

Editorial

Investigación cooperativa en biomedicina. La Red de Investigación Cardiovascular

Cooperative Research in Biomedicine. Spain's Cardiovascular Network, *Red de Investigación Cardiovascular*

David García-Dorado García^a, Javier Díez^b, Juan Cinca^c, Jaume Marrugat^d
y Francisco Fernández-Avilés Díaz^{e,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

^d Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 9 de diciembre de 2013

INTRODUCCIÓN

En España, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad^{1,2}, pero su impacto ha disminuido paulatinamente en los últimos años, lo que podría deberse, en parte, a la promoción de la investigación biomédica. Las redes de investigación cooperativa son, sin duda, la más importante de las acciones de este tipo que han emprendido los poderes públicos españoles.

En el año 2002, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)³ creó las redes temáticas de investigación cooperativa (RETIC)⁴, concebidas como estructuras formadas por la asociación al ISCIII de un conjunto de centros y grupos de investigación, de carácter multidisciplinario, dependientes de las diferentes administraciones públicas o del sector privado y pertenecientes a un mínimo de cuatro comunidades autónomas. Su objetivo era promover la colaboración entre los grupos de investigación del Sistema Nacional de Salud. En el área cardiovascular, las convocatorias de 2002 y 2006 fructificaron en la convivencia de tres redes⁴: HERACLES⁵, REDINSOR⁶ y RECAVA⁵⁻⁷.

La última convocatoria, RETIC 2012, incluyó una única propuesta de red cardiovascular, que ha derivado en la integración de las tres redes de investigación en un único proyecto: la Red de Investigación Cardiovascular (RIC), que se describe a continuación.

LA RED

Objetivos, diseño estratégico y organizativo

Siguiendo el mandato de la última convocatoria⁸, el propósito de la RIC es reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares en la supervivencia y la calidad de vida de los españoles promoviendo la investigación biomédica en esta disciplina y la traslación de sus resultados a la práctica clínica diaria, así como la formación de investigadores.

La organización de la RIC descansa en el concepto de red única⁵⁻⁷ y en un sistema de gobierno sólido y representativo. De acuerdo con la convocatoria, el diseño general de la red incluye un programa de formación y un esquema científico matricial, con acciones longitudinales de desarrollo científico y medidas transversales de facilitación de dichas acciones. La convocatoria de 2012 establece la existencia de una serie de programas de investigación prioritarios en cada red (tabla). Ha sido responsabilidad de la coordinación general definir los programas e identificar a sus líderes para establecer con ellos los proyectos de investigación y los grupos más adecuados para desarrollarlos. Ello se ha realizado invitando abiertamente a los grupos de investigación que habían participado en las tres redes cardiovasculares previas y a otros necesarios para el nuevo proyecto pero ajenos a la experiencia anterior. La adecuación y el presupuesto de los grupos se han evaluado de forma externa y anónima. Así, la RIC ha quedado configurada finalmente por más de 800 investigadores de todas las regiones de España, organizados en 64 grupos de investigación (fig. 1)⁹.

El organigrama de gobierno de la RIC (fig. 2) asegura la máxima representatividad de los grupos y contiene los elementos siguientes: a) la Asamblea General, que incluye a todos los grupos; b) el Consejo de Gobierno, integrado por los coordinadores de programas, los miembros de los subcomités (científico, formación y comunicación), el Comité Ejecutivo, y el responsable de la Secretaría Técnica; c) un órgano ejecutivo, el Comité Ejecutivo, que a través del Coordinador General asegura el control del funcionamiento general coordinado y operativo de la RIC, y d) un Comité Científico Externo a la red, que se considera imprescindible para asesorarla y asegurar el control externo de su funcionamiento.

Diseño científico general

La red se organiza en siete programas centrados en las principales enfermedades cardiovasculares¹⁰. Cada uno de los programas desarrolla un proyecto de investigación cuatrienal⁹, evaluado por expertos internacionales. Los proyectos se centran en cuestiones concretas y tienen un plan distribuido en paquetes de trabajo, en los que participan coordinadamente varios grupos; con objetivos

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, España.

Correo electrónico: faviles@secardiologia.es (F. Fernández-Avilés Díaz).

Tabla

Programas de actividad investigadora

Remodelado miocárdico en las cardiopatías
Aterotrombosis. Isquemia miocárdica
Enfermedades de las válvulas cardiacas y de los grandes vasos
Cardiopatías familiares y congénitas
Arritmias cardiacas
Insuficiencia cardiaca clínica y traslacional
Prevención cardiovascular y mecanismos de la hipertensión arterial

concretos y un calendario de ejecución con hitos y entregables; todo lo cual permite evaluar la progresión del proyecto.

Una de las directrices estratégicas de la RIC es la de dotarse de un programa científico integral explícito evaluable, más allá de la simple suma de los siete proyectos correspondientes a cada uno de los programas. Hay razones de peso que hacen necesaria la existencia de un proyecto científico integral. En primer lugar, el espíritu de la convocatoria del ISCIII requiriendo la fusión de las redes cardiovasculares preexistentes es claramente crear una única estructura organizativa y no siete. En segundo lugar, la posibilidad de cooperación entre grupos de distintos programas. Finalmente, la red considera imprescindible la utilización de plataformas científicas comunes de carácter único o elevado valor estratégico. La hipótesis del proyecto científico de la RIC se formula en tres vertientes: *a)* existen mecanismos moleculares comunes a distintas enfermedades cardiovasculares; *b)* los conocimientos en las distintas enfermedades y los síndromes cardiovasculares se

encuentran repartidos en ámbitos diversos e insuficientemente comunicados, y *c)* el abordaje de muchos objetivos de investigación cardiovascular requiere una masa crítica grande y un elevado número de pacientes.

Consecuentemente, la propuesta científica de la red para los próximos 4 años se centra de manera especial en la solución de los problemas relacionados con la enfermedad coronaria en todas sus manifestaciones (programas 1, 2, 5, 6 y 7), los factores de riesgo cardiovascular, con especial atención a la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (programas 2 y 7), las enfermedades no isquémicas del miocardio (programas 1, 4, 6 y 7), enfermedades de la aorta (programa 3) y cardiopatías familiares (programas 3 y 4). En cuanto a la creación y potenciación de herramientas de investigación, los objetivos del programa científico de la red se centran en: *a)* la creación de una gran colección de muestras de uso común, almacenadas en los biobancos de los distintos centros participantes y accesibles de forma coordinada a los distintos grupos y programas de la red; *b)* la potenciación de plataformas tecnológicas de carácter único y elevado valor estratégico; *c)* la creación de una base de recursos de investigación de laboratorio (que incluya modelos genéticamente modificados); *d)* la organización de una plataforma de apoyo a la investigación clínica, y *e)* el establecimiento de vías de comunicación y cooperación entre grupos de investigación de laboratorio y grupos clínicos. La consecución de los objetivos del programa científico integral de la RIC está planificada de acuerdo con un calendario preestablecido.

La ejecución del programa científico general de la red se evaluará anualmente en cuanto al cumplimiento de sus objetivos y la actividad cooperativa realizada a todos los niveles.

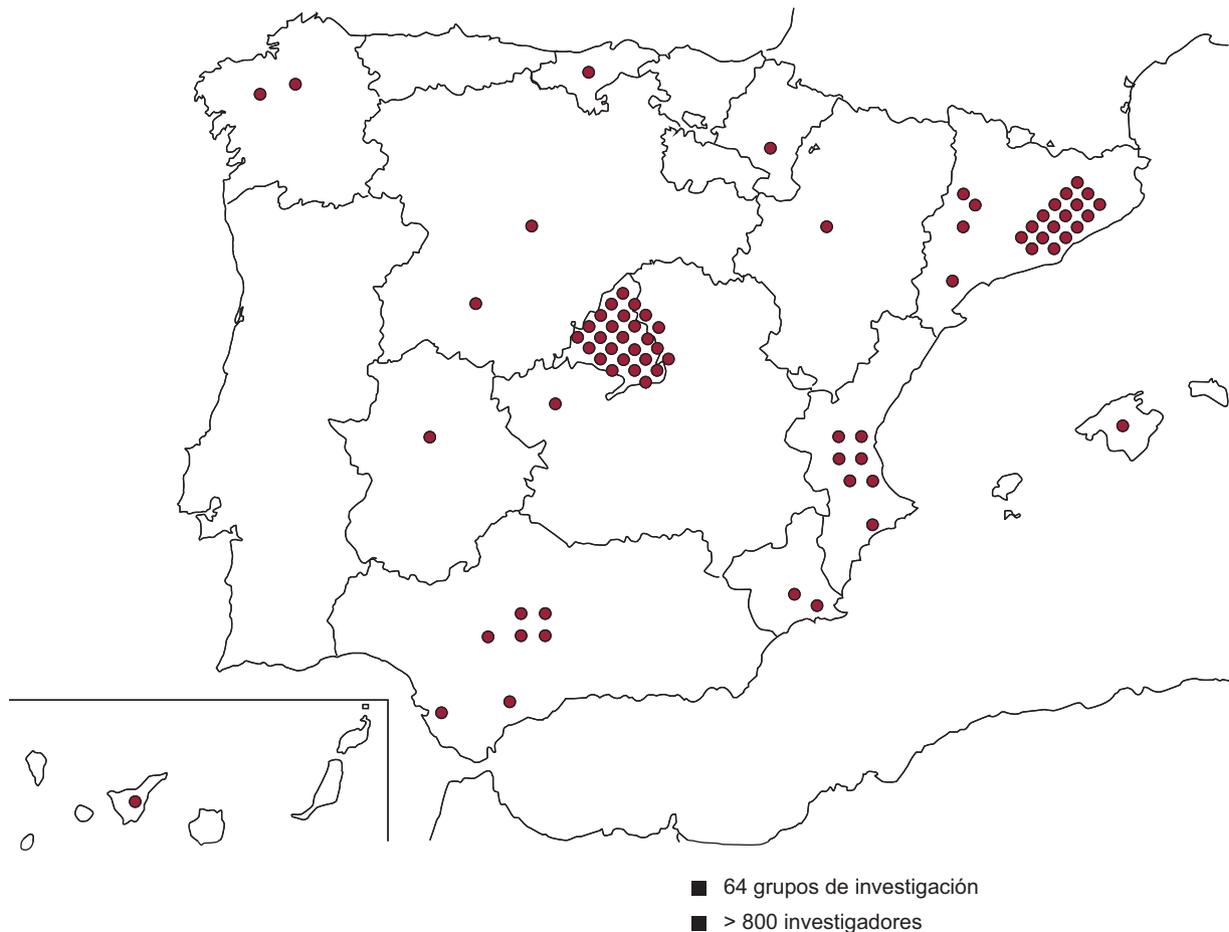


Figura 1. Mapa nacional de los 74 centros correspondientes a los 64 grupos de investigación que componen la Red de Investigación Cardiovascular.

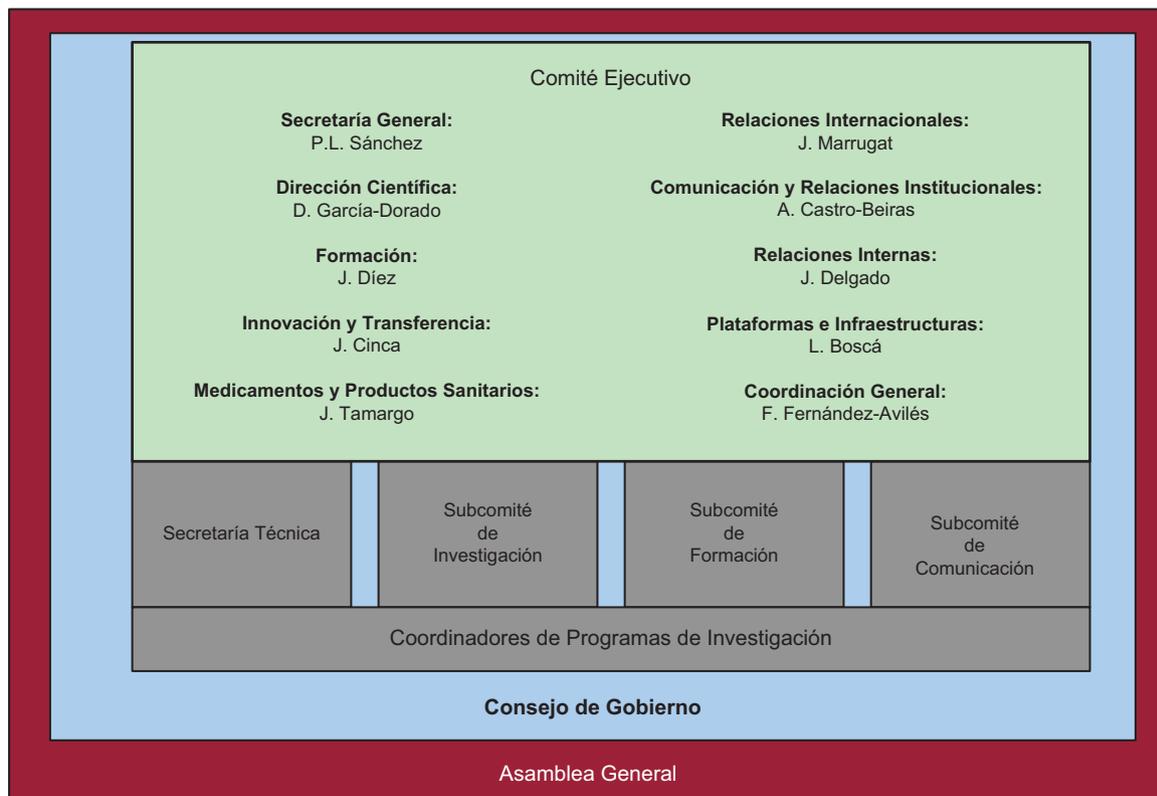


Figura 2. Organigrama de gobierno de la Red de Investigación Cardiovascular.

Programa de formación en investigación traslacional

Siendo obvio que los avances generados por la investigación cardiovascular básica no se están transfiriendo adecuadamente al sistema sanitario y a la población¹¹, uno de los objetivos generales de la RIC es dotar a los científicos de una formación en la metodología, la ejecución y la gestión de la investigación que posibilite la traslación desde el conocimiento básico hasta el avance sociosanitario¹²⁻¹⁴.

Por lo tanto, el programa de formación tiene los siguientes objetivos: *a)* dotar a los investigadores básicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada a convertir los descubrimientos básicos en nuevos modelos/paradigmas clínicos; *b)* dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para transformar los nuevos modelos/paradigmas en avances diagnósticos y terapéuticos que renueven la práctica clínica; *c)* dotar a los investigadores epidemiológicos del conocimiento y las habilidades precisas para incorporar los avances diagnósticos y terapéuticos a la mejora de la prevención y la preservación de la salud de la población, y *d)* dotar a los gestores científicos del conocimiento y las habilidades precisas para asegurar que los avances clínicos y sanitarios generan riqueza social en su sentido más amplio.

Para el desarrollo de este programa, se han dispuesto tres tipos de instrumentos: *a)* un plan de cursos lectivos presenciales; *b)* un plan de reuniones interactivas virtuales, y *c)* un plan de intercambio de científicos. El plan de cursos lectivos presenciales comprende dos cursos anuales sobre «Avances en Investigación Traslacional» y «Gestión de la Investigación Biomédica», en los que participan todos los centros integrantes de la red, que se organizan en colaboración con sociedades científicas (p. ej., Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Arteriosclerosis) y/o centros nacionales de investigación (p. ej., Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) y que se llevan a cabo en una única sede. Un segundo grupo de cursos lectivos presenciales es el

que tiene lugar en las sedes respectivas de los centros individuales de la RIC, respondiendo a los planes docentes generales de las instituciones de las que forman parte, y cuyo número, periodicidad y temas son variables. El plan de reuniones interactivas virtuales tiene como finalidad mantener un flujo permanente de información y formación entre los centros de la RIC, utilizando para ello diversas modalidades de comunicación audiovisual.

El plan de intercambio de científicos es el instrumento principal del programa de formación y se basa en la estancia de investigadores de la RIC en centros ajenos al suyo propio. En una primera modalidad, el científico se desplaza a otro centro de la RIC con el objetivo de participar personalmente en la investigación de un proyecto cooperativo en el que toman parte su propio centro y el centro receptor, dentro de alguna de las siete líneas de investigación de la RIC. Una segunda modalidad es la relacionada con estancias en centros donde están ubicadas las plataformas de la RIC, con el objetivo de conocer el funcionamiento de estas y su utilización en proyectos de investigación en los que esté implicado su centro o no. Finalmente, hay una tercera modalidad de estancias en centros de investigación externos a la RIC, nacionales o extranjeros, en los que el objetivo es la adquisición de una metodología no disponible en el conjunto de los centros de la RIC y necesaria para el desarrollo de alguno de los proyectos incluidos en las líneas de investigación de la RIC. La gestión del programa de formación está encomendada a un subcomité responsable de la aprobación y la diseminación de los distintos planes, así como de la asignación de los fondos precisos para su ejecución y de la evaluación de los resultados de sus actividades.

Otras acciones estratégicas: plataformas, fundación, comunicación

La organización, la productividad científica y la formación, serán los determinantes del rendimiento futuro de la RIC, pero su

éxito va a depender también de que se implementen otras acciones estratégicas.

La RIC potenciará las plataformas de uso común: a) base de datos e informática; b) biobancos y colecciones; c) proteómica; d) genómica; e) metabolómica; f) electrofisiología cardíaca; g) extracción y normalización de ADN y otras proteínas; h) laboratorio de evaluación de datos de imagen, e i) animalario para la utilización de animales modificados genéticamente.

Una de las herramientas clave para la sostenibilidad y el desarrollo de la RIC es la Fundación para la Investigación en Red en enfermedades CARdioVAsculares (FIRCAVA), creada para servir a la RIC como ente promotor y observador al amparo de la normativa de las RETIC¹⁵ con la conformidad, refrendada por convenio, del ISCIII. A través de su personalidad jurídica y de una gestión muy ágil, FIRCAVA pretende facilitar las acciones de investigación y formación, así como obtener fondos más allá de los que se pueda obtener por convocatorias públicas. Es destacable que FIRCAVA presta ya servicios como CRO (*contract research organisation*) académica. Es especialmente relevante que esté acreditada por la Unión Europea, y actúa de hecho como centro de investigación con capacidad de solicitar, desarrollar, coordinar, ejecutar y gestionar proyectos de investigación europeos, en los que pueden participar, a la vez, diferentes centros de investigación de la RIC al amparo de FIRCAVA.

El funcionamiento de la red se apoya en un portal de internet interactivo que permite no solo la difusión y el intercambio de información, sino la puesta en común de recursos informáticos para la coordinación y la gestión de investigación cooperativa⁹. Asimismo, la RIC dispone de un gabinete de prensa y comunicación dirigido a difundir los resultados de la investigación y la formación a la comunidad científica, la sociedad y el sistema productivo.

LOS PROGRAMAS CIENTÍFICOS 2013-2017

Los siete proyectos científicos actuales de la RIC son los siguientes:

1. *Remodelado ventricular adverso*. Son objetivos de este programa: a) explorar los mecanismos moleculares y celulares implicados en su fisiopatología; b) desarrollar y probar nuevos biomarcadores, bioquímicos y de imagen, capaces de identificar, diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento y los eventos clínicos en pacientes con remodelado ventricular adverso; c) desarrollar nuevas dianas de tratamiento; d) llevar a cabo ensayos clínicos con el objetivo de prevenir o revertir el remodelado ventricular adverso, y e) desarrollar biotecnología e innovación en el tema. El coordinador del programa es Francisco Fernández-Avilés, y 15 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
2. *Reducción del daño miocárdico secundario a la enfermedad coronaria*. Son objetivos de este proyecto: a) profundizar en el conocimiento de los mecanismos del daño por isquemia-reperusión y los factores genéticos y ambientales que los modulan, así como desarrollar tratamientos eficaces y seguros para pacientes con infarto de miocardio; b) profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes a la progresión y la desestabilización de la placa de ateroma y a la trombosis intracoronaria, de manera que sea posible desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, y c) investigar, mediante herramientas epidemiológicas, métodos que identifiquen qué pacientes se encuentran en riesgo de sufrir procesos adversos cardiovasculares isquémicos, inestabilidad de la placa y mala evolución clínica y los resultados en el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo. El coordinador del programa es David García-Dorado, y 15 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
3. *Aneurisma de aorta: desde los mecanismos moleculares a las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas*. Son objetivos de este programa: a) investigar el papel de la genética, la hemodinámica y los factores de riesgo en el desarrollo de aneurismas aórticos; b) identificar los mecanismos moleculares y biológicos implicados en la dilatación de la pared vascular, y c) desarrollar nuevas estrategias terapéuticas guiadas por marcadores genéticos y biomecánicos en el manejo clínico de esta enfermedad. El coordinador del programa es Arturo Evangelista, y 15 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
4. *Cardiopatías familiares*. Son objetivos de este proyecto: a) mejorar el diagnóstico, el manejo clínico, el tratamiento y la estratificación de riesgo de estos individuos con el objeto de evitar su muerte súbita y mejorar la calidad de vida; b) promover la creación de grandes bases de datos que incluyan el estudio de las familias y pongan a disposición de los investigadores y médicos una cantidad suficiente de información que ayude a responder los interrogantes clínicos existentes, y c) integrar las actividades clínicas y básicas en investigación con el objeto de mejorar la eficiencia clínica y científica en esta patología. El coordinador del programa es Alfonso Castro-Beiras, y 11 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
5. *Identificación y caracterización de los procesos implicados en el desarrollo de sustrato arritmico en la cicatriz miocárdica*. Son objetivos de este programa: a) organizar una plataforma que estudie el desarrollo y las características del tejido miocárdico heterogéneo en pacientes con cardiopatía estructural y taquicardia ventricular; b) desarrollar modelos experimentales postinfarto y taquicardia ventricular donde estudiar las características de este sustrato arritmogénico y su progresión en el tiempo; c) identificar los mecanismos que determinan la aparición del sustrato de taquicardia ventricular y los cambios que con el tiempo se producen en la cicatriz; d) desarrollar técnicas de imagen que caractericen e identifiquen sustratos arritmogénicos y estratifiquen el riesgo arritmico; e) identificar biomarcadores que monitoricen la extensión y la progresión del tejido miocárdico arritmogénico; f) diseñar modelos experimentales donde explorar tratamientos dirigidos a prevenir o tratar la progresión del sustrato arritmogénico, y g) diseñar ensayos clínicos con el objetivo reseñado en el punto anterior. El coordinador del programa es Ángel Arenal, y 11 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
6. *Insuficiencia cardíaca clínica y traslacional*. Son objetivos de este programa: a) profundizar en el conocimiento, el pronóstico, la atención y el coste-beneficio en la insuficiencia cardíaca y el trasplante cardíaco; b) organizar una plataforma científica y tecnológica horizontal capaz de llevar a cabo ensayos clínicos e investigación traslacional en insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco; c) profundizar en la fisiopatología y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial pulmonar y el rechazo del injerto utilizando una aproximación conjunta clínica, genética y bioquímica; d) identificar a los candidatos más apropiados que puedan beneficiarse de tratamientos complejos y costosos, con el objetivo de mejorar el pronóstico y el coste-beneficio, y e) estudiar nuevos mecanismos proinflamatorios de activación celular, del desarreglo núcleo-citoplasma y del manejo del calcio en el tejido cardíaco procedente de pacientes con insuficiencia cardíaca. El coordinador del programa es Juan Cinca, y 13 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.
7. *Prevención de las enfermedades cardiovasculares y estudio de la hipertensión arterial*. Son objetivos de este programa: a) la mejora de la capacidad predictiva de las funciones de riesgo cardiovascular utilizadas en prevención primaria; b) el desarrollo de funciones matemáticas predictoras del pronóstico

en síndrome coronario agudo, ictus e insuficiencia cardiaca, y c) estudiar los mecanismos moleculares y metabólicos de la hipertensión arterial en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. El coordinador del programa es Jaime Marrugat, y 13 grupos de investigación desarrollarán los diferentes paquetes de trabajo.

REFLEXIONES FINALES

La investigación en red ha sido y es un instrumento eficaz para estimular la investigación traslacional de las enfermedades cardiovasculares en nuestro país. De hecho, ha facilitado las sinergias entre grupos y el intercambio de información entre científicos básicos, clínicos y epidemiológicos. Sus frutos comienzan a ser evidentes y parecen traducirse en lo más importante: un descenso de la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares en nuestro país en los últimos años. La nueva convocatoria de redes ha propiciado y ha conseguido agrupar la investigación cardiovascular de España en un proyecto reticular único. Además, en plena política de austeridad y de duros recortes en la financiación de la I+D+i, la RIC recibirá para los próximos 4 años un montante económico que no difiere de la suma de la financiación que RECAVA, REDINSCOR y HERACLES recibieron en sus últimos años de vigencia. Cabe pensar, pues, que la RIC, entendida como la herramienta esencial para potenciar en toda España la investigación y la formación de investigadores en enfermedades cardiovasculares, es una apuesta de futuro de nuestras autoridades científicas y sanitarias. Nobleza obliga.

AGRADECIMIENTOS

A Ana Fernández Baza y Carmen González por su gran contribución a la RIC.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte [citado 16 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria [citado 16 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>
3. Instituto de Salud Carlos III [citado 16 Jun 2013]. Disponible en: www.isciii.es
4. Sánchez P.L., Fernández-Baza A., Fernández-Avilés F.. ¿Qué son las redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS)? *Cardiocyte*. 2011;46:131-5.
5. Marrugat J., López-López J.R., Heras M., Tamargo J., Valverde M.. Red cardiovascular HERACLES. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:66-75.
6. Alonso-Pulpón L., Borrás X., Brugada J., Cinca J., Fernández Cruz A., González Juanatey J.R., et al. Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:76-81.
7. García-Dorado D., Castro-Beiras A., Díez J., Gabriel R., Gimeno-Blanes J.R., Ortiz de Landazuri M., et al. Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:58-65.
8. Ministerio de Economía y Competitividad. Resolución de 8 de Feb de 2012, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se aprueba la convocatoria de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011. Boletín Oficial del Estado, 2 de Mar 2012, núm. 53 Sec. III [citado 16 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/03/02/pdfs/BOE-A-2012-3035.pdf>
9. Red de Investigación Cardiovascular [citado 10 Ago 2013]. Disponible en: www.redinvestigacioncardiovascular.es
10. Sipido K.R., Tedgui A., Kristensen S.D., Pasterkamp G., Schunkert H., Wehling M., et al. Identifying needs and opportunities for advancing translational research in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2009;83:425-35.
11. Nieuwlaar R., Schwalm J.D., Khatib R., Yusuf S.. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2013;34:1262-9.
12. Lauer M.S., Skarlatos S.. Translational research for cardiovascular diseases at the National Heart, Lung, and Blood Institute: moving from bench to bedside and from bedside to community. *Circulation*. 2010;121:929-33.
13. Lauer M.S.. Advancing cardiovascular research. *Chest*. 2012;141:500-5.
14. Dégano I.R., Elosua R., Marrugat J.. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución de 13 de Jun de 2006, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de Investigación Cooperativa, en el área de biomedicina y ciencias de la salud, mediante la participación en Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud. Boletín Oficial del Estado, 19 de Jun de 2006, n° 145 [citado 16 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/06/19/pdfs/A23296-23301.pdf>