

farmacología Cardiovascular 61

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 20 | N° 61 | SEGUNDA ETAPA | SEPTIEMBRE DE 2024

ISSN 2344-9799

Redescubriendo a la metformina:
mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Malena Brescia, Juan F. Micheloni, Matías N. Fernández,
Ezequiel José Zaidel, Héctor Alejandro Serra

Modulación del manejo renal de ácido úrico
por fármacos inhibidores de SGLT2

Juan Francisco Micheloni, Héctor Alejandro Serra,
Ezequiel José Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher (†)

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Redescubriendo a la metformina: mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Dra. Malena Brescia, Dr. Juan F. Micheloni, Dr. Matías N. Fernández, Dr. Ezequiel José Zaidel, Dr. Héctor Alejandro Serra.

Hace más de 100 años que se estableció el uso de las biguanidas para diversas enfermedades metabólicas. Sin embargo, sólo recientemente se estableció a la metformina como principal fármaco del grupo por su mejor perfil de seguridad, y se reconoció el principal mecanismo de acción (activación de la AMP Kinasas) y sitios de acción (no sólo el hepatocito, sino también los enterocitos con efecto incretino-símil, e incluso modificación de la microbiota). Estos hechos posicionaron a la metformina en la primera línea de recomendación de fármacos para la diabetes tipo 2 así como de diversas enfermedades cardiometabólicas.

8 | Modulación del manejo renal de ácido úrico por fármacos inhibidores de SGLT2

Dr. Juan Francisco Micheloni, Dr. Héctor Alejandro Serra, Dr. Ezequiel José Zaidel

En los últimos años, y a partir de lo hallado en ensayos clínicos a gran escala, se ha observado que los inhibidores SGLT2 reducen significativamente la uricemia. Sin embargo, los mecanismos farmacológicos se han comprendido más recientemente.

En un primer momento, los inhibidores de SGLT2, al provocar un aumento en la oferta de glucosa a nivel luminal en los túbulos proximales, llevarían a esta última a competir con el ácido úrico por su reabsorción renal mediada por una molécula clave: el transportador GLUT9.

Por otro lado, gracias a su efecto de disminución del peso corporal, el cual se asocia a un descenso en la resistencia a la insulina, estas drogas también serían capaces de aumentar la excreción a nivel renal de ácido úrico, al modificar los patrones de expresión de moléculas como URAT1 y ABCG2, cuya expresión se haya vinculada a los niveles de insulina presentes en el organismo.

Estos efectos en la uricemia, tanto tempranos como tardíos, agregan un beneficio adicional a los sujetos con enfermedades cardio-reno-metabólicas y deben ser tenidos en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Redescubriendo a la metformina: mecanismo de acción y acciones farmacológicas

Dra. Malena Brescia, Dr. Juan F. Micheloni, Dr. Matías N. Fernández, Dr. Ezequiel José Zaidel, Dr. Héctor Alejandro Serra

Ira Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Contacto:

male.brescia@campus.fmed.uba.ar

Paraguay 2155, Piso 15 (1121) Ciudad de Buenos Aires

Teléfono: +54 (11) 52 85 35 50

Resumen

Hace más de 100 años que se estableció el uso de las biguanidas para diversas enfermedades metabólicas. Sin embargo, sólo recientemente se estableció a la metformina como principal fármaco del grupo por su mejor perfil de seguridad, y se reconoció el principal mecanismo de acción (activación de la AMP Kinasa) y sitios de acción (no sólo el hepatocito, sino también los enterocitos con efecto incretino-símil, e incluso modificación de la microbiota). Estos hechos posicionaron a la metformina en la primera línea de recomendación de fármacos para la diabetes tipo 2 así como de diversas enfermedades cardiometabólicas.

Palabras clave

Metformina – Diabetes mellitus tipo 2 – Cardiometabolismo.

Introducción

Las Biguanidas, como la Fenformina y la Metformina se originaron en el año 1920 a partir de la *Galega officinalis*, hierba utilizada en la Europa medieval para el tratamiento de diversas patologías. La Fenformina fue la primera biguanida utilizada como antidiabético, pero en la década de 1970 fue retirada del mercado por su riesgo significativo de acidosis láctica. Posteriormente se descubrió que la Metformina presentaba un perfil de seguridad mucho más favorable, por lo que en la actualidad se ha incorporado como primera línea terapéutica de la diabetes tipo 2 (1) y es utilizada con menor grado de recomendación por sus beneficios en otras patologías metabólicas asociadas (la enfermedad esteatótica asociada al metabolismo (MASLD), síndrome metabólico, sobrepeso-obesidad, síndrome de ovario poliquístico (PCOS)).

A pesar de sus reconocidas acciones metabólicas, el reconocimiento de su mecanismo de acción específico y sus acciones farmacológicas ha avanzado recientemente. Por ello, nuestro objetivo fue realizar una revisión para describir de qué manera la Metformina genera un efecto antihiper glucemiante así como los avances en el conocimiento de otras acciones farmacológicas que podrían tener impacto en diferentes indicaciones terapéuticas.

Métodos

Se realizó una revisión amplia en la literatura, de bases de datos convencionales desde el inicio hasta mayo 2024, además se realizó búsqueda específica en las directrices de diferentes sociedades científicas y libros acordes. La información reunida fue evaluada por título y resumen por 3 autores (M.B., J.F.M., M.N.F.) para ser luego desarrollada y revisada por todos los autores. Los autores declaran no tener conflictos de intereses, y no han recibido financiación para el desarrollo

de este. En esta publicación médica no se describen datos de pacientes por lo que no se requirió consentimiento para el mismo. Los autores además describen que no se ha utilizado inteligencia artificial generativa en la redacción de este documento o en la confección de tablas-gráficos.

Desarrollo

De acuerdo con lo establecido clásicamente, el principal mecanismo de acción de la Metformina tiene lugar en los hepatocitos. Este fármaco actúa a nivel mitocondrial inhibiendo el primer complejo de la cadena de transporte de electrones (2), lo que genera una disminución en la producción de ATP y como consecuencia una activación de la vía de la AMPK. Como resultado se produce una disminución de la gluconeogénesis hepática, lo que podría explicar el efecto antihiperglucemiante de la Metformina.

A partir de un minucioso análisis del mecanismo de acción de la Metformina y no solo de sus efectos terapéuticos, sino también adversos, nos preguntamos si el efecto antihiperglucemiante puede explicarse únicamente por la reducción de la gluconeogénesis hepática. Lo que se observó es que la disminución de la producción endógena de glucosa explica parcialmente el efecto (3), sugiriendo que el efecto antihiperglucemiante depende de otros mecanismos.

A partir de la realización de estudios PET se demostró que la metformina por vía oral se concentra en el intestino, riñón, hígado y vejiga (4), lo que propone que las células intestinales tienen acciones directas sobre el metabolismo glucídico y que la alteración de la composición de la microbiota tiene a su vez implicancia en el efecto antihiperglucemiante.

Estudios PET realizados en pacientes con diabetes tipo 2 que recibían Metformina por vía oral demostraron que este fármaco

aumenta la utilización de glucosa en el intestino. ¿Cómo se explica esto? Se les administró a los participantes fluorodesoxiglucosa (derivado no metabolizable de la glucosa) por vía endovenosa, la cual tras ingresar al enterocito a través de los GLUT 2 presentes en la membrana basolateral se acumuló en dichas células, paralelamente a una activación de AMPK (5, 6).

Lo que se plantea es que el intestino capta glucosa desde la luz gastrointestinal en su porción proximal, y desde la circulación sistémica en su porción distal. Al bloquear la cadena de transporte de electrones a nivel de los enterocitos, la metformina obliga a estos últimos a producir energía a través del metabolismo anaeróbico de la glucosa (7). En las regiones más proximales del intestino delgado, esta glucosa es captada desde la luz intestinal para su consumo inmediato (disminuyendo así la absorción intestinal de glucosa), mientras que, en las regiones más distales del intestino delgado y en el colon, al haber una menor disponibilidad de glucosa luminal los enterocitos tenderán a captar la glucosa desde la sangre (lo que se condice con una captación de fluorodesoxiglucosa y una activación de la AMPK más significativas en los enterocitos del colon (8).

Esto sugiere que la glucosa utilizada por los enterocitos procede no sólo de la luz intestinal, sino también de la circulación sistémica, lo que genera una disminución de la glucosa en sangre y un aumento de glucosa en el enterocito, contribuyendo al efecto antihiperglucemiante. Básicamente en presencia de Metformina, el intestino actúa como un sumidero de glucosa (9), la cual capta no sólo desde la luz intestinal, sino también desde la circulación sistémica para su consumo a nivel del enterocito.

Una vez que la glucosa ingresa al enterocito, se metaboliza de manera anaeróbica produciendo lactato y acetato, los cuales son luego liberados a la circulación portal. Este aumento

Tabla 1
Concepto clásico vs actual en el sitio de acción de la metformina.

Conocimiento	Sitio de acción	Mecanismo posible de acción
Clásico	Hígado	Inhibición de la gluconeogénesis (con riesgo de acidosis láctica)
	Tejido adiposo y músculo	Aumento de la captación y consumo de glucosa
Moderno	Hígado	Inhibición de la Cadena Respiratoria (complejo I) → AMPK → Inhibición de la gluconeogénesis, aumento del consumo de ácidos grasos, disminución de la lipogénesis hepática y de la síntesis de VLDL
	Intestino	Inhibición de la Cadena Respiratoria (complejo I) → AMPK → Inhibición de la absorción de glucosa
	Microbiota	Aumento del conteo de bifidobacterias (lactobacilos) → Mayor producción de ácidos grasos cortos → Optimización en la secreción de GLPs y otros incretinosímiles, y disminución de la producción de angiopoietinas (con lo cual se activa la LPL)
	Sistema inmune	Modulación macrofágica en placas de Peyer → Acciones antiinflamatorias (indirecto pues dependería de la microbiota)
	Endotelio	Mayor producción de NO (indirecto pues dependería de la reducción de la insulino resistencia)

en las concentraciones de lactato y acetato establece una vía común de acción entre el hígado y el intestino (10) para atenuar la producción hepática de glucosa.

Esto probablemente se deba por un lado a la disminución de la actividad de la enzima piruvato carboxilasa, por una disminución del pH en la vena porta tras el incremento de lactato, y por otro lado por la acetilación de los transportadores de piruvato mitocondriales 1 y 2 secundaria al incremento de acetato. De esta manera disminuye la gluconeogénesis hepática debido a una disminución del oxalacetato disponible y una menor oferta de piruvato dentro de la mitocondria.

Relación entre Metformina, microbiota, y los efectos incretino-símiles

El intestino no es el único que tiene un rol protagónico en el mecanismo de acción de la Metformina, la microbiota también: La Metformina ocasiona, a través de un mecanismo AMPK dependiente (11), una alteración de la composición de la microbiota intestinal (12), lo cual genera una modificación en la expresión de genes relacionados con la absorción intestinal de glucosa y ácidos grasos. Como consecuencia disminuye la presencia de *Bacteroides fragilis* y su actividad hidrolasa sobre los ácidos biliares, obteniendo como resultado un aumento del ácido glico-ursodesoxicólico, el cual inhibe la señalización del receptor farnesoide X intestinal (13). Esto último genera como consecuencia un aumento en la secreción y por ende los niveles plasmáticos del péptido similar glucagón de tipo 1 (GLP-1).

De esta manera, la Metformina regula indirectamente a partir del incremento de GLP-1 los niveles de glucemia tras estimular la secreción de insulina, inhibir la secreción de glucagón, contribuir a la disminución del apetito (efecto anorexígeno) y enlentecer el vaciado gástrico.

La Metformina independientemente de su formulación es capaz de incrementar la secreción de GLP-1 (15). Cuando esta se administra por vía oral, se acumula en los enterocitos (30-300 veces más que en el plasma) (16) promoviendo la liberación de GLP-1 por un mecanismo dependiente de AMPK. Además, estudios realizados en modelos murinos pudieron demostrar que han podido aumentar la respuesta al GLP-1 mediante un aumento de sus receptores en los islotes pancreáticos (17).

Otra teoría que deja de lado la vía de la AMP Kinasa establece que el GLP 1 es secretado por células enteroendocrinas de tipo L en respuesta a la presencia de nutrientes a nivel intestinal (14). Esta teoría refiere a que la Metformina disminuye la absorción de glucosa a nivel proximal del intestino delgado, lo que genera un incremento de las concentraciones de glucosa a nivel distal. Ello estimula la secreción de GLP 1 por parte de las células enteroendocrinas L del íleon. No es la metformina directamente, sino que este efecto se da por la disminución en la reabsorción proximal de glucosa, que permite una menor llegada de la misma a nivel distal (18). Debemos aclarar que esta teoría presenta algunos conceptos diferentes a los planteados por la mayoría de las publicaciones previamente mencionadas.

Relación entre Metformina y el sistema inmunitario

El sistema inmunitario desempeña un papel central en el inicio y la progresión de muchas patologías. En el caso de las enfermedades cardiometabólicas, está ampliamente documentada la contribución de la inflamación crónica de bajo grado a la disfunción metabólica y al desarrollo de la aterosclerosis. La obesidad induce diversos grados de inflamación en el tejido adiposo, los islotes pancreáticos y el hígado, lo que contribuye a la esteatosis hepática, la resistencia sistémica a la insulina y la progresión hacia la diabetes tipo 2, la enfermedad esteatósica asociada al metabolismo (MASLD) y las enfermedades cardiovasculares.

La interacción entre las células inmunitarias parenquimatosas y residentes en los tejidos dentro de nichos locales en órganos metabólicos es central en estos procesos inflamatorios. Llamativamente, la Metformina ha demostrado tener efectos antiinflamatorios a través de mecanismos tanto dependientes como independientes de AMP Kinasa en estudios transversales en pacientes con diabetes tipo 2, varios estudios de intervención en modelos de roedores con obesidad y diabetes tipo 2, y en experimentos in vitro y ex vivo en varios tipos celulares inmunitarios.

Un estudio demostró que el tratamiento con Metformina en pacientes con diabetes tipo 2 mejora la función mitocondrial de las células mononucleares de sangre periférica (PBMc) a través de una disminución en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), a causa de un aumento en la expresión de los complejos de la cadena de transporte de electrones, que se comparan a los de pacientes sanos. Además, se pudo apreciar un aumento en la AMP Kinasa total y fosforilada en las PBMc, un aumento en la mitofagia mitocondrial, y a una disminución en suero de las citoquinas proinflamatorias TNF α e IL-6 (19).

Por otro lado, en un ensayo controlado con placebo en pacientes con prediabetes, el tratamiento con Metformina redujo las concentraciones de los componentes de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), como elastasa, proteinasa 3, histonas y ADN de doble cadena, independientemente de su efecto en normalizar los niveles de glucosa. Este hallazgo sugiere que la metformina puede reducir la NETosis en neutrófilos activados, lo cual es importante para la defensa del huésped contra patógenos y está implicado en el daño tisular mediado por la inflamación y la trombosis. La metformina también induce una inhibición dependiente de la dosis de la NETosis inducida por acetato de 12-miristoil 13-acetato de forbol e ionomicina in vitro a concentraciones dentro del rango terapéutico (20).

Los cambios en el metabolismo de los macrófagos, resultado de las alteraciones en los microambientes dentro de los órganos metabólicos, se cree que pueden alterar su función y promover un estado proinflamatorio asociado a la obesidad. Más aún, la metformina podría aliviar la inflamación suprimiendo la síntesis intracelular de ácidos grasos en macrófagos. Profundizando a niveles moleculares, la metformina reduce la síntesis de ácidos grasos mediada por la sintasa de

ácidos grasos (FASN) y la supresión de FASN causada por la metformina contribuye a reducir la palmitoilación de Akt, lo que a su vez interfiere en su reclutamiento a la membrana y su activación (fosforilación), asociado a una disminución en la fosforilación de p65 e IκB en macrófagos, lo que contribuye a una menor activación de NF-κB y a una reducción en la expresión de citocinas inflamatorias (21).

A su vez, los niveles de proteínas asociadas a la inflamación, como iNOS, COX 2, p-p65 y p-IκB, también siguieron una tendencia a la baja cuando los macrófagos fueron expuestos a la metformina (22).

La NETosis ha sido reconocida como una nueva característica de la inmuno-inflamación asociada con la diabetes (23). Un estudio que fue realizado en pacientes con prediabetes, se descubrió que la metformina atenúa la NETosis de manera dependiente de la dosis in vitro, lo cual es consistente con un

efecto directo del medicamento sobre la maquinaria de NETosis, independientemente de sus efectos metabólicos (24).

Conclusiones

Se ha revisado el mecanismo de acción y las acciones farmacológicas de la metformina. Podemos concluir que existe consenso en que, además del conocido efecto en los hepatocitos, la modulación de la captación de glucosa en los enterocitos, los efectos incretino-símiles, y los efectos en la microbiota, explicarían los beneficios metabólicos de la metformina (así como los potenciales efectos adversos). Si bien el potencial efecto en las patologías metabólicas más allá de la diabetes es evidente, el beneficio sería marginal, limitado por su propio mecanismo de acción y potenciales efectos adversos.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 Jul 1;47(7):1238. doi: 10.2337/dc24-er07a. PMID: 38078590; PMCID: PMC10725810.
2. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000 Jun 15;348 Pt 3(Pt 3):607-14. PMID: 10839993; PMCID: PMC1221104.
3. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):434-41. doi: 10.1007/s00125-006-0141-7. Epub 2006 Feb 14. PMID: 16477438.
4. Gormsen LC, Sundelin EI, Jensen JB, Vendelbo MH, Jakobsen S, Munk OL, Hougaard Christensen MM, Brøsen K, Frøkiær J, Jessen N. In Vivo Imaging of Human 11C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution, and Kinetic Analyses. *J Nucl Med*. 2016 Dec;57(12):1920-1926. doi: 10.2967/jnumed.116.177774. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27469359.
5. Yasuko Morita, Munenobu Nogami, Kazuhiko Sakaguchi, Yuko Okada, Yushi Hirota, Kenji Sugawara, Yoshikazu Tamori, Feibi Zeng, Takamichi Murakami, Wataru Ogawa; Enhanced Release of Glucose Into the Intraluminal Space of the Intestine Associated With Metformin Treatment as Revealed by [18F]Fluorodeoxyglucose PET-MRI. *Diabetes Care* 1 August 2020; 43 (8): 1796–1802. <https://doi.org/10.2337/dc20-0093>
6. Ait-Omar A, Monteiro-Sepulveda M, Poitou C, Le Gall M, Cotillard A, Gilet J, Garbin K, Houllier A, Château D, Lacombe A, Veyrie N, Hugol D, Tordjman J, Magnan C, Serradas P, Clément K, Leturque A, Brot-Laroche E. GLUT2 accumulation in enterocyte apical and intracellular membranes: a study in morbidly obese human subjects and ob/ob and high fat-fed mice. *Diabetes*. 2011 Oct;60(10):2598-607. doi: 10.2337/db10-1740. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21852673; PMCID: PMC3178286.
7. Rittig, N., Aagaard, N. K., Sundelin, E., Villadsen, G. E., Sandahl, T. D., Holst, J. J., Hartmann, B., Brøsen, K., Grønbæk, H., & Jessen, N. (2021). Metformin Stimulates Intestinal Glycolysis and Lactate Release: A Single-Dose Study of Metformin in Patients With Intrahepatic Portosystemic Stent. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(5), 1329-1336. <https://doi.org/10.1002/cpt.2382>
8. Massollo M, Marini C, Brignone M, Emionite L, Salani B, Riondato M, Capitanio S, Fiz F, Democrito A, Amaro A, Morbelli S, Piana M, Maggi D, Cilli M, Pfeffer U, Sambucetti G. Metformin temporal and localized effects on gut glucose metabolism assessed using 18F-FDG PET in mice. *J Nucl Med*. 2013 Feb;54(2):259-66. doi: 10.2967/jnumed.112.106666. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23287574.
9. Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(8), 460-476. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>.
10. Tobar N, Rocha GZ, Santos A, Guadagnini D, Assalin HB, Camargo JA, Gonçalves AESS, Pallis FR, Oliveira AG, Rocco SA, Neto RM, de Sousa IL, Alborghetti MR, Sforça ML, Rodrigues PB, Ludwig RG, Vanzela EC, Brunetto SQ, Boer PA, Gontijo JAR, Geloneze B, Carvalho CRO, Prada PO, Folli F, Curi R, Mori MA, Vinolo MAR, Ramos CD, Franchini KG, Tormena CF, Saad MJA. Metformin acts in the gut and induces gut-liver crosstalk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023 Jan 24;120(4):e2211933120. doi: 10.1073/pnas.2211933120. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36656866; PMCID: PMC9942892.
11. Zhang, E., Jin, L., Wang, Y., Tu, J., Zheng, R., Ding, L., Fang, Z., Fan, M., Al-Abdullah, I., Natarajan, R., Ma, K., Wang, Z., Riggs, A. D., Shuck, S. C., Yang, L., & Huang, W. (2022). Intestinal AMPK modulation of microbiota mediates crosstalk with brown fat to control thermogenesis. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28743-5>.
12. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, Ståhlman M, Olsson LM, Serino M, Planas-Félix M, Xifra G, Mercader JM, Torrents D, Burcelin R, Ricart W, Perkins R, Fernández-Real JM, Bäckhed F. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017 Jul;23(7):850-858. doi: 10.1038/nm.4345. Epub 2017 May 22. PMID: 28530702.
13. Sun L, Xie C, Wang G, Wu Y, Wu Q, Wang X, Liu J, Deng Y, Xia J, Chen B, Zhang S, Yun C, Lian G, Zhang X, Zhang H, Bisson WH, Shi J, Gao X, Ge P, Liu C, Krausz KW, Nichols RG, Cai J, Rimal B, Patterson AD, Wang X, Gonzalez FJ, Jiang C. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med*. 2018 Dec;24(12):1919-1929. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30397356; PMCID: PMC6479226.
14. Borg MJ, Bound M, Grivell J, Sun Z, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK, Wu T. Comparative effects of proximal and distal small intestinal administration of metformin on plasma glucose and glucagon-like peptide-1, and gastric emptying after oral glucose, in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):640-647. doi: 10.1111/dom.13567. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30370686.
15. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, Burns C, Skare S, Baron A, Fineman M. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia*. 2016 Aug;59(8):1645-54. doi: 10.1007/s00125-016-3992-6. Epub 2016 May 23. PMID: 27216492; PMCID: PMC4930485.
16. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*. 1994 Jan;24(1):49-57. doi: 10.3109/00498259409043220. PMID: 8165821.
17. Maida A, Lamont BJ, Cao X, Drucker DJ. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-α in mice. *Diabetologia*. 2011 Feb;54(2):339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20972533.
18. Wu T, Xie C, Wu H, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK. Metformin reduces the rate of small intestinal glucose absorption in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):290-293. doi: 10.1111/dom.12812. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27761984.
19. De Marañón AM, Díaz-Pozo P, Canet F, Díaz-Morales N, Abad-Jiménez Z, López-Domènech S, Vezza T, Apostolova N, Morillas C, Rocha M, Víctor VM. Metformin modulates mitochondrial function and mitophagy in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Redox Biol*. 2022 Jul;53:102342. doi: 10.1016/j.redox.2022.102342. Epub 2022 May 17. PMID: 35605453; PMCID: PMC9124713.
20. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, Bonora BM, Albiero M, Bortolozzi M, Romanato F, Ceolotto G, Vigili di Kreutzberg S, Avogaro A, Fadini GP. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol*. 2018 Jun;55(6):593-601. doi: 10.1007/s00592-018-1129-8. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546579.
21. Xiong W, Sun KY, Zhu Y, Zhang X, Zhou YH, Zou X. Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 12;12(10):934. doi: 10.1038/s41419-021-04235-0. PMID: 34642298; PMCID: PMC8511025.
22. Xiong W, Sun KY, Zhu Y, Zhang X, Zhou YH, Zou X. Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 12;12(10):934. doi: 10.1038/s41419-021-04235-0. PMID: 34642298; PMCID: PMC8511025.
23. Xiong W, Sun KY, Zhu Y, Zhang X, Zhou YH, Zou X. Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death Dis*. 2021 Oct 12;12(10):934. doi: 10.1038/s41419-021-04235-0. PMID: 34642298; PMCID: PMC8511025.
24. Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, Bonora BM, Albiero M, Bortolozzi M, Romanato F, Ceolotto G, Vigili di Kreutzberg S, Avogaro A, Fadini GP. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetol*. 2018 Jun;55(6):593-601. doi: 10.1007/s00592-018-1129-8. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29546579.

Modulación del manejo renal de ácido úrico por fármacos inhibidores de SGLT2

Dr. Juan Francisco Micheloni, Dr. Héctor Alejandro Serra,
Dr. Ezequiel José Zaidel

1ra cátedra de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Contacto:

juanfmicheloni@campus.fmed.uba.ar

Paraguay 2155, piso 15 (1121) Ciudad de Buenos Aires

Teléfono: +54 (11) 52 85 35 50

Resumen

En los últimos años, y a partir de lo hallado en ensayos clínicos a gran escala, se ha observado que los inhibidores SGLT2 reducen significativamente la uricemia. Sin embargo, los mecanismos farmacológicos se han comprendido más recientemente.

En un primer momento, los inhibidores de SGLT2, al provocar un aumento en la oferta de glucosa a nivel luminal en los túbulos proximales, llevarían a esta última a competir con el ácido úrico por su reabsorción renal mediada por una molécula clave: el transportador GLUT9.

Por otro lado, gracias a su efecto de disminución del peso corporal, el cual se asocia a un descenso en la resistencia a la insulina, estas drogas también serían capaces de aumentar la excreción a nivel renal de ácido úrico, al modificar los patrones de expresión de moléculas como URAT1 y ABCG2, cuya expresión se haya vinculada a los niveles de insulina presentes en el organismo.

Estos efectos en la uricemia, tanto tempranos como tardíos, agregan un beneficio adicional a los sujetos con enfermedades cardio-reno-metabólicas y deben ser tenidos en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas.

Palabras clave

Hiperuricemia – Ácido úrico – Diabetes mellitus tipo 2 – Gliflozinas.

Introducción

Los fármacos inhibidores del cotransportador SGLT2, también conocidos como gliflozinas, son drogas que, si bien se diseñaron originalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus, han demostrado con el paso del tiempo tener distintos efectos adicionales a su principal objetivo: disminuir los niveles de glucosa en sangre mediante un aumento de su excreción renal.

Entre estos últimos, adquiere una gran relevancia el efecto hipouricemiente de las gliflozinas, por ser el ácido úrico un compuesto que, no solamente se encuentra vinculado al desarrollo de gota, sino que también se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica e hipertensión arterial, así como también aumenta el riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares de importancia (MACE, por su sigla en inglés).

Este descenso en los niveles de ácido úrico mediado por los SGLT2i se debería principalmente a un aumento en la excreción a nivel renal de este metabolito, más que a un descenso en la producción del mismo, y estaría presente tanto en pacientes con diabetes, como en aquellos que no padecen esta patología. A pesar de que se han postulado múltiples mecanismos a través de los cuales las gliflozinas provocarían este descenso en los niveles de ácido úrico del organismo, existen bastantes pruebas de que dicho efecto tendría lugar como consecuencia de la participación de mecanismos de acción tanto inmediatos, como tardíos.

El objetivo del presente trabajo fue brindar información pertinente que permita comprender los mecanismos de acción propuestos para el efecto uricosúrico e hipouricemiente de los fármacos inhibidores de SGLT2, utilizando fundamentos obtenidos a partir de la realización de una amplia revisión sobre estos aspectos.

Métodos

Para la elaboración de este trabajo se llevó a cabo una revisión amplia en la literatura, de trabajos publicados entre los años 2010 y 2023. Además, se realizó una búsqueda específica en las directrices de diferentes sociedades científicas y libros acordes. La información reunida fue evaluada por título y resumen por un autor (J.F.M.), para luego ser desarrollada y revisada por todos los autores. Los autores declaran no tener conflictos de intereses, y no han recibido financiación para el desarrollo del mismo. En esta publicación médica no se describen datos de pacientes, por lo que no se requirió consentimiento para el mismo. Los autores, además, describen que no se ha utilizado inteligencia artificial generativa en la redacción de este documento o en la confección de tablas-gráficos.

Ácido úrico e hiperuricemia

Se conoce como ácido úrico a un ácido orgánico débil, con un pKa de 5,75 que, a valores de pH fisiológicos, se presenta como urato monosódico. Debido a la pérdida en la capacidad de expresar a la enzima uricasa, el ácido úrico constituye el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos, lo cual redundará en la presencia de mayores niveles de este metabolito en el organismo en comparación con ciertos animales como los murinos (5, 12).

Si bien se cree que estos mayores niveles representan una ventaja evolutiva, debido a los efectos antioxidantes del ácido úrico, se ha demostrado en múltiples estudios que los niveles elevados de este metabolito se asocian a la presencia de diversas enfermedades (3,10). En este sentido, cabe remarcar que la hiperuricemia, la cual se considera como tal ante la presencia de niveles plasmáticos de ácido úrico mayores a 7 mg/dL, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión tanto de enfermedad renal crónica (ERC), como de hipertensión arterial (HTA). De la misma manera, la elevación en los niveles sanguíneos de urato se asocia a un riesgo más elevado de padecer eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE).

La excreción renal de ácido úrico es del 70% del mismo, lo que vuelve a esta última su principal vía de eliminación, así como también el principal factor determinante de sus niveles en circulación. El 30% restante de este compuesto se elimina por vía intestinal (12). El manejo renal del ácido úrico es complejo, e implica, no sólo un proceso de filtración glomerular, sino también procesos de reabsorción y de secreción a nivel tubular en los que participan múltiples moléculas presentes, principalmente, en los túbulos proximales de las nefronas (ver Figura 1).

Uno de los protagonistas en lo que respecta la reabsorción de ácido úrico a nivel renal es el transportador URAT1, el cual intercambia el ácido úrico presente en la luz tubular por monocarboxilatos. Es de gran importancia remarcar que la expresión de URAT1 en la membrana apical de las células tubulares proximales es directamente proporcional a los niveles de insulina en circulación. De esta manera, en los pacientes con diabetes de tipo 1, por ejemplo, debido a los bajos niveles de insulina que puede haber en el organismo antes del control

de la enfermedad, es posible que la expresión de URAT1 se encuentre disminuida, lo cual resultará en un aumento en la excreción de ácido úrico por vía renal y esto, en un descenso en los niveles plasmáticos de este compuesto (8).

En sentido contrario, en los pacientes con diabetes de tipo 2, como consecuencia de un estado de hiperinsulinemia secundaria a la presencia de resistencia a la insulina, puede ocurrir que la expresión de URAT1 a nivel renal se encuentre aumentada, lo cual culminará en un incremento en la reabsorción de ácido úrico, y en el desarrollo de un estado de hiperuricemia. Cabe agregar que, en la membrana apical de las células tubulares de las regiones más proximales del túbulo proximal (S1), también están presentes los transportadores OAT4 y OAT10, los cuales contribuyen en menor medida con la reabsorción renal de ácido úrico (2).

De especial interés es la contribución al manejo renal de ácido úrico de la molécula conocida como GLUT9. Esta última es un miembro de los transportadores GLUT de clase 2, lo que indica una preferencia por la fructosa por sobre la glucosa como sustrato. No obstante, la molécula GLUT9 cuenta con la particularidad dentro de su grupo de preferir al ácido úrico como sustrato (6), para el cual presenta una Km de 0,6 mM.

El transportador GLUT9 presenta dos variantes de empalme, conocidas como GLUT9b y GLUT9a, las cuales se expresan en las membranas apical y basolateral de las células epiteliales de los túbulos proximales, respectivamente (2,5,12,16,18). De esta manera, en condiciones fisiológicas, GLUT9b se encarga, en conjunto con URAT1, OAT4 y OAT10 de mediar la reabsorción tubular de ácido úrico, mientras que GLUT9a participa en lo que es el pasaje de este metabolito desde el intracelular, hacia el espacio intersticial y, finalmente, hacia la circulación sanguínea (15, 19).

El funcionamiento de GLUT9 es independiente de las concentraciones de Na⁺ y de Cl⁻, pero no del voltaje de membrana, siendo la reabsorción de ácido úrico más importante con potenciales más negativos (2, 5, 18). Esta última propiedad del transportador GLUT9 ha llevado a que también se conozca a la molécula como URATv1, denominación que refleja el transporte electrogénico mediado por esta molécula.

Cabe agregar que, mediante la realización de estudios en los que se inactivó a GLUT9 y a URAT1 por separado, fue posible notar que la fracción de excreción de ácido úrico fue más elevada en ausencia del primero, de lo que se desprende que, si bien ambos transportadores ejercen efectos aditivos en lo que respecta a la reabsorción renal de urato, la relevancia de GLUT9 en la regulación de los niveles séricos de este metabolito es mayor que la de URAT1 (1, 18). De hecho, el principal locus vinculado a los niveles séricos de urato en humanos es el del gen SLC2A9, el cual codifica para el transportador GLUT9 (5).

La reabsorción casi completa del ácido úrico filtrado a nivel de los túbulos proximales permite inferir que la secreción tubular de este compuesto debe contribuir en forma importante a la totalidad del metabolito que se termina eliminando por vía renal. Dicha secreción tiene lugar principalmente a nivel de la región más distal del túbulo proximal (S2), y es mediada por distintas moléculas como OAT1, OAT3 y ABCG2, entre otros transportadores (19).

En forma inversa a lo que ocurre con URAT1, la insulina tiende a reducir la expresión del transportador ABCG2 a nivel renal, lo cual también contribuye a este efecto anti-uricosúrico de la hormona, al actuar dicho transportador como una molécula secretora de ácido úrico de alta capacidad. Estas modificaciones en la expresión de moléculas implicadas en el manejo renal del ácido úrico inducidas por la insulina podrían explicar, al menos parcialmente, la asociación existente entre la alteración en los niveles de ácido úrico y los estados diabéticos (17).

Gliflozinas

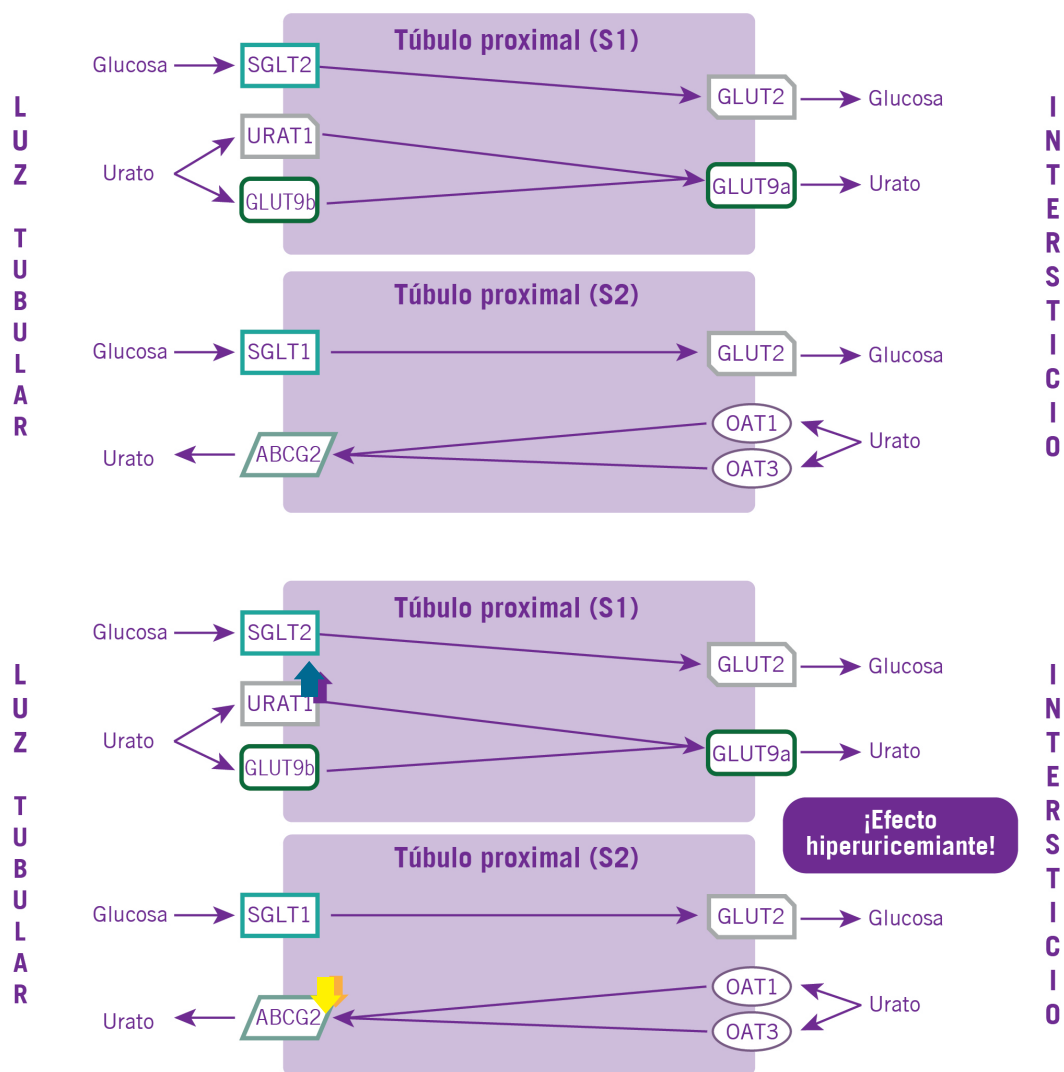
Las gliflozinas, como la empagliflozina, la dapagliflozina y la canagliflozina, son fármacos antidiabéticos orales que actúan inhibiendo el funcionamiento del transportador SGLT2. Esta última molécula se expresa en la membrana apical de las

células de la región más proximal del túbulo proximal, y media la reabsorción de glucosa en contra de su gradiente de concentración, utilizando para ello la energía generada mediante el transporte de sodio en la misma dirección.

Al impedir el normal funcionamiento del transportador SGLT2, estos fármacos ponen un freno a la reabsorción renal de glucosa, aumentando así sus niveles en la luz tubular y, finalmente, en la orina, lo cual, a su vez, se traduce en un descenso de la glucemia. Cabe aclarar que este efecto se da en forma independiente de los niveles de insulina y de su funcionamiento (14), pudiendo estar presente tanto en pacientes con hiperglucemia, como en aquellos que tengan niveles normales de glucosa en sangre, o incluso, niveles disminuidos.

Un último detalle para considerar con respecto al efecto hipoglucemiante de las gliflozinas es el hecho de que, si bien el transportador SGLT2 es la principal molécula encargada de la reabsorción renal de glucosa, entre un 10% y un 20% de

Figura 1



En la imagen superior puede evidenciarse un esquema del manejo renal del ácido úrico, mientras que, en la imagen inferior, se remarca como la insulina incrementa la expresión del transportador URAT1 (flecha azul), a la vez que disminuye los niveles del transportador ABCG2 (flecha amarilla), culminando estos cambios en el desarrollo de un efecto hiperuricémico neto.

dicha reabsorción es mediada por el transportador SGLT1, el cual se expresa en las membranas apicales de las células de la región más distal del túbulo proximal.

Ahora bien, por más que volver a exponer el mecanismo de acción para el efecto hipoglucemiante de los SGLT2i parezca algo redundante, esto no puede dejar de hacerse si se desea comprender cómo estas drogas terminan generando un efecto hipouricemiante, dado que, al menos en parte, el aumento en la excreción de ácido úrico por orina se da en forma secundaria a la glucosuria generada por las gliflozinas.

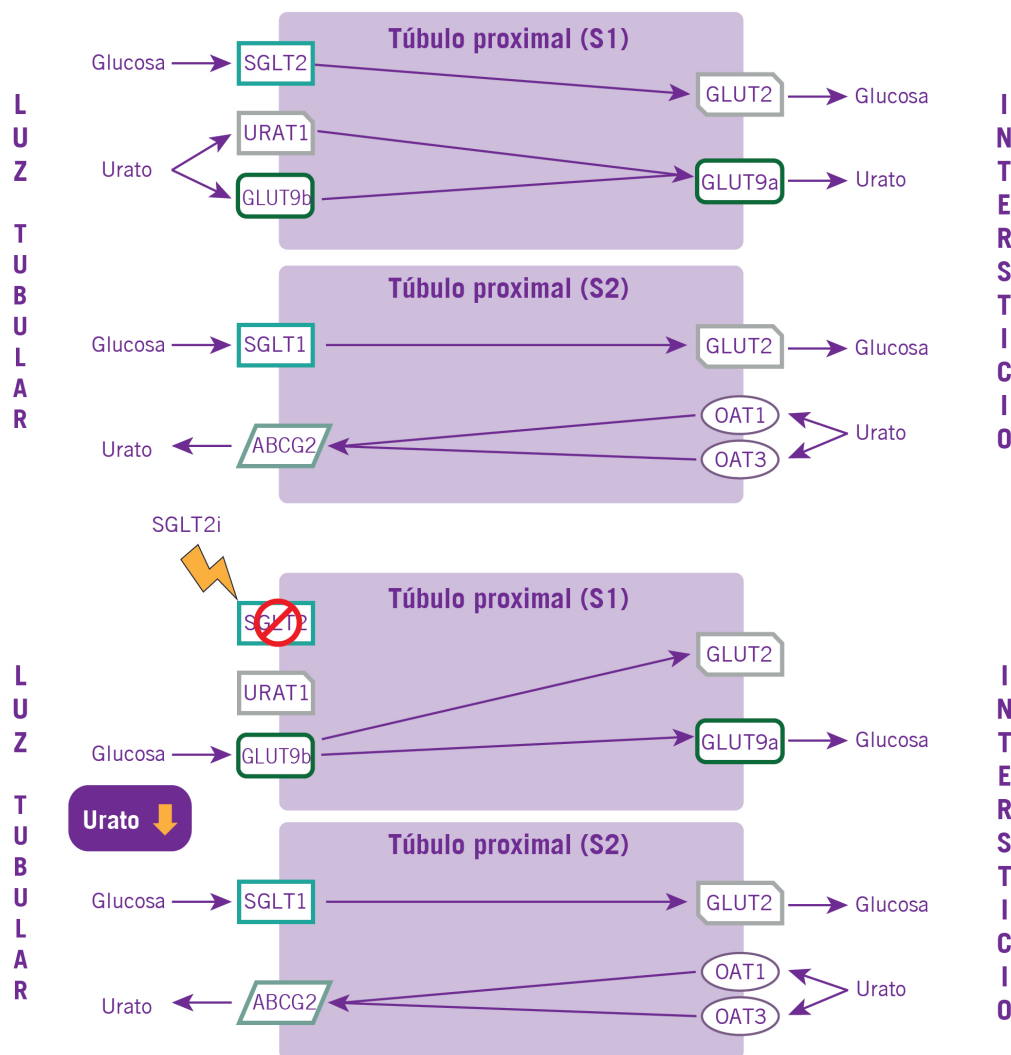
Siguiendo con esto último, puede decirse que, al inhibir al transportador SGLT2, las gliflozinas generan un aumento en la disponibilidad de glucosa en la luz del túbulo proximal de las nefronas, sitio en el que tiene lugar, principalmente, el manejo renal de ácido úrico en los seres humanos. Lo más probable y, de hecho, lo que se propone en una gran cantidad de trabajos (3, 4, 9, 10, 12, 16, 19, 21, 25), es que, ante esta oferta excesiva de glucosa en la luz tubular, el transportador GLUT9b, el cual, en condiciones fisiológicas participa en

la reabsorción renal de ácido úrico, y no en la de glucosa (22), tienda a utilizar como sustrato a esta última molécula (Figura 2), actuando finalmente en forma similar a otros integrantes de su familia (6).

Si bien en distintos lugares de la bibliografía se postula que el aumento en la oferta de glucosa tubular estimula un intercambio de glucosa luminal por ácido úrico intracelular (2, 22), esto se contradice con el hecho de que los transportadores GLUT pertenecen a la superfamilia de proteínas transportadoras de solutos SLC (*solute carrier*) con un arreglo MFS.

Los transportadores de estas características, cuando están en reposo, presentan una apertura única hacia una de las caras de la membrana, y una cavidad que van ocupando los sustratos. En cuanto dicha cavidad se llena, el transportador sufre un cambio conformacional que desliza la apertura hacia la cara opuesta de la membrana, cerrándose la primera (24). Teniendo en cuenta esta información, se vuelve más factible considerar que, lo que realmente ocurre al aumentar la glucosa en la luz tubular es una competencia entre esta última y el

Figura 2



Representación gráfica del mecanismo de acción inmediato propuesto para la obtención del efecto uricosúrico de las gliflozinas. Al bloquear estos fármacos la reabsorción de glucosa por el transportador SGLT2, este compuesto pasa a ser principalmente captado por el transportador GLUT9, mientras que el ácido úrico no reabsorbido aumenta sus niveles de orina.

ácido úrico por su reabsorción por el transportador GLUT9b, la única molécula que puede utilizar a ambas sustancias como sustrato. De esta manera, el ácido úrico no absorbido a nivel de los túbulos proximales, acaba por excretarse por vía renal, siendo este el mecanismo por el que se consigue el efecto uricosúrico inmediato de las gliflozinas.

Por supuesto, la posibilidad de que éste sea el mecanismo por el cual los inhibidores de SGLT2 aumentan en forma aguda la fracción de excreción renal de ácido úrico se ve respaldada por múltiples fundamentos. En primer lugar, cabe destacar que el efecto uricosúrico de las gliflozinas, es mayor que aquel obtenido con el uso de manitol, lo que denota que, independientemente de cualquier efecto osmótico que pueda conseguirse con los SGLT2i, estas drogas deben actuar en algún sitio adicional (2).

No obstante, el propio transportador SGLT2 no media el pasaje de ácido úrico a través de las membranas biológicas, ni tampoco las gliflozinas ejercen efecto alguno sobre las distintas moléculas que se encargan del manejo tubular de urato, lo que permite inferir que el aumento en la excreción renal de este metabolito se debe, no a una acción directa de las drogas de este grupo, sino a modificaciones secundarias a la glucosuria que estas últimas desencadenan (1, 2, 15).

Un tercer fundamento, que es probablemente el más convincente, es el hecho de que, con el aumento en la dosis de la gliflozina empleada, el perfil de tiempo para el incremento en la fracción de excreción de ácido úrico se correlaciona mejor con el perfil correspondiente al aumento en la fracción de excreción de la glucosa, que con la concentración plasmática de la droga elegida (1, 2, 21).

Por último, cabe agregar que pudo observarse que, mediante el silenciamiento del transportador SGLT1, cuya ausencia no es suficiente para modificar por sí sola la fracción de excreción de ácido úrico, se obtiene una potenciación, tanto del efecto glucosúrico, como del efecto uricosúrico de los inhibidores de SGLT2 (1).

Como se mencionó previamente, el efecto glucosúrico de los SGLT2i es independiente de los niveles séricos de glucosa, lo que permite que el mismo se dé tanto en personas con diabetes, como en aquellas que no padecen esta enfermedad. Tener en cuenta esta información reviste una gran importancia, dado que, de esta manera, se puede comprender que, al ser el efecto uricosúrico de las gliflozinas, al menos en parte, secundario a la elevación tubular de glucosa, el mismo también estará presente en pacientes con y sin diabetes (1, 8, 9, 11, 13, 21).

Ahora bien, más allá de generar un efecto uricosúrico inmediato a través del mecanismo propuesto previamente, los

inhibidores de SGLT2 también son capaces de provocar, más a largo plazo, un descenso en el peso corporal de los pacientes, así como también una caída en la resistencia a la insulina (Tabla 1). Como fue comentado con anterioridad, la insulina es capaz de inducir la expresión del transportador URAT1, y de disminuir la del transportador ABCG2, por lo que el descenso en los niveles de esta hormona terminaría llevando a una normalización en la expresión de estas proteínas y, por ende, a una caída en la reabsorción de ácido úrico, vinculada a un aumento de su excreción por vía renal, y a un descenso de sus niveles en circulación (1, 3, 9, 14, 15, 17, 20).

Se ha visto, incluso, que el efecto de descenso en los niveles de ácido úrico en sangre luego de la administración de gliflozinas está presente en murinos con enfermedad renal crónica avanzada, situación en la que tanto la filtración glomerular de glucosa, como la de ácido úrico se encuentran disminuidas y, por lo tanto, también su competencia por GLUT9b. Estos hallazgos permitirían afirmar que el efecto hipouricemiante de estas drogas no solamente sería independiente de la presencia de diabetes, sino también de la función renal.

Uno de los mecanismos propuestos para la obtención del efecto hipouricemiante de los SGLT2i en la población mencionada es el aumento en la excreción intestinal de ácido úrico, probablemente mediado por la molécula ABCG2, un transportador de secreción de urato de alta capacidad, cuya expresión se ha visto incrementada por el uso empagliflozina tanto a nivel del íleon, como a nivel renal en estudios realizados en ratones con diabetes (11, 23).

Esto último sería muy interesante, no solo porque, como se mencionó previamente, el tracto intestinal es el segundo lugar en importancia en lo que respecta a la excreción de ácido úrico del organismo (12), sino también por el hecho de que el transportador ABCG2 es una de las moléculas cuya expresión es controlada por la insulina (15, 17). Será necesario realizar más estudios en el futuro para verificar la existencia y relevancia de este último mecanismo en seres humanos.

En concordancia con estas propuestas, cabe destacar que en un ensayo clínico realizado sobre una cohorte de 2313 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, entre los cuales había un subgrupo de pacientes con hiperuricemia, se evaluaron los efectos sobre los niveles de ácido úrico séricos de dos dosis diferentes de canagliflozina, en comparación con el uso de placebo. Los resultados de dicho ensayo mostraron que tanto los pacientes que habían recibido una dosis de 100 mg de canagliflozina, como los que habían recibido la dosis de 300 mg, los cuales contaban con valores de uricemia promedio de entre 5,3 y 5,4 mg/dl, habían conseguido un descenso del 13% en los niveles de ácido úrico sérico, en comparación con

Tabla 1

Gliflozinas y uricemia

	Corto plazo	Largo plazo
Efectos	Uricosúricos	Antihiperuricemiantes - uricosúricos
Mecanismos propuestos	Competencia por la reabsorción por GLUT9 entre glucosa y uratos	Mejoría en la insulino-resistencia Disminución de la expresión de URAT1 Aumento de expresión de ABCG2

los valores obtenidos con el uso de placebo, en la semana 26 del estudio. Resultados similares se observaron con el subgrupo de individuos con hiperuricemia, en los que los valores de uricemia promedio rondaban entre los 8,5 y los 8,6 mg/dl (Tabla 2).

Además de esto, quedó registrado que, en el subgrupo poblacional que también padecía hiperuricemia, el 23,5% de los pacientes que habían recibido la dosis de 100 mg pasaron a tener niveles normales de ácido úrico sérico, ocurriendo lo mismo con el 32,4% de los que utilizaron la dosis de 300 mg. Por el contrario, esto solamente ocurrió en el 3,1% de los participantes que recibieron placebo (27).

Con respecto a los efectos nefroprotectores de los inhibidores de SGLT2, es importante remarcar que, si bien en el pasado se creía que las complicaciones a largo plazo de la diabetes eran una consecuencia exclusiva de la hiperglucemia, hoy en día se sabe que existen otros mecanismos implicados en el desarrollo del daño de los distintos órganos diana de la enfermedad, por lo que se prefiere la adopción de un enfoque órgano-protector de tipo multifactorial. En este sentido, las gliflozinas constituyen una herramienta de gran ayuda, dado que las mismas son capaces de ejercer un efecto nefroprotector a través de mecanismos tanto renales, como extrarrenales (9).

En los riñones, las gliflozinas no solo aumentan la excreción de ácido úrico en la orina, sino que, al inhibir al transportador SGLT2 a nivel de los túbulos proximales, aumentan el aporte distal de cloruro de sodio hacia la mácula densa, con lo cual atenúan la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la arteriola eferente, ambas típicas de los estados de hipertensión glomerular e hiperfiltración. Además, al oponerse a la hiperglucemia y el estrés oxidativo, los inhibidores de SGLT2 ponen un freno a la inflamación y la fibrogenesis a nivel de los túbulos renales. Por otro lado, a nivel extrarrenal, estos fármacos también son capaces de disminuir la presión arterial, tanto a través de su efecto de depleción del volumen intravascular, el cual es secundario a la glucosuria y la diuresis osmótica, como mediante la modulación por estos fármacos del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina aldosterona.

En un estudio realizado en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y una tasa de filtración glomerular de al menos 30 mL/min, en el cual, un grupo recibió una dosis diaria de empagliflozina, y el otro, placebo, pudo registrarse que, en un 12,7% de los pacientes del primer grupo, tuvo lugar un inicio o empeoramiento de la nefropatía diabética, mientras que, en el grupo placebo, este porcentaje fue del 18,8%. De forma similar, la duplicación de los niveles de creatinina sérica ocurrió en un 1,5% de los pacientes del primer grupo, y en un 2,6% de los pertenecientes al segundo grupo. Además, en el

0,3% de los integrantes del grupo que recibió empagliflozina fue necesario iniciar una terapia de reemplazo renal, mientras que, en el grupo placebo, esta medida tuvo que aplicarse en un 0,6% de los participantes. Teniendo en cuenta estos resultados, se vuelve fácil comprender que la incorporación de empagliflozina al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 enlentece la progresión de la enfermedad renal, a la vez que reduce la incidencia de eventos renales clínicamente relevantes (26).

Una última cuestión a tener en cuenta es el hecho de que el ácido úrico suele estar aumentado en pacientes con insuficiencia cardíaca, debiéndose esto tanto a que la actividad de la xantina oxidasa se encuentra aumentada, como a que, al estar afectada la función renal y, al competir los diuréticos con el ácido úrico por su excreción a este nivel, la depuración de este metabolito se encuentra disminuida. La asociación de insuficiencia cardíaca e hiperuricemia no sólo es frecuente, sino que, cuanto mayores son los niveles de ácido úrico en sangre, peores son los resultados clínicos evidenciables, persistiendo estos hallazgos a pesar del manejo de la función renal, del uso y la dosis de diuréticos, y de los niveles de péptidos natriuréticos.

No hay que olvidar, además, que la hiperuricemia puede llevar a la aparición de gota, una afección que es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca es difícil de manejar, y puede provocar y prolongar las hospitalizaciones, lo cual resalta la urgencia existente para el desarrollo de medidas terapéuticas que permitan manejar en forma simultánea los niveles de ácido úrico en el organismo y la insuficiencia cardíaca.

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, entre los cuales había individuos con y sin diabetes mellitus (DAPA-HF), pudo observarse que la dapagliflozina presenta beneficios persistentes, en comparación con el placebo, en lo que respecta a las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y a la muerte por causa cardiovascular, y por cualquier causa, independientemente de que los niveles de ácido úrico se midan en grupos, o como una variable continua, si bien el efecto es mayor cuanto más altos sean los niveles de uratos en circulación (4).

Además, el uso de inhibidores de SGLT2 en reemplazo de los fármacos tradicionalmente utilizados para disminuir la uricemia permitiría prevenir el desarrollo de efectos adversos graves vinculados a estos últimos, como puede ser el síndrome de Stevens-Johnson asociado al uso de alopurinol. De la misma manera, podría evitarse la producción de interacciones farmacológicas, como las que pueden tener lugar con el empleo de fármacos como los AINEs, los cuales, en adición a esto, puede agravar el daño renal existente en estos pacientes. De más está decir que la reducción del número de

Tabla 2

Valores de uricemia antes y después del tratamiento con ambas dosis de canagliflozina en la cohorte general con diabetes tipo 2, y en el subgrupo de pacientes con hiperuricemia. Información obtenida de (27).

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Cohorte general	5,3 - 5,4 mg/dl	4,6 - 4,7 mg/dl
Subgrupo con hiperuricemia	8,5 - 8,6 mg/dl	7,8 - 7,9 mg/dl

fármacos mediante esta estrategia mejoraría la adherencia de los pacientes al tratamiento. Se ha observado que este efecto hipouricemiante de las gliflozinas en los pacientes con insuficiencia cardíaca está presente con independencia de la coexistencia de diabetes mellitus (10).

Limitaciones

Parte de la información utilizada en la elaboración de esta revisión sistemática fue extraída de estudios realizados en animales, así como también de trabajos en los que se utilizaron ovocitos procedentes del anfibio *Xenopus laevis*.

Conclusiones

Los inhibidores del transportador SGLT2i, o gliflozinas, son fármacos que, si bien originalmente han sido diseñados para el control de la glucemia en la diabetes mellitus, con el paso del tiempo han demostrado tener múltiples efectos adicionales a otros niveles. Entre ellos, quizás uno de los más relevantes sea el descenso en los niveles de ácido úrico, no mediante una reducción en la producción de este metabolito, sino más

bien a través de un aumento en su excreción por vía renal.

Para ello, los SGLT2i contarían, por un lado, con un mecanismo de acción inmediato, basado en la competencia entre la glucosa y el ácido úrico por el transportador GLUT9, la única molécula a nivel de las nefronas que tiene como sustratos a ambas sustancias. Por otro lado, más a largo plazo, también contribuiría a este efecto uricosúrico el descenso en la resistencia a la insulina mediado por las gliflozinas, el cual conduciría a una disminución en la expresión de URAT1, y a un aumento en la expresión de ABCG2, y estas últimas, a una elevación en la excreción de ácido úrico a nivel renal.

Los efectos glucosúrico y uricosúrico de las gliflozinas son independientes tanto de los niveles de glucosa en sangre, como de los niveles de ácido úrico en la misma, por lo que ambos estarán presentes tengan o no los pacientes diabetes y/o hiperuricemia. Esto último reviste una gran importancia, dado que permite que los inhibidores de SGLT2, nuevamente, sean de utilidad también fuera de la población para la que fueron originalmente elaborados, en este caso, para reducir los niveles elevados de ácido úrico, los cuales, como se mencionó previamente, se asocian al desarrollo de daño, entre otros sitios, a nivel cardiovascular y renal.

Referencias bibliográficas

- Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, Koepsell H, Busslinger M, Onishi A, Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Jan 1;316(1):F173-F185. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
- Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, Tamai I. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014 Oct;35(7):391-404. doi: 10.1002/bdd.1909.
- Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17):9221. doi: 10.3390/ijms22179221.
- McDowell K, Welsh P, Docherty KF, Morrow DA, Jhund PS, de Boer RA, O'Meara E, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, Ponikowski P, Hammars-terdt A, Langkilde AM, Sjöstrand M, Lindholm D, Solomon SD, Sattar N, Sabatine MS, McMurray JJV. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022 Jun;24(6):1066-1076. doi: 10.1002/ehf.2433.
- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010 Jun;120(6):1791-9. doi: 10.1172/JCI42344.
- Holman GD. Structure, function and regulation of mammalian glu-cose transporters of the SLC2 family. *Pflugers Arch*. 2020 Sep;472(9):1155-1175. doi: 10.1007/s00424-020-02411-3.
- Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V, Touw D, Hoorn EJ, Nieuwdorp M, Kramer MMH, Joles JA, Bjornstad P, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition and Uric Acid Excretion in Patients with Type 2 Diabetes and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):663-671. doi: 10.2215/CJN.11480821.
- Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jan 15;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
- Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 23;22(9):4441. doi: 10.3390/ijms22094441.
- Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Salsali A, Kaempfer C, Brueckmann M, Pocock SJ, Januzzi JL, Packer M. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J*. 2022 Sep 21;43(36):3435-3446. doi: 10.1093/eurheartj/ehac320.
- Iwata Y, Notsu S, Kawamura Y, Mitani W, Tamai S, Morimoto M, Yamato M. The effect of dapagliflozin on uric acid excretion and serum uric acid level in advanced CKD. *Sci Rep*. 2023 Mar 24;13(1):4849. doi: 10.1038/s41598-023-32072-y.
- Kim GH, Jun JB. Altered Serum Uric Acid Levels in Kidney Disorders. *Life (Basel)*. 2022 Nov 15;12(11):1891. doi: 10.3390/life12111891.
- Leung N, Yip K, Pillinger MH, Toprover M. Lowering and Raising Serum Urate Levels: Off-Label Effects of Commonly Used Medications. *Mayo Clin Proc*. 2022 Jul;97(7):1345-1362. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.02.027.
- Wang S, Yuan T, Song S, Duo Y, Zhao T, Gao J, Fu Y, Dong Y, Zhao W. Medium- and Long-Term Effects of Dapagliflozin on Serum Uric Acid Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Study. *J Pers Med*. 2022 Dec 22;13(1):21. doi: 10.3390/jpm13010021.
- Kochanowska A, Rusztyn P, Szczerkowska K, Surma S, Gąsecka A, Jaguszewski MJ, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Sodium-Glu-cose Cotransporter 2 Inhibitors to Decrease the Uric Acid Concentration-A Novel Mechanism of Action. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jun 22;10(7):268. doi: 10.3390/jcdd10070268.
- Takata T, Isomoto H. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4374. doi: 10.3390/ijms22094374.
- Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, Uchida S. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette sub-family G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Sep 1;313(3):F826-F834. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2017.
- Chen Y, Zhao Z, Li Y, Li L, Jiang Y, Cao Y, Zhou P, Wu T, Pang J. Characterizations of the Urate Transporter, GLUT9, and Its Potent Inhibitors by Patch-Clamp Technique. *SLAS Discov*. 2021 Mar;26(3):450-459. doi: 10.1177/2472555220949501.
- Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1291-1298. doi: 10.1111/dom.13670.
- Chino Y, Kuwabara M, Hisatome I. Factors Influencing Change in Serum Uric Acid After Administration of the Sodium-Glu-cose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2022 Mar;62(3):366-375. doi: 10.1002/jcph.1970.
- Sánchez-Briales P, Marques Vidas M, López-Sánchez P, López-Illáquez MV, Martín-Testillano L, Vedat-Ali A, Portolés J. The Uricosuric Effect of SGLT2 Inhibitors Is Maintained in the Long Term in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2024 Feb 27;13(5):1360. doi: 10.3390/jcm13051360.
- Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):458-462. doi: 10.1111/dom.13101.
- Lu YH, Chang YP, Li T, Han F, Li CJ, Li XY, Xue M, Cheng Y, Meng ZY, Han Z, Sun B, Chen LM. Empagliflozin Attenuates Hyperuricemia by Upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Mice. *Int J Biol Sci*. 2020 Jan 1;16(3):529-542. doi: 10.7150/ijbs.33007.
- Serra HA, Suárez Cordero C, Alvarini J, Bragagnolo JC, Frechtel G, Cean P, Folino C, Dagum A, Salzberg S. 2017. Cellular drugs transporters. The journey of the oral antidiabetic agents through the organism. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 51 N°4*: 137-152. doi: 10.1111/dom.12439.
- Vila SN, Serra HA. Efectos nefroprotectores y uricosúricos de las gliflozinas: Resultados de una revisión sistemática.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
- Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, Damaraju CV, Meininger G. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr;17(4):426-9. doi: 10.1111/dom.12439. Epub 2015 Feb 15. Erratum in: *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jul;17(7):708. doi: 10.1111/dom.12497.