



Relevancia clínica de la selectividad de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Francisco J. Morales-Olivas

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universitat de València, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:
Selectividad
Afinidad
iSGLT2

La selectividad es la propiedad de un fármaco para unirse de forma preferente a una estructura biológica. La mayor parte de los fármacos pueden unirse y estimular o inhibir más de un sistema. Por ello es interesante que sean selectivos para la estructura sobre la que se pretende actuar y que con las dosis empleadas no ejerzan efectos sobre otras que pueden producir reacciones adversas. La selectividad se valora mediante experimentos in vitro sobre órganos o células aislados. Si se pretende comparar fármacos, el experimento debe realizarse sobre el mismo tejido y con el mismo diseño. Aun así, los datos obtenidos no se pueden extrapolar directamente a la clínica, por la influencia de las propiedades farmacocinéticas, que son las que permiten que el fármaco llegue en concentración adecuada al lugar de acción. En el caso de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se valora su capacidad para inhibir el SGLT2 renal sin modificar el SGLT1 intestinal, cuya inhibición podría producir reacciones adversas digestivas. Se calcula la concentración necesaria para inhibir cada uno de los transportadores y el cociente entre la que inhibe SGLT1 y la necesaria para inhibir SGLT2. Cuanto mayor sea el cociente, mayor será la selectividad y menor el riesgo de reacciones adversas digestivas. Los 3 iSGLT2 recientemente introducidos en terapéutica son suficientemente selectivos sobre SGLT2 como para que no sean esperables efectos sobre SGLT1 intestinal. Para diferenciar a los componentes de este grupo puede ser más interesante analizar sus propiedades farmacocinéticas que sus características farmacodinámicas, como la selectividad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical relevance of the selectivity of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

ABSTRACT

Keywords:
Selectivity
Affinity
SGLT2i

Selectivity is the property of a drug to preferentially bind to a biological structure. Most drugs can bind and stimulate or inhibit more than one system. Therefore, it is important that they are selective for the intended site and that the doses used do not have effects on other sites, which could provoke adverse reactions. Selectivity is assessed through in vitro experiments on organs or isolated cells. If the aim is to compare drugs, the experiment should be conducted in the same tissue and with the same design. Even so, the results cannot be directly extrapolated to clinical practice due to the influence of pharmacokinetic properties, which allow an adequate dose of the drug to reach the target site. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) are able to inhibit renal SGLT2 without modifying intestinal SGLT1, whose inhibition could produce gastrointestinal adverse reactions. The concentration needed to inhibit each of the transporters is calculated, as well as the ratio between the concentration that inhibits SGLT1 and the concentration needed to inhibit SGLT2. The higher the ratio, the greater the selectivity and the lower the risk of gastrointestinal adverse reactions. The three SGLT2i recently introduced in the therapeutic arsenal are sufficiently selective for SGLT2 to make effects on intestinal SGLT1 unlikely. To differentiate the components of this therapeutic class, its pharmacokinetic properties should be analysed rather than its pharmacodynamic characteristics, such as selectivity.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Concepto de selectividad

La introducción en terapéutica del grupo de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) ha puesto de actualidad el concepto farmacológico de la selectividad.

En una molécula biológicamente activa sobre 2 o más procesos, se entiende por selectividad su actividad preferente para uno de ellos. La selectividad depende de la afinidad de la molécula por el sistema biológico sobre el que actúa. Por ejemplo, una molécula que puede actuar sobre los sistemas A y B y tiene 100 veces más afinidad por el A que por el B se afirma que es selectiva para A¹.

Un fármaco se caracteriza respecto de un determinado sistema biológico (al que se puede llamar diana y que será un receptor, un canal iónico, una enzima o un transportador) por 2 propiedades: afinidad y actividad intrínseca. La afinidad es la capacidad de unión al lugar donde ejercerá su acción y la actividad intrínseca es la capacidad para estimular el sistema biológico. Una y otra dependen de la complementariedad entre la estructura química del fármaco y la de la diana. Los fármacos que poseen afinidad y actividad intrínseca son agonistas, los que solo poseen afinidad, antagonistas. La afinidad define la potencia de un fármaco (potencia = 1/afinidad) y la actividad intrínseca, la eficacia².

El diseño de nuevos fármacos se basa, cada vez más, en el conocimiento de la estructura molecular del sistema biológico sobre la que se pretende actuar. A partir del conocimiento de la estructura de un receptor se diseña una molécula capaz de unirse a este y estimularlo o inhibirlo. El objetivo del diseño es conseguir que el nuevo compuesto sea capaz de unirse a una única estructura biológica, es lo que se llama especificidad. Sin embargo, la mayoría de las veces, las posibles dianas son subtipos de estructuras biológicas con una gran similitud, lo que dificulta conseguir que un fármaco se una exclusivamente a uno de ellos. El resultado final es la obtención de un compuesto químico que tiene mayor aptencia por uno de los subtipos de receptor, pero que en determinadas condiciones también puede unirse a otros del grupo. Esa mayor facilidad para unirse a un receptor de entre varios que pertenecen al mismo grupo se debe a la selectividad³. Esta propiedad caracteriza a los fármacos capaces de estimular o bloquear distintos tipos de receptores como los histamínicos, los alfa o los betaadrenérgicos o los de la serotonina.

La selectividad puede utilizarse para comparar fármacos respecto de una misma diana biológica, en cuyo caso se clasifican los fármacos según su potencia. Si, como suele ser habitual, pueden unirse a más de una diana, se clasifican según la razón de afinidades para 2 sistemas biológicos distintos.

La selectividad por una diana se debe a que el fármaco es capaz de unirse a ella a una concentración mucho menor que la necesaria para actuar sobre otra del mismo grupo. Es decir, tiene mayor afinidad por una diana que por otra. La afinidad se puede medir mediante la utilización de moléculas marcadas radiactivamente o mediante ensayos biológicos. En el segundo caso se calcula la cantidad de sustancia necesaria para producir un determinado efecto, que por convención es el 50% del máximo que se puede producir. Por ello hablamos de concentración eficaz 50% (CE50) o concentración inhibitoria 50% (CI50). Estos cálculos se realizan mediante experimentos *in vitro*, en órganos o células aisladas. Cuando el mismo tipo de cálculo se realiza en animales íntegros o en humanos se habla de dosis en lugar de concentración¹.

Diferencias entre SGLT1 y SGLT2

Existen diferentes tipos de cotransportadores sodio-glucosa que se conocen como SGLT (*sodium glucose linked transporter*), y que están repartidos por diferentes órganos y sistemas. Los de tipo 1 y 2 son los mejor conocidos y existe similitud estructural entre ellos. No obstante, hay diferencias en su localización, su afinidad para la glucosa y su capacidad de transporte⁴.

El de tipo 2 se localiza de forma casi exclusiva en el riñón, en los segmentos 1 y 2 del túbulo contorneado proximal, mientras que el de tipo 1 se encuentra en el segmento 3 del túbulo, pero también, y en mayor concentración, en el intestino delgado, el corazón y el músculo estriado⁵.

El SGLT1 transporta 2 iones sodio por cada molécula de glucosa mientras que en el SGLT2 la razón es 1:1. La glucosa tiene alta afinidad por el SGLT1, cuya capacidad de transporte es baja, mientras que la afinidad por el SGLT2 es baja, pero la capacidad de transporte es elevada. Ello significa que una concentración de glucosa de 0,4 mM puede activar el de tipo 1, mientras que la que activa el de tipo 2 es 5 veces más alta, pero una vez activados, SGLT2 es más eficaz y transporta 10 nmol/min de glucosa, mientras que SGLT1 transporta 2 nmol/min. Debido a su localización anatómica y a sus características, el SGLT2 reabsorbe el 90% de la glucosa filtrada mientras que el SGLT1 solo transporta el 10%^{6,7}.

Algunos individuos presentan una mutación del gen que regula SGLT1 y sufren el síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, que cursa con diarrea acuosa y deshidratación⁸. El cuadro remite con una dieta sin glucosa, lo que demuestra que este es el transportador de glucosa más importante en el intestino delgado. Sin embargo, estos pacientes tienen poca o nula glucosuria, lo que indica su escaso papel renal. En contraste, los humanos con mutación en el gen de SGLT2 presentan el síndrome de glucosuria renal familiar⁹, con intensa eliminación urinaria de glucosa que no se acompaña de otras alteraciones.

Selectividad de los inhibidores de SGLT2

Un fármaco es útil desde el punto de vista terapéutico cuando su selectividad es tal que con la dosis utilizada es capaz de actuar solo sobre la estructura biológica deseada, sin hacerlo sobre otras que podrían dar lugar a reacciones adversas¹. Cuando existen estructuras tan próximas como las de los distintos cotransportadores sodio-glucosa⁴ es importante valorar el grado de selectividad de los fármacos diseñados para la inhibición de uno de ellos. En este caso, el SGLT2 localizado en el túbulo renal proximal¹⁰.

Para valorar la selectividad de los diferentes inhibidores de SGLT2 (SGLT2) se ha recurrido al cálculo de sus CI50 en diferentes diseños experimentales. La mayor parte de los estudios se han dirigido al cálculo de la selectividad de SGLT2 frente a SGLT1; para ello se ha dividido la concentración necesaria para inhibir en un 50% el SGLT1, por la que se precisa para inhibir al 50% el SGLT2.

Un aspecto importante para calcular la selectividad, y sobre todo para comparar la de diferentes sustancias para la misma diana, es que los datos deben proceder del mismo sustrato biológico y del mismo diseño experimental, ya que existen diferencias entre especies animales, y el método utilizado influye en el resultado³. Esto explica que cuando se acude a diferentes fuentes se encuentren distintos valores para la selectividad de los SGLT2.

El descubrimiento de la dapagliflozina fue el resultado de una investigación con diferentes compuestos de estructura química muy similar en los que se evaluó, por un lado, su capacidad para inhibir SGLT1 y SGLT2, es decir su selectividad, y, por otro, su eficacia como glucosúricos¹¹. La capacidad para inhibir SGLT2 se valoró *in vitro* en un cultivo de células de ovario de hámster que expresan SGLT1 y SGLT2 humanos. Los resultados obtenidos para algunos de los fármacos investigados se recogen en la tabla 1. El compuesto número 1 es la florizina, un fármaco glucosúrico obtenido en el siglo XIX de la corteza del manzano¹², y el 6 la dapagliflozina. Como puede observarse, la razón entre las CI50 para los 2 tipos de cotransportador, es decir, la selectividad para SGLT2 frente a SGLT1 fluctúa entre 10 para la florizina y 1.200 para la dapagliflozina, con valores intermedios para las otras moléculas investigadas. Cuando se comparó el efecto glucosúrico se observó que, tras la administración de la misma dosis de todos los compuestos, el 6 era el que producía mayor efecto; por ello se decidió su desarrollo clínico.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680954>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680954>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)