

Editorial

Investigación cardiovascular (colaborativa) en España, ¿quo vadis?

(Collaborative) cardiovascular research in Spain: quo vadis?

Javier Bermejo^{a,b}, Javier Díez^{b,c} y Francisco Fernández-Avilés^{a,b,*}^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^c Departamentos de Nefrología y Cardiología, Clínica Universitaria y Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, España

Historia del artículo:

On-line el 14 de junio de 2021

España tiene una larga tradición en investigación biomédica fundamental y ciencia traslacional, con resultados muy notables en las áreas de neurociencias, la biología molecular, la inmunología y la oncología. Sin embargo, la principal causa de mortalidad en Europa y en España son las enfermedades cardiovasculares. Para afrontar esta paradoja, al inicio de siglo XXI el Instituto de Salud Carlos III puso en marcha dos ambiciosas iniciativas a escala nacional, fundamentadas en la creación de un gran centro nacional de investigación cardiovascular y el fortalecimiento de infraestructuras de investigación cardiovascular en red¹. Estas iniciativas nacieron sobre un principio común de búsqueda de la multidisciplinariedad, la transversalidad y, sobre todo, la interacción. A pesar del indudable impacto de la gran recesión durante los años 2008-2016, ambas iniciativas han mantenido su financiación y constituyen los dos pilares principales de la investigación cardiovascular en España.

Creado en 1998, el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC), se ha erigido en el mundo como un centro de excelencia². Con una fructífera investigación preclínica y traslacional, ha llevado a cabo proyectos como PESA³, METOCARD-CNIC⁴, REBOOT (NCT03596385) o el estudio SECURE (NCT02596126), que son ejemplos de cohortes y ensayos clínicos de investigación clínica aplicada de reconocida trascendencia. El CNIC ha obtenido extraordinarios logros en la consecución de fondos competitivos internacionales y, a través de la Fundación Pro CNIC, es un ejemplo de gestión del mecenazgo en el ámbito científico.

A partir de centros inicialmente constituidos en 2006 que fueron agrupados en 2013, el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) supuso un espaldarazo a la política de fomento de la investigación multicéntrica impulsada por el Instituto de Salud Carlos III desde el inicio de las redes de investigación colaborativa. Ejemplo paradigmático del valor del CIBER son los programas PREDIMED⁵ y PREDIMED-PLUS⁶, coordinados por investigadores del área temática de obesidad y nutrición (CIBEROBN). Mediante metodología de ensayo clínico, los estudios PREDIMED han sido cruciales para establecer la dieta mediterránea como referencia nutricional en el mundo. En 2017 se incorporó al Consorcio CIBER la investigación cardiovascular como área temática propia (CIBERCV). Herencia de la Red de Investigación Cardiovascular

(RIC)⁷, el CIBERCV incorpora a 40 grupos de investigación clínica y preclínica seleccionados en concurrencia competitiva. En sus 4 años de recorrido, el CIBERCV ha dedicado sus esfuerzos al fortalecimiento de los grupos de investigación, el fomento de la interacción, la promoción de la formación en investigación cardiovascular y la potenciación de las alianzas para la participación en proyectos internacionales¹.

Es todavía pronto para analizar los resultados de estas medidas, si bien ya se vislumbran importantes avances. En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Chorro et al. analizan con metodología bibliométrica las interacciones entre grupos e instituciones en España referidas a 8 temas de investigación cardiovascular⁸. Mediante el análisis de autorías y colaboraciones, los autores dibujan un mapa de interacciones en temas como la ablación de arritmias con catéter, la resincronización cardíaca, los *stents* farmacoactivos, los anticoagulantes directos, el sacubitrilo-valsartán, la miocardiopatía de estrés, el implante percutáneo de válvulas y los micro-ARN. De los resultados del estudio, pueden extraerse conclusiones útiles para monitorizar las fortalezas y las debilidades de la investigación cardiovascular en España. A continuación se tratan algunos de estos aspectos evidenciados por Chorro et al.⁸ y se resumen los retos y oportunidades para los próximos años que de ellos se derivan.

Las interacciones más frecuentes en el trabajo de Chorro et al.⁸ se identifican entre instituciones vinculadas por estrechas alianzas oficiales. Típicamente, los grupos académicos hacen investigación en hospitales universitarios y sus investigadores están filiados con la doble adscripción hospitalaria y universitaria. Esta doble filiación de un mismo grupo indudablemente contamina los análisis de interacción científica y puede parecer artificial. Sin embargo, la calidad y el impacto científico están íntimamente ligados a la multidisciplinariedad, y la colaboración entre hospital y universidad es un ámbito excelente para ese objetivo. Bajo esta premisa, el Instituto de Salud Carlos III creó los Institutos de Investigación Sanitaria en el año 2001, con las alianzas *de facto* entre universidades y centros asistenciales como pilar fundamental. Sometidos a un proceso riguroso de auditoría y reacreditación, los institutos han aportado estructuras de soporte y plataformas científico-técnicas, y se han consolidado como un instrumento poderoso para fortalecer la investigación realizada en los hospitales.

Sin embargo, la interacción entre los ámbitos docente y asistencial exige todavía mayor esfuerzo. El modelo actual de formación médica en España se sustenta en la figura del profesor universitario, generalmente vinculado al Sistema Nacional de

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.013>, *Rev Esp Cardiol.* xxx:xx-xx

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

Correo electrónico: faviles@cibercv.es (F. Fernández-Avilés).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.05.013>0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Salud. Este modelo de vinculación nace con una voluntad exclusivamente docente y no existe un mecanismo equivalente con objetivos científicos. Las titulaciones biomédicas de implantación reciente (biología, bioingeniería, biotecnología, etc.) ofrecen una magnífica oportunidad para integrar a docentes-investigadores de profesiones no sanitarias en el Sistema Nacional de Salud que, más allá de las iniciativas de estímulo inicial (p. ej., programas Sara Borrell y Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III), deben contar con instrumentos de consolidación definitiva en los hospitales. En la dirección opuesta, una política *ad hoc* debe poner en valor la actividad investigadora de los profesionales sanitarios. La carrera académica pierde rápidamente atractivo para las nuevas generaciones de profesionales sanitarios^{9,10}, lo que supone una grave amenaza para la sostenibilidad de la investigación en los hospitales a medio y largo plazo. En nuestro país, la cobertura de plazas docentes en algunas especialidades empieza a estar en riesgo por la carencia de personal con trayectoria científica suficiente que le permita superar los requisitos para su acreditación como profesor universitario. Se requieren cambios en los marcos legales vigentes que hagan compatible la vinculación laboral en el Sistema Nacional de Salud, la universidad y/o los centros nacionales de investigación. Solo así se podrán enriquecer las interacciones multidisciplinares en todo su potencial, posibilitando el acceso a la investigación médica aplicada al personal no médico e incorporando a las nuevas generaciones de profesionales sanitarios a la investigación fundamental.

Otro resultado llamativo del estudio de Chorro et al.⁸ es el análisis de los tiempos transcurridos entre la irrupción de uno de los temas de estudio y el inicio de la publicación sobre ese tema por investigadores españoles. Para los temas analizados, esa demora supuso una media de 4 años. Este dato es preocupante, puesto que constata que la mayor parte de las aportaciones españolas en los ámbitos analizados han tenido lugar en la fase poscomercialización de las técnicas (ablación con catéter), fármacos (sacubitrilvalsartán) o dispositivos (*stents* farmacoactivos y prótesis para implante percutáneo). A pesar del peso creciente de nuestra investigación preclínica, en los temas analizados no parece que se identifiquen contribuciones sustantivas en materia de ciencia fundamental, prueba de concepto, prototipos o ensayos clínicos en fases iniciales. Aunque es posible que los temas seleccionados para el estudio por Chorro et al. no sean necesariamente representativos del conjunto de la investigación cardiovascular, este hallazgo coincide con las debilidades en materia de innovación y transferencia al mercado que afectan a toda la investigación española¹¹.

RETOS Y OPORTUNIDADES (2021-2026)

La crisis de la COVID-19 ha supuesto un revulsivo sin precedentes en la valorización de la investigación biomédica. Coincidiendo con la aparición de este artículo, se discuten en Bruselas los planes nacionales de Recuperación, Transformación y Resiliencia que condicionarán las estrategias científicas de los próximos años¹². Las líneas generales del nuevo programa marco de inversión e investigación e innovación de la Unión Europea se engloban en el Horizonte Europa¹³, y a partir de él se han alineado varias estrategias nacionales. Estas, a su vez, constituyen una excelente oportunidad de alinear las capacidades de nuestro país a las oportunidades que proporciona este nuevo marco.

Con una dotación total de 95.500 millones de euros, el programa Horizonte Europa constituye el pilar de financiación para la investigación y la innovación en toda la Unión Europea hasta 2027. Es llamativo que el programa Horizonte Europa define el cáncer, y no las enfermedades cardiovasculares, como la única misión dedicada a ciencias de la vida¹⁴. A esto probablemente contribuyan

factores como diferencias en la transferibilidad de la investigación preclínica o la diferente percepción social de impacto sanitario de una y otra especialidad. En el ámbito de la innovación, el número de nuevos moléculas y medicamentos en las líneas de desarrollo de las compañías farmacéuticas está en franca minoría en comparación con los tratamientos antitumorales o inmunomoduladores. Sin embargo, en el *cluster* de salud del programa Horizonte Europa se han definido como áreas de intervención paliar los efectos del envejecimiento, la contaminación medioambiental, las enfermedades no transmisibles y la salud digital. Y la salud cardiovascular parece un ingrediente imprescindible en todas estas áreas. Por lo tanto, para ser competitiva en Europa, la investigación cardiovascular en España deberá tener muy en cuenta estas direcciones.

En los últimos años, España ha promovido con gran impulso la realización de ensayos clínicos académicos. A través de la Acción Estratégica en Salud, el Instituto de Salud Carlos III retomó en 2018 la investigación pública en ensayos clínicos y terapias avanzadas en ámbitos poco rentables para que la industria farmacéutica los promueva. La investigación cardiovascular resulta especialmente interesante para este tipo de iniciativas y se han financiado múltiples proyectos en este ámbito. La eficacia de la colchicina en la prevención de descompensaciones por insuficiencia cardíaca (NCT04705987) o el valor del bloqueo adrenérgico para la valoración de la función sistólica por imagen (NCT pendiente) son ejemplos de ensayos clínicos aleatorizados que esta iniciativa ha hecho posibles.

En 2020 la Sociedad Española de Cardiología lanzó el programa ECAM-SEC, dirigido a financiar ensayos clínicos multicéntricos de alto impacto en España. Con una dotación económica de hasta 1 millón de euros, representa la iniciativa privada más ambiciosa dedicada a la investigación clínica cardiovascular independiente. El estudio BA-SCAD (NCT04850417) utilizará un diseño de ensayo clínico aleatorizado factorial para aclarar la mejor estrategia de prevención secundaria en los pacientes que han sufrido una disección coronaria espontánea.

Es particularmente llamativo el esfuerzo mundial para avanzar en la medicina de precisión combinando la información clínica con los datos ómicos, fenotípicos y de exposición ambiental. La medicina cardiovascular va mucho más retrasada que la oncología en este aspecto y, salvo excepciones puntuales, gran parte de los diagnósticos de enfermedad cardíaca son genéricos y sindrómicos¹⁵. Las medidas preventivas de probada eficacia son indudablemente generales (dieta, actividad física), pero también la mayoría de los tratamientos farmacológicos y las intervenciones se dirigen habitualmente a grandes grupos diagnósticos sin apenas individualización. Durante la pasada década se iniciaron en todo el mundo varios estudios poblacionales dirigidos a aclarar la asociación entre la heterogeneidad fenotípica y la enfermedad cardiovascular. El análisis de gran volumen de datos (*big data*) procedentes de las cohortes del *Framingham Heart Study*, el *Nurses' Health Study*, el consorcio CHARGE, SWEDHEART o la iniciativa del UK BIOBANK han ofrecido importantes avances en las bases individuales de la hipertensión, la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio. También se han puesto en marcha otras iniciativas aún más ambiciosas, como el *Million Veteran Program* o el estudio *All of Us*, financiadas por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, que ofrecerán importante evidencia en este sentido¹⁵. Más que una opción, la medicina de precisión es una necesidad para mejorar la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular¹⁶.

España está realizando un gran esfuerzo por mantener la competitividad en la medicina de precisión. La Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación (2021-2027) incluye un enorme esfuerzo dirigido a mejorar la competitividad de nuestros investigadores en este ámbito¹⁷. Como ocurre con Horizonte Europa, tampoco especifica la salud cardiovascular entre sus líneas

estratégicas, pero sí la medicina de precisión, las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas y el envejecimiento. Alineado con esta estrategia, el Instituto de Salud Carlos III lanzó para 2021 una convocatoria de subvenciones para la infraestructura de medicina de precisión. Se han dedicado recursos importantes a la generación de cohortes poblacionales y potentes plataformas de secuenciación genómica y explotación de datos de historia clínica electrónica. La investigación cardiovascular debe aprovechar estos recursos mediante propuestas originales.

En este sentido, el Área Temática de Investigación Cardiovascular del CIBERCV constituye la plataforma ideal para alinear los esfuerzos a las capacidades de sus grupos de investigación. En 2021 CIBERCV ha puesto en marcha un ambicioso programa de proyectos estratégicos, con el objetivo de optimizar las colaboraciones en programas monográficos coordinados. Liderado por los jefes de línea que integran los distintos programas científicos de CIBERCV, el objetivo final es elaborar y ejecutar un ambicioso proyecto que integre el conocimiento fundamental, la epidemiología, la ciencia de datos, la biotecnología y la investigación clínica holística (que incluya la aportación del paciente como sujeto activo del proceso de toma de decisiones) al ámbito de la medicina de precisión en la insuficiencia cardíaca. Aunando cohortes observacionales con cohortes poblacionales y ensayos clínicos diseñados *ad hoc*, se establece así un ámbito completo de investigación colaborativa con el propósito de paliar el impacto de la vía final común de la mayor parte de las enfermedades cardíacas.

En resumen, el escenario pospandémico supone grandes retos y abre enormes oportunidades para la investigación cardiovascular de precisión en España para el próximo sexenio. Las transformaciones en curso sobre organización sanitaria, digitalización, conocimiento y telemedicina confluyen en un cambio en el modelo (desde lo asistencial hasta lo productivo) en el que la investigación biomédica debería salir fortalecida. Desde la Unión Europea hasta los gobiernos nacionales y regionales, las sociedades científicas¹⁸ y el tejido industrial, se vislumbran excelentes oportunidades para España en este ámbito. Las estructuras de investigación cardiovascular en España han adquirido ya la madurez suficiente para aprovecharlas con garantía de éxito. Ahora es el momento de los investigadores para estar a la altura requerida y, mediante proyectos colaborativos ambiciosos, dar mejores respuestas al desafío mundial que suponen las enfermedades cardiovasculares en el presente y el futuro.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ningún conflicto de intereses relacionado con este artículo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todo el Comité de Dirección del CIBERCV su implicación en la gestión y la gobernanza de este organismo desde su creación.

BIBLIOGRAFÍA

- Lara-Pezzi E, Andres V, Fernandez-Aviles F, Fuster V, Ibanez B. Current state of basic and translational cardiovascular research in Spain. *Circ Res*. 2017;121:1036–1039.
- Fuster V, Torres M; CNIC: Achieving research excellence through collaboration. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:511–516.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort. *Circulation*. 2015;131:2104–2113.
- Pizarro G, Fernandez-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-perfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356–2362.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
- Sayon-Orea C, Razquin C, Bullo M, et al. Effect of a nutritional and behavioral intervention on energy-reduced mediterranean diet adherence among patients with metabolic syndrome: Interim analysis of the PREDIMED-Plus randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1486–1499.
- García-Dorado D, Castro-Beiras A, Diez J, et al. Cooperative Cardiovascular Disease Research Network (RECAVA). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:58–65.
- Chorro FJ, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R. Trend in Spanish cardiology research and global comparative analysis of major topics. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:909–918.
- Jain MK, Cheung VG, Utz PJ, Kobilka BK, Yamada T, Lefkowitz R. Saving the endangered physician-scientist – a plan for accelerating medical breakthroughs. *N Engl J Med*. 2019;381:399–402.
- Tong CW, Madhur MS, Rzeszut AK, et al. Status of early-career academic cardiology: A global perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2290–2303.
- Balestrini M. Diagnóstico urgente de la innovación en España. *El País*. 15 Abr 2021. Disponible en: <https://elpais.com/opinion/2021-04-15/diagnostico-urgente-de-la-innovacion-en-espana.html>. Consultado 6 May 2021.
- Gobierno de España. Presidencia del Gobierno. Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de la Economía. Disponible en: https://www.lamocion.gob.es/temas/fondos-recuperacion/Documents/30042021-Plan_Recuperacion_%20Transformacion_%20Resiliencia.pdf. Consultado 12 May 2021.
- European Commission. Horizon Europe. Research and innovation funding programme until 2027. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en. Consultado 12 May 2021.
- European Commission. Missions in Horizon Europe. Disponible en: <https://ec.europa.eu/info/horizon-europe/missions-horizon-europe/>. Consultado 6 May 2021.
- Leopold JA, Maron BA, Loscalzo J. The application of big data to cardiovascular disease: paths to precision medicine. *J Clin Invest*. 2020;130:29–38.
- Leopold JA, Loscalzo J. Emerging role of precision medicine in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018;122:1302–1315.
- EECTI. Estrategia Española de Ciencia, Tecnología e Innovación 2021-2027. Disponible en: <https://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/EECTI-2021-2027.pdf>. Consultado 6 May 2021.
- Anguita Sánchez M, Alonso Martín JJ, Cequier Fillat Áaue, et al. Cardiologists and the cardiology of the future. Vision and proposals of the Spanish Society of Cardiology for the Cardiology of the 21st Century. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:649–657.