

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el siglo XXI: ¿ha sido superada la metformina por los nuevos antidiabéticos?

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina (Institut Català de la Salut. SAP Litoral). Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud

LA METFORMINA, LA PIEDRA ANGULAR DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los beneficios del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) vienen determinados por su impacto en la reducción de las complicaciones que comporta la hiperglucemia a largo plazo. Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando se publicaron los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes con DM2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en el que se demostró que el tratamiento de la hiperglucemia puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares a largo plazo y (aunque únicamente en el subgrupo de pacientes con sobrepeso tratados con metformina) la morbimortalidad cardiovascular¹. La publicación de estos resultados relanzó el uso del fármaco, comercializado desde 1957, que pasó de tener un uso limitado a constituir actualmente la base del tratamiento en la DM2, tal como preconizan hoy en día todas las guías de práctica clínica²⁻⁴.

El mecanismo de acción principal de la metformina es la disminución de la gluconeogénesis hepática y, en menor grado, el aumento de la captación de glucosa en la célula muscular¹. Se utiliza en dosis de 500-2550 mg/día, sola o en asociación con otros antidiabéticos. El efecto adverso más habitual es la intolerancia gastrointestinal con dolor abdominal, flatulencia y, muy especialmente, diarrea (hasta un 25 %), que es dependiente de la dosis y que suele remitir al reducir la dosis. Sin embargo, un 5 % de los pacientes no tolera ni la dosis mínima. El déficit de absorción de vitamina B₁₂, observado hasta en un 30 % de pacientes, raramente provoca anemia perniciosa. El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica. Dado que la metformina se elimina sin metabolizar por vía renal, existe riesgo de acumulación; por este motivo está contraindicada en la insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²), y cuando el filtrado está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m² se debe reducir la dosis a 1000 mg/día⁵. Prácticamente todos los casos de acidosis láctica se han dado en individuos con insuficien-

cia renal aguda grave y en situaciones de hipoxemia como el *shock*, en los que la mortalidad es de hasta un 50 %⁵. Por este motivo debe suspenderse temporalmente en caso de diarrea, enfermedad intercurrente grave, hospitalización, cirugía o uso de contrastes yodados⁵.

¿DEBERÍAN SUSTITUIR A LA METFORMINA LOS NUEVOS ANTIDIABÉTICOS CON BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DEMOSTRADOS?

Desde el año 2008, a raíz del caso de la rosiglitazona, la agencia reguladora estadounidense, la Food and Drug Administration (FDA), exige estudios de seguridad cardiovascular a todos los nuevos antidiabéticos. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios con miles de pacientes que se han mostrado neutrales en el caso de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y algunas insulinas (glargina y degludec) y favorables con varios inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (empagliflozina y canagliflozina)⁶ y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) (liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida)^{6,7}. Estas dos familias de antidiabéticos tienen beneficios adicionales como la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial y de la progresión de la enfermedad renal crónica, pero también efectos adversos habituales como las náuseas (en el caso de los arGLP1) y las frecuentes infecciones genitales en el caso de los iSGLT2⁶. Otros efectos adversos mucho menos comunes con los iSGLT2 son la depleción de volumen o la cetoacidosis diabética y, aunque solo descritas con la canagliflozina, fracturas y amputaciones. Finalmente, se han notificado casos aislados de gangrena de Fournier en pacientes tratados con iSGLT2⁸.

Con la publicación de estos estudios nos podríamos plantear si se debería sustituir la metformina por fármacos con beneficios cardiovasculares y renales demostrados. De hecho, la evidencia sobre los beneficios cardiovasculares y la reducción de la mortalidad observados con la metformina

en el UKPDS es muy débil: 342 pacientes con sobrepeso y sin enfermedad cardiovascular, y que no se han confirmado en otros ensayos clínicos y metanálisis⁹. En cambio, ya hemos dicho que los iSGLT2 y arGLP1 han mostrado reducción de eventos cardiovasculares mayores y de la progresión de la enfermedad renal, y, aunque de momento solo la empagliflozina y la liraglutida, también de la mortalidad⁶. Además, los iSGLT2 disminuyen la hospitalización por insuficiencia cardíaca⁶. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en estos estudios la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados ya con metformina y tenían valores de hemoglobina glucosilada > 7 %. Por este motivo las guías más recientes los priorizan en el segundo escalón en pacientes tratados con metformina que presentan enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca (en este caso, únicamente los iSGLT2)²⁻⁴. En lo que respecta a los pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria), solo la dulaglutida en el re-

cientemente publicado estudio REWIND, con un 69 % de pacientes de alto riesgo, ha mostrado beneficios cardiovasculares similares a los de los pacientes con enfermedad cardiovascular, pero sin que haya reducción de la mortalidad⁷. Por otro lado, en el estudio DECLARE con dapagliflozina, con un 66 % de pacientes en prevención primaria, no hubo beneficio en la variable principal (eventos cardiovasculares mayores), pero sí en la insuficiencia cardíaca, que parece ser el efecto de clase más consistente de todos los iSGLT2⁶.

Así pues, podemos concluir que la metformina, por su eficacia, bajo coste y perfil de seguridad, con más de 60 años de experiencia clínica, sigue y seguirá siendo la base del tratamiento en la mayoría de pacientes con DM2. Los demás fármacos constituyen una alternativa a la metformina cuando no se tolera o está contraindicada, y especialmente asociados a ella en el segundo o tercer escalón de tratamiento de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia* 2017;60:1561-5.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
3. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la DM2: actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:611-624.
4. Artola S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. *Diabetes Práctica* 2017;08:49-96.
5. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function recommendations for patients with kidney impairment updated in product information. EMA/868987/2016. Disponible en: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced_en.pdf [último acceso: 31 de mayo de 2019].
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. [Internet.] *The Lancet* 2019. Disponible en: URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(19\)31149-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(19)31149-3.pdf) [último acceso: 12 de junio de 2019].
8. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH1. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 2019. [Epub ahead of print.]
9. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boisse JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.