

Farmacoterapia



Prof. Antonio G. García

Inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT2 para la diabetes

El riñón filtra y reabsorbe 180 gramos de glucosa al día; para ello se vale de dos co-transportadores sodio-glucosa denominados SGLT1 y SGLT2 (del inglés "sodium-glucose co-transport"), ubicados en el túbulo contorneado proximal de la nefrona. Pero es el transportador SGLT2 el que desempeña el protagonismo en la reabsorción tubular de la glucosa. De ahí el interés por encontrar una medicación que inhiba esta función. Los inhibidores selectivos del transportador renal sodio-glucosa del tipo 2 (dapagliflocina, remogliflocina, sergliflocina) constituyen un nuevo grupo de fármacos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que aumentan la eliminación renal de glucosa por reducir su reabsorción tubular. La curiosa historia del desarrollo de esta prometedora y original medicación se inspiró en dos interesantes observaciones.

Cuando el gen del co-transportador SGLT2 sufre una mutación, se eliminan cada día más de 100 gramos de glucosa en la orina. Se sabía desde hacía tiempo que, a pesar de esa pérdida, los pacientes que padecían esta glucosuria renal familiar no sufrían consecuencias patológicas de relieve. Así, como el sodio se reabsorbe por otros transportadores, no cambia ni el volumen sanguíneo ni la presión arterial. Además, las funciones renal y vesical son también normales y los pacientes no presentan mayor incidencia de diabetes, enfermedades renales o infecciones del tracto urinario, en comparación con la población general. Por ello se pensó en diseñar una molécula que remedara los efectos de la mutación, es decir, inhibir la actividad del transportador renal SGLT2.

La segunda observación se relaciona con un compuesto natural que en 1835 se aisló de la corteza del manzano por químicos franceses, la floricina. Los extractos del manzano ya se utilizaban para tratar la diabetes a principios del siglo XX, antes de que apareciera la insulina. Cuando se administraban a animales normales, los extractos producían glucosuria, polidipsia y pérdida de peso y en los años ochenta del siglo pasado se supo que normalizaban la glucemia en el 90% de los animales pancreatectomizados. Ello despertó el lógico interés por explotar, terapéuticamente, las propiedades glucosúricas de la floricina en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, la floricina tenía serias limitaciones para su desarrollo clínico. Una de ellas era de tipo farmacocinético, ya que se absorbía mal en el tracto gastrointestinal y no poseía la suficiente estabilidad química para su utilización como medicamento. Pero la principal limitación era su capacidad para inhibir no solo el transportador renal SGLT2 sino también el transportador SGLT1 responsable de la absorción intestinal de la glucosa. Hacía falta, pues, sintetizar derivados de floricina con mejores propiedades farmacocinéticas, que inhibieran selectivamente el transportador SGLT2 renal

y no el SGLT1 intestinal. La clonación de los dos transportadores a principios de los años 90 del siglo pasado facilitó esta tarea. Así nació un nuevo grupo de fármacos glucosúricos que podríamos denominar "flocinas". De ellos, la dapagliflocina parece ser la más avanzada en su desarrollo clínico.

Existen datos de 19 ensayos clínicos realizados en más de 5000 pacientes de DM2 que dibujan el siguiente perfil farmacológico para la dapagliflocina. A dosis de 2,5-50 mg una vez al día produce una pérdida persistente de glucosa en orina (52-85 g/día). La hemoglobina glucosilada (A1c) se reduce entre el 0,54 y el 0,89% (desde una basal de 7,6-8%). La glucemia en ayunas se reduce entre 0,6 y 1,4 mmol/L (10-25 mg/día) y se mejora la tolerancia a la glucosa oral al tiempo que estimula la lipólisis. Estos cambios se observaron tanto en los ensayos clínicos realizados con tratamiento solo con dapagliflocina, o con su asociación a metformina, glimepirida o insulina. También cabe reseñar que la pérdida de peso fue consistente en los ensayos clínicos. Tras 6 meses de tratamiento, la pérdida de peso fue gradual y alcanzó 2-3 kg. Por otra parte, se redujo la presión arterial sistólica 3-5 mmHg y la diastólica alrededor de 2 mmHg. Estos efectos son favorables en el contexto clínico del síndrome metabólico.

Ejerciendo su acción a nivel renal, cabía la posibilidad de que la dapagliflocina ejerciera un efecto tóxico en este órgano. Sin embargo, el incremento en más del 50% de la creatinina en sangre fue un 1,2% en un grupo de pacientes tratados con el fármaco (1200) y un 1,4% en el grupo placebo (1100 pacientes). En lo que concierne a los otros efectos adversos, cabe destacar un ligero aumento de la diuresis de 107-375 ml/día tras el tratamiento durante 12 semanas con 2,5-20 mg/día de dapagliflocina. Esto constituye un potencial riesgo de deshidratación, que, sin embargo, no se ha observado en los ensayos clínicos. A pesar de ello, debe aconsejarse a los pacientes que tomen un suplemento adecuado de líquidos.

La inhibición selectiva del co-transportador sodio-glucosa del subtipo 2 (SGLT2) del túbulo renal constituye una novedosa aproximación al tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2

Esta diuresis osmótica podría producir un aumento ligero del hematocrito (1-2%) y explicaría la reducción de la presión arterial. Sin embargo, la glucosa podría constituir un potencial riesgo para las infecciones urinarias y genitales. En algunos ensayos clínicos se ha observado un discreto aumento de las infecciones del tracto urinario, que se resolvieron espontáneamente o con tratamiento antibiótico específico. Lo mismo aconteció con las infecciones vulvovaginales por *Candida*, que también se resolvieron espontáneamente o con automedicación. El riesgo de cáncer fue similar en el grupo tratado y en el grupo placebo, 1.290 y 1.280 casos por 100.000 pacientes-año, respectivamente. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, el riesgo de cáncer de mama y vejiga fue ligeramente mayor en el grupo tratado. Obviamente, en muestras de pacientes tan pequeñas, es difícil determinar el riesgo real, que solo se podrá conocer en amplios estudios poscomercialización. La FDA (agencia reguladora de medicamentos en los EEUU) ha solicitado más datos sobre la relación eficacia-riesgo antes de aprobar esta nueva medicación.

Los inhibidores del transportador SGLT2 reducen la hiperglucemia por aumentar la eliminación renal de glucosa

A la vista de estos resultados, cabe preguntarse por el posicionamiento clínico de los inhibidores del transportador renal SGLT2. Puesto que su eficacia para reducir la hiperglucemia no depende de la insulina, su utilización no estará condicionada por las alteraciones de la célula beta pancreática ni por el mayor o menor grado de resistencia a la insulina. Por ello, en principio podrían utilizarse en cualquier etapa de la historia natural de la diabetes, incluso como adyuvantes de la insulina. También podrían utilizarse en combinación con otros hipoglucemiantes para obtener así una eficacia aditiva. Además, el transportador SGLT1 es capaz de reabsorber una gran parte de la carga de glucosa filtrada, a concentraciones bajas de glucemia, lo que representa una disminución del riesgo adicional de hipoglucemia durante el tratamiento con inhibidores selectivos del transportador SGLT2.

Aunque modesta, la reducción del peso de 2-3 kg tras 24 semanas de tratamiento es clínicamente relevante, ya que el exceso de adiposidad es una de las causas principales de la resistencia a la insulina, reduciendo las secuelas metabólicas y cardiovasculares de dicho riesgo. Es plausible, además, que con el tratamiento prolongado con inhibidores SGLT2 se continúe la pérdida de peso más allá de las 24 semanas de duración de los ensayos clínicos.

Ello favorecerá su utilización en pacientes obesos y servirá para contrarrestar la ganancia de peso producida por otras terapias. Por otra parte, el hecho de que muchos pacientes diabéticos sean hipertensos puede favorecer la utilización de esta nueva medicación, para aprovechar la discreta caída de la presión arterial que produce.

A priori, los inhibidores SGLT2 pueden presentar algunas limitaciones de uso. Por ejemplo, no estarían indicados en aquellos pacientes con una historia de deshidratación o de infecciones urinarias y genitales recurrentes. Sí estarían indicados en pacientes con una deficiente función renal, pues estos fármacos actúan a nivel del transportador SGLT2 del túbulo contorneado proximal y no deberían agravar una lesión glomerular ya existente; de hecho, al reducir la glucotoxicidad podrían ser incluso beneficiosos en esta situación. En lo que concierne a la dapagliflocina, cabe destacar su metabolismo por la glucuronil transferasa, que origina un metabolito inactivo que se elimina por la orina; tan solo el 3% del fármaco se elimina intacto por la orina. Por ello, es poco probable que produzca interacciones con otros fármacos que se metabolizan por las diversas isoformas hepáticas del citocromo P450.

En conclusión, los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa SGLT2 del túbulo contorneado proximal renal aportan ventajas que parecen útiles en el tratamiento actual de la diabetes mellitus del tipo 2: (1) por aumentar la glucosuria, disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa, estimulan la lipólisis y favorecen la pérdida de peso; (2) corrigen el exceso de reabsorción tubular de glucosa que se produce en los pacientes diabéticos; (3) no aumentan el riesgo de hipoglucemia, inherente al tratamiento insulínico y con fármacos que afectan la secreción de insulina; (4) su nueva diana terapéutica, distinta de las dianas del resto de los antidiabéticos, permite predecir que los inhibidores SGLT2 se posicionarán en la clínica como un complemento útil a las estrategias terapéuticas antidiabéticas hasta ahora disponibles.

El uso clínico de los inhibidores del transportador SGLT2, que reducen la glucemia por un proceso independiente de la insulina, es compatible con otras terapias hipoglucemiantes, sin que predispongan a la hipoglucemia y, además, facilitan la pérdida de peso