✓ Exposición un caso ejemplo de un proceso de transferencia de conocimiento complejo, dada la falta de establecimiento de organismos reguladores.
 - Propuesta de una cadena de valor para la salida al mercado de biomarcadores para la detección precoz de enfermedades.
 - Estudio a nivel de comunidad cuáles son las pautas de diagnóstico utilizadas en los hospitales para el cáncer de pulmón.
 - Determinación de los puntos débiles del diagnóstico de cáncer de pulmón.
 - Análisis de las opiniones de expertos y profesionales del ámbito.
 - Determinación del proyecto para que tenga interés a nivel clínico e interés a nivel de inversión.
 - Exposición de los primeros pasos de un proceso de valorización para superar las barreras de la transferencia de conocimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo un análisis de la situación se ha llevado a cabo un análisis a partir de la obtención de datos de organismos oficiales como:

- Oficina española de Patentes y Marcas (OEPM).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI).
- Instituto Nacional de Estadística (INE).
- Banco Mundial de Datos.
- Scimago Journal and Country bank (SJC)
- Asociación Española Bioempresas (ASEBIO).

Para la determinación del proyecto:

- Estudio de la patente licenciada, obtenida a partir del propio grupo de investigación con el cuál se realiza el proyecto.
- Análisis de la bibliografía existente.
- Obtención de opiniones de referencia:
 - Contacto mediante redes sociales.
 - Reuniones presenciales y telefónicas.
 - Asistencia a conferencias y reuniones de profesionales en el ámbito.
- Escritura y determinación del proyecto:
 - Contacto directo con la OTRI pertinente.
 - Contacto directo con el grupo de investigación participante.

RESULTADOS

5. Análisis de la situación de la transferencia de conocimiento en Biomedicina y la Biotecnología en España.

Podemos ver que en los últimos 7 años la tendencia de crecimiento en la inversión de I+D española se ha reducido, llegando al punto de invertir exactamente lo mismo a nivel de porcentajes en el año 2014, que en el año 2007. Esto supone un problema a nivel de competitividad a nivel tanto nacional como internacional dado que las competencias en I+D no van en aumento, a pesar de que sea el factor de desarrollo de un país.

A pesar de ello, el nivel de producción científica ha seguido en aumento, creando un pilar de ciencia excelente en España tanto a nivel de producción como de calidad científica. En el ámbito de la protección del conocimiento el total de patentes biotecnológicas es de aproximadamente un 10% del total de patentes registradas a nivel nacional.

Por otro lado, observamos que, en el caso de desarrollo de producto, el número cae drásticamente. La aproximación de la conversión de patentes de productos es únicamente de un 10%. Esto requiere un impulso en el punto de valorización del producto, para impulsar un aumento del porcentaje de esta conversión.

En resumen, a continuación, podemos enumerar cuáles son los problemas que hemos observado en el ámbito de la transferencia de conocimiento de biomedicina en España y posibles propuestas para la mejora de estos problemas a largo plazo.

Problema 1: Falta de financiación de I+D+i en el ámbito científico, sobre todo en el proceso de valorización, hasta la comercialización.

Solución: Aumento de financiación pública en la fase de valoración, ensayo clínico y explotación dentro de los campos emergentes de la biomedicina.

Problema 2: Falta relación laboratorio-empresa en el ámbito biomédico.

Solución:

- Aumento de colaboraciones Universidad-Empresa mediante convenios.
- Aumento y actualización de organismos y plataformas mediadoras.
- Profesionales formados en el ámbito de la transferencia de conocimiento en biomedicina o biotecnología.

Problema 3: Falta de organismos y pautas reguladoras de transferencia de conocimiento por ámbitos específicos.

Solución: Creación de comités de profesionales de las nuevas áreas de investigación que determinen estas pautas, y establezca organismos que regulen las prácticas en estos ámbitos. Por ejemplo, en el campo de los biomarcadores establecer a nivel europeo determinaciones a realizar, para que el biomarcador tenga una utilidad clínica real, previamente a la comercialización de un test.

A continuación, se expone un ejemplo de proyecto de transferencia de conocimiento en sus primeras etapas de valorización después de presentar la protección de conocimiento ya realizada. En este apartado se realiza una adaptación y transformación de la propuesta de valorización, y la modificación del formato, perfil y viabilidad financiera para alcanzar un modelo a presentar para conseguir financiación a partir de fondos europeos y financiación privada.

En ella se indica cómo proceder a actuar en las primeras etapas de valorización para conseguir los siguientes hitos:

- ✓ Cuáles son las pautas a seguir en la cadena de valorización de un biomarcador.
- ✓ Conocer a fondo bases científicas del proyecto.
- ✓ Cuál la pauta clínica real para diagnosticar la enfermedad (conocer si tiene utilidad real).
- ✓ Estudio de opiniones de referencia, para determinar orientación del proyecto para que presente una utilidad real.
- ✓ Estudio de necesidad y mercado para una posterior búsqueda de financiación.
- ✓ Resumen del proyecto a validar.

6. CASO EJEMPLO: Desarrollo de test molecular para el diagnóstico precoz de diagnóstico de cáncer de pulmón.

6.1. DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN: BIOMARCADORES.

Desde hace unos años, la intención de detectar precozmente el cáncer de pulmón es un tema prioritario dentro del ámbito de la investigación, dado que el problema más grande de la patología es su diagnóstico tardío. Tanto los científicos y los clínicos tienen la hipótesis de que el cáncer de pulmón anterior se diagnosticara de manera precoz, la oportunidad de supervivencia de estos pacientes (Díaz-Lagares *et al.*, 2016).

Históricamente siempre se han intentado mejorar las técnicas de detección temprana de cáncer de pulmón, para aumentar la supervivencia de los pacientes de cáncer de pulmón. En los años 70 y 80, la radiografía de tórax y la citología en esputo que se probaron en los ensayos de detección, mejoraron el diagnóstico, pero no la mortalidad específica. En cambio, el programa de *screening* de cáncer de pulmón iniciada en los años 90 por medio de la tomografía computarizada de tórax, sí mejoró la supervivencia gracias a la detección temprana de pacientes, por ello se iniciaron estudios en este ámbito a gran escala. Entre ellos se inició un ensayo aleatorizado de tomografía computarizada (TC) en pacientes que redujo hasta un 20% la mortalidad específica de cáncer de pulmón.

Hemos analizado a fondo qué líneas de detección precoz son en las que más se están centrando los esfuerzos en la investigación. Observamos que actualmente se están trabajando en dos líneas grandes de detección precoz de cáncer de pulmón:

1. *Screening* por técnicas de imagen: mediante técnicas de tomografía computarizada de baja dosis (LDCT).

Hoy en día, existen muchos programas por todo el mundo que de cribado mediante LDCT. Por ejemplo, en España las siguientes clínicas están siguiendo este tipo de programas de cribado:

- a) **Instituto Valenciano de Oncología (IVO):** Presentan unidad de detección temprana del IELCAPS y forman parte del proyecto internacional: Cornell University Medical Center, Instituto de Biotecnología de Arizona y el Moun Sinai Medical Center de New York.
- b) **Fundación Jiménez Díaz (FJD):** Están realizando un estudio en el que esperan incluir hasta 3000 pacientes de alto riesgo en España. Trabajan junto al grupo Quirón Salud.
- c) **Clínica Universidad de Navarra.**

Todas ellas se basan en un seguimiento mediante técnicas de imagen de baja dosis de radiación en la que a aquellos pacientes se les realizará un estudio cada cierto tiempo para determinar si presenta algún nódulo. Si se encontrasen pasarían a un seguimiento más preciso, llegando incluso a pasar a otros procedimientos de diagnóstico, más concisos si se diese el caso.

El problema de estos métodos, es que existen muchos falsos positivos, dado que gran parte de la población presenta nódulos pulmonares benignos que no tienen nada que ver con un proceso canceroso y que incidentalmente pueden encontrarse en este tipo de estudios. Se siguen estudiando métodos de mejora para poder aumentar el rendimiento de este tipo de estudios, y hacerlos más accesibles a la población en general.

2. Descubrimiento de biomarcadores:

- **Biomarcadores candidatos basados en tejidos.** Numerosas investigaciones realizan estudios a gran escala para determinar aberraciones moleculares asociados con la malignidad de los tumores.
Entre este tipo de biomarcadores encontramos varios tipos entre los cuales destacamos las hipermetilaciones de genes, que es en lo que se basa nuestro proyecto.
- **Marcadores de biofluidos.** Estudio de alteraciones moleculares en distintos fluidos biológicos, por ejemplo: marcadores en sangre, perfiles proteómicos, microRNAs, autoanticuerpos, células tumorales circulantes, esputo u orina.

El análisis molecular de gran variedad de biospectros ha permitido el descubrimiento en estos últimos años de una gran cantidad de biomarcadores candidatos. Aun así, ninguno de los biomarcadores de riesgo o diagnóstico de cáncer de pulmón candidatos publicados están listos para uso clínico, y pocos se han trasladado a la fase III de desarrollo de biomarcadores.

Uno de los biomarcadores de diagnóstico en investigación más destacables destacable es la que está llevando a cabo actualmente la empresa Epigenomics (Epigenomics, 2017), en la que están analizando los niveles de metilación de los genes *SHOX2* y *PTGER4*.

En cambio, sí existen biomarcadores disponibles a nivel pronóstico para aquellos tumores que se hayan diseminado rápidamente. Se les realiza una determinación de las mutaciones que existan en el tumor, analizando los genes *EGFR*, *ALK*, *ROS1* o *BRAF*, si uno de estos genes está mutado en las células cancerosas, el primer tratamiento probablemente sea de un tratamiento de terapia dirigida (National Cancer Institute, 2017).

El cáncer de pulmón es una enfermedad compleja y heterogénea, no sólo a nivel bioquímico, sino a nivel de tejido también. Todo ello acompleja este proceso de determinación de biomarcadores, por ello existe una necesidad de incorporar hallazgos en este ámbito para mejorar nuestro nivel de comprensión del proceso de la enfermedad. Poder determinar una prueba molecular basada en fluidos biológicos podría mejorar la selección de individuos en riesgo para el cribado con tomografía computarizada (TC), tener la capacidad de distinción entre nódulos malignos de lesiones benignas y la identificación de pacientes con un cáncer particularmente agresivo.

Esto podría ser muy beneficioso dado que reduciría la mortalidad en los pacientes y, por tanto, ahorraría significativamente los costes para el sistema de salud. Por ello, a continuación, se realiza una propuesta de cadena de valor para la comercialización de un biomarcador.

6.2. PROPUESTA DE CADENA DE VALOR PARA LA COMERCIALIZACIÓN DE UN TEST DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El proceso de implementación de un test de este tipo es complejo, y requiere múltiples pasos para asegurar la seguridad y la fiabilidad de los resultados. Los componentes principales en el desarrollo de un test general son los siguientes: validación analítica, validación clínica, utilidad clínica y consideraciones éticas legales y sociales de un test (Mattocks *et al*, 2010). Sin embargo, actualmente no existe un procedimiento estandarizado para la implementación de

biomarcadores en clínica. Por ello, a continuación, vamos a realizar una propuesta cómo llevar a cabo este proceso a partir del análisis de diferentes fuentes, para agilizar estos procesos.

Según las consideraciones generales que hemos observado nuestra propuesta sería la siguiente:

- **Descubrimiento:** Identificación de la cuestión clínica a tratar, e identificación de los propios biomarcadores según los estudios pertinentes a llevar a cabo. Se debe tener claro el que el producto final cumpla las expectativas de los estábamos buscando.
- **Desarrollo:** En este punto se debe establecer un procedimiento para conseguir el objetivo deseado. En este punto hay que ser capaces de determinar todo parámetro crítico o limitación que pueda presentar nuestro biomarcador. Se debe plantear qué se busca, y definir cuál es la mejor técnica de ensayo y el tamaño muestral adecuado para que sea representativo.
- **Protección del conocimiento:** A través del organismo, OTRI u OTT que represente el organismo donde se haya realizado el descubrimiento
- **Validación:** La validación es necesaria para establecer las especificaciones concretas del test. En este punto del proceso es muy importante diferencia entre la validación analítica y la validación clínica:
 - **Validación analítica:** Exactitud con la que el test identifica la alteración que queremos estudiar. En este punto se determinaría la sensibilidad analítica (resultados positivos del test, cuando realmente está alteración) y la especificidad analítica (resultados negativos cuando no existe alteración).
 - **Validación clínica:** es la capacidad del test de diagnosticar o predecir la presencia o ausencia de una enfermedad. Es decir, si al utilizar otras cohortes, el test sigue ofreciendo resultados correctos.

Además, en el proceso de validación se debe desarrollar el algoritmo que dará los resultados del test. Por otro lado, también existen una serie de parámetros estadísticos que deben ser tenidos en cuenta:

- ✓ El test debe ser válido: con qué frecuencia el resultado de un test confirmado con procedimientos más complejos. La sensibilidad y la especificidad sería parámetros de validez.
- ✓ El test debe ser reproducible, es decir dar los mismos resultados si el test se repite en condiciones similares.
- ✓ El test debe ser fiable, predecirá la presencia o ausencia de enfermedad, es lo que determinará la seguridad del test. Son medidas de seguridad el valor predictivo positivo (VPP), que es la probabilidad de presentar la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test, y el valor predictivo negativo (VPN), probabilidad con al que un sujeto sano presenta un resultado negativo en el test.

Actualmente, el protocolo que se sigue para la validación, es el propuesto da las pautas para clasificar un test en función de su nivel de evidencia. Sin embargo, **sigue sin existir un protocolo de validación, ofrecido por algún organismo oficial.**

- **Estudios de utilidad clínica:** Una vez el test ha sido validado, es necesario realizar estudios de utilidad clínica, donde se valora si de verdad el test ofrece una respuesta a una cuestión clínica. En estos estudios lo que se busca es confirmar, si el médico cambia o confirma su decisión en función del resultado del test.

- **Estudio coste-eficiencia:** Por último, se debe estudiar si es económicamente rentable introducir el test desarrollado en la práctica clínica.
- **Validaciones y aprobaciones para la comercialización de un producto:** Antes de proceder a la comercialización de un producto de estas características debería presentar todas las aprobaciones concedidos por los organismos que determinasen si realmente presenta una validación real del producto. En la CE, lo único indispensable para realizar la comercialización es presentar el mercado CE, que únicamente determina la seguridad de producto de este tipo en concreto. Este tipo de productos deberían pasar por una aprobación más exhaustiva previamente a ser comercializados.
En EEUU, si no superas la presentación del mercado de la FDA que presenta unas limitaciones más marcadas y es inviable proceder a la comercialización de un producto sin que presente unas características de validación, tanto analíticas como clínicas, exhaustivas.
Por ello nuestra propuesta es la creación de un organismo regulador de este tipo de productos, formado por profesionales del campo. Como todavía no existe este organismo, la otra propuesta sería basarnos en las regulaciones más estrictas llevadas a cabo en otras partes del mundo, por ejemplo, las de la FDA y seguir estas pautas. Con ello aseguramos que realmente el producto presenta una validez determinada por profesionales del ámbito, que podemos comercializarlo a nivel mundial y asegurarnos de que si la regulación europea cambiase nuestro producto seguir siendo viable.
- **Comercialización:** Cuando estas organizaciones realmente hubiesen aprobado la comercialización de este producto es cuando podría llegar hasta la población. Además, la forma de comercialización es muy importante, los test de diagnóstico molecular, sobre todo los tests genéticos, deben ir siempre por prescripción médica, y con una explicación profunda de las implicaciones de realizarse una prueba de este tipo.

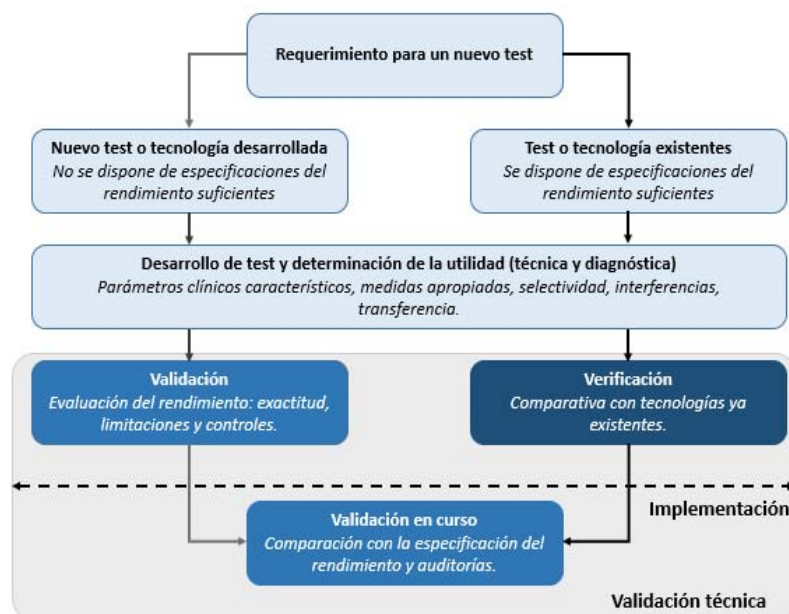


Figura 20. Esquematización proceso de implementación de un test (Mattocks et al, 2010).

6.3. BASES CIENTÍFICAS DEL PROYECTO

6.3.1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER.

El cáncer es una de las enfermedades con mayor repercusión a nivel mundial. A diferencia de lo que se creía hace unos años, el cáncer no es una única enfermedad si no que se trata de un conjunto de enfermedades relacionadas que reciben un mismo nombre. Estas enfermedades actúan por el mismo patrón de actuación, basada en la alteración de la división celular en un tejido u órgano, y en un momento dado, pudiendo llegar a diseminarse incluso a otros tejidos, agravando la misma enfermedad.

En concreto las mutaciones a nivel molecular deben darse en regiones en regiones donde se encuentran genes que regulan estos procesos, los **genes supresores de tumores** o los **oncogenes**:

- **Genes supresores de tumores:** Entre las funciones principales de estos genes en buen funcionamiento se encuentran la regulación del ciclo celular, la diferenciación celular, la apoptosis o el mantenimiento de la integridad genómica. A su vez se suelen clasificar según la función que tengan en concreto en dos clases: vigilantes (*gatekeepers*) y cuidadores (*caretakers*):
 - **Vigilantes:** Son el grupo de genes que regulan directamente el crecimiento celular al inhibir la proliferación celular o promover la apoptosis. Entre ellos se encuentran, por ejemplo: ACP o RB1. Debido a que las funciones de las proteínas codificadas por los genes vigilantes son de limitación de la velocidad del crecimiento celular, los tumores se desarrollan únicamente cuando ambas copias del gen están inactivas.
 - **Cuidadores:** Son los genes responsables de la reparación del DNA y del mantenimiento genómico, por tanto, nada más inactivarse por mutaciones dan facilitan de forma indirecta la oncogénesis.
- **Oncogenes:** Los equivalentes funcionantes, denominados protooncogenes, son reguladores importantes de muchos aspectos de la fisiología celular, entre ellos el crecimiento y la diferenciación celular. Los oncogenes representan las formas mutadas de los protooncogenes, que causan transformación neoplásica.

Otra de las causas conocidas que podrían actuar a este nivel son las alteraciones en los **reguladores epigenéticos**. Estos mecanismos son los mecanismos de regulación genética que no implican cambios en la propia secuencia del DNA, se trata de modificaciones en la expresión de genes, que pueden llegar a actuar incluso sobre uno o más genes. Estos cambios pueden surgir en épocas tempranas de la carcinogénesis. Entre estos cambios epigenéticos los que mayormente puede actuar a estos niveles es la metilación, se trata de adición de un grupo metilo a residuos de citosina de dinucleótidos CpG, actuando sobre regiones reguladoras de genes como las regiones promotoras o potenciadoras de genes. El aumento de la metilación en estas regiones suele conducir, pero no siempre, al silenciamiento epigenético, como sucede frecuentemente en los oncogenes.

6.3.2. CÁNCER DE PULMÓN

Introducción: Incidencia, prevalencia y mortalidad.

El cáncer pulmonar afecta directamente a la región de los pulmones, pudiéndose situar los nódulos o tumores en cualquier región del pulmón, llegando a poder afectar a la función respiratoria general (**Figura 21**).

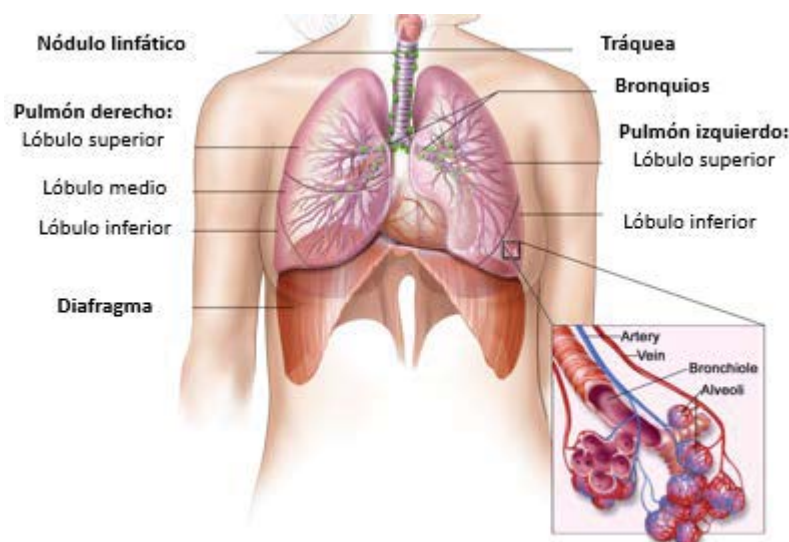


Figura 21. Anatomía aparato respiratorio (Adaptado de Bethesda, MD 2002).

El cáncer de pulmón es la causa de muerte más común alrededor del mundo, y el tercer cáncer más común en España. Es el tumor más importante en cuanto a mortalidad en el mundo occidental, siendo diagnosticadas en sólo en el 2002, 1,35 millones de persona y causando 1,18 muertes a causa de este tumor (Informe SEOM, 2016).

Según los datos consultados de la SEOM, la incidencia en España del cáncer de pulmón el 2015 fue de **28.437 casos**, ocupando el **11%** de los casos diagnosticados. De este total **22.430 casos** se produjeron en hombres, un total del **78%** de los casos diagnosticados.

Por otro lado, la prevalencia, de esta enfermedad no es alta, pero la razón es debida a su alta mortalidad. En concreto en el año 2012, en España se diagnosticaron 26.715 casos nuevos en la población general, debido a su alta mortalidad, de 21.118 casos en el 2012, su prevalencia a los 5 años es relativamente baja.

Respecto a la mortalidad, como se ha indicado al inicio, el cáncer de pulmón es el más frecuente, y mortal de todos los tipos de cáncer, pudiendo llegar a constituir incluso el 5% de las defunciones totales en España en un año (datos presentados en el apartado de estudio de mercado).



Figura 22. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (Informe SEOM, 2016).

Tipos de cáncer de pulmón.

Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón (National Cancer Institute, 2017):

1. Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), también conocido como carcinoma pulmonar no microcítico. Existen varios tipos de CPCNP, y cada una de ellas tiene diferentes clases de células cancerosas. Cada una de ellas crece y se disemina de una determinada manera. Cada tipo se denomina dependiendo de su apariencia en el microscopio:

- **Carcinoma de células escamosas:** se origina en las células escamosas, que se trata de células delgadas y planas, también conocido como **carcinoma epidermoide**.
- **Carcinoma de células grandes:** originado por varios tipos de células grandes.
- **Adenocarcinoma:** cáncer que se origina en las células que recubren los alvéolos.
- Además de estos tres tipos principales existen otros tipos menos abundantes, como el pleomórfico, el tumor carcinoide, el carcinoma de la glándula saliva o el carcinoma no clasificado.

2. Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), también conocido como carcinoma pulmonar microcítico, constituye aproximadamente el 15 % de los carcinomas broncogénicos. Se trata de un tipo de carcinoma pulmonar que responde mejor ante la quimioterapia y la radioterapia que los cánceres de pulmón con otros tipos de células, sin embargo, el porcentaje de éxito de cura en estos pacientes es muy reducido dado que el CPCP presenta una mayor tasa de diseminación al momento del diagnóstico.

Encontramos varios factores de riesgo que pueden inducir a la generación de este tipo de cánceres, entre los cuáles los principales son los siguientes:

- Tabaquismo, siendo la principal causa de aparición del cáncer de pulmón.
- Exposición a determinadas sustancias como el amianto, arsénico, cromo, berilio o el níquel.
- Exposición a determinadas fuentes de radiación:
- Residencia en un área con contaminación ambiental.
- Antecedentes familiares de cáncer de pulmón.
- Infección de VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Características clínicas: Sospecha clínica y estudios iniciales.

Para poder analizar a fondo este apartado hemos consultado a distintos profesionales de la salud relacionados directamente con el diagnóstico de cáncer de pulmón, además de analizar datos publicados por distintos profesionales relacionados con este ámbito, y realizar una comparativa con los protocolos establecidos.

Uno de los problemas más comunes del cáncer de pulmón es que su detección precoz es muy compleja, dado que no suele presentar sintomatología hasta no encontrarse en fases avanzadas. Se detecta generalmente porque el paciente tiene sintomatología, acude a su médico y se le realizan las pruebas pertinentes, o porque debido se le realice una prueba de imagen del tórax, y se le detecten nódulos que al analizarse se traten de tumores malignos (Alfageme *et al.*, 2005).

Nos basamos en cómo trabajan con el diagnóstico de cáncer de pulmón en distintos centros de la Comunidad Valenciana: el Hospital Universitario y La Fe de Valencia, el Hospital Clínico de Valencia, el Hospital Arnau de Vilanova y el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), para determinar tanto los protocolos reales de diagnóstico, como los puntos débiles donde podría tener una utilidad real la aplicación de un diagnóstico molecular.

Cuando un paciente llega a la consulta con la sospecha de presentar cualquier alteración pulmonar, se le deben realizar unos estudios generales para determinar junto al estudio del historial del paciente, su nivel de riesgo y seguir con el proceso diagnóstico (**Figura 23**). Entre estos estudios se encuentra el estudio mediante técnicas de imagen (TAC), para determinar si el paciente presenta o no una sospecha real de presentar una lesión a nivel pulmonar.

El Dr. Enrique Cases, Jefe Clínico del Servicio de Neumología del Hospital La Fe de Valencia, nos indica que cualquier paciente con sospecha clínica de padecer cáncer de pulmón debe ser remitido al servicio de Neumología correspondiente para su estudio.

En el servicio el objetivo es confirmar el diagnóstico y realizar una determinación del tumor para definir prequirúrgicamente, es decir su operabilidad, reseccabilidad y estadificación (TNM) (**Tabla Anexo 2**).

Según los profesionales que hemos consultado de los centros, para realizar el diagnóstico de este tipo de lesiones, diferencian los distintos tipos de lesiones según su localización (centrales o periféricas) y tamaño. Según su tamaño, se pueden diferenciar:

1. **Nódulos pulmonares:** se trata de una lesión única redondeada y rodeada de parénquima pulmonar de menos de 3 cm de diámetro (Gómez *et al.*, 2007).
Generalmente entre los carcinomas broncogénicos entre un 20-25% de los casos pueden venir de nódulos pulmonares solitarios (NPS), generalmente en nódulos superiores a 2 cm. Entre un 5-10% tumores metastásicos.
En algunos casos los nódulos principales pueden ir acompañados de unas lesiones más pequeñas denominadas **nódulos satélite**, pequeños nódulos que generalmente son indicativos de benignidad (granulomatosis) pero pueden hallarse en las proximidades de un carácter bronquial (Meza *et al.*, 2007).
2. **Masas pulmonares.** Lesiones mayores a 3 cm de diámetro de aspecto más o menos redondeado y que se presenta en el territorio pulmonar. En un 80% de los casos estas masas pulmonares están asociadas a cánceres broncogénicos.

Dependiendo de en qué zona se encuentre el nódulo detectado y el tamaño que presente se procederán a determinados procedimientos.

Diagnóstico de Cáncer de Pulmón:

Generalmente cuando un paciente se remite al neumólogo, éste determina las pruebas a realizar para poder diagnosticar si presenta o no un proceso tumorigénico. El procedimiento general a seguir es realizarle al paciente una **broncoscopia**. La broncoscopia es un procedimiento realizado con un fibrobroncoscopio flexible (BF), un tubo flexible, con sus últimos 2,5 cm con angulación dirijible, lo que permite la visión desde diferentes ángulos. Previamente a esta broncoscopia, se dispondrá de una radiografía torácica, a partir de la cual se podrá determinar cómo realizar la broncoscopia. Si la lesión se encuentra en una región central se podrá realizar sin una guía. Si en cambio los nódulos a valorar se encuentran en regiones periféricas, o se trata de adenopatías mediastínicas, se suele recurrir a broncoscopias guiadas por navegación electromagnética (Seijo *et al.*, 2007).

La vía de inserción más habitual de un BF (Alfageme *et al.*, 2005) es la vía nasal, mediante una anestesia local tópica de una de las fosas nasales. Una de las ventajas de esta técnica es que permite la obtención de muestras que posteriormente permitirán un diagnóstico. A pesar de que se trate de una técnica de uso habitual, el orden de obtención de las muestras no está definido, diversos autores proponen que el procedimiento habitual a seguir sea el siguiente: broncoaspirado (BAS), broncolavado (BAL), cepillado y biopsia. Esto se justifica determinando que el sangrado que pueda producirse después de una biopsia es mayor al que se pueda originar después de un cepillado, lo que podría contaminar de sangre las citologías obtenidas las muestras obtenidas por BAS, BAL y cepillado.

Broncoaspirado (BAS): Permite la obtención de muestras mediante el uso de un broncoscopio flexible (BF), y se utiliza para la realización de estudios citológicos en los casos de sospecha de enfermedad neoplásica. Se trata de una técnica muy usual en este tipo de pacientes, con contraindicaciones casi inexistentes. No existen contraindicaciones estrictas, pero sí hay que tener precaución con determinados pacientes, por ejemplo, con pacientes que presenten o hayan presentado poco tiempo atrás una afectación cardíaca, en casos de coagulopatías no corregidas, en casos de insuficiencias renales graves o en presencia de enfermedades infecciosas transmisibles.

Como complicaciones también son pocas, algunas de las que se suelen nombrar en las publicaciones sobre todo son problemas de dificultad respiratoria (por ejemplo, en pacientes que tienen asma) o como complicación más grave es que se pudiese producir una perforación en el pulmón, entrar aire en el pulmón y producirse un colapso pulmonar denominado **neumotórax**.

Un avance importante es el uso de la broncoscopia junto a técnicas de imagen externas. En concreto la **ecobroncoscopia (EBUS, EndoBroncial Ultra Sound)** para el estudio del cáncer de pulmón, que puedan afectar a la zona del mediastino. Esta tecnología permite diagnosticar de forma no invasiva el cáncer de pulmón, y determinar simultáneamente el estadio de la enfermedad.

Lavado broncoalveolar (BAL): consiste en lavar el segmento de un pulmón con una solución salina fisiológica, para poder arrastrar componente celulares y acelulares de las zonas a estudiar, y obtener un fluido representativo de la región en concreta.

Cepillado bronquial: es una de las técnicas usadas en la broncoscopia para la obtención de muestras. Sirve para realizar diagnósticos de carcinoma broncogénico, y mediante el uso de un cepillo y dependiendo del número de cepillados que se realice, se pueden arrastrar un mayor o menor número de células, permitiendo posteriormente realizar un análisis diagnóstico.

Mediante el uso de estas técnicas se conseguiría la obtención de una muestra de células de la cual se pasaría a realizar una citología y poder determinar, si existen células neoplásicas en la muestra obtenida.

Citología: La citología en este caso se trata de un examen y análisis de las células recogidas en las pruebas anteriores para determinar si realmente las muestras recogidas son o no neoplásicas y poder determinar posible diagnóstico.

Como nos han indicado los profesionales la limitación más grande de esta técnica es que dependiendo de la zona de la que cojas la muestra, vas a obtener unos resultados u otros. Se puede aproximar un rendimiento mucho menor que una biopsia.

Biopsia: A pesar de todas las pruebas realizadas previamente, el diagnóstico de un proceso neoplásico siempre se realiza mediante una muestra de biopsia. El rendimiento diagnóstico es mucho mayor que el de una citología, además de tratarse de una prueba mucho más sensible. El procedimiento consiste en la obtención de una muestra de tejido pulmonar para determinar la presencia de cáncer o una enfermedad pulmonar.

Existen diversos procedimientos de biopsias pulmonares:

- **Biopsia por punción:** El procedimiento consiste en que después de la administración de un anestésico local, el médico con una aguja se guía a la zona sospechosa, con la ayuda de técnicas de imagen, en este caso de tomografía computarizada, para obtener muestra de tejido. Este tipo de biopsia se puede denominar también transtorácica, percutánea o cerrada.
Este tipo de punción es al que se suele recurrir cuando las lesiones se encuentran en regiones periféricas de difícil acceso mediante el BF, obteniendo la muestra realizando una punción de aguja fina (PAAF).
- **Biopsia transbronquial:** La obtención de la muestra se realiza a través del BF de fibra óptica. Está indicada en el diagnóstico de masas de localización periférica y de enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), en enfermos no inmunodeprimidos, inmunodeprimidos y monitorización de pacientes con trasplante pulmonar.
- **Biopsia abierta:** En este tipo de procedimiento el médico realiza una incisión en la piel del pecho del paciente, para poder extirpar quirúrgicamente una porción de tejido pulmonar. La técnica diagnóstica por excelencia es la biopsia. La utilización conjunta de las técnicas de BAS, BAL, cepillado y biopsia pueden llegar a permitir una rentabilidad diagnóstica de un 80%. El problema es que no siempre es posible realizar una biopsia dependiendo de la zona de la o del tamaño que presente, o incluso del tipo nódulo que se detecte.

Operabilidad, Resecabilidad, y Estudio Mediastínico:

Lo primero será determinar si el paciente puede o no puede pasar por una operación. Estos estudios de operabilidad consisten sobre todo en una gasometría arterial basal, estudios a nivel pulmonar y estudios cardiovasculares.

Si realmente el paciente cumple los criterios de operabilidad se podrá pasar a realizar un estudio de resecabilidad, es decir, determinar si se puede eliminar por completo el proceso neoplásico del paciente. Para ello habrá que determinar si se ha producido proceso de metastatización o no, y en qué nivel de gravedad se ha podido realizar. Por ello se procederá a realizar sobre todo técnicas de imagen, de todas las zonas que han podido ser afectadas y de esta manera poder determinar la gravedad de la tumorización.

Finalmente se procederá a realizar siempre un estudio mediastínico, primero con técnicas de imagen, y posteriormente si se tiene sospecha mediante una mediastinoscopia. Este procedimiento consiste la obtención de muestras mediante una incisión cervical trasversa por encima de la cotadura esternal. Permitirá la obtención de muestras de los ganglios afectados (adenopatías).

Tratamiento:

Todas estas técnicas permitirán tener un diagnóstico lo más preciso posible del paciente en cuestión. El tratamiento vendrá determinado por el tipo de tumor que presente, las características de operabilidad, reseccabilidad y estadificación, todo ello valorado por un equipo multidisciplinar de profesionales denominado comité de tumores, generalmente formado por neumólogos, oncólogos, cirujanos torácicos, y todo profesional que tenga que ver con el trato de la zona pulmonar (varía la composición de los comités dependiendo del centro).

En la mayoría de casos se procederá a realizar un tratamiento quirúrgico, cuyo objetivo sería conseguir una resección tumoral completa. Como dato a tener en cuenta, menos del 20% de los pacientes con CPCNP y casi ninguno de CPCP son candidatos a resección quirúrgica curativa. Por otro lado, los tratamientos que se conocen son los tratamientos sistémicos y radioterápicos, o la quimioterapia.

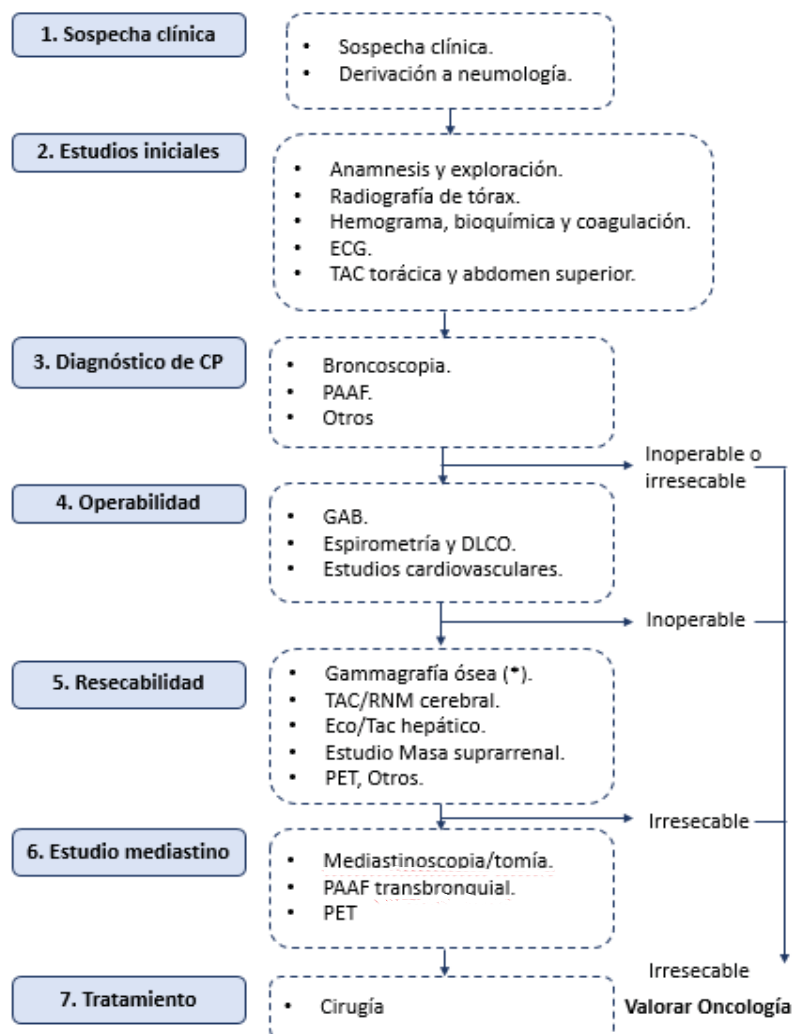


Figura 23. Protocolo de diagnóstico de cáncer de pulmón (Guía clínica SEOM, 2006).

Nódulos detectados incidentalmente:

Esto se debe a que el paciente por alguna causa determinada se somete a técnicas de imagen en las cuales se han detectado incidentalmente nódulos de este tipo. Estos descubrimientos son los que se suelen encontrar en los protocolos de *screening* para la detección precoz de cáncer de pulmón que comentaremos más adelante.

Normalmente, es muy frecuente encontrar tumores pequeños en los pacientes, entre los cuales se destacan los **nódulos pulmonares solitarios (NPS)**. Estos nódulos son lesiones únicas redondeadas y rodeadas de parénquima pulmonar de menos de 3 cm de diámetro y sin adenopatías mediastínicas ni atelectasia asociada (Gómez de Terrero Caro *et al.*, 2007). Entre un 20-25% de los casos de carcinomas broncogénicos pueden venir del descubrimiento de este tipo de nódulos.

En estos casos no se puede recurrir a la realización de una biopsia, dado que estos tumores no se pueden pinchar debida a la limitación de su tamaño. La mayoría de las veces estos tumores suelen detectarse incidentalmente, por técnicas de imagen. Los pacientes se remiten a un seguimiento evolutivo dado que con las técnicas actuales no se puede determinar un diagnóstico.

Las pautas que se siguen para el seguimiento de estos pacientes son las indicadas en las guías del manejo de la detección de nódulos de manera incidental mediante técnicas de imagen, de Fleischner (Fleischner Society, 2017) o en algunos hospitales siguen las recomendaciones dadas por la SEPAR. Estos protocolos se renuevan cada año y determinan según el tamaño del nódulo detectado y de factores de riesgo que presente el paciente que tipo de seguimiento habrá que pasos habrá que seguir (**Anexo 3**). A continuación, un resumen de la tabla del anexo, donde vemos los pasos a seguir dependiendo del tipo de nódulo que se presentan.

Podemos ver en la tabla del anexo que la consideración principal en estos casos, es seguir un seguimiento evolutivo de este tipo de nódulos, menores a 8 mm dado que es inviable pincharlos. El tiempo de repetición de técnicas de imagen es menor cuanto mayor sea el tamaño del nódulo detectado.

Por otro lado, los pacientes que se clasifiquen como pacientes de riesgo alto, respecto a los que se clasifiquen de bajo riesgo, se les suele prestar más atención en aquellos nódulos que son menores a 6 mm.

Pero, ¿cómo se determina si un paciente presenta alto o bajo riesgo? Existen determinados factores de riesgo generales que permitirán clasificar a un paciente según su riesgo. Los factores de riesgo determinantes son los siguientes:

- **Tamaño y morfología del nódulo.**
- **Localización del nódulo.**
- **Multiplicidad del nódulo.**
- **Tasa de crecimiento del nódulo.**
- **Presencia de enfisema y fibrosis.**
- **Edad, sexo, raza e historia familiar.**
- **Tabaquismo y exposición de otros componentes cancerígenos**

A pesar de que existan muchas guías de determinación de riesgo en pacientes, después de consultar con los profesionales de los hospitales hemos observado que los protocolos de diagnóstico que siguen se basan en la guía Fleischner de clasificación del riesgo de los pacientes según el *American College of Chest Physicians* (ACCP). En la guía determinan el riesgo del siguiente modo:

- **Bajo Riesgo** (riesgo de cáncer menor a un 5%): edad joven, no fumador, tamaño nódulo pequeño, márgenes regulares, y localización en un área que no sea el lóbulo superior.
- **Riesgo Medio** (riesgo de cáncer desde 5% - 65%): Comparten características tanto de pacientes de bajo riesgo como de alto riesgo.
- **Alto Riesgo** (riesgo de cáncer > 65%): Los factores de alto riesgo incluyen la edad, tabaquismo, nódulo de tamaño amplio, márgenes irregulares y en localización en lóbulos superiores.

Tabla 2. Manejo de un nódulo detectado incidentalmente.

Nódulos sólidos			
Tipo de nódulo	< 6 mm (< 100 mm³)	6-8 mm (100-250 mm³)	> 8 mm (> 250 mm³)
Único			
Bajo riesgo	No necesita seguimiento	TC de 6-12 meses, se considera otro a 18-24 meses	TC a los 3 meses, PET/TC o muestra de tejido
Alto Riesgo	TC opcional a los 12 meses	TC de 6-12 meses, se considera otro a 18-24 meses	TC a los 3 meses, PET/TC o muestra de tejido
Múltiple			
Bajo riesgo	No necesita seguimiento	TC de 3-6 meses, se considera otro a 18-24 meses	TC de 3-6 meses, se considera otro a 18-24 meses
Alto Riesgo	TC opcional a los 12 meses	TC de 3-6 meses, se considera otro a 18-24 meses	TC de 3-6 meses, se considera otro a 18-24 meses
Nódulos subsólidos			
Tipo de nódulo	< 6 mm (< 100 mm³)	≥ 6 mm (> 100 mm³)	
Único			
Ground glass	No necesita seguimiento	TC de 6-12 meses para confirmar persistencia, después TC cada 2 años hasta los 5 años.	
Part solid	No necesita seguimiento	TC de 3-6 meses para confirmar persistencia. Si cambia y se mantiene, TC anual durante 5 años.	
Múltiple	TC de 3-6 meses. Si se mantiene estable TC cada 2 y 4 años.	TC a los 3-6 meses. Manejo dependiendo de la sospecha del nódulo.	

Fuente: Adaptado Fleischner Guideline, 2017.

Además de encontrar estos nódulos de manera incidental y no por el procedimiento habitual, el problema más grande es que suelen tratarse de nódulo de tamaño reducido, el problema en sí es el no poder pinchar estos nódulos, y tener que llevar un seguimiento evolutivo, retrasando el diagnóstico. En algunos casos si el comité de tratamiento de tumores determinase que se trata de un paciente de riesgo muy elevado, podría incluso pasar a cirugía sin tener un diagnóstico preciso, dado que su riesgo puede ser muy elevado.

6.3.3. ¿QUÉ PUNTOS PROBLEMÁTICOS PRESENTA EL DIAGNÓSTICO?

A pesar de los protocolos establecidos, el cáncer de pulmón sigue teniendo problemas a nivel diagnóstico, estos problemas dificultan el diagnóstico precoz de esta enfermedad, y pueden llegar a producir molestias graves en el paciente y alargar el tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Para determinar todos los puntos problemáticos del protocolo de diagnóstico de cáncer de pulmón, hemos hablado directamente con profesionales en el ámbito, además de realizar un análisis bibliográfico y un estudio sobre qué tipo de investigaciones hay actualmente en el ámbito.

En principio los puntos más problemáticos según **profesionales de referencia** consultados, son los siguientes:

Tumores periféricos de difícil acceso.

En estos casos haría falta recurrir a una biopsia de punción de aguja fina (PAAF), para poder obtener una muestra a estudiar.

No todos los neumólogos comparten la opinión de que realmente pueda clasificarse como “problema”, pero existen opiniones de referencia que indican que este proceso de diagnóstico puede retrasarse, y esto ya de por sí se considera un problema.

¿Qué puede ocurrir con un paciente de este tipo?

Después de realizarle la broncoscopia no ser capaces de una obtención de la muestra representativa, u obtener muy poca muestra. La citología presenta una sensibilidad de aproximadamente de un 50%, esto hace necesario además de obtener una mínima cantidad de muestra para la realización de la propia citología, y realizar más de una citología para asegurarnos que el resultado obtenido es el correcto.

“En aquellos casos en los que obtengo un negativo en una citología, pido que se repita hasta incluso tres veces para confirmar el resultado. Incluso si sigo teniendo dudas de que realmente se trate o no de una alteración neoplásica, puedo recurrir a volver a coger otra muestra y repetir el proceso de nuevo”.

Fuente: Enrique Cases, Jefe de Sección de Neumología en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia.

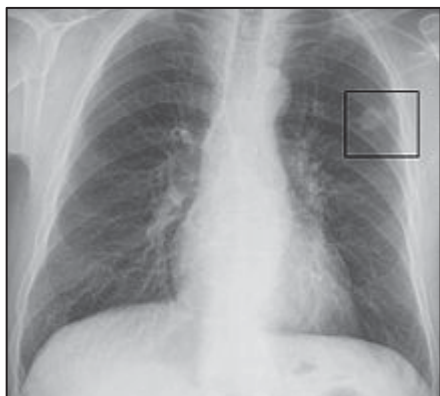


Figura 24. Lesión pulmonar periférica determinada por TAC (MedLine Plus, 2017).

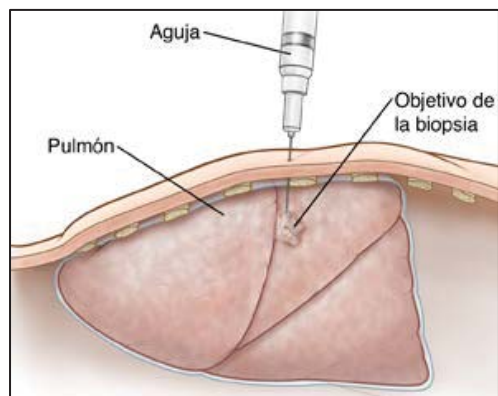


Figura 25. Esquema de biopsia de punción de aguja fina (Adaptado Salgado, 2017).

Nódulos pulmonares solitarios no biopsiables

En este caso hablaríamos de aquellos NPS que serían subcentimétricos, sobre todo aquellos menores a 8 mm que no se podrían pinchar.

En este caso se seguirían los protocolos de actuación para llevar un seguimiento evolutivo del paciente. Esto es un problema en sí, tanto el tiempo invertido, el riesgo y las molestias causadas a un paciente son muy elevados, por lo que poder presentar una ayuda a diagnóstico en este punto sería muy interesante.

Otro problema que se debería resolver en este punto, sería aquellos pacientes de alto riesgo que se sometiesen a procedimiento quirúrgicos sin acabar de determinar si realmente presentan un proceso canceroso o no. Se trata de muy pocos casos, pero si se pudiesen evitar sería muy importante, dado que un procedimiento quirúrgico de esta envergadura es muy peligroso, y puede tener graves consecuencias.

6.4. EN QUÉ SE BASA LA FIRMA EPIGENÉTICA PATENTADA

El Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia ha patentado un kit de diagnóstico precoz para cáncer de pulmón basado en biomarcadores epigenéticos. La patente fue registrada conjuntamente con el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) y el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra (Díaz-Lagares *et al.*, 2016).

Estos grupos de investigación se centran en el estudio de la epigenética, es decir, aquello que modula la expresión de los genes sin alterar su secuencia. El ejemplo más conocido de este tipo de elementos son las metilaciones. Estas modificaciones son adiciones de grupo metilo en la base citosina de los organismos superiores. Un alto grado de metilación de los genes se suele asociado con el silenciamiento de genes. Estas modificaciones ocurren de manera natural en nuestro organismo para modificar la expresión de determinados genes.

Los patrones aberrantes de las metilaciones se han asociado con un gran número de enfermedades del ser humano, entre los cuáles se encuentra el cáncer. En el cáncer se ha visto que estas modificaciones son muy prevalentes. La metilación del DNA es un regulador muy importante en la transcripción de los genes. La metilación aberrante del DNA está asociada con el silenciamiento no programado de genes, y si los genes tienen niveles muy altos de 5-metilcitosina en sus regiones promotoras son transcripcionalmente silenciados.

El objetivo de este estudio era determinar biomarcadores epigenéticos específicos que presentasen una utilidad diagnóstica de cáncer de pulmón mediante muestra no invasivas/ mínimamente invasiva. La identificación de estos biomarcadores, se llevó a cabo de la siguiente forma: primero se llevó a cabo un análisis de datos de dos bases de datos públicas. Después de ello se analizaron los niveles de metilación de DNA, de los biomarcadores seleccionados por medio de pirosecuenciación en muestras de tejidos parafinados y de muestras no invasivas o mínimamente invasivas.

Se trata de un estudio retrospectivo donde se incluyeron datos de análisis las siguientes muestras: tejidos parafinados, broncoaspirados (BAS), broncolavados (BAL) y muestras de esputos inducidos. Para el estudio se reunieron un total de:

- **221 muestras FFPE** obtenidos del Hospital Carlos III de Madrid y del centro CIMA de la Universidad de Navarra.
- **80 muestras de broncoaspirados (BAS)** del Instituto del Hospital Universitario Catalán de Bellvitge
- **98 muestras de esputos inducidos** obtenidos del Instituto del Hospital Universitario Catalán de Bellvitge.
- **111 lavados broncoalveolares (BAL)** del Instituto CIMA.

Después del análisis de 9 genes candidatos distintos, se determinó una firma seleccionando los 4 genes mayormente metilados en estas muestras. La forma estaba determinada por los siguientes genes: (**Figura 1; Anexo 3**).

- **BCAT1:** se refiere al gen *Branched Chain Amino-Acid Transaminase 1*. El *BCAT1* es una enzima citosólica que promueve la proliferación celular a través del catabolismo aminoacídico. En varios casos se ha reportado que una alta frecuencia de metilación de este gen se relaciona con el cáncer colorrectal.
- **CDO1:** se refiere al gen cisteína dioxigenasa tipo 1. Se postula que el gen *CDO1* es un supresor de tumores, que se encuentra silenciado en varios cánceres cuando se encuentra metilado en regiones promotoras del gen, incluyendo el cáncer de mama, de esófago, de pulmón, de vejiga o de estómago. Su referencia en el GenBank es el NM_001801.
- **TRIM58:** Se refiere al gen *tripartite motif* que incluye el 58. Pertenece a la superfamilia ubiquitin ligasa tipo E3, que se encuentra metilado en hepatocitos derivados del carcinoma hepatocelular debido al virus de la hepatitis B. Su secuencia referencia en el GenBank es el NM_015431.
- **ZNF177:** se refiere al factor de transcripción de dedos de zinc que se ha reportado silenciado en casos de líneas celulares relacionados con el cáncer gástrico. Su referencia en el GenBank es el NM_003451.

Se analizó la firma en las muestras seleccionadas y estos son los resultados (**Anexo 4**). La firma mejora las predicciones realizadas por las citologías, proporcionando un método de predicción continua.

Todo ello ha quedado registrado bajo una patente europea bajo el siguiente número de referencia: **EP16382007.9**, bajo el título de *Method And kit for the diagnosis of lung cancer*. Se patenta en concreto un método de diagnóstico *in vitro* en una muestra biológica, recogido en un paciente, midiendo el nivel de metilación de determinados genes en concreto los ya nombrados: **BCAT1, CDO1, TRIM58 y ZNF177**.

6.5. CÓMO SE HA DETERMINADO EL PROYECTO

Después del estudio de este tipo de casos la empresa Bemygene Health Company, decidió contactar con este grupo de investigación para establecer una colaboración conjunta en el desarrollo de este test.

La colaboración consiste en lo siguiente: actuando la empresa Bemygene como un “puente” al impulso de la validación final de este kit, por medio de conseguir la inversión económica necesaria, y la ayuda a nivel de proyecto tanto para la escritura del proyecto como para cualquier apoyo a ese nivel, consigue un acuerdo de licencia del producto. Este acuerdo le permite, si consigue lo expuesto en el acuerdo, tener licencia de exclusividad del servicio gracias a su apoyo para que consiga superar las últimas fases del producto y llegue hasta el punto de su comercialización. Actuaría como una plataforma de transferencia de conocimiento en sí.

En este proyecto se analizan los problemas existentes en el diagnóstico de cáncer de pulmón, a nivel clínico. Se estudiará cada uno de los problemas existentes determinando su magnitud hablando directamente con los profesionales que actúan en este campo, para proponer una posible solución mediante la aplicación de una técnica diagnóstica alternativa.

Se tiene que determinar en cuál de los puntos problemáticos sería interesante actuar. Para determinar qué proyecto realizar y cómo realizarlo, habrá que determinar qué uso futuro para a presentar este test. Para ello se ha tenido que proceder a obtener la siguiente información:

¿Va a tener utilidad real en clínica?

- Cuáles son los protocolos reales que están utilizando los neumólogos.
- Cuáles son los problemas reales que ellos presentan en sus consultas.
- ¿A qué cantidad de pacientes puede llegar a afectar?
 - Número de servicios de neumología en España.
 - Número de pacientes al año que presenten cáncer de pulmón en España.
 - Número de pacientes que tengan que pasar por una broncoscopia, por sospecha de cáncer de pulmón.
 - Cuántos de estos pacientes suelen presentar una citología negativa y una biopsia positiva.
 - Con que frecuencia se pueden presentar pacientes con NPS menores a 1 cm.

Para poder obtener toda esta información de manera documentada y real se ha tenido que proceder, primero a una **revisión bibliográfica**, para conocer todos los protocolos oficiales de diagnóstico, y los problemas a nivel generalizado en este tipo de consultas.

Después se ha procedido a realizar una búsqueda de **opiniones de referencia** en el ámbito contactando directamente con profesionales que se enfrentan día a día con este tipo de problemas y que serían los profesionales que en un futuro podrían hacer uso de este test para facilitar el diagnóstico de estos pacientes.

Y finalmente se ha procedido a realizar una recopilación de toda esta información para la realización de un **estudio de necesidad** y un **estudio de mercado** con unas bases fuertes.

Revisiones bibliográficas

Las revisiones bibliográficas es lo que ha permitido presentar un conocimiento profundo de los protocolos de diagnóstico, expuesto como introducción a este proyecto. Todo ello ha permitido poder determinar una serie de posibles puntos débiles en el proceso diagnóstico. Además de ello ha posibilitado presentar una base, y determinar las preguntas correspondientes sobre cómo dirigir el proyecto y poder hablar con los profesionales de referencia.

Opiniones de referencia

Para poder llevar a cabo un proyecto adelante, lo más importante es conocer qué utilidad va a tener el producto o servicio que queremos desarrollar. Por tanto, hay que conocer las opiniones de las personas que harían uso de este producto, de primera mano, y determinar a qué escala presentan el problema que nosotros queremos resolver con nuestro producto, se podría decir que se ha realizado en este punto un **estudio de necesidad**.

Los medios de contacto con los profesionales de referencia han sido diversos: contacto directo con las instituciones con las que trabajan, contacto a través de redes profesionales por ejemplo LinkedIn y contacto directo por correo electrónico, telefónicamente, o reuniones presenciales. A continuación, se detallan las opiniones prestadas, por parte de los profesionales consultados*, con todos los detalles a partir de los cuales podemos extraer conclusiones para el proyecto.

A todos los profesionales se les consultó, primero cuáles eran los protocolos que seguían de para el diagnóstico de cáncer de pulmón, y en qué puntos de este protocolo podrían presentar dificultades de diagnóstico. Después de analizar profundamente la bibliografía, y junto la opinión del neumólogo *Enrique Cases Viedma* se determinó los puntos problemáticos, comentados anteriormente, y se les preguntó por ellos:

- **Problema 1. Diagnóstico de nódulos periféricos:**

Proyecto enfocado a ayuda a broncoscopia: Validar la firma para ayudar a diagnosticar aquellos nódulos periféricos con difícil acceso de los que se puede obtener una mínima muestra para diagnóstico.

- **Problema 2. Diagnóstico NPS menores a 8 mm.**

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables: Validar la firma para diagnosticar aquellos NPS que no se pueden biopsiar, pero de los que sí podría obtenerse una mínima muestra mediante un broncoaspirado o un broncolavado.

Dr. Enrique Cases Viedma

Jefe de Sección de Neumología en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia

Proyecto enfocado a ayuda a broncoscopia: En estos casos sería interesante realizar un estudio de cuántos pacientes anuales podrían presentar los hospitales en los que hubiesen presentado algún caso de: Citologías negativas (-) y Biopsias Positivas (+). Esto nos ayudaría determinar cuántos casos de difícil diagnóstico se habrían presentado a lo largo de un año, y qué necesidad podría llegar a presentarse para este tipo de casos. Sobre todo, esto suele ocurrir en aquellos casos en los que los nódulos son periféricos, y de difícil acceso.

Tabla 3. Broncoscopias realizadas en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia - Año 2016.

BRONCOSCOPIAS – AÑO 2016

TÉCNICA UTILIZADA – RESULTADO POSITIVO	Número de pacientes (aproximadamente)
BIOPSIAS POSITIVAS	835
CITOLOGÍAS POSITIVAS	365
TOTAL	1044

Fuente: Datos proporcionados por el servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnica La Fe de Valencia.

¿Cuántos de estos pacientes tuvieron una citología negativa y una biopsia positiva?

Un total de **8 o 9 pacientes** a lo largo del año 2016. Para realizar el estudio enfocado a ayuda a broncoscopia, habría que realizar **un estudio multicéntrico**.

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables: Esto sería muy interesante, dado que en casos en los que la biopsia sea difícil o casi imposible de realizar, la cantidad de células que se pudiesen obtener con un broncoaspirado (BAS) o con un broncolavado (BAL) es insuficiente para una citología, pero sí suficiente para la realización de una pirosecuenciación.

Para el seguimiento de aquellos NPS menores a 1 cm, lo que hacen es seguir las pautas establecidas en el protocolo de Fleischner, en el que la sociedad pulmonar de Fleischner establece unas pautas de diagnóstico de NPS, y determinar aquellos casos que deben seguir un seguimiento evolutivo y los nódulos no subcentimétricos y por tanto no biopsiables. Se clasifican como pacientes de un riesgo bajo, medio o alto y se determinan las pautas de su seguimiento.

A continuación, podemos ver una serie de datos sobre el número de pacientes que podrían beneficiarse de este tipo de técnicas:

Tabla 4. Número de NPS menos a 3 cm detectados en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia – año 2016.

TIPO DE NÓDULOS	Número de pacientes (aproximadamente)
PASAN A CONTROL EVOLUTIVO*	10
SE LES REALIZA BRONCOSCOPIA	90
TOTAL	100

Fuente: Datos proporcionados por el servicio de Neumología del Hospital Universitario y Politécnica La Fe de Valencia.

*Aquellos pacientes en los que se decide realizar un control evolutivo, se decide no realizar una broncoscopia. En esos pacientes sería interesante realizar la firma, en esos pacientes se podría realizar un broncolavado (BAL), cambiaría el algoritmo de estudio de estos pacientes.

Dr. José Franco

Jefe Clínico del servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Es el responsable de la Unidad de broncoscopias, y de la consulta monográfica de cáncer de pulmón en el hospital, los problemas diagnósticos que estamos planteando (tumores periféricos de difícil diagnóstico y NPS) son el día a día de su trabajo diario.

Proyecto enfocado a ayuda a broncoscopia: Del total de tumores periféricos que pueden tener a lo largo de un año (50% del total de pacientes) sobre todo, los de menor tamaño suelen presentar mayores dificultades de diagnóstico.

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables: Debido a los avances que se están produciendo cada vez más en las técnicas de imagen como en la tomografía computarizada (TC) helicoidal y multicorte, el NPS menor a 1 cm se ha convertido en un motivo de consulta frecuente, puede suponer más de 200 pacientes anuales en seguimiento (control evolutivo).

Adenopatías: Sería interesante realizar dado que entre el 10% y 15% de las punciones de adenopatías por EBUS (que se realizan 250 al año) pueden ser falsos positivos.

Derrames pleurales: Aunque suele ocurrir en menos casos que las adenopatías, el derrame pleural asociado al cáncer de pulmón también será útil disponer de nuevas técnicas de diagnóstico que mejoren las convencionales.

Dr. Juan José Soler

Jefe de Servicio de Neumología del Hospital de Vilanova – Llíria de Valencia. Coordinador del Plan de Salud en EPOC de la Comunitat Valenciana. Miembro de la GesEPOC (Guía Clínica de la EPOC) y miembro de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica).

El proyecto le parece interesante a varios niveles, y dada la extensión de posibilidades donde pudiese actuar. Podría tratarse de un proyecto que abarcase todo: Cualquier nódulo que no fuese biopsiable, tanto si fuese por tamaño como si se tratase de un nódulo con alguna dificultad adicional, por ejemplo, la zona donde se encontrase situado, o si se encontrase en una zona de un enfisema pulmonar.

Si la firma llegase a validarse y funcionar, podría incluso incluirse en los protocolos de cribado de cáncer de pulmón existentes en la actualidad.

¿Cómo suelen actuar frente a un paciente con sospecha de cáncer de pulmón?

Proyecto enfocado a ayuda broncoscopia: Si se trata de un paciente con una lesión central, directamente se le realiza una fibrobroncoscopia. En estos casos el problema que puede llegar a presentarse es que el nódulo se encuentre en una región donde se hubiese iniciado una necrosis, o en una zona de un enfisema pulmonar, lo que dificultaría la obtención de una muestra a través de la biopsia.

Si se tratase de una lesión periférica, si es muy periférica, y no se pudiese acceder con un fibrobroncoscopio común, suele accederse a utilizar un procedimiento guiado por navegador. El problema es que se trata de una técnica con costes elevados, y aquí en la comunidad valenciana sólo la presentan en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables: Por otro lado, existirían aquellos pacientes con NPS no biopsiables, estos suelen seguir las pautas de seguimiento siguiendo las recomendaciones de la SEPAR.

Sería muy interesante iniciar un estudio para todos los problemas comentados, el problema de poder confirmar la validación en NPS, es que aquellos pacientes que se determinase que tiene un diagnóstico benigno, y pasase por un seguimiento evolutivo, habría que confirmar que efectivamente se ha acertado con el diagnóstico con un mínimo de 2 años de espera. Los malignos se determinarían en el mismo momento de después de la cirugía, cuando se extrajese el NPS y se pudiese realizar directamente un estudio.

Comité de tumores de cáncer de pulmón del Instituto Valencia de Oncología (IVO)

El IVO es uno de los centros mundiales de referencia en tratamiento contra el cáncer.

Proyecto enfocado a ayuda broncoscopia. En este tipo de pacientes, el proyecto podría llegar a ser interesante si realmente hubiese presentado ya una validación. El problema es que, en estos pacientes, se está recurriendo a evitar los procedimientos tipo fibrobroncoscopia, y se procede directamente a coger una muestra mediante una PAAF. ¿Por qué? Porque directamente se coge una muestra mediante el cual se puede tanto diagnosticar, como pronosticar al paciente, y determinar cuál es el tratamiento que debería seguir.

Donde sí podría ser interesante este proyecto es en el caso de aquellos pacientes que presentasen algún enfisema o alguna morbilidad que les impidiese “pinchar” la lesión.

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables. Estos pacientes suelen detectarse como hallazgos incidentales, sobre todo dentro del programa de cribado del IELCAP que el IVO está llevando a cabo. ¿Cuál es el programa de realizar un estudio o proyecto de este tipo con estos pacientes? No se les recomendaría realizar un procedimiento con broncoscopio flexible; por lo que no se podría validar con estos pacientes, dado que, a pesar de tratarse de un procedimiento poco invasivo, se trata de un procedimiento invasivo.

Aunque la validación no se pudiese realizar dentro del programa del IELCAP, este procedimiento sí sería interesante si ya estuviese validado.

También sería importante tenerlo en cuenta para aquellos pacientes, aunque sean un mínimo porcentaje, que pudiesen llegar a pasar por cirugía sin llegar a diagnosticar dado que presentasen nódulos de tamaño subcentimétrico y se tratase de pacientes de alto riesgo.

Dr. Rafael Rosell

Director Médico y presidente de tumores torácicos del Instituto Oncológico Dr. Rosell de Barcelona.

Proyecto enfocado a ayuda broncoscopia: Para los protocolos ya establecidos el proyecto debe ser difícil de incluir, por lo que al **proyecto enfocado a ayuda broncoscopia**, no le veía mucha utilidad en clínica.

Proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables En cambio, para aquellos casos de difícil diagnóstico como, por ejemplo, el proyecto enfocado a diagnosticar NPS no biopsiables, sería un proyecto con mucho futuro y utilidad. Dado que no existe nada en este campo que ayude al diagnóstico de estos nódulos.

Además de ellos nos propone actuar en todos los casos donde la biopsia no sea posible o sea difícil, por ejemplo, en casos de pacientes que presenten VIH, pacientes con trasplantes, con adenopatías asociadas o con derrames pleurales.

Una cosa muy interesante sería que el test fuese capaz de diferenciar además del tipo de cáncer de pulmón que presenta el paciente, que pudiésemos estudiar las diferencias entre pacientes fumadores y no fumadores.

Lo que sería interesante, sería utilizar en un futuro muestras no invasivas para poder diagnosticar a estos pacientes, por lo que el futuro se encuentra en la biopsia líquida.

Todas estas opiniones han sido claves para hacer un estudio de necesidad, y el proyecto en sí pudiendo aclarar los posibles usos del test diagnóstico a validar.

Entre las conclusiones extraídas más importantes encontramos:

- Efectivamente, existen tumores **pulmonares periféricos de difícil diagnóstico**, pero también existen procedimientos a través de los cuales se pueden diagnosticar. La validación de la firma sí podría tener un uso, pero solo sería **un paso adicional al protocolo ya establecido** de diagnóstico.
- En cambio, tanto en lesiones centrales como periféricas, sería interesante un soporte de diagnóstico de aquellos tumores que presentasen alguna morbilidad que impidiese que fuesen biopsiables, como por ejemplo en zonas de enfisema, o que estuviesen rodeados por **tejido necrótico**.
- También sería interesante en todos aquellos **pacientes que presentasen NPS, subcentimétricos no biopsiables**, sobre todo, en aquellos que pudiesen llegar a someterse a algún procedimiento quirúrgico sin presentar un diagnóstico seguro previo, dado a presentar ciertos factores que determinasen que se trata de un paciente de alto riesgo, a pesar de resultar un pequeño porcentaje de los pacientes totales.
- Todo esto se podría englobar en un mismo proyecto pudiendo llegar a validar la firma en toda lesión no biopsiable, por la razón que fuese, simplemente determinando distintos puntos de actuación dentro de los protocolos de diagnóstico actualmente establecidos.

Además, se han podido determinar otros puntos problemáticos de estudio que, en un futuro, o en el proyecto deberían tenerse en cuenta como por ejemplo aquellos pacientes con adenopatías, tanto biopsiables como no biopsiables, pacientes que pudiese llegar a presentar algún derrame pleural.

Todo esto ayuda a guiar las pautas a seguir en el proyecto, pero en todos los casos los profesionales guían su opinión a que lo más interesante es poder llegar a obtener algún test que pueda servir en el cribado de cáncer de pulmón, y este test debe ser en sangre.

6.6. ESTUDIOS DE NECESIDAD Y MERCADO.

Para llevar a cabo este estudio se ha iniciado la aproximación conociendo el número de servicios de neumología existentes en España. Los datos fueron proporcionados por el **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)**. Se puede ver a continuación en la tabla que en España existen un total de 448 servicios de Neumología a los cuales se les podría dar apoyo con el producto desarrollado, de los cuáles 249 un 55% se trata de servicios públicos y un total de 199, un 45% se tratan de servicios privados (**Anexo 4**). Es importante conocer esta distinción dado que la inclusión del test en un servicio concreto, depende de si la gestión del hospital a tratar es privada o pública la forma de entrar en su cartera de servicios es diferente.

A nivel del número de casos que se han registrado en España desde el año 1997 al 2015 (**Anexo 6**) se puede observar la siguiente tendencia (**Figura 26**). Observamos que la tendencia de casos es de crecimiento tanto en los casos de los varones como en las mujeres.

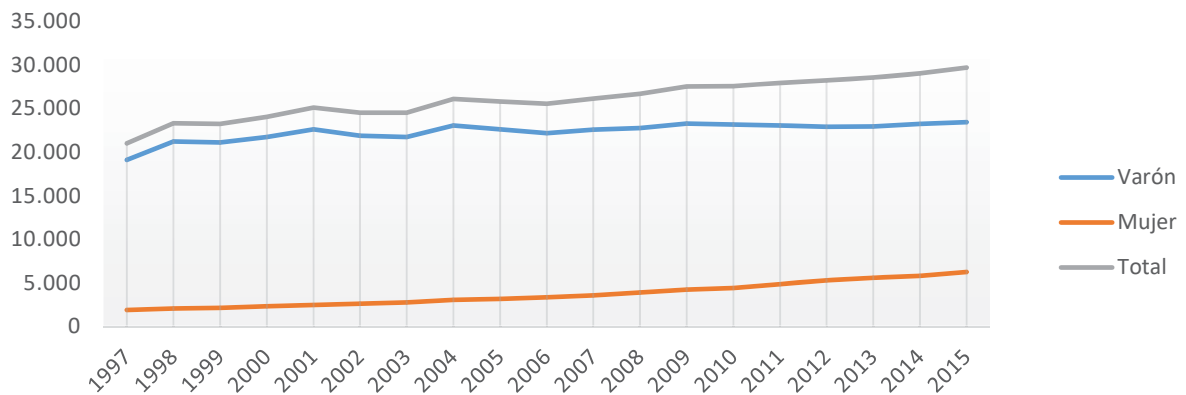


Figura 26. Número casos Diagnóstico Neoplasia Maligna de Tráquea, Bronquios y Pulmón en España desde el año 1997 al 2015 (Elaboración propia).

Uno de los datos más impactantes es cómo el número de pacientes mujeres, aumenta a medida que pasan los años. Podemos ver que desde que en 10 años desde el 2005 al 2015 prácticamente ha duplicado el número de casos detectados en mujeres.

Un último dato importante a analizar es el número de defunciones registradas a esta causa, dado que hemos indicado que es uno de los cánceres más agresivos, vamos a ver cómo afecta en general a la población española. A continuación, podemos ver la tendencia en la siguiente figura, en los cuáles se exponen los datos del **Anexo 6**, donde se indican las defunciones registradas desde el año 1999 al 2015.

Podemos ver que el número de defunciones debidas a tumores en bronquios y pulmón ha aumenta a medida que han pasado los años. En varones las cifras se mantienen en un total 15.000 a 17.000 defunciones al año, pero en mujeres las cifras han aumentado 2.5 veces en 15 años. En estas cifras podemos ver que efectivamente la mortalidad de los pacientes con cáncer de pulmón es muy elevada.

Según estos datos suministrados el **ministerio de sanidad** (MSSSI), de un total de 422.568 defunciones que se produjeron en el 2015, se produjeron un total de 106.039 fallecimientos por cáncer de los cuales, 21.596 muertes se produjeron por el cáncer de pulmón. (Datos MSSSI). El número de fallecimientos por cáncer supone el 25% de la población de la cual el 5% son debidos al cáncer de pulmón. **Es decir, de cada 100 personas que han fallecido en España en el 2015, 5 han sido causadas por cáncer de pulmón.**

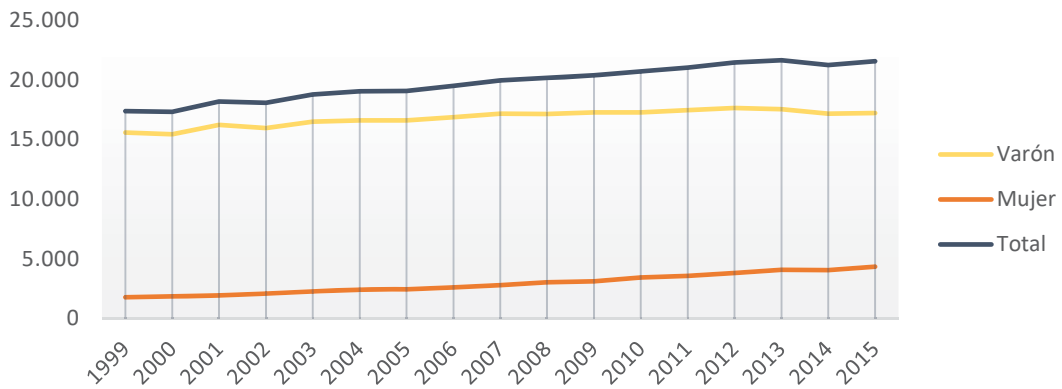


Figura 27. Número de defunciones por tumores malignos de órganos respiratorios e intratorácicos: tumor maligno de los bronquios y del pulmón en España 1999 - 2015 (Elaboración propia).

Como hemos indicado al inicio, la prevalencia de esta enfermedad es muy reducida. Podemos verificar esto con los datos que tenemos en ambas tablas. En 2015 fueron diagnosticados un total 29.695 pacientes, y un total de 21.596 defunciones, equivalen a un 72,7 % de los pacientes diagnosticados, la prevalencia a nivel de número de casos sería únicamente de un 27,3 %.

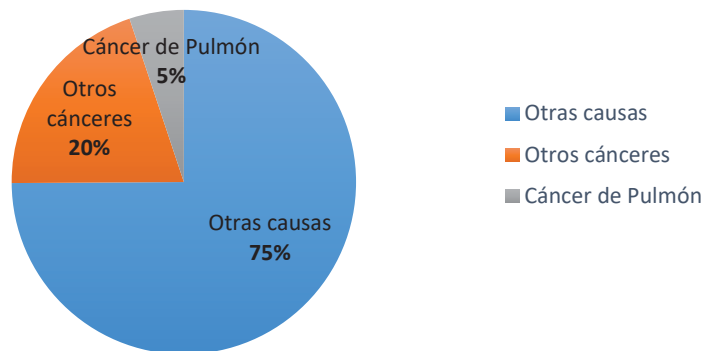


Figura 28. Defunciones causadas por cáncer de pulmón en España 2015 (Elaboración propia).

6.7. PROPUESTA DE PROYECTO PARA QUE TENGA UTILIDAD CLÍNICA

Efectivamente se observa que el cáncer de pulmón es un problema a nivel mundial. Sobre todo, aquí es España vemos que es el cáncer más agresivo, provocando un 5% de las causas de defunciones en el año 2015 y con tendencia de aumento a medida que pasan los años. Todo esto nos lleva a plantearnos que realmente la firma epigenética tiene un valor real en este

ámbito si realmente pudiese aumentar un mayor número de diagnósticos tempranos en este tipo de cáncer.

Según los profesionales si el diagnóstico del cáncer de pulmón pudiese realizarse de manera precoz, la supervivencia de estos pacientes aumentaría notablemente. Por tanto, lo que planteamos con este proyecto es determinar qué puntos débiles existen actualmente en el proceso de diagnóstico de cáncer de pulmón y se propone un cambio de protocolo de diagnóstico de estos casos difíciles para reducir tanto el riesgo como el tiempo de diagnóstico de estos pacientes.

Normalmente la determinación, o diagnóstico de una lesión pulmonar, se realiza dependiendo de la localización de la lesión, y el tamaño de ésta, además de tener en cuenta otros factores relevantes de cada paciente. La propuesta planteada en el proyecto es la clasificación de estas lesiones desde un principio en lesiones biopsiables o no biopsiables. A partir de aquí determinar un protocolo de diagnóstico habitual basado en citología y estudio histológico, o un análisis molecular determinar por la firma epigenética.

6.8. PROYECTO: VALIDACIÓN DE UN TEST MOLECULAR BASADO EN UNA FIRMA EPIGENÉTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CASOS DE CÁNCER DE PULMÓN QUE NO PUEDEN SER BIOPSIABLES.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (Díaz-Lagares *et al.*, 2016, Torre *et al.*, 2015, Siegel *et al.*, 2004). En España, concretamente, el cáncer de pulmón es el tercero más frecuente (Informe SEOM, 2016) siendo además uno de los de peor pronóstico llegando a suponer el 5% de las defunciones totales en España (MSSSI, 2017). Varios factores influyen determinantemente en el mal pronóstico del cáncer de pulmón. Entre ellos, la falta de síntomas en las primeras fases de la enfermedad y la imposibilidad de obtener una biopsia temprana de la lesión que lleva, en la mayoría de los casos, a un diagnóstico tardío. Por otro lado, no existen biomarcadores, validados a nivel clínico, que permitan un diagnóstico molecular temprano. Por lo tanto y dado que la incidencia de la enfermedad aumenta más cada año, la necesidad de generar un test molecular de diagnóstico temprano se hace más patente. Debido a estos hechos, las investigaciones en la determinación de un test de diagnóstico molecular en cáncer de pulmón han aumentado notablemente en los últimos años (Díaz-Lagares. *et al.*, 2016, Yonezawa, *et al.*, 2017, Mari-Alexandre *et al.*, 2017).

Uno de los posibles tests moleculares candidatos, es el desarrollado conjuntamente por el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia con el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) y el Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra (Díaz-Lagares *et al.*, 2016). El test consiste en la determinación del estado de hipermetilación de las regiones promotoras de los genes *BCAT1* (Branched Chain Amino Acid Transaminase 1), *CDO1* (Cysteine Dioxygenase Type 1), *TRIM58* (Tripartite Motif Containing 58) y *ZNF177* (Zinc Finger Protein 177). En los últimos años numerosos estudios han relacionado el estado de metilación de regiones promotoras de determinados genes con el desarrollo tumoral (Sandoval *et al.*, 2013). Concretamente se ha observado una hipermetilación en promotores de genes supresores en células tumorales que no se observa en células normales relacionándose por tanto con carcinogénesis (Sandoval, *et al.* 2013, Díaz-Lagares *et al.*, 2016). La metilación de DNA es una modificación covalente que puede ser detectada a través de varios métodos de alta sensibilidad y de coste relativamente bajo (Esteller, 2007). Díaz-Lagares y colaboradores a partir de una cohorte de 237 tumores primarios de cáncer pulmón de células no pequeñas y 25 muestras procedentes de tejido de pulmón no tumoral seleccionaron los genes *BCAT1*, *CDO1*, *TTRIM58* Y *ZNF177* por tener el mayor nivel de metilación en células tumorales respecto a no tumorales de los genes estudiados.

El test utiliza la tecnología de la pirosecuenciación, una técnica con una coste-eficiente elevada que presenta una ratio de falsos negativos muy baja (Doyle *et al.*, 2011), lo que la ha convertido en la tecnología de selección idónea para este test. Al tratarse de un método robusto, permite la detección de alteraciones en muestras mínimamente invasivas de fluidos biológicos como el BAS, BAL o los esputos inducidos. El test mejora las predicciones realizadas con citología, que presenta una sensibilidad reducida (Díaz-Lagares *et al.*, 2011). Todo ello hacer que este test sea un candidato ideal para mejorar las técnicas de diagnóstico precoz de cáncer de pulmón, sobre todo para aquellos pacientes con alguna dificultad de diagnóstico. Entre este tipo de pacientes encontraríamos sobre todo aquellos con alguna dificultad para realizar una biopsia diagnóstica, entre los cuales encontramos: pacientes con lesiones subcentimétricas, pacientes con lesiones periféricas con algún tipo de morbilidad que impida la biopsia, pacientes con tejido

enfisematoso alrededor de la lesión, pacientes con derrames pleurales y pacientes con adenopatías asociadas.

PLANTEAMIENTO/HIPÓTESIS:

Por todo ello se propone, que el test llegue a convertirse en un test válido a nivel clínico, que pueda diagnosticar todos los casos mencionados, en los pacientes que presenten dificultad de biopsia en lesiones pulmonares.

Dada la capacidad de la firma epigenética para detectar pacientes con malignidad de tumores en estadios tempranos y en cualquiera de sus localizaciones, se pretende realizar una validación clínica en una cohorte superior de pacientes extensa para determinar una utilidad clínica del test. Se plantea un cambio de protocolo de diagnóstico de cáncer de pulmón, y de clasificación de pacientes, en vez de según el tamaño y la zona donde se encuentre la lesión, según si presenta capacidad de ser o no biopsiables. Se plantea el uso del test en todos los pacientes que se clasificasen como pacientes con una lesión no biopsiables o con dificultad de biopsia.

OBJETIVO:

El presente estudio, al tratarse de una validación clínica, presenta los siguientes objetivos:

1. Selección de pacientes candidatos susceptibles de un diagnóstico molecular basado en la firma epigenética.
2. Confirmar que todo aquel paciente que presente dificultades de ser diagnosticado por biopsia pueda ser diagnosticado por este test molecular centrándonos sobre todo en los siguientes casos.
3. Confirmar que los protocolos de diagnóstico clínico pueden modificarse en función de la incorporación de este test molecular en determinados puntos del diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Selección de muestras candidatas para el estudio de validación.

Criterios de selección:

- Pacientes mayores de edad con su consentimiento informado específico para este estudio
- Pacientes con lesión pulmonar no biopsiable o de biopsia dificultosa:
 - Pacientes con alguna morbilidad determinada (v.g. lesiones periféricas de difícil acceso)
 - Pacientes con una lesión rodeada por tejido necrótico o enfisematoso.
 - Pacientes con nódulos pulmonares solitarios menores a 8 mm.
 - Pacientes con sospecha de cáncer de pulmón con adenopatías asociadas.
- Como grupo control se seleccionarán pacientes que presenten alguna sospecha de enfermedad para someterse a un procedimiento de exploración mediante broncoscopio flexible (v.g. alteraciones pulmonares por causas infecciosas)

A cada paciente con sospecha, al cual se le realice un procedimiento mediante una fibrobroncoscopio flexible se le tomará la suficiente cantidad de muestra para determinar los

protocolos actuales de diagnóstico, y una la suficiente cantidad para poder realizarle la determinación de la firma epigenética.

Preparación y análisis de las muestras.

Extracción fenol-cloroformo estándar de DNA
 Metilación del DNA extraído con bisulfito
 Amplificación por PCR (tipo de PCR)
 Pirosecuenciación

Análisis de resultados

- Se procederá en todos los casos a comparar el resultado del test epigenético con el del procedimiento de diagnóstico establecido actualmente. Posibles escenarios:
 - Pacientes con una determinación de malignidad
 - Pacientes con una determinación de benignidad,
 - Pacientes con determinación de malignidad, y no se pudiese confirmar con biopsia:
 - Seguimiento evolutivo para determinar si la lesión ha aumentado de tamaño en un determinado período de tiempo (establecido por las recomendaciones del seguimiento de NPS, de Fleischner Society).
 - Si la lesión aumenta de tamaño se confirmará la malignidad por cirugía en aquellos casos operables.
 - Si la lesión no aumenta de tamaño, se continuará con el seguimiento evolutivo del paciente por un período mínimo de 2 años, para confirmar que el tumor no maligniza en el período de tiempo establecido.
- Se asegurará que todas las muestras se procesen de la misma manera, con el fin de garantizar un proceso analítico único, y evitar la variabilidad de resultados debido a la forma de procesado de las muestras.
- Estudio estadístico, se procederá a un análisis detallado de los resultados y determinación de si la prueba ha sido o no validada para su posterior incorporación a la práctica clínica.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO:

A continuación, se muestra el cronograma del estudio. Tendría una duración aproximada de 1 año y cuatro meses:

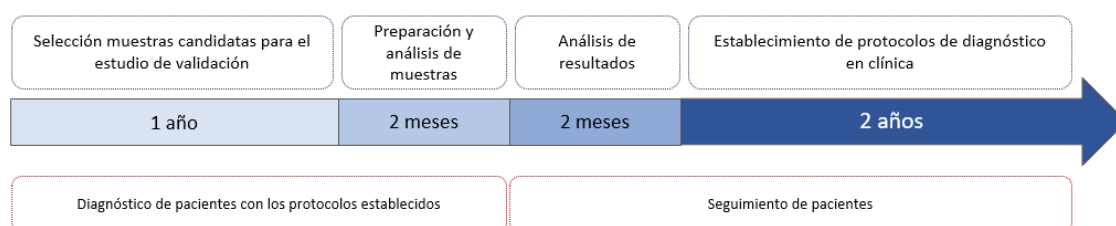


Ilustración 1. Cronograma proyecto validación clínica de test epigenético de cáncer de pulmón.

Finalizado el proceso de obtención de resultados, habrá que realizar un seguimiento posterior de todos los pacientes, para determinar que ninguno de ellos presenta una malignización posterior a un diagnóstico benigno, y por tanto la firma diagnóstica presenta una validez real y segura para todos los pacientes que se vayan a someter a ella. De esta manera se habrá podido realizar la validación clínica de este test, y demostrar una utilidad real en la clínica.

CONCLUSIÓN:

Con este estudio se determina si realmente la hipermetilación de los genes *BCAT1*, *CDO1*, *TRIM58* y *ZNF177* en conjunto, en una muestra de broncoaspirado (BAS) o broncolavado (BAL), es útil como biomarcador de diagnóstico en pacientes que presentan dificultades a la hora de obtener una biopsia. A través de este método se reduciría considerablemente el tiempo de diagnóstico de estos pacientes. Por otro lado, se evitaría la intervención quirúrgica en pacientes clasificados con riesgo elevado y que presenten NPS no biopsiables sin presentar un diagnóstico confirmado de malignidad. Además, se conseguiría disminuir la dosis de radiación a la que son expuestos los pacientes en riesgo al realizarse pruebas de diagnóstico de imagen, así como aumentar el control de seguimiento en aquellos pacientes que presenten un resultado con elevada probabilidad de malignidad.

Por todo lo expuesto, se considera que esta validación clínica, podría ser un gran avance en el diagnóstico temprano de cáncer de pulmón. Si los resultados son favorables se procedería a la obtención de todas las validaciones necesarias tanto por la comunidad europea (AEMPS y mercado CE) y por parte de la estadounidense (FDA) para su comercialización a nivel mundial.

En resumen, la validación y posterior comercialización de este test reduciría los tiempos de diagnóstico lo que se traduce en un aumento de la supervivencia de los pacientes. Pero además el uso rutinario de este test disminuiría el número de intervenciones quirúrgicas y de diagnósticos por imagen lo que tendría un impacto beneficioso tanto en la calidad de vida del paciente como en los costes económicos para el paciente y/o el estado.

REFERENCIAS.

- Diaz-Lagares, Angel et al "A Novel Epigenetic Signature for Early Diagnosis in Lung Cancer." *Clinical Cancer Research* 22.13 (2016): 3361-3371.
- Doyle, B., O'Riain, C., Appleton, K., Pyrosequencing of DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Methods Mol Biol* 2011;724:181-90.
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Reviews Genetics*, 8(4), 286-298.
- Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M, Juan O, Crujeiras AB, Calvo A, Sandoval J. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl Res*. 2017 Jun 2. pii: S1931-5244(17)30208-6. doi: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico del SNS. Recuperado de <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.
- Sandoval, J., Mendez-González, J., Nadal, E., Chen, G., Carmona, FJ., Saylos, S., et al. A prognostic DNA methylation signature for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:4140-7
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cancer en España (2017). Recuperado de <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
- Yokoyama S, Higashi M, Tsutsumida H, Wakimoto J, Hamada T, Wiest E, Matsuo K, Kitazono I, Goto Y, Guo X, Hamada T, Yamada S, Hiraki T, Yonezawa S, Batra SK, Hollingsworth MA, Tanimoto A. TET1-mediated DNA hypomethylation regulates the expression of MUC4 in lung cancer. *Genes Cancer*. 2017 Mar;8(3-4):517-527. doi: 10.18632/genesandcancer.139.
- Siegel, D., Waldman, D., Leanne, A., & Link, A. (2004) Toward a model of the effective transfer of scientific knowledge from academicians to practitioners: qualitative evidence from the commercialization of university technologies. *Research Policy*, (32) 27-48.

CONCLUSIÓN

Proceso de Transferencia de conocimiento en España:

Existe una necesidad de establecer un vínculo más estrecho entre la investigación básica, la clínica y la empresa para acelerar el proceso de innovación en España.

La inclusión de estudios de utilidad y de mercado, previos a la etapa de valorización de los productos biomédicos de áreas emergentes e innovadoras como la genética médica y la medicina de precisión, ayudan a evitar el “valle de la muerte” que sufre cualquier producto en su camino hacia la explotación y ponen en valor las investigaciones científicas al reorientarlas tanto a su utilidad clínica como a un atractivo comercial.

Existen numerosos biomarcadores en investigación o descubiertos que no llegan a tener un uso real. Esto se debe a que se está produciendo un cambio de paradigma y una expansión en los ámbitos de investigación de la genética y los biomarcadores. A pesar de que las investigaciones estén en aumento, las condiciones de valorización de estos productos no se están estableciendo con la misma rapidez. Esto impide que la I+D+i de este país esté produciendo los beneficios que podrían estar dando estos productos si se llevaran al mercado de forma óptima.

Para demostrar la utilidad de esta propuesta, presentamos en este trabajo un proyecto en el que se lleva a cabo este tipo de estudio previo.

Proyecto de Validación de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Pulmón:

Cuando nos presentaron este proyecto, realizamos un estudio previo y vimos que realmente si se hubiese continuado la validación con la misma línea de la investigación inicial, no tendría una viabilidad dentro de la clínica. No resultaba coste-eficaz y jamás hubiera logrado alcanzar una cota de mercado mínima.

Después de realizar un estudio de necesidad y mercado, se determinó que realmente sí puede tener una utilidad y que se trataba de un producto coste-eficiente dentro de ámbito del diagnóstico, si se reorientaba frente a las necesidades reales de los profesionales especializados en oncología de pulmón.

Cuando iniciamos este estudio, determinamos que realmente en el campo de los biomarcadores en diagnóstico precoz, la genética y la medicina personalizada, no existen organismos reguladores para su comercialización. Por un lado, existen biomarcadores en el mercado que presentan falta de validación, y por otro, existe una ausencia de llegada al mercado de biomarcadores con viabilidad tanto clínica como económica.

Finalmente reorientamos el estudio frente a las necesidades del mercado resultando ser un biomarcador fundamental para la toma de decisiones en el diagnóstico del cáncer de pulmón, de gran utilidad para agilizar los procedimientos posteriores al diagnóstico, hasta el punto de poder suponer un cambio de protocolo de diagnóstico de cáncer de pulmón, mediante la clasificación previa de los pacientes dependiendo si presentan una lesión biopsiable o no biopsiable, e iniciar el diagnóstico mediante el test de la firma epigenética.

REFERENCIAS

- Alberts B, Johnson A, Lewis (2002). *Molecular Biology of the Cell*. New York, EEUU. Ed.: Garland Science.
- Alfageme, I., Reyes, N., Lima J., y Merino, M. (2005) Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología.
- ASEBIO. Informe anual ASEBIO 2014. Situación y tendencias del sector de la biotecnología en España. Recuperado de http://www.asebio.com/es/documents/InformeAsebio2015_paraweb_vf.pdf
- ASEBIO. Informe anual ASEBIO 2015. Situación y tendencias del sector de la biotecnología en España. Recuperado de http://www.asebio.com/documents/InformeASEBIO_2014_paraweb.pdf
- Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica, 2017. Proceso de I+D de un medicamento. Recuperado de file:///C:/Users/Bemygene%20-%20Erika/Downloads/proceso_de_ID_de_un_medicamento2.pdf
- Barber, J. & Lambert, R. (1998). Technology sources for smes, Technical Report URN 98/1237, Department of Trade and Industry.
- Bayona, C., y González, R. (2010). La transferencia de conocimiento en la Universidad Pública de Navarra. Una visión desde la empresa y desde el ámbito universitario. Universidad Pública de Navarra. Recuperado de https://www.unavarra.es/digitalAssets/180/180811_100000TransferenciaConocimientoUPNA.pdf.
- Coppola, N. (2007). Communicating green innovation technology: Transfer in a universitybusiness-government consortium. *Comparative Technology Transfer and Society*, 5, 233-252.
- Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (Chest Journal. May 2013)
- Diaz-Lagares, Angel et al "A Novel Epigenetic Signature for Early Diagnosis in Lung Cancer." *Clinical Cancer Research* 22.13 (2016): 3361-3371.
- Doyle, B., O'Riain, C., Appleton, K., Pyrosequencing of DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Methods Mol Biol* 2011;724:181-90.
- Gómez de Terrero Caro, F., Gómez-Esterna A., Disfier V. (2007) Actualización en el nódulo pulmonar solitario. *Neumosur*. Vol. 19, Nº. 4, 2007, págs. 207-217.
- Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). Principles and practice of pharmaceutical medicine (3rd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Epigenomics. Epi proLung (2017). Recuperado de <http://www.epigenomics.com/produkte/epi-prolung/>
- Esteller, M. (2007). Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nature Reviews Genetics*, 8(4), 286-298.

- Etzkowitz, H. & Leydesdorff, L. (2000). The dynamics of innovation: from national systems and “mode 2” to a triple helix of university-industry-government relations. Recuperado de <http://users.fmg.uva.nl/lleydesdorff/rp2000/>
- EUPATI. Academia Europea de Pacientes. Cómo se fabrica un fármaco. Fase 10: Gestión del ciclo de vida. Recuperado de <https://www.eupati.eu/es/desarrollo-y-ensayos-clinicos/como-se-fabrica-un-farmaco-fase-10-gestion-del-ciclo-de-vida/>
- Fisher, M. (2001). Innovation, knowledge creation and systems of innovation. *The Annals of Regional Science*, 35(2), 199–216.
- Flores, E.T. (2006) Patente de los resultados de la investigación biomédica. Recuperado de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no49-3/RFM49309.pdf>
- Fundación COTEC. Informe 2016. Recuperado de <http://cotec.es/pdfs/COTEC-informe-2016.pdf>
- Giménez, P., Mascarell, CP., (2014) Biomarcadores en la práctica clínica. Validación y verificación. *Dianas* 3(1): e20140914.
- Gómez, FJ., Gómez-Estern, C., y Disdier, C. (2007). *Neumosur* 19; 4 207 – 217.
- Gulbrandsen, K.E. (2009). Bridging the Valley of death: The rhetoric of technology transfer. Iowa State University Digital Report.
- Helios, V., Jiménez, F., y Hidalgo, A. (2009). Propuesta de un modelo de transferencia de conocimiento científico-tecnológico para México. Universidad Politécnica de Valencia. Recuperado de http://www.ingenio.upv.es/sites/default/files/tesis/t_doctoral-victor_feria.pdf
- Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas. (2017) Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-pequenas-pdq>
- Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=561604>
- López, G., Mejía, C., y Schmal, S. (2006). Un acercamiento al concepto de la transferencia de tecnología en las Universidades y sus Diferentes Manifestaciones. *Panorama Socioeconómico*, 24(32) p. 70-81.
- MacMahon, H., Naidich, DP., Goo, JM., Lee, KS., Leung, ANC., Mayo, JR., Mehta, AC., Ohno, Y., Powell, CA., Prokop, M., Rubin, GD., Schaefer-Prokop, CM., Travis, WD., Van Schil, PE. y Bankier, AA. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017161659>
- Mari-Alexandre J, Diaz-Lagares A, Villalba M, Juan O, Crujeiras AB, Calvo A, Sandoval J. Translating cancer epigenomics into the clinic: focus on lung cancer. *Transl Res*. 2017 Jun 2. pii: S1931-5244(17)30208-6. doi: 10.1016/j.trsl.2017.05.008.

- Martignoni, C. (2012). Validación de productos biomédicos. (Quaragroup) Recuperado de <http://www.sase.com.ar/2012/files/2012/09/Validacion-de-Productos-Medicos-Parte-I.pdf>
- Mattocks, CJ., Morris, MA., Matthijs, G., Swinnen, E., Corveleyn, A., Dequeker, E., Müller, CR., Pratt, V., y Wallace, A. (2010) EuroGentest Validation Group. A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic test. *European Journal of Human Genetics*. 18(12):1276-88.
- Medina, J. y de Blas, J. (2016) Guía para la preparación técnica y administrativa de propuestas Horizon 2020. QiEurope. PCUV. Recuperado de http://inndeavalencia.com/wp-content/uploads/2016/12/Guia_H2020_Indice.pdf
- Meza P., Gutriman K., Núñez S. (2007) Nódulo pulmonar solitario: Revisión Bibliográfica.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal Estadístico del SNS. Recuperado de <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/portada/home.htm>.
- Oficina española de patentes y marcas. ¿Qué es la propiedad industrial? Recuperado de https://www.oepm.es/es/propiedad_industrial/propiedad_industrial/index.html
- Pérez, M., Ysamat, R., Muñoz, L., Algar, J., Romeo, JL. y Barneto, I. (2005) Protocolo cáncer de pulmón (Comisión clínica de cáncer de pulmón).
- Salgado T CE (2017) Cáncer Pulmonar. Recuperado en 2017 de <http://www.carlosenriquesalgado.com/index.php/problemas-clinicos-frecuentes/cancer-pulmonar>
- Sánchez de Cos, J., Hernández, J., Jiménez, MF., Padrones, S., Rosell, A., Rami, R. (2011) Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:33.
- Sandoval, J., Mendez-González, J., Nadal, E., Chen, G., Carmona, FJ., Saylos, S., *et al.* A prognostic DNA methylation signature for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:4140-7
- Scimago Journal & Country Rank. Biochemistry, Genetics and Molecular Biology publications. Recuperado de <http://www.scimagojr.com/countrysearch.php?country=es&area=1300>
- Seijo, LM., Bastarrika, G., Lozano, MD., y Zulueta, J. (2007). La navegación electromagnética en el diagnóstico de nódulos periféricos y adenopatías mediastínicas: experiencia preliminar. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:460-3 - Vol. 43 Núm.8 DOI: 10.1157/13108786
- Sociedad Española de oncología Médica (SEOM). Guía clínica de cancer de pulmón (2006). Recuperado de <http://www.seom.org/>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cancer en España (2017). Recuperado de <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
- Shinozaki, K. (2012). Technology Management for Emerging Technologies (PICMET). IEEE Xplore.
- Siegel, D., Waldman, D., Leanne, A., & Link, A. (2004) Toward a model of the effective transfer of scientific knowledge from academicians to practitioners: qualitative evidence from the commercialization of university technologies. *Research Policy*, (32) 27-48.

SLAS – electronic laboratory neighborhood. Bridging the Valley of Death: How Can Academia and Pharma Best Work Together? Recuperado de <https://www.slas.org/elN/bridging-the-valley-of-death-how-can-academia-and-pharma-best-work-together/>

Sociedad Europea de Competitividad. Comunicación de la Comisión – Política de cohesión en apoyo del crecimiento y el empleo – directrices estratégicas comunitarias. 2007-2013. Recuperado de <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:52005DC0299>

Yokoyama S, Higashi M, Tsutsumida H, Wakimoto J, Hamada T, Wiest E, Matsuo K, Kitazono I, Goto Y, Guo X, Hamada T, Yamada S, Hiraki T, Yonezawa S, Batra SK, Hollingsworth MA, Tanimoto A. TET1-mediated DNA hypomethylation regulates the expression of MUC4 in lung cancer. *Genes Cancer*. 2017 Mar;8(3-4):517-527. doi: 10.18632/genesandcancer.139.

Anexo 1

Índice de abreviaturas

ACCP	American College of Chest Physicians.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
ASEBIO	Asociación Española de Bioempresas.
BF	Broncoscopio flexible.
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
CE	Comunidad Europea.
CIMA	Centro de Investigación de Medicina Aplicada.
CIPF	Centro de Investigación Príncipe Felipe.
CPCNP	Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas.
CPCP	Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas.
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
DNA	Desoxiribonucleic Acid
EBUS	Endobronchial ultrasound.
EMA	European Medicines Agency.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
EPID	Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.
EEUU	Estados Unidos.
FDA	Food and Drug Administration.
FJD	Fundación Jiménez Díaz
GesEPOC	Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
I+D	Investigación y Desarrollo.
IDIBELL	Institut d'Investigación Biomèdica de Bellvitge.
IELCAP	International Early Lung Cancer Action Project.
IND	Investigational New Drug.
INE	Instituto Nacional de Estadística.
IVO	Instituto Valenciano de Oncología.
LDCT	Low-Dose Computed Tomography
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
NPS	Nódulos Pulmonares Solitarios.
OEPM	Oficina Española de Patentes y Marcas.
OTRI	Oficina de Transferencia de los Resultados de Investigación.
OTT	Oficina de Transferencia Tecnológica.
PAAF	Punción Aspiración Aguja Fina.
PET	Positron Emission Tomography.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
PCT	Patent Cooperation Treaty.
PIB	Producto Interno Bruto.
PoC	Proof of Concept
SEC	Sociedad Europea de Competitividad.
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica.
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
SGC	Sistema de Garantía de Calidad.
TC	Transferencia de Conocimiento.
TT	Transferencia Tecnológica.
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
UE	Unión Europea.

Anexo 2

Tabla. Sistema internacional de estadificación TNM - estadios 2009 (7ª edición).

DESCRIPTORES TNM	
T (Tumor primario)	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado, o tumor evaluado por existencia de células malignas en esputo o BAL, no visualizado por imagen o EBUS.
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión proximal.
T1a	Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro
T1b	Tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro
T2	Tumor > 3 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar, pero no afecta al pulmón entero
T2a	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro
T2b	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro
T3	Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invada directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral.
N (ganglios linfático regionales)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares
M (Metástasis a distancia)	
MX	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Existen metástasis a distancia
M1a	Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno
M1b	Existen metástasis a distancia

Fuente: Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón (Sánchez de Cos, et al. 2011).

Tabla: Sistema internacional de estadificación TNM - estadios 2009 (7ª edición).

Estadios	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a, b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N2	M0
	T30	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a, b

Fuente: Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón (Sánchez de Cos, *et al.* 2011).

Anexo 3

Tabla. Manejo nódulo determinado incidentalmente.

Fleischner Society 2017 Guidelines for Management of Incidentally Detected Pulmonary Nodules in Adults				
A: Solid Nodules*				
Nodule Type	Size			Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	6–8 mm (100–250 mm ³)	>8 mm (>250 mm ³)	
Single				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 6–12 months, then consider CT at 18–24 months	Consider CT, PET/CT, or tissue sampling at 3 months	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 6–12 months, then CT at 18–24 months	Consider CT, PET/CT, or tissue sampling at 3 months	Nodules <6 mm do not require routine follow-up, but certain patients at high risk with suspicious nodule morphology, upper lobe location, or both may warrant 12-month follow-up (recommendation 1A).
Multiple				
Low risk [†]	No routine follow-up	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	CT at 3–6 months, then consider CT at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
High risk [†]	Optional CT at 12 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	CT at 3–6 months, then at 18–24 months	Use most suspicious nodule as guide to management. Follow-up intervals may vary according to size and risk (recommendation 2A).
B: Subsolid Nodules*				
Nodule Type	Size		Comments	
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)		
Single				
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years		In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.		In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A-4C)
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).		Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

Note.—These recommendations do not apply to lung cancer screening, patients with immunosuppression, or patients with known primary cancer.

* Dimensions are average of long and short axes, rounded to the nearest millimeter.

[†] Consider all relevant risk factors (see Risk Factors).

Fuente: Fleischner Guideline, 2017.

Anexo 4

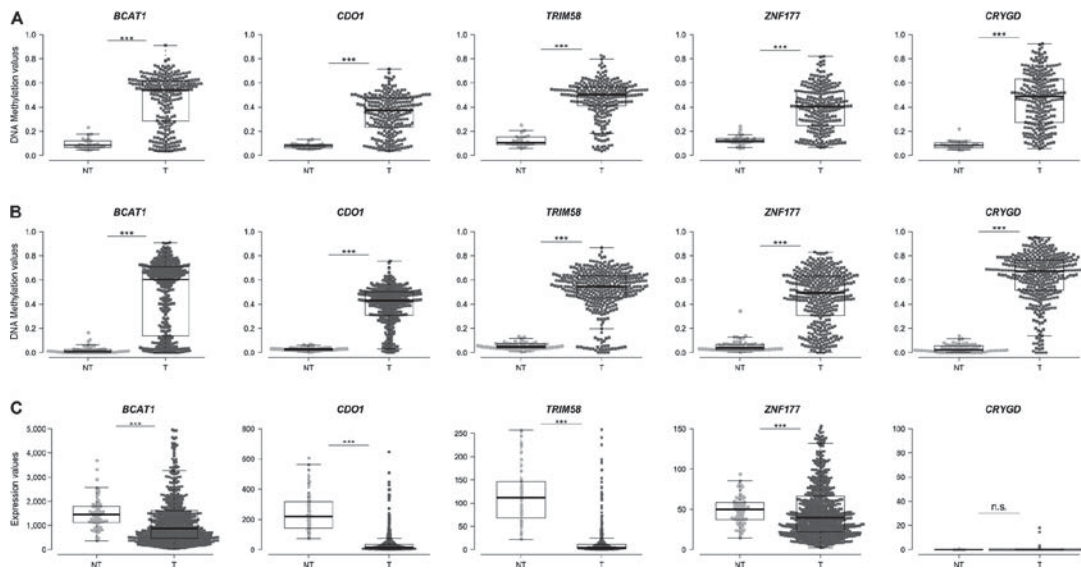


Figura 1. Representación gráfica de las firmas epigenéticas en pacientes con tumores primarios de cáncer de pulmón utilizando bases de datos de DNA *genome-wide*. A, Niveles de metilación de los genes *BCAT1*, *CDO1*, *TRIM58*, *ZNF177* y *CRYGD*, en muestra de tumores primarios que provienen de pacientes de con cáncer de pulmón y muestras no tumorales usando el FP7 *Curelung dataset*. B, Validación de los valores de metilación usando datos públicos desde el TCGA. C, Valores de expresión de los genes candidatos a partir de la base de datos TCGA. Los *p*-valores de todos los datos se han calculado con el U-test Mann-Whitey. NT (non-tumoral) y T (tumores), $p < 0.001$. (Díaz-Lagares *et al.* 2016)

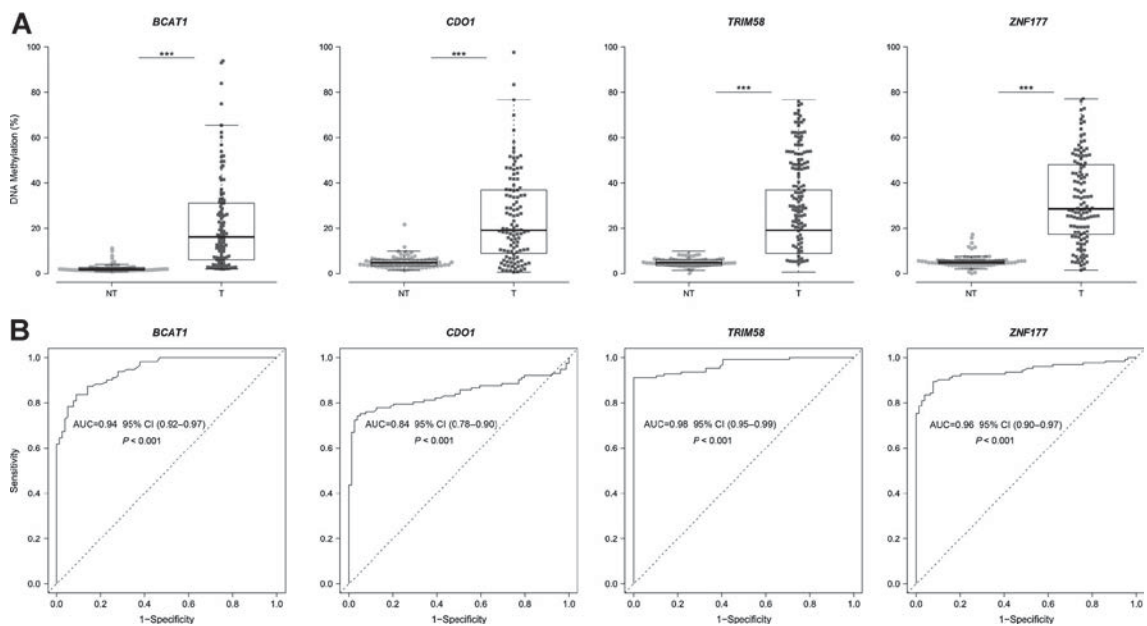


Figura 2. Firma epigenética analizada usando pirosecuenciación en muestras de parafina. A, Niveles de metilación de AND en los genes candidatos, en secciones de las muestras embebidos en parafina de pacientes con cáncer de pulmón y donantes control. Los *p*-valores de todos los análisis se han calculado con Mann-Whitney U Test. NT (muestras no tumorales), y T (tumores), $p < 0.001$. B, Curvas ROC y área bajo la curva con un 95% de intervalos de confianza de los genes candidatos. (Díaz-Lagares *et al.* 2016)

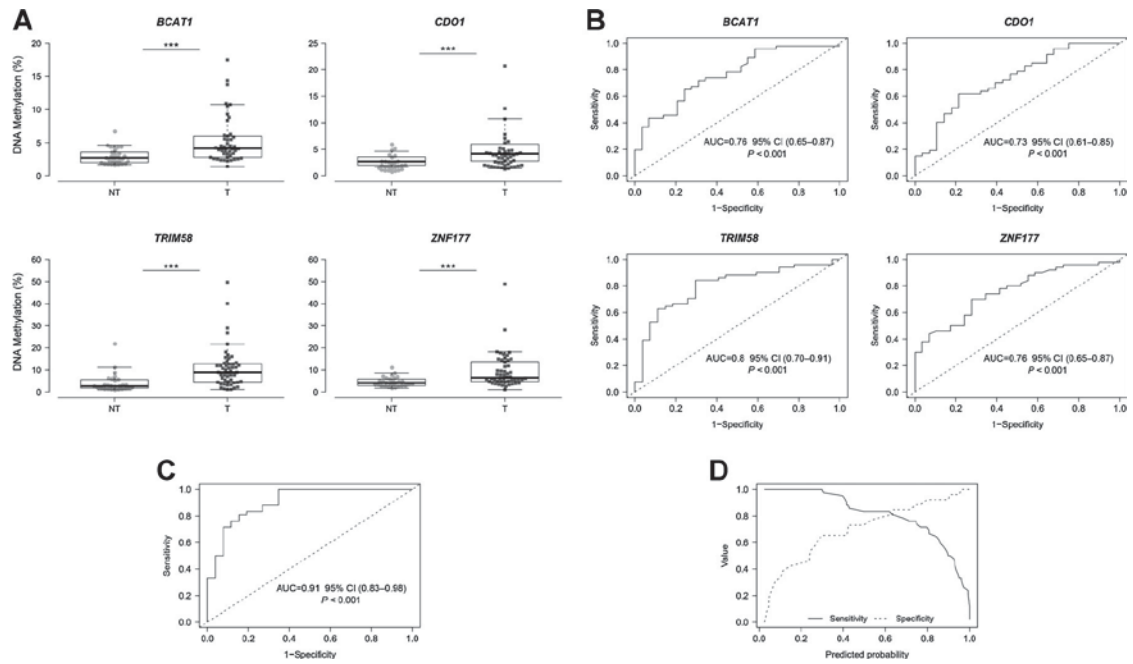


Figura 3. Firmas epigenéticas en broncoaspirados usando pirosecuenciación. A, Niveles de metilación de DNA en broncoaspirados de pacientes con cáncer de pulmón y donantes control. NT (no tumorales) y T (tumorales). P-valores de todos los análisis han sido calculados con el Mann-Whitney U test Two-sided. $P < 0.001$. B, Curvas ROC y área bajo la curva (AUC) de los genes seleccionados. C, Los AUC de las firmas epigenéticas usando un modelo de regresión logística D, los diferentes perfiles de sensibilidad y especificidad para los diferentes valores *cut-off* de los distintos resultados del modelo de regresión. (Díaz-Lagares *et al.* 2016)

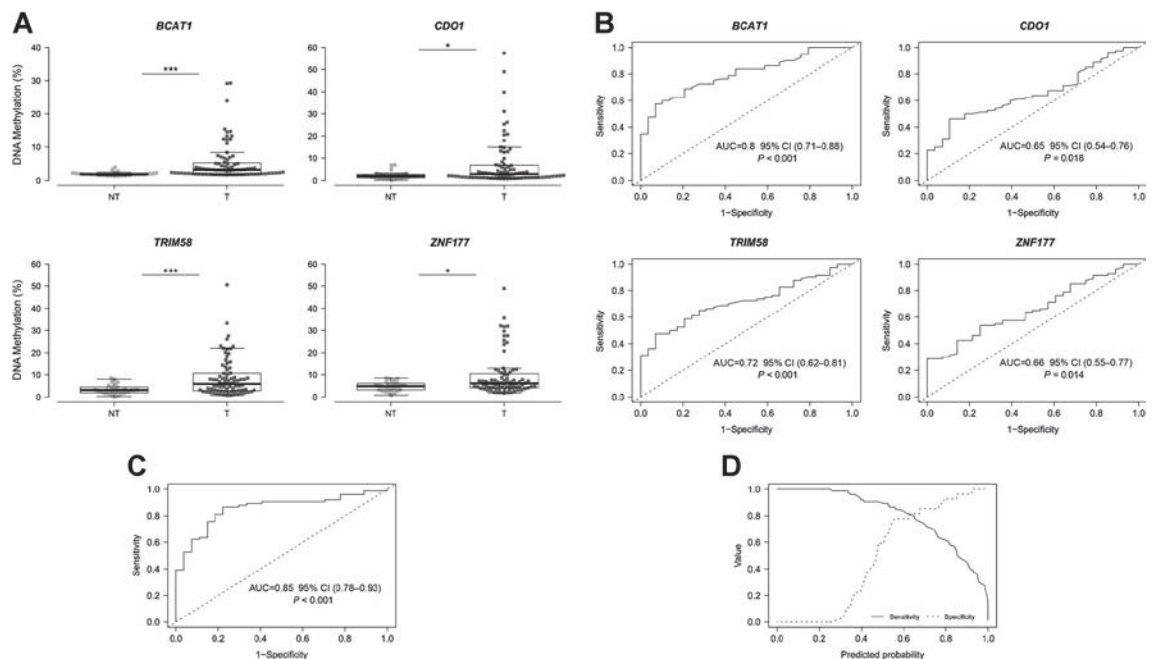


Figura 4. Firmas epigenéticas en broncolavados usando pirosecuenciación. A, Niveles de metilación de DNA en broncolavados de pacientes con cáncer de pulmón y donantes control. NT (no tumorales) y T (tumorales). P-valores de todos los análisis han sido calculados con el Mann-Whitney U test Two-sided. $P < 0.001$; $P < 0.05$. B, Curvas ROC y área bajo la curva (AUC) de los genes seleccionados. C, Los AUC de las firmas epigenéticas usando un modelo de regresión logística D, los diferentes perfiles de sensibilidad y especificidad para los diferentes valores *cut-off* de los distintos resultados del modelo de regresión. (Díaz-Lagares *et al.* 2016)

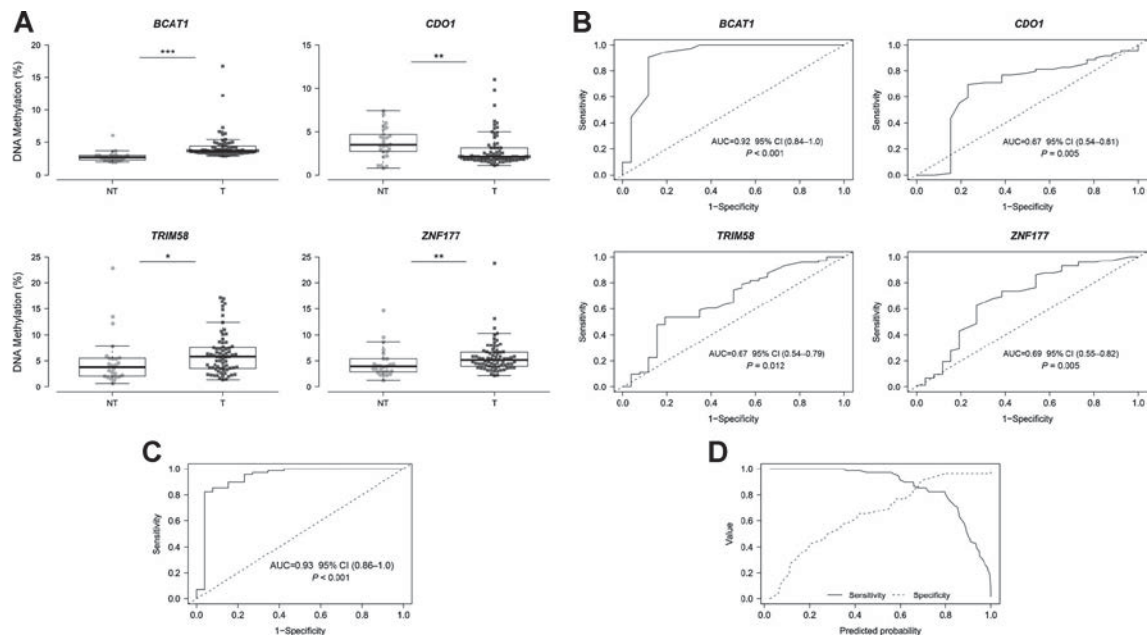


Figura 5. Firmas epigenéticas en esputos inducidos usando pirosecuenciación. A, Niveles de metilación de DNA en esputos inducidos de pacientes con cáncer de pulmón y donantes control. NT (no tumorales) y T (tumorales). P-valores de todos los análisis han sido calculados con el Mann-Whitney U test Two-sided. $P < 0.001$; $P < 0.01$, $P < 0.05$. B, Curvas ROC y área bajo la curva (AUC) de los genes seleccionados. C, Los AUC de las firmas epigenéticas usando un modelo de regresión logística D, los diferentes perfiles de sensibilidad y especificidad para los diferentes calores *cut-off* de los distintos resultados del modelo de regresión. (Díaz-Lagares *et al.* 2016)

Anexo 5

Tabla. Hospitales generales que presentan servicios de Neumología.

Hospitales generales que presentan servicios de Neumología (Datos MSSI)			
Provincia	Hospitales públicos	Hospitales Privados	Total
Andalucía	70	38	108
Aragón	9	5	14
Principado de Asturias	7	5	12
Illes Balears	5	9	14
Canarias	10	14	24
Cantabria	3	0	3
Castilla y León	14	13	27
Castilla La Mancha	11	5	16
Cataluña	22	41	63
Com. Valenciana	27	14	41
Extremadura	14	2	16
Galicia	10	12	22
Madrid	23	27	50
Región de Murcia	8	1	9
Comunidad Foral de Navarra	2	2	4
País Vasco	10	11	21
La Rioja	2	0	2
Ceuta*	1	0	1
Melilla*	1	0	1
TOTAL	249	199	448

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.

Anexo 6

Tabla: Número de casos de diagnóstico de neoplasias malignas en el aparato respiratorio 1997-2015 en España.

	Número casos Diagnóstico Neoplasia Maligna de Tráquea, Bronquios y Pulmón			
	Varón	Mujer	Otros (no consta sexo)	Total
1997	19.108	1.900	2	21.010
1998	21.237	2.085	1	23.323
1999	21.093	2.133	1	23.227
2000	21.723	2.338	1	24.062
2001	22.633	2.457	7	25.097
2002	21.872	2.633	7	24.512
2003	21.746	2.767	7	24.520
2004	23.041	3.060	3	26.104
2005	22.630	3.178	1	25.809
2006	22.166	3.367	-	25.533
2007	22.581	3.564	1	26.146
2008	22.763	3.918	1	26.682
2009	23.270	4.246	-	27.516
2010	23.157	4.418	-	27.575
2011	23.067	4.852	4	27.923
2012	22.899	5.315	-	28.214
2013	22.956	5.598	-	28.554
2014	23.225	5.822	-	29.047
2015	23.438	6.257	-	29.695

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.

Anexo 7

Tabla. Número de defunciones por tumores malignos de órganos respiratorios e intratorácicos: tumor maligno de los bronquios y del pulmón.

	Número de defunciones por tumores malignos de órganos respiratorios e intratorácicos: tumor maligno de los bronquios y del pulmón.		
	Varón	Mujer	Total
1999	15.612	1.795	17.407
2000	15.458	1.882	17.340
2001	16.234	1.956	18.190
2002	15.979	2.116	18.095
2003	16.518	2.262	18.780
2004	16.632	2.433	19.065
2005	16.630	2.469	19.099
2006	16.882	2.634	19.516
2007	17.178	2.797	19.975
2008	17.150	3.049	20.199
2009	17.279	3.122	20.401
2010	17.285	3.447	20.732
2011	17.479	3.579	21.058
2012	17.661	3.826	21.487
2013	17.559	4.105	21.664
2014	17.194	4.057	21.251
2015	17.239	4.357	21.596

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.