

# Cuarenta años de Cardialysis: una organización europea líder en investigación cardiovascular



## Forty years of Cardialysis: a leading European cardiovascular research organization

Ernest Spitzer<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardialysis, Róterdam, Países Bajos

<sup>b</sup> European Cardiovascular Research Institute, Róterdam, Países Bajos

<sup>c</sup> Cardiology Department, Thoraxcenter, Erasmus University Medical Center, Róterdam, Países Bajos

En 1983, unos profesionales visionarios del Thoraxcenter perteneciente al Erasmus University Medical Center (EMC) fundan Cardialysis en Róterdam (Países Bajos). Cardialysis es una iniciativa que surge para cubrir la necesidad de una organización de investigación especializada destinada a planificar, ejecutar y publicar investigaciones clínicas colaborativas realizadas en Europa en el campo de la investigación cardiovascular<sup>1</sup>. La misión de Cardialysis es «llegar al corazón de la investigación cardiovascular» en el sentido más amplio de la frase. Para cumplir esta misión, la organización colabora con clínicos, autores de ensayos, investigadores profesionales, reguladores, representantes de la industria y organizaciones de investigación que comparten la misma pasión. Durante los primeros 40 años, su bien ganada reputación se ha cimentado sobre pilares como dedicación, diligencia y estándares líderes en la industria, ha atraído a empleados talentosos que han seguido a su lado y ha cultivado relaciones duraderas con investigadores, clientes y colaboradores.

Las organizaciones similares a Cardialysis suelen englobarse como organizaciones de investigación académica (OIA) o de investigación por contrato (OIC). Las primeras, por ejemplo, unidades de ensayos clínicos y departamentos de epidemiología, suelen estar adscritas a universidades u hospitales universitarios y, por regla general, diseñan y gestionan ensayos clínicos de ámbito nacional de uno o varios centros iniciados por investigadores. Se trata de organizaciones eminentemente académicas cuyos objetivos suelen ser facilitar la investigación y la formación, publicar investigaciones innovadoras en revistas revisadas por pares y apoyar programas de doctorado. Las OIC, en cambio, son entidades privadas que llevan a cabo ensayos clínicos patrocinados por la industria médica en todas las fases del desarrollo clínico. Estas organizaciones están impulsadas por objetivos comerciales y son autosostenibles gracias a los contratos de investigación que suscriben con la industria médica dentro de un estricto marco regulador.

Igual que sucede con otros líderes mundiales en investigación cardiovascular, Cardialysis ha adoptado, con éxito, un modelo híbrido OIA/OIC que aúna lo mejor de ambos modelos. En primer lugar, la organización participa en investigaciones innovadoras que han tenido un papel esencial en el desarrollo y mejora de los tratamientos

cardiovasculares. Este compromiso se ha plasmado en numerosas publicaciones de alto impacto y se han completado más de 100 tesis gracias al apoyo a la investigación académica interna. La [figura 1](#) enumera ensayos importantes en los que ha participado Cardialysis, incluidas investigaciones sobre enfermedades coronarias, cardiopatías estructurales, insuficiencia cardiaca, hipertensión y enfermedad arterial periférica. En segundo lugar, la organización se enorgullece en mantener una red global de reconocidos investigadores que desempeñan un papel clave en el liderazgo académico de los ensayos (por ejemplo, dentro de los comités directivos), comités independientes de eventos clínicos (CEC)<sup>2</sup>, juntas independientes de monitorización de datos y seguridad<sup>3</sup> y supervisión del laboratorio central de imágenes. En tercer lugar, Cardialysis opera como una entidad privada e independiente que brinda sus servicios a hospitales universitarios de todo el mundo y a destacados representantes de la industria farmacéutica y fabricantes de dispositivos médicos. En cuarto lugar, la organización mantiene una infraestructura de vanguardia y cuenta con procedimientos estandarizados que garantizan un alto nivel de eficiencia y calidad. Por último, Cardialysis cumple todos los requisitos preceptivos en materia regulatoria para la realización de ensayos clínicos en todas las regiones activas, incluidos Estados Unidos, Europa y China.

### EL LABORATORIO CENTRAL DE CARDIALYSIS

Durante los últimos 50 años, la investigación ha tenido un impacto enorme en los resultados clínicos, tal y como resumieron elocuentemente Nabel y Braunwald<sup>4</sup>. Estos avances están inextricablemente unidos al desarrollo de dispositivos terapéuticos y diagnósticos sobre todo en cardiología intervencionista. El nacimiento de la angioplastia coronaria provocó la aparición de nuevas tecnologías vinculadas a los *stents* coronarios y una innovación incesante en el campo de las técnicas de imágenes intracoronarias<sup>5</sup>. Asimismo, los avances en los tratamientos percutáneos para el abordaje de las insuficiencias aórticas, mitrales y tricuspídeas se han sumado al desarrollo experimentado por las técnicas de imágenes<sup>6</sup>. Llevar a cabo evaluaciones independientes y consistentes de los resultados de las imágenes es un elemento clave para poder analizar informes encaminados a conseguir la comercialización de un dispositivo nuevo<sup>7</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [espitzer@cardialysis.nl](mailto:espitzer@cardialysis.nl) [E. Spitzer].

X [@spizertweets](#)

Online el 4 de septiembre de 2023.

2604-7306 / © 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.



Figura 1. Cronograma de los ensayos más importantes realizados bajo el auspicio de Cardialysis.

Cardialysis inició su actividad como centro especializado en la lectura de monitorizaciones electrocardiográficas ambulatorias. No obstante, con el paso del tiempo, en su laboratorio central coronario ha ido validando e implementado rigurosas metodologías de análisis para diferentes técnicas de imágenes tales como la angiografía coronaria cuantitativa (más de 67.000 casos), ecografía intravascular (más de 16.000 casos), espectroscopia de infrarrojo cercano (más de 1.500 casos) y tomografía de coherencia óptica (más de 5.000 casos). Se debe mencionar que Cardialysis también ha lanzado y mantiene el sitio web, de uso en todo el mundo, en el que se aloja la escala SYNTAX (más de 10.000 casos)<sup>8</sup>. Tras un cambio de rumbo encaminado a las investigaciones sobre cardiopatías estructurales, su laboratorio central de ecocardiografía se ha convertido en su laboratorio más grande y coordina investigaciones a gran escala en Europa y en el mundo (más de 39.000 casos). Además, la organización dispone de laboratorios centrales para realizar resonancias magnéticas (más de 1.000 casos), tomografías computarizadas cardiacas (más de 1.000 casos) y electrocardiografía incluyendo monitorizaciones electrocardiográficas ambulatorias (más de 270.000 casos).

### ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS QUE REALIZA CARDIALYSIS

La carga de trabajo asociada a una investigación clínica no debería infravalorarse. Por ejemplo, el ensayo clínico aleatorizado IVUS CHIP en curso (NCT04854070) cuenta con la participación de 40 centros europeos y más de 200 profesionales, sin contar a los miembros de los comités de ética. La gestión y coordinación de más de 200 profesionales de 7 países durante, como mínimo, 5 años requiere mucha disponibilidad, dedicación, consistencia y procedimientos estandarizados bien establecidos. Contar con una organización de investigación integral capaz de realizar ensayos ambiciosos aumenta la eficiencia. La tabla 1 enumera las actividades que se llevan a cabo en Cardialysis, las esperadas de toda organización de investigación profesional integral. Más información en el sitio web de Cardialysis<sup>8</sup>.

### EL CONSORCIO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA

En 2006, debido a la necesidad cada vez mayor de contar con definiciones consistentes de los objetivos en la investigación de las enfermedades coronarias y, sobre todo, a los desafíos que planteaba

Tabla 1. Lista de actividades realizadas por una organización de investigación cardiovascular

Diseñar y desarrollar del protocolo del ensayo clínico
Crear y coordinar al comité directivo
Evaluar la conveniencia de los centros objeto de investigación
Proceder al envío y presentación de la documentación preceptiva de los centros en cuestión
Iniciar el proceso de contratación con los centros de investigación
Gestionar el proyecto
Supervisar el proyecto
Gestionar y supervisar los centros participantes
Informar de cuestiones relacionadas con la seguridad
Acometer la supervisión médica del estudio
Desarrollar y alojar los formularios electrónicos de los casos clínicos
Gestionar los datos
Crear y coordinar al comité de eventos clínicos
Crear y coordinar la junta de monitorización de datos y seguridad
Crear y coordinar al comité de publicaciones
Bioestadística: calcular el tamaño de la muestra, el plan de análisis y los informes estadísticos
Redactar el artículo incluídas las narrativas de los pacientes
Elaborar la estrategia de publicación
Garantizar la calidad y el cumplimiento de la legislación vigente

la clasificación de la trombosis del *stent*, las principales OIA de Estados Unidos y Europa, incluida Cardialysis, aunar esfuerzos para fundar el *Academic Research Consortium* (ARC)<sup>8</sup>. La misión principal del ARC es promover el diálogo informado y colaborativo entre las partes interesadas para alcanzar definiciones consensuadas y nomenclaturas para áreas determinadas y así poder desarrollar



## Fundación ECRI

Fundación sin ánimo de lucro en torno a una comunidad de destacados investigadores clínicos, representantes de la industria y patrocinadores públicos/privados para llevar a cabo investigaciones clínicas encaminadas a mejorar los tratamientos cardiovasculares e investigaciones clínicas al amparo de la legislación internacional vigente bajo una vigilancia estricta de plazos y presupuestos.

## Junta asesora científica 2023-2024

 <b>Prof. Adrian Banning</b> <i>Oxford University Hospitals</i>	 <b>Dr. Victoria Delgado</b> <i>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol</i>	 <b>Prof. Jan Tijssen</b> <i>ECRI Foundation</i>
 <b>Dr. José María de la Torre Hernández</b> - <i>Hospital Universitario Marqués de Valdeçilla</i>	 <b>Dr. Joost Daemen</b> <i>Erasmus University Medical Center</i>	 <b>Prof. Luca Testa</b> <i>IRCCS Policlinico San Donato</i>
 <b>Dr. David Kandzari</b> <i>Piedmont Heart Institute and Cardiovascular Service Line</i>	 <b>Prof. Nicolas Van Mieghem</b> <i>Erasmus University Medical Center</i>	 <b>Prof. Robert Byrne</b> <i>Mater Private Network</i>

**Figura 2.** European Cardiovascular Research Institute Foundation y su junta asesora científica. ECRI: European Cardiovascular Research Institute.

nuevos dispositivos médicos y divulgar dichas definiciones<sup>8</sup>. La primera iniciativa, publicada en 2007, se centró en la definición de objetivos y clasificación de estudios sobre intervenciones coronarias<sup>9</sup>. Este documento de consenso se desarrolló tras consultas con agencias reguladoras europeas y norteamericanas hasta convertirse en uno de los artículos más citados en cardiología intervencionista. Hasta la fecha, el ARC ha lanzado y completado con éxito 20 programas y, en la actualidad, dirige 15 nuevas iniciativas basadas en un nivel sin precedentes de colaboración científica internacional<sup>8</sup>.

## EL EUROPEAN CARDIOVASCULAR RESEARCH INSTITUTE

Europa es conocida por sus rigurosas regulaciones en materia de investigación académica. Procede mencionar que el patrocinador de una investigación clínica es la persona jurídica o física encargada de garantizar el cumplimiento de dichas regulaciones y supervisar la seguridad de los pacientes directamente o a través de una junta de monitorización de datos y seguridad. El patrocinador goza de plenos derechos sobre los datos del estudio (ostenta la propiedad en exclusiva) y es el responsable de verificar la integridad de los datos garantizado que los resultados publicados coinciden con el análisis de la base de datos final cerrada. Aunque los centros académicos más prominentes tienen experiencia en el patrocinio de ensayos clínicos, el tamaño de algunos estudios requiere contar con apoyo externo a efectos de gestión.

Como respuesta a esta necesidad, el *European Cardiovascular Research Institute* (ECRI), fundado en 2012 por Cardialysis, como una plataforma de investigación académica, supervisa la realización de grandes ensayos clínicos multicéntricos y que el patrocinador cumple con las responsabilidades que le corresponden. Desde abril de 2023, el ECRI ha pasado a ser una fundación independiente (*Stichting*) bajo legislación holandesa. Este instituto aúna 3 elementos de éxito: su destacado liderazgo académico representado por su junta asesora científica *pro bono* (figura 2), una red bien establecida de investigadores y profesionales de la investigación, y la posibilidad de llevar a cabo actividades de investigación clínica conjuntamente con Cardialysis. A través de este modelo colaborativo, la sinergia ECRI-Cardialysis ha llevado a cabo, con éxito, algunos de

los ensayos de cardiología intervencionista de mayor envergadura jamás realizados, el más representativo de los cuales es GLOBAL LEADERS<sup>10</sup>. Este ensayo incluyó a 15.968 pacientes de 130 centros de 18 países. Otro ejemplo es el ensayo MASTER DAPT<sup>11</sup>, que contó con la participación de 4.579 pacientes de alto riesgo hemorrágico de 140 centros de 30 países.

En la actualidad, la sinergia ECRI-Cardialysis está inmersa en llevar a cabo 3 importantísimas investigaciones sobre el uso de imágenes y fisiología coronarias para el guiado de intervenciones coronarias percutáneas. Los detalles actualizados al respecto se pueden consultar en el sitio web de Cardialysis<sup>8</sup>.

## UNA FIGURA EMBLEMÁTICA

Son muchos los clínicos y los investigadores que han trabajado en Cardialysis, algunos toda una vida y otros durante un corto periodo de tiempo. Sin duda, el contribuyente más destacado a las innovaciones y éxitos de la organización ha sido el Prof. Patrick W. Serruys. Su mentor, el Prof. Paul Hugenholz, reconocido como el padre de la Sociedad Europea de Cardiología y uno de los miembros fundadores de Cardialysis, reconoció al Prof. Serruys como un talento natural y un iluminado en materia de investigación clínica. El Prof. Serruys se unió a Cardialysis al principio de su andadura y, desde entonces, ha jugado un papel decisivo dentro de la organización. Algunas de sus innovaciones y contribuciones son haber desarrollado técnicas de imágenes coronarias (fue, por ejemplo, copartícipe de la invención de la angiografía coronaria cuantitativa), mejores prácticas para la realización de ensayos clínicos intervencionistas, incluido el diseño y la realización del estudio BENESTENT<sup>12</sup>, el primero de su clase y todavía hoy, una de las publicaciones más citadas en cardiología intervencionista y haber participado en la investigación de armazones vasculares bioabsorbibles. Una carrera ilustre por la que ha recibido múltiples distinciones y premios<sup>13</sup>. Aunque el Prof. Serruys dejó la organización en 2019, su legado científico sigue vivo.

En la actualidad, una nueva generación está dando forma al presente y futuro de la organización con un compromiso férreo con la

innovación, la investigación colaborativa y, sobre todo, con la mejora de los resultados clínicos de los pacientes. El cronograma de 40 años de Cardialysis (figura 1) arranca con el ensayo CARPORT liderado por el Prof. Serruys desde el Thoraxcenter, y concluye con el FAST II, dirigido por el Dr. Joost Daemen<sup>14</sup> y el MONITOR HF, liderado por el Dr. Jasper Brugts<sup>15</sup>, también del Thoraxcenter. Aunque uno de los objetivos de Cardialysis es ampliar su presencia en Europa y en el extranjero durante las próximas décadas, su asociación científica con el EMC se es firme y prometedora.

## EL FUTURO

Cardialysis se compromete a seguir contribuyendo al diseño, realización y publicación de ensayos clínicos como organización independiente que es en materia de investigación cardiovascular y laboratorio central con fines científicos. Sus prioridades son la seguridad de los pacientes, la integridad de los datos y la producción de datos de alta calidad, todo ello posible gracias al trabajo de colaboradores comprometidos, investigadores apasionados y una colaboración duradera con sus valiosos socios.

Asimismo, Cardialysis se compromete a seguir avanzando en un proceso continuo de estandarización de las definiciones de los ensayos clínicos, los principios de diseño y los métodos del laboratorio central, dado que la estandarización ha demostrado ser un catalizador en investigación clínica. En la actualidad, la innovación en Cardialysis se centra en implementar procesos de inteligencia artificial, optimizar los procesos de los ensayos clínicos, aprovechar el potencial de los datos del mundo real y liderar la ciencia regulatoria aplicable.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

E. Spitzer es miembro de la junta directiva y accionista de Cardialysis y miembro del consejo directivo del ECRI.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestro 40º aniversario está dedicado a nuestra querida colega Eline Montauban van Swijndregt<sup>†</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organization, review, and administration of cooperative studies (Greenberg Report): a report from the Heart Special Project Committee to the National Advisory Heart Council, May 1967. *Control Clin Trials*. 1988;9:137-148.
2. Spitzer E, Fanaroff AC, Gibson CM, et al. Independence of clinical events committees: A consensus statement from clinical research organizations. *Am Heart J*. 2022;248:120-129.
3. United States Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Trial Sponsors. Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. March 2006. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-operation-clinical-trial-data-monitoring-committees>. Consultado 30 junio 2023.
4. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012;366:54-63.
5. van Zandvoort LJC, Ali Z, Kern M, van Mieghem NM, Mintz GS, Daemen J. Improving PCI Outcomes Using Postprocedural Physiology and Intravascular Imaging. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:2415-2430.
6. Casenghi M, Popolo Rubbio A, Menicanti L, Bedogni F, Testa L. Durability of Surgical and Transcatheter Aortic Bioprostheses: A Review of the Literature. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;42:161-170.
7. United States Food and Drug Administration. Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards. Guidance for Industry. April 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-imaging-endpoint-process-standards-guidance-industry>. Consultado 30 junio 2023.
8. Cardialysis. Disponible en: [www.cardialysis.nl/library/links](http://www.cardialysis.nl/library/links). Consultado 2 Julio 2023.
9. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al; and Academic Research C. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-2351.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al; and Investigators GL. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-949.
11. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al; and Investigators MD. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2021;385:1643-1655.
12. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-495.
13. Serruys DP. Featuring: Dr Patrick Serruys. *Eur Cardiol*. 2018;13:80-82.
14. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention*. 2022;17:1498-1505.
15. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, et al; investigators M-H. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2023;401:2113-2123.