

ENTREVISTA AL DR. **RAFAEL SIMÓ**, DIRECTOR DEL GRUPO DE DIABETES Y METABOLISMO DE VALL D'HEBRON INSTITUT DE RECERCA (VHIR) Y DIRECTOR DEL PROYECTO EUROPEO RECOGNISED.

## "Queremos saber cuándo un paciente con diabetes está en un estadio incipiente de deterioro cognitivo"

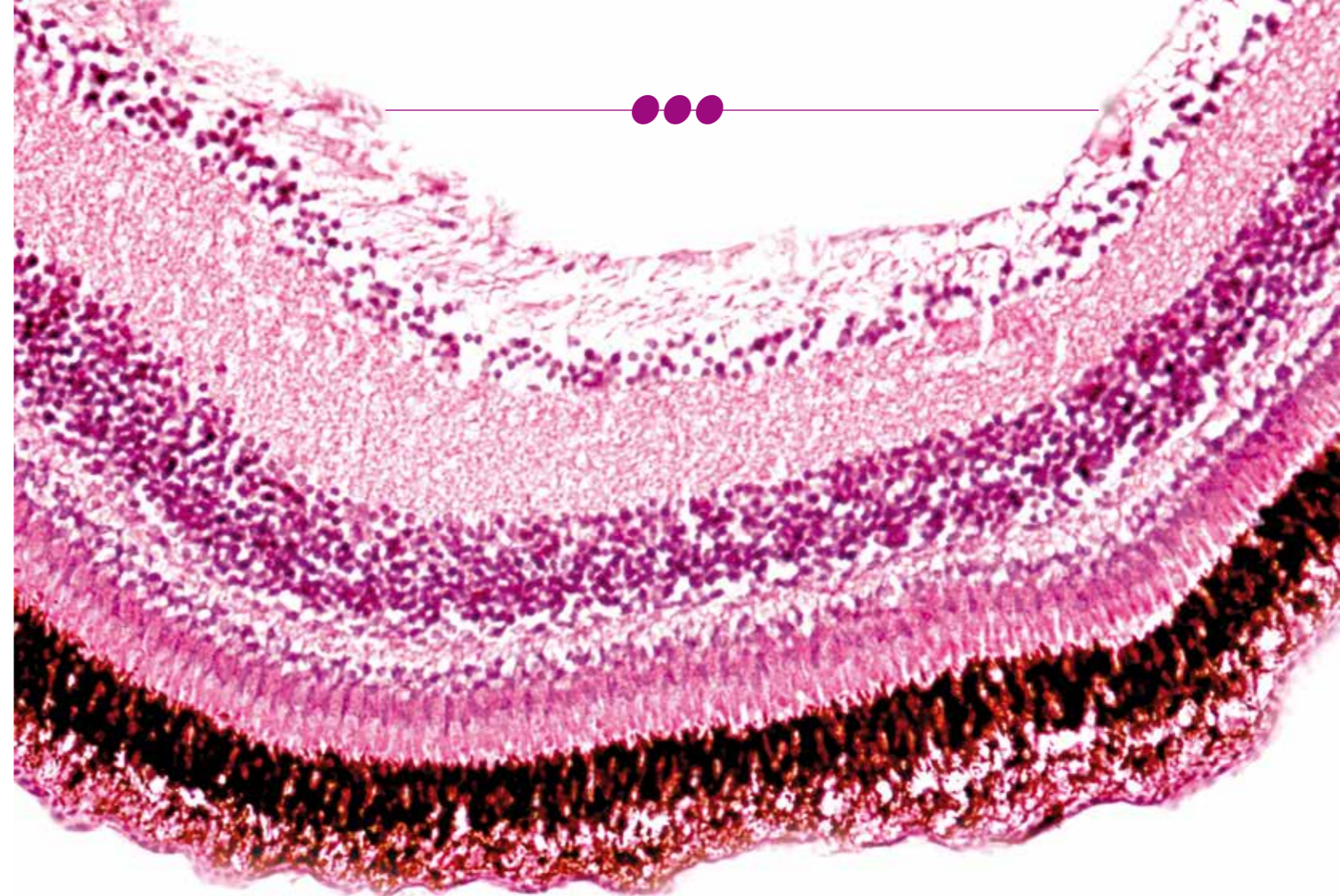
El doctor Rafael Simó es uno de los investigadores más destacados en el estudio de la retinopatía diabética. Simó dirige el grupo de Diabetes y Metabolismo del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), que pertenece a la red del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

Por **MANEL TORREJÓN**

Rafael Simó ha dirigido durante los últimos años una investigación de ámbito europeo que puede dar lugar a un colirio de gran eficacia para tratar la retinopatía diabética. En verano, le volvieron a encargar la dirección de otro ambicioso trabajo de investigación europeo, en este caso para ayudar a predecir qué pacientes con diabetes tipo 2 son más susceptibles de deterioro cognitivo y demencia.

La retinopatía diabética es la complicación más frecuente de la diabetes: la padecen alrededor del 80% de pacientes con diabetes de más de 15 años de evolución, y es la principal causa de ceguera en el mundo occidental.

**EL IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO DEL PROYECTO RECOGNISED SERÁ DE ENORME MAGNITUD, YA QUE LA PREVALENCIA DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA ES APROXIMADAMENTE DEL DOBLE QUE LA POBLACIÓN NO DIABÉTICA EQUIPARADA POR EDAD**



**Usted ha coordinado el proyecto Europeo EuroCondor, destinado a investigar el tratamiento precoz de la retinopatía diabética a través de un colirio. ¿Qué resultados ha dado esa investigación?**

El proyecto EuroCondor constituye el primer ensayo clínico a nivel mundial para probar la seguridad y efectividad de la administración de un colirio neuroprotector para el tratamiento de la retinopatía diabética. En la investigación, que se completó a finales de 2018 y se publicó en la publicación médica internacional *Diabetes*, participaron tres grupos de CIBERDEM. En general, este trabajo demuestra que vamos bien encaminados. Es decir, hemos demostrado en humanos que sustancias neuroprotectoras administradas en forma de colirio, alcanzan la retina y frenan el deterioro neuronal. Se trata de un avance importante dentro de la comunidad científica, que estimulará nuevos ensayos clínicos dirigidos no solo al tratamiento de la retinopatía diabética, sino a otras enfermedades neurodegenerativas de la retina.

**¿Qué beneficios aporta el colirio a las personas con diabetes con problemas en los ojos?** Concluimos que el colirio es beneficioso para

aquellos pacientes con diabetes en los que existe una neurodisfunción de la retina. Sin embargo, en los casos con afectación vascular sin neurodegeneración, no parece que el colirio sea eficaz. Por tanto, el futuro radicará en realizar ensayos clínicos con colirios que tengan un efecto dual (neuroprotector y vasculoprotector). En este sentido, hemos demostrado en modelos experimentales que el GLP-1 [Glucagon-like peptide 1] es capaz de ejercer este efecto dual. Actualmente estamos codesarrollando con Laboratorios Ferrer la fase clínica, basada en la administración tópica de esta molécula.

**En 2014 usted explicó a 'DiabetesFEDE' que investigaban la hemopexina, una proteína que puede conducir al edema macular si está presente en exceso. ¿Qué han aprendido sobre esta proteína en estos últimos años?**

Hemos aprendido que bloqueando la acción de la hemopexina mediante anticuerpos selectivos, se previene la ruptura de la barrera hemato-retiniana y la extravasación vascular, uno de los primeros signos de afectación microvascular que ocurren en la retinopatía diabética. A fin de profundizar en los meca-

**LA IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN UN ESTADIO INCIPIENTE DE DETERIORO COGNITIVO ES MUY IMPORTANTE PARA PERSONALIZAR LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y AUMENTAR LA ADHERENCIA**





tiene una dotación de seis millones de euros, pretende ayudar a predecir qué pacientes con diabetes tipo 2 son más susceptibles de deterioro cognitivo y demencia.

Y eso, ¿cómo se logra? Pues a partir de imágenes que podemos obtener de la retina. Con la observación de la afectación neuronal y vascular que ocurre en la retina, podremos extrapolar lo que ocurre en el cerebro. El estudio clínico consta de un corte transversal que incluye 2.400 individuos con diabetes mellitus tipo 2, mayores de 65 años. Asimismo, incluye un estudio prospectivo observacional centrado en aquéllos con deterioro cognitivo leve, que se seguirán durante 30 meses. El impacto social y económico de este proyecto será de enorme magnitud, ya que la prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en la población diabética es aproximadamente del doble que la población no diabética equiparada por edad. Además, este problema va a incrementarse de forma significativa en los próximos años. La ayuda de la inteligencia artificial y la biología de sistemas, será fundamental para integrar los datos obtenidos.

Además de la parte clínica, el proyecto consta de una parte de investigación básica muy importante, que se centrará en identificar los mediadores moleculares comunes que existen en la neurodegeneración del cerebro y retina.

**Si esta investigación prospera, en el futuro sabremos qué pacientes tienen más probabilidades de tener demencia. ¿Por qué es útil esa información?**

La identificación de los pacientes en un estadio incipiente de deterioro cognitivo es muy importante para personalizar las pautas de tratamiento de la diabetes y aumentar la adherencia.

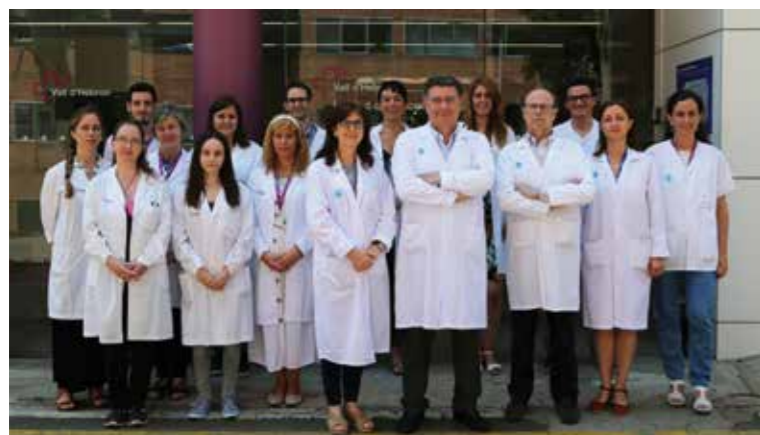
Se ha visto que los pacientes con deterioro cognitivo presentan mayor número de hipoglucemias, ingresos hospitalarios y complicaciones de la diabetes. La simplificación de

nismos de acción y avanzar en su potencial aplicabilidad clínica, se nos ha concedido este año una ayuda del MICIN (ISCIII) dentro del marco de los Proyectos de Desarrollo Tecnológico en Salud (DTS).

**En agosto de este año, el proyecto europeo Recognised obtuvo luz verde. Se trata de un trabajo de investigación del que usted es director. ¿En qué consiste Recognised?**

El proyecto Recognised [acrónimo de *Retinal and cognitive dysfunction in type 2 diabetes: unraveling the common pathways and identification of patients at risk of dementia*], que agrupa a 21 centros de investigación y que

**EL FUTURO RADICARÁ EN REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS CON COLIRIOS QUE TENGAN UN EFECTO DUAL: NEUROPROTECTOR Y VASCULOPROTECTOR**



la pauta de tratamiento y el utilizar fármacos con escaso riesgo de ocasionar hipoglucemias, será clave para aumentar la adherencia al tratamiento y retrasar la progresión hacia el estado de demencia. Además, el conocimiento de la presencia de mayor posibilidad de desarrollar demencia, nos identifica un nicho de pacientes que pueden beneficiarse especialmente de ciertos cambios en el estilo de vida y que pueden ser potenciales candidatos a ser incluidos en ensayos clínicos de nuevos fármacos destinados a prevenir o retrasar la neurodegeneración.

**Para que esta investigación beneficie a mucha gente, las personas con diabetes deberían llevar un control oftalmológico exhaustivo...**

El cribado de la retinopatía diabética ya está estandarizado, y se acepta que con una frecuencia anual o bianual debe realizarse un examen de fondo de ojo. Si nuestra hipótesis se confirma, se podría incorporar al cribado la microperimetría, que nos da información de la sensibilidad de la retina a la luz, pero también nos identifica a los pacientes con deterioro cognitivo leve. Se trata de una ex-

ploración rápida, sencilla y altamente reproducible, que hemos visto que se correlaciona de forma clara con las imágenes de RM y PET del cerebro. Por tanto, se podría incorporar a partir de los 60-65 años a la exploración oftalmológica de rutina, con el objetivo de identificar a los pacientes con riesgo de demencia: la retina como ventana al cerebro.

**Todos estos avances, pueden beneficiar al conjunto de la población. ¿No es así?**

Por supuesto, pero ahora ponemos el foco en las personas con diabetes, porque sabemos que pueden tener un deterioro cognitivo más acelerado. La diabetes es un detonante y un acelerador de la demencia. Por tanto, se trata de una población ideal para sacar conclusiones de forma más rápida. Evidentemente, si los resultados son positivos, la aplicabilidad trasciende a la población general. ●

**SI NUESTRA HIPÓTESIS SE CONFIRMA, SE PODRÍA INCORPORAR LA MICROPERIMETRÍA AL CRIBADO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA**

