

# De cómo la serendipia y la investigación traslacional han revolucionado el tratamiento de la diabetes mellitus y de otras enfermedades

Esteban Jódar Gimeno

*Jefe de Departamento de Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. Catedrático de Endocrinología, Universidad Europea*

## RESUMEN

Si bien es cierto que las casualidades parecen haber permitido el desarrollo de algunos aspectos relevantes de la medicina a lo largo de los siglos, no es sino gracias a un trabajo previo de observación profunda, razonamiento científico y análisis metódico los constituyentes del impulso de esa aparente serendipia. Abordaremos aquí el concepto de investigación traslacional y su importancia en el avance de la terapéutica en diabetes mellitus. Este aspecto traslacional se entiende como un generador recíproco de avances clínicos pragmáticos desde la ciencia básica, y viceversa, con un resultado final: la innovación en beneficio del paciente.

**Palabras clave:** investigación traslacional, ensayo de seguridad cardiovascular, fármacos antidiabéticos no insulino-dependientes, diabetes mellitus tipo 2.

**Keywords:** translational research, Cardiovascular Outcome Trial, non-insulin anti-diabetic drugs, type 2 diabetes mellitus.

Entendemos por serendipia la circunstancia de encontrar por casualidad algo que no se buscaba. Por lo tanto, encontrar un efecto beneficioso inesperado en los estudios de seguridad cardiovascular cuando se estaba intentando simplemente descartar un potencial efecto adverso grave, cae dentro de esta definición.

Por otro lado, la investigación traslacional plantea que las preguntas hechas en la cabecera del enfermo puedan tener una respuesta en el laboratorio o en el estudio apropiado y, a la inversa, que los hallazgos que se encuentran en el laboratorio puedan ser trasladados rápidamente a la clínica. De esa simbiosis nace el concepto de investigación traslacional y mostraremos algunos ejemplos de esta como es el uso de las incretinas (hormonas postuladas antes de ser descubiertas) o de los derivados de la flordidina (que necesitaron de lustros de espera antes de pasar al desarrollo clínico) y que, como consecuencia de la serendipia, han revolucionado el tratamiento de la diabetes mellitus e incluso han sobrepasado su ámbito llegando a alcanzar a otras patologías en personas con o sin diabetes como la insuficiencia cardíaca o renal.

La primera parte, la serendipia, comienza en 2007 cuando dos cardiólogos de la Cleveland Clinic publican que rosiglitazona (un relativamente nuevo fármaco para el tratamiento de la diabetes mellitus) causaba un aumento significativo en la aparición de riesgo de infarto de miocardio frente a placebo<sup>1</sup>. Esa publicación se ve seguida de otros metaanálisis que muestran un riesgo cardiovascular elevado con este fármaco en personas con diabetes mellitus<sup>2</sup>, por lo que, en 2009, el órgano regulador americano (Food and Drugs Administration, FDA) decide reevaluar la seguridad del fármaco lo mismo que hace el europeo (European Medicines Agency, EMA) que finalmente lo suspende en 2010<sup>3</sup>. Ya en el mismo 2008, la FDA (y posteriormente la EMA) provee de unas nuevas normas para la aprobación del uso de fármacos para la diabetes mellitus en las que debe establecerse la seguridad cardiovascular de estos<sup>4</sup>. Sin entrar en detalles que nos pierdan, podemos resumir esa guía en la necesidad para los nuevos fármacos de disponer de un ensayo de seguridad cardiovascular dedicado (CVOT, de sus siglas en inglés) en el que se probara la seguridad cardiovascular frente a placebo, para lo que era necesaria la evaluación de un cierto número de eventos cardiovasculares (el conocido

MACE, compuesto por infarto de miocardio [IAM] no mortal, accidente cerebrovascular [ACV] no mortal o muerte de origen cardiovascular) pre-especificado en una población con un alto riesgo de estos (en prevención secundaria o con múltiples factores de riesgo cardiovascular). El análisis estadístico (modelo de riesgos proporcionales de Cox con análisis de tiempo hasta los eventos de interés) estaba destinado a tener certeza sobre la ausencia de efectos adversos cardiovasculares, lo que es bastante diferente de los análisis estadísticos estándar en los que se busca certeza sobre la diferencia de efecto entre el fármaco testado y el placebo<sup>5</sup>.

Este requisito de la EMA y la FDA llevaron al desarrollo de más de 20 CVOT con prácticamente 200.000 pacientes incluidos que nos han aportado una tremenda cantidad de información capaz de cambiar las guías de práctica clínica, como vimos que ocurrió en 2018 cuando pasamos de los anteriores algoritmos dirigidos por los valores de HbA1c objetivo (objetivo general menor al 7 %), a los actuales que están dirigidos por la presencia o alto riesgo de enfermedad cardiovascular —ateromatosa e insuficiencia cardíaca— o renal —insuficiencia renal con o sin proteinuria— basados en los resultados de esos estudios de seguridad cardiovascular<sup>6</sup>. Como decíamos, tras varios ensayos que alcanzaron su objetivo primario de mostrar la seguridad cardiovascular, especialmente con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), inesperadamente empezaron a aparecer resultados positivos sobre la reducción del riesgo cardiovascular en personas con diabetes. El primero de ellos fue con empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de glucosa de tipo 2 (iSGLT-2), al que se fueron sumando algunos otros representantes de este grupo y, también, el de liraglutida unos meses después (un agonista del receptor de GLP-1, arGLP-1), nuevamente seguido de algunos otros representantes del grupo (revisados en Lin DS<sup>7</sup>). Esta avalancha de resultados de los CVOT generó una cantidad tal de conocimientos y evidencias que modificó las indicaciones de uso de esos fármacos por parte de las agencias regulatorias, las recomendaciones para su empleo en las guías de práctica clínica y llevó, incluso, al diseño de estudios en insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal en personas con o sin diabetes mellitus cuyos resultados, positivos en general, están apareciendo en los últimos tiempos.

El otro motivo que ha llevado a esta profunda revolución en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es el que tiene que ver con la investigación traslacional. Las incretinas son hormonas gastrointestinales secretadas durante la digestión que aumentan la producción de insulina cuando se produce una ingesta oral frente a la administración intravenosa equivalente de glucosa. Ese efecto incretínico había sido postulado al principio del siglo xx cuando Murce comprobó una reducción

de la glucosuria (característica de las personas con diabetes mal controladas) al administrar extracto duodenal en pacientes con DM2. No obstante, no se aisló la primera incretina, GIP hasta 1973 y la segunda, GLP-1, hasta una década más tarde<sup>8</sup>. Diferentes estudios en animales y personas sanos y con diabetes mellitus demostraron el potencial efecto de la terapia basada en incretinas en el tratamiento de la DM2 con capacidad para reducir la hiperglucemia sin riesgo significativo de hipoglucemia por su mecanismo de acción glucosa-dependiente.

De entre las dos modalidades disponibles de acción sobre las incretinas, dos han seguido el desarrollo clínico, la inhibición de la enzima que las degrada (iDPP-4) y el desarrollo de agonistas de GLP-1 de mayor duración y potencia<sup>9</sup>. Ambas llevaron a la aprobación por las agencias regulatorias de diversas gliptinas o iDPP-4 (a partir de 2006) y de diferentes agonistas de GLP-1 (a partir de 2005). Como ya hemos mencionado, mientras que los iDPP-4 alcanzaron su objetivo de mostrar neutralidad sobre el riesgo cardiovascular de las personas con diabetes mellitus, diferentes arGLP-1 han demostrado un beneficio adicional al reducir el objetivo compuesto cardiovascular antes mencionado (IAM, ACV o muerte cardiovascular). Esta reducción de eventos en personas con DM2 en prevención secundaria cardiovascular o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular los ha convertido en fármacos de primera elección para personas con diabetes mellitus y esas características independientemente de su grado de control metabólico. Además, se trata de fármacos que producen pérdidas de peso actuando sobre los centros del apetito del sistema nervioso central y reducen la presión arterial (sobre todo sistólica) con un potente efecto antihiperglucemiante sin causar hipoglucemias con una administración subcutánea diaria o semanal y con conocidos efectos adversos, especialmente gastro-intestinales<sup>6</sup>.

La floricina y su grupo farmacológico es otro ejemplo de investigación traslacional con un componente de serendipia. Se aisló de la corteza del manzano en 1835 y sus efectos causantes de glucosuria se probaron en 1865. Tras la descripción de sus efectos renales en animales de experimentación y en humanos al principio del siglo pasado, finalmente se descubrieron sus efectos antihiperglucemiantes en 1987, identificándose su mecanismo de acción como inhibidor del cotransportador sodio-glucosa<sup>10</sup>. Por lo tanto, se necesitaron más de 100 años para lograr conocer su efecto antidiabético, aunque se requirieron algunos años más para llevar adelante la decisión del desarrollo clínico de los derivados de este grupo. No debemos de olvidar que, hasta ese momento, la negativización de la glucosuria era un efecto buscado en el tratamiento de la diabetes, ya que se pensaba que la aparición de glucosa en la orina podría tener efectos adversos para el riñón y otros órganos. En realidad, hoy

conocemos que este grupo terapéutico, por esa acción predominante y única en el riñón, produce glucosuria, natriuresis y diuresis osmótica por las que reduce la hiperglucemia a la vez que la insulinemia con un riesgo de hipoglucemia muy bajo, comparable a placebo. Además, estos efectos no dependen de la capacidad de producción de insulina por el páncreas. También es un grupo que ofrece beneficios adicionales como la bajada de la presión arterial sistólica y diastólica y una modesta pero consistente pérdida de peso, aun con los riesgos derivados especialmente de las infecciones genitales por *Cándida*<sup>11</sup>.

Los estudios de seguridad cardiovascular (COVT) también han sido necesarios para la aprobación de los iSGLT-2 que comenzaron a comercializarse a partir de 2012 en Europa. Nuevamente, estos estudios demostraron no solo el beneficio en el compuesto cardiovascular en personas con diabetes mellitus en prevención cardiovascular o secundaria o con alto riesgo cardiovascular o renal para algunos de los representantes del grupo, sino impresionantes beneficios en la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca y en el retraso de la progresión de la enfermedad renal<sup>7</sup>; beneficios que se han extendido a población

no diabética con insuficiencia renal o con insuficiencia cardíaca en diferentes ensayos y que también han cambiado las guías de práctica clínica del tratamiento de la diabetes mellitus y de otras especialidades para esas enfermedades.

En suma, dos observaciones obtenidas en los laboratorios de investigación nos han permitido conocer mejor la fisiología humana y la fisiopatología en personas con diabetes mellitus: por una parte, a desarrollar el concepto de incretinas, sus acciones, componentes y efectos farmacológicos, así como, por la otra, a conocer mejor el papel del riñón en el metabolismo energético y el rol de los cotransportadores SGLT-2 en la fisiopatología de la insuficiencia renal y cardíaca. Estos datos del laboratorio, gracias en parte al azar y a la imposición de los estudios de seguridad cardiovascular por los reguladores, han permitido mejorar notablemente, por un lado, el pronóstico de muchas personas que viven con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, atajando su principal complicación: la enfermedad cardiovascular-renal y, por otro lado, la oferta de nuevas opciones terapéuticas inesperadas para otros individuos con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
2. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox R. Thiazolidinediones and cardiovascular risk—a question of balance. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:155-65.
3. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf). [Consultado el 4 de mayo de 2022].
4. FDA Guidance for Industry. February 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71297/download>. [Consultado el 4 de mayo de 2022].
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S125-S143.
7. Lin DS, Lee JK, Hung CS, Chen WJ. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia.* 2021;64:2676-2686.
8. Bhansali A, Maji D, Rao PV, Banerjee S, Kumar H. Historical Overview of Incretin Based Therapies. *JAPI* 2010 58 (suppl) 10-14.
9. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 297(1-2):127-36.
10. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Jan-Feb;21(1):31-8.
11. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:556-577.