



INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2: ¿SE ACERCAN AL ANTIDIABÉTICO IDEAL?

Br. Agustina De Santis, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Viviana Domínguez.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), trastorno metabólico crónico de alta prevalencia se asocia a elevada morbimortalidad. Los objetivos del tratamiento incluyen alcanzar un adecuado control metabólico, prevenir complicaciones y mantener o mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para el tratamiento farmacológico de la DM2 la guía de la Asociación Americana de Diabetes 2017 ¹ establece que metformina es el agente farmacológico de elección para iniciar el tratamiento si no está contraindicada y es bien tolerada (nivel de recomendación tipo A). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos luego de tres meses de monoterapia, se recomienda terapia dual que incluye metformina en asociación con: sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DPP-4, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) ó insulina.

Los inhibidores del cotransportador SGLT2, canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina inhiben de forma selectiva y reversible dicho transportador localizado principalmente a nivel renal. Este se encarga de la reabsorción de glucosa plasmática filtrada, por lo que su inhibición disminuye la reabsorción de glucosa, aumenta su eliminación (diuresis osmótica) y reduce así sus concentraciones plasmáticas.

Presentan un mecanismo de acción innovador, actuando de forma independiente de la concentración o resistencia periférica a la insulina y de manera dependiente de las concentraciones de glucosa plasmática y de la tasa de filtrado glomerular (TFG). ²⁻⁴ Existen dos tipos de transportadores de glucosa, el SGLT1, distribuido en todo el organismo, y el SGLT2, localizado predominantemente a nivel renal, permitiendo teóricamente su acción local.

Presentan rápida absorción por vía oral ($C_{máx}$ 1-2 hs) que no se modifica con la ingesta de alimentos. Presentan metabolismo hepático por glucuronidación, con escasa oxidación y escasa participación de citocromos. El 60% se elimina con las heces mientras que 33% lo hace por vía urinaria.

Los efectos adversos más frecuentes tras la exposición incluyen: hipotensión arterial, hipoglucemia, infecciones genitales micóticas, infecciones del tracto urinario, empeoramiento de la función renal, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y riesgo de caídas y fracturas por hipotensión tras la depleción de volumen. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa, por lo que no debe iniciarse ó debe suspenderse si el clearance de creatinina (CICr) es < a 45 ml/min. ²⁻⁵

Las gliflozinas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (de sus siglas en inglés, EMA) y por la Administración de Alimentos y Medicamentos (de sus siglas en inglés, FDA) se encuentran indicadas en el tratamiento de la DM2 en adultos:

- en monoterapia cuando metformina no es bien tolerada o está contraindicada ó
- en combinación con otros antidiabéticos cuando no se logra un control metabólico adecuado.

No están autorizados para el tratamiento de la DM1.

En Uruguay se comercializa únicamente con empagliflozina (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) en dos presentaciones de 10 o 25 mg.

Eficacia de empagliflozina.

Cuatro estudios pivotaes demostraron un efecto beneficioso de empagliflozina sobre los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), variable validada en los estudios para la aprobación de fármacos antidiabéticos. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de DM2 con control glucémico insuficiente (HbA1c >7.0%), con un índice de masa corporal (IMC) <45 kg/m². La variable primaria de evaluación de eficacia fue el cambio en los valores basales de HbA1c a las 24 semanas.

Fueron aleatorizados 11.250 pacientes a recibir empagliflozina o placebo, adicionado al tratamiento recibido (antidiabéticos orales y/o insulina).—A las 24 semanas de tratamiento, se observó una reducción en los niveles de HbA1c en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg vs. placebo de -0.46% con dosis de 10 mg, y -0.62% con dosis de 25 mg. En cada ensayo pivotal ambas dosis de empagliflozina lograron disminuir la HbA1c de manera estadísticamente significativa (p<0,0001).^{2,6}

Dentro de las variables secundarias, ambas dosis de empagliflozina disminuyeron los valores de glucosa plasmática en ayunas, así como las cifras de presión arterial sistólica luego de 24 semanas de tratamiento comparado con placebo. La diferencia en el peso corporal respecto al valor basal de empagliflozina vs. placebo fue de -1.63 (IC 97,5%: -2.17, -1.08; p<0,0001) para 10 mg, y de -2,01 (IC 97,5% -2.56, -1.46; p<0,0001) para 25 mg, a las 24 semanas.

La evidencia disponible de empagliflozina y riesgo cardiovascular (CV), proviene del estudio EMPA-REG (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes)⁷ financiado por el laboratorio patrocinador. Es un ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se incluyeron pacientes adultos con DM2 y enfermedad CV establecida definida como: antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad coronaria significativa de uno o más vasos, antecedentes de stroke o arteriopatía obstructiva de miembros inferiores. 7020 pacientes fueron aleatorizados en tres ramas: empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo. La variable primaria combinada, incluye IAM no fatal, stroke no fatal y muerte de causa CV. 490 de 4687 pacientes (10.5%) del grupo empagliflozina y 282 de 2333 (12.1%) del grupo placebo presentaron eventos incluidos en esta variable en una media de seguimiento de 3.1 años. (HR 0.86, 95% IC 0.74-0.99; p=0.04 para superioridad). No se evidenciaron diferencias entre los grupos en las tasas de IAM o stroke, pero el grupo tratado con empagliflozina presentó una menor tasa de muerte CV (3.7% vs 5.9%, reducción relativa del riesgo (RRR) de 38%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), (2.7% vs 4.1%, RRR 35%) y muerte de cualquier causa (5.7% vs 8.3%, RRR 32%).

Si bien esta variable es la más atractiva e importante clínicamente para evaluar la eficacia dado que las complicaciones CV son las que marcan la evolución y pronóstico de la DM2, se requieren más datos que sustenten estos resultados a partir de nuevos estudios y de la práctica clínica.

Riesgos de empagliflozina

En junio de 2015 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una alerta acerca del riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) frente al uso de estos medicamentos.⁸ Ésta se basa en la notificación espontánea de casos graves de CAD, con una

presentación clínica inusual sin hiperglicemia. En febrero y mayo de 2017, surgen dos alertas por parte de la EMA y FDA ^{9,10} respectivamente, acerca del uso de estos medicamentos y su asociación con riesgo de amputación de miembros inferiores.

Riesgo de CAD

Las hipótesis planteadas sobre el mecanismo por el cual producen CAD incluyen: ¹¹

- aumento de la producción de cuerpos cetónicos, afectando la relación glucagón/insulina y disminuyendo los niveles de glucosa plasmática, especialmente en condiciones de ayuno,
- aumento de la diuresis, factor conocido como gatillador de la cetoacidosis
- estimulación directa de las células alfa pancreáticas causando liberación de glucagón,
- reducción del clearance renal de cuerpos cetónicos y estimulación de su reabsorción en los túbulos renales.

Es importante destacar que esta complicación aguda es poco frecuente en pacientes con DM2. Por otro lado, los casos reportados poseen una presentación clínica atípica con síntomas inespecíficos y cifras de glicemia < 250 mg/dl. La EMA comunica en 2016 una frecuencia de 1 cada 1000 pacientes tratados, catalogando a la misma como reacción adversa rara.¹² Por su parte la FDA identificó entre marzo de 2013 y junio de 2014, 20 casos de cetoacidosis diabética que requirieron hospitalización relacionados con el tratamiento con gliflozinas. La media de tiempo de aparición tras el inicio de tratamiento fue de 2 semanas y en la mitad de estos casos se identificaron factores de riesgo para CAD.¹³

Al consultar la base de datos global Vigiaccess del Centro de Monitorización de farmacovigilancia en Uppsala¹⁴ se han notificado a octubre de 2017 las reacciones adversas relacionadas detalladas en la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con Cetoacidosis diabética de los inhibidores del SGLT2 desde su comercialización a octubre de 2017.

Medicamento	Cetoacidosis n (%)	Cetoacidosis diabética n (%)	Acidosis metabólica n (%)
empagliflozina	133 (3.5%)	365 (9.7%)	33 (0.8%)
canagliflozina	534 (3.8%)	1833 (13%)	151 (1.0%)
dapagliflozina	159 (2.0%)	653 (8.5%)	48 (0.6%)

% = % del total de reportes recibidos de cada gliflozina

Las recomendaciones de las agencias reguladoras son:

1. Considerar a la cetoacidosis diabética ante la presencia de síntomas inespecíficos como náuseas y vómitos, dolor abdominal, sed, anorexia, confusión incluso con niveles menores a 250mg/dl;
2. Recordar factores de riesgo que predisponen a esta complicación;
3. Interrumpir este tratamiento en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad grave
4. Informar a los pacientes sobre esta potencial complicación.

Riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Este evento se evidenció principalmente con el uso de canagliflozina, pero actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina puedan incrementar dicho riesgo. Surge a partir de los resultados del estudio “Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes” del programa Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) publicado en junio de 2017.¹⁵

Los datos actuales de VigiAccess notificados para los tres inhibidores del SGLT2, son: para empagliflozina 6 amputaciones de dedos de pie, 2 de pierna, una de brazo. Para canagliflozina, 39 eventos registrados de amputaciones de dedos de pie, 11 amputaciones*, 10 de pierna, 4 de pie, una de dedo, una de mano y una de miembro. Por último para dapagliflozina, 4 amputaciones de dedos de pie, y una amputación.

Se recomienda por parte de la AEMPS¹⁶ considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina, en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies como ulceraciones e infecciones, y realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier inhibidor del SGLT-2 que presenten factores de riesgo para amputación.

Ambos son efectos adversos de reciente aparición tras la comercialización de estos fármacos, por lo que es imprescindible la estrecha monitorización de su seguridad.

En suma, los inhibidores del cotransportador SGLT2, corresponden a un nuevo grupo de antidiabéticos orales con novel mecanismo de acción y eficacia similar a los demás grupos de antidiabéticos exceptuando metformina. Se deben seleccionar luego que metformina no logra un control metabólico adecuado o de existir contraindicaciones de utilización de la misma. Existe evidencia acerca de un potencial beneficio cardiovascular de estos medicamentos (menor tasa de muerte CV y reducción de la hospitalización por IC), que deberá confirmarse con el uso en población general. Con respecto a la seguridad, se debe monitorizar clínicamente la aparición de síntomas de cetoacidosis diabética e instruir a los pacientes al respecto, así como tener precaución en no indicar en pacientes con factores de riesgo para amputaciones no traumáticas.

*Amputación con localización no documentada

Bibliografía:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical care in diabetes. 2017;40(1):64-74.
2. Ficha técnica Jardiance.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en:https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114930014/FichaTecnica_114930014.html.pdf
3. Ficha técnica Invokana.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113884002/FT_113884002.pdf
4. Ficha técnica Forxiga.® Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT_112795007.pdf
5. Ramos C, Tamosiunas G. Empagliflozina, ¿menor riesgo CV en pacientes con DM2? Boletín farmacológico. Diciembre 2016. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/empagliflozina.pdf>
6. European Medicines Agency. Assessment report Jardiance. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf
7. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.
8. Alerta AEMPS. 12 de junio de 2015. RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm
9. Alerta EMA. 24 de febrero de 2017. SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/02/WC500222191.pdf.

10. Alerta FDA 18 de Mayo de 2016. Los resultados provisionales de un ensayo clínico indican que hay un riesgo mayor de sufrir amputaciones de pies y piernas, afectando sobre todo los dedos de los pies, con el uso de la medicina para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet); la FDA investigará.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM503026.pdf>
11. EMA Assesment report SGLT2 inhibitors. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500203178.pdf
12. Alerta EMA. 28 de abril de 2016. EMA confirma recomendaciones para minimizar riesgo de cetoacidosis con los inhibidores de SGLT 2 para diabetes. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/European_Commission_final_decision/WC500202393.pdf
13. Alerta FDA. 15 de Mayo 2015. La FDA advierte que el uso de inhibidores del SGLT2 para la diabetes puede provocar una grave concentración de ácido en la sangre. Disponible en
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM447222.pdf>
14. Vigiacess. Centro Monitorización de Uppsala. Disponible en: <https://www.google.com/url?q=http://www.vigiaccess.org/&sa=D&ust=1507929617454000&usg=AFQjCNHk8aWzJb8iLWGMzLVVPJh5sLdH8A>
15. Neal B, Perkovic B, Mahaffey K, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;1-4.
16. Alerta AEMPS. 10 de febrero de 2017. Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf