

## Metformina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa alrededor del 90% de los casos de la enfermedad, y su prevalencia está creciendo en todo el mundo en paralelo con el aumento de la obesidad <sup>(1)</sup>. En Argentina, la proporción de adultos de ambos sexos con sobrepeso y obesidad se ha incrementado, pasando de 49% en 2005 a 57,9% en 2013, y la proporción de pacientes con DM2, por su parte, aumentó de 8,4% a 9,8% en el mismo período <sup>(2)</sup>.

El impacto de la diabetes en la salud se deriva principalmente del daño micro y macrovascular ocasionado. El daño en los vasos pequeños se relaciona con el nivel de hiperglucemia y es la causa del desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas, constituyendo la primera causa de ceguera prevenible, de insuficiencia renal crónica que requiere diálisis y de amputaciones en las extremidades inferiores <sup>(3)</sup>.

El compromiso macrovascular constituye la principal causa de morbilidad y de mortalidad en los pacientes diabéticos, por su papel como factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica (EA), incluyendo infarto agudo de miocardio (IAM), angina de pecho, necesidad de revascularización coronaria (NRC), accidente cerebrovascular (ACV), isquemia cerebral transitoria (ICT) y otras enfermedades circulatorias relacionadas (ECA) <sup>(4)</sup>.

### Objetivo del tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus 2

Se basa clásicamente en cuatro pilares: educación diabetológica, actividad física, plan de alimentación y medicamentos hipoglucemiantes, a los que cabe agregar en forma destacada la detección y el manejo de los otros factores de riesgo cardiovascular, las inmunizaciones y el cuidado psicológico y social del paciente <sup>(5)</sup>.

Este trabajo abordará solamente el enfoque farmacológico del tratamiento de la diabetes a pesar de que se destaca la importancia fundamental que tienen las otras estrategias terapéuticas.

### Objetivos del tratamiento con medicamentos hipoglucemiantes

El objetivo del tratamiento de la DM2 es prevenir o retrasar las complicaciones graves y potencialmente mortales asociadas con la hiperglucemia, razón por la cual el tratamiento farmacológico se ha centrado durante décadas en la disminución de los niveles de glucosa en sangre. La reducción sostenida de la glucemia ha demostrado reducir la incidencia y retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares, tanto en la diabetes tipo 1 <sup>(6)</sup> como en la DM2 <sup>(7)(8)(9)(10)</sup>.

En contraste, ha sido más difícil demostrar la eficacia de los hipoglucemiantes para reducir la aparición de las complicaciones macrovasculares, que son las que más impactan en la mortalidad y en la morbilidad de los pacientes con DM2.

A pesar de que estudios observacionales habían establecido claramente la asociación entre el nivel de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) y las complicaciones macrovasculares en pacientes con DM2<sup>(11)</sup>, dos líneas de hallazgos encendieron una luz de alerta en este tema: por un lado, la evidencia de que el tratamiento hipoglucemiante intensivo podría aumentar –en lugar de prevenir– los eventos adversos cardiovasculares (CV), y por otro, que algunas clases de hipoglucemiantes, a pesar de disminuir la glucemia y los niveles de HbA1c, parecen facilitar la aparición de complicaciones cardíacas.

El primer aspecto fue evaluado en dos ensayos clínicos grandes que compararon una estrategia de tratamiento hipoglucemiante intensivo con una convencional. En el estudio ADVANCE, el grupo de tratamiento intensivo alcanzó un promedio de HbA1c de 6,5%, versus 7,3% en el grupo control, pero no se observó reducción significativa de eventos macrovasculares mayores, mortalidad CV o mortalidad total<sup>(9)</sup>. En el ensayo ACCORD los grupos de tratamiento intensivo y convencional alcanzaron HbA1c de 6,4 y 7,5%, respectivamente, pero no sólo no se redujeron los eventos CV, sino que aumentó un 22% la mortalidad total, lo que obligó a interrumpir el estudio en forma anticipada<sup>(12)</sup>.

Las guías de práctica clínica reflejaron los hallazgos del estudio ACCORD<sup>(12)</sup>, proponiendo que se flexibilizara la meta de control glucémico para los pacientes con diabetes de larga evolución, aquellos con enfermedad CV declarada o con un estado general más precario, que son los más expuestos a los daños potenciales del control intensivo<sup>(13)(14)(15)</sup>.

El segundo punto de inflexión fueron los efectos adversos CV de la rosiglitazona. Un meta-análisis realizado en 2007 analizando 42 ensayos clínicos mostró que el tratamiento de pacientes con DM2 con rosiglitazona descendió la glucemia y la Hb1Ac

pero aumentó en forma significativa la tasa de IAM (odds ratio [OR]: 1.43; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.03-1.98) y también incrementó la mortalidad CV en el límite de la significación estadística (OR: 1.64; IC95%: 0.98-2.74)<sup>(16)</sup>. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios<sup>(17)(18)(19)(20)</sup>. Aunque las conclusiones del estudio fueron motivo de debate en su momento, la comercialización del fármaco se suspendió en la Unión Europea, en el Reino Unido, y en otros países. La FDA norteamericana permitió la continuidad bajo un programa de acceso restringido, que posteriormente flexibilizó<sup>(21)</sup>.

Más allá del caso particular de la rosiglitazona, quedó establecida una fuerte advertencia: algunos tratamientos hipoglucemiantes, a pesar de disminuir la hiperglucemia y los valores de HbA1C, podrían ser no sólo inefectivos para reducir las complicaciones macrovasculares, sino que incluso podrían aumentarlas.

Como consecuencia directa, en 2008 la FDA decidió exigir estudios de “inocuidad cardiovascular” a los nuevos hipoglucemiantes en forma previa a su comercialización, para demostrar que el fármaco “no produce un aumento inaceptable del riesgo cardiovascular”<sup>(22)</sup>. Se considera “aceptable” para autorizar la comercialización de un medicamento hipoglucemiante que el límite superior del IC95% del riesgo relativo [RR] de eventos cardiovasculares sea inferior a 1.8. Cuando el límite superior del IC95% está entre 1.3 y 1.8 se exige que los estudios post-comercialización demuestren que es inferior a 1.3<sup>(22)</sup>. En lenguaje llano, la FDA establece que un nuevo fármaco hipoglucemiante no debe *aumentar* más de un 80% el riesgo cardiovascular para poder ser aprobado, y deberá demostrar que *no lo aumenta* más de un 30% si quiere seguir en el mercado. Como se ve, estamos muy lejos de poder asumir que la reducción de la glucemia en los pacientes diabéticos conlleva necesariamente una *reducción* del riesgo cardiovascular.

Se arriba entonces a una conclusión de máxima importancia: la selección de fármacos hipoglucemiantes para la DM2 no puede basarse solamente en el efecto sobre la glucemia y la HbA1c (desenlaces intermedios), sino que es necesario revisar la evidencia de su eficacia para reducir eventos cardiovasculares y/o microvasculares, tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía (desenlaces finales o clínicamente relevantes).

### Objetivos del Tratamiento con Medicamentos Hipoglucemiantes

.....  
*El objetivo del tratamiento de la DM2 es prevenir o retrasar las complicaciones graves y potencialmente mortales asociadas con la hiperglucemia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.*

*No todos los medicamentos que disminuyen la glucemia han mostrado prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares y/o macrovasculares.*

.....  
*La reducción sostenida de la glucemia con insulina, metformina y sulfonilureas, ha demostrado reducir la incidencia y retrasar la progresión de las complicaciones microvasculares, tanto en la diabetes tipo 1<sup>(6)</sup> como en la DM2<sup>(7)(8)(9)(10)</sup>.*

### Eficacia de los fármacos hipoglucemiantes para prevenir complicaciones cardiovasculares

Es notablemente limitado el cuerpo de evidencia que sostiene la utilidad de los medicamentos hipoglucemiantes en prevenir las complicaciones macrovasculares. Se multiplican los ensayos clínicos que registran la reducción de los niveles de HbA1c con diferentes grupos farmacológicos, pero son escasos los que estudian resultados clínicamente significativos y, en particular, los que evalúan la eficacia, efectividad y seguridad comparativas, cabeza a cabeza, entre diferentes fármacos.

### Metformina

Con la publicación en 1998 de los resultados del estudio UKPDS 34 se tuvieron pruebas a favor de la utilidad de la metformina[MET] en comparación con el tratamiento de control sin hipoglucemiantes para reducir la mortalidad total y el conjunto de desenlaces asociados a la diabetes en pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad<sup>(7)</sup>. Fue así que este fármaco se constituyó desde entonces en el tratamiento farmacológico de primera elección para la DM2 en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales<sup>(14)(15)(23)</sup>.

Pero algunos autores, como Boussageon y col. han cuestionado los resultados del UKPDS 34, señalando el riesgo de sesgos en este ensayo clínico<sup>(24)</sup>. Revisaremos brevemente los detalles del estudio para comprender el fundamento de las críticas.

### El estudio UKPDS

El United Kingdom Prospective Diabetes Study evaluó 4.209 pacientes con DM2 recién diagnosticada y que luego de 3 meses de dieta tenían glucemia en ayunas de 110 a 270 mg/dL. Los participantes fueron asignados al azar a seguir con dietoterapia (terapia "convencional") o a tratamiento con sulfonilureas [SU] o insulina [INS]; los resultados se publicaron como UKPDS 33<sup>(8)</sup>.

Para los 1.704 pacientes con peso superior al 20% del ideal, las opciones de aleatorización incluían MET además de dieta, SU o INS; los resultados se publicaron en el informe UKPDS 34 (7). Luego de 10 años de seguimiento, el estudio mostró una reducción del 36% en la mortalidad total para los 342 pacientes tratados con MET en comparación con los 411 pacientes del grupo convencional, con descenso significativo de la mortalidad asociada a diabetes y de la incidencia de infarto de miocardio (Tabla 1) (7).

**Tabla 1.**

Eficacia de Metformina vs tratamiento sin hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada. Resultados principales del estudio UKPDS 34 (7).

Desenlaces	Riesgo absoluto (eventos por 1.000 pacientes-año)		RR (IC95%)
	Metformina n = 342	Convencional n = 411	
Cualquier desenlace ligado a diabetes*	29.8	43.3	0.68 (0.53-0.87)
Muerte relacionada con diabetes**	7.5	12.7	0.58 (0.37-0.91)
Muerte de cualquier causa	13.5	20.6	0.64 (0.45-0.91)
Infarto de miocardio	11.0	18.0	0.61 (0.41-0.89)

\* Muerte súbita, muerte por hiperglucemia o hipoglucemia, infarto de miocardio fatal o no fatal, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal, amputación (de al menos un dedo), hemorragia vítrea, retinopatía que requiere fotocoagulación, ceguera de un ojo, cirugía de catarata.  
 \*\* Muerte por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia o hipoglucemia, o muerte súbita.

Hasta aquí los resultados del UKPDS 34 favorables al tratamiento intensivo con MET de los pacientes con DM2 recién diagnosticados, en comparación con dieta solamente. Pero los investigadores exploraron la eficacia de la MET en otro contexto: 537 pacientes con y sin sobrepeso, aleatorizados inicialmente a SU

pero que no alcanzaron un buen control glucémico, fueron aleatorizados nuevamente luego de una mediana de 7.1 años para comparar el efecto del agregado de MET a la SU versus un grupo control con SU solamente (7).

El estudio mostró que el agregado de MET lograba un descenso adicional de 0.5% en la mediana de HbA1c a lo largo de los cuatro años siguientes, pero producía un aumento significativo en las complicaciones cardiovasculares, incluyendo la duplicación del riesgo de muerte asociada a diabetes (RR: 1.96; IC95%: 1.02-3.75; p=0.039) y un incremento del 60% en la mortalidad por todas las causas (RR: 1.60; IC95%: 1.02-2.52; p=0.041) (7).

¿Cómo explicar la discordancia del efecto de la MET en estos dos subgrupos de pacientes? Los investigadores realizaron pruebas estadísticas que confirmaron la heterogeneidad de los resultados, pero informaron de todas maneras un análisis combinado de ambos grupos, con el argumento de que las diferencias podrían explicarse por una influencia extrema del azar; el resultado fue un 12% de reducción para cualquier desenlace asociado a diabetes (p=0,033) (7).

Los autores del trabajo señalan otros posibles motivos para el diferente comportamiento de la MET en los dos subgrupos, como la mayor edad de los pacientes, los niveles más elevados de glucemia y el menor tiempo de seguimiento en el estudio de MET combinada con SU. Concluyen que la MET tiene ventajas sobre la dieta como terapia de primera línea en pacientes con exceso de peso y DM2, pero que el uso combinado con SU requiere más evaluación (7).

En una evaluación crítica del UKPDS 34, Boussageon y colaboradores señalan como posible fuente de sesgos el no haber utilizado placebo en el grupo control, lo que podría generar diferencias entre los grupos en el enfoque terapéutico, la medicación concomitante y la evaluación de desenlaces. Agregan que no estaba garantizado el enmascaramiento en la asignación aleatoria, lo que podría sobreestimar todavía más los beneficios. Por otra parte, cuestionan que el umbral de significación estadística fue fijado inicialmente en

1%, pero que luego de un análisis intermedio en 1987 se modificó a 5%, lo que, combinado con la multiplicidad de comparaciones estadísticas efectuadas, aumenta la posibilidad de que las diferencias halladas se deban al azar <sup>(24)</sup>. A la luz de todas estas objeciones concluyen que el valor de la MET en la prevención de eventos macrovasculares no queda demostrado por el UKPDS 34 <sup>(24)</sup>.

Para otros revisores si bien estos defectos socavan los resultados del estudio UKPDS, ninguno justifica desestimar completamente los resultados del ensayo. Las variables de desenlace de mortalidad son objetivas y es poco probable que sean influenciadas por la falta de enmascaramiento. Además, el vínculo evidente entre las dos variables de mortalidad, en parte compensa el hecho de tomar en cuenta múltiples análisis estadísticos <sup>(25)</sup>.

El seguimiento de los pacientes del UKPDS por 10 años adicionales luego de la finalización del ensayo confirmó los efectos descriptos en la publicación inicial: el grupo tratado con SU e INS mantuvo el beneficio de reducción de la enfermedad microvascular, y el tratado con MET confirmó la reducción de mortalidad total, de infarto de miocardio y de cualquier evento relacionado con la diabetes <sup>(26)</sup>.

### Otros estudios con metformina

¿Qué mostraron otras investigaciones sobre la eficacia de la MET en el tratamiento de la DM2? Un meta-análisis de 2012 de Boussageon y col. reunió ensayos clínicos aleatorizados que comparaban MET con ningún tratamiento, con dieta solamente o con placebo; MET como medicación agregada; o el efecto de la retirada de MET en pacientes bajo tratamiento. Los desenlaces primarios elegidos fueron mortalidad cardiovascular y por todas las causas <sup>(27)</sup>. Se hallaron 13 ensayos clínicos que estudiaron 13.110 pacientes, incluyendo los dos subgrupos del UKPDS 34. No se halló beneficio significativo de la metformina en los desenlaces primarios ni en ninguno de los desenlaces secundarios cardiovasculares. Sin embargo, los intervalos de confianza informados muestran la baja

precisión de los resultados agrupados, ya que en todos los casos los mismos son compatibles con beneficio sustancial y también con daño significativo. La conclusión de los autores es que el balance de beneficios y riesgos para la MET sigue siendo incierto <sup>(27)</sup>.

El posible efecto perjudicial de la combinación de MET con SU fue explorado en un meta-análisis que reunió 9 estudios observacionales y más de 100.000 pacientes. No se halló un aumento significativo de riesgo de la combinación MET + SU para mortalidad total (RR: 1.19; IC95%: 0.88-1.62) ni para mortalidad CV (RR: 1.29; IC95%: 0.73-2.27), pero sí para el resultado combinado de mortalidad CV e internaciones de causa CV (RR: 1.43; IC95%: 1.10-1.85) <sup>(28)</sup>. En la interpretación de estos hallazgos—y dado el diseño observacional de los estudios analizados— es probable que el tratamiento con hipoglucemiantes combinados represente una mayor gravedad de la enfermedad, que sería la explicación real de los resultados desfavorables.

### Comparación de metformina con otros hipoglucemiantes en desenlaces cardiovasculares

Dos revisiones sistemáticas recientes exploran la eficacia de los fármacos hipoglucemiantes para prevenir complicaciones cardiovasculares en pacientes con DM2 <sup>(29)(30)</sup>. Palmer y colaboradores utilizaron la técnica de meta-análisis en red para comparar ocho clases farmacológicas y placebo<sup>1</sup> sobre el desenlace primario de mortalidad cardiovascular, tanto en monoterapia como en combinaciones de fármacos dobles o triples. Evaluaron 301 ensayos clínicos aleatorizados, con más de 1.4 millones de pacientes-meses de seguimiento <sup>(30)</sup>. Debido a que todos los intervalos de confianza obtenidos fueron demasiado amplios, no permiten excluir la existencia de beneficio o de perjuicio significativo de las distintas clases de fármacos.

1 Evaluaron estudios con metformina, sulfonilureas, tiazolidinonas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, inhibidores de alfa-glucosidasa, meglitinidas, insulina basal y placebo.

Por otra parte, Maruthur y colegas realizaron por encargo de la Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ) una extensa revisión de los estudios experimentales u observacionales de alta calidad que compararan cabeza a cabeza los fármacos hipoglucemiantes<sup>2</sup>, y publicaron una síntesis de los resultados principales<sup>(29)</sup> y el extenso informe completo<sup>(31)</sup>. A diferencia de la revisión de Palmer y colaboradores, este trabajo no incluyó las comparaciones contra placebo sino exclusivamente las realizadas entre fármacos activos. En la evaluación de eficacia para desenlaces cardiovasculares, entre todas las comparaciones "cabeza a cabeza" entre clases farmacológicas sólo destacó la MET como más eficaz que las SU para reducir mortalidad cardiovascular; la evidencia para mortalidad total, morbilidad cardiovascular y complicaciones microvasculares fue insuficiente o de baja fuerza para todas las comparaciones realizadas<sup>(29)</sup>.

## Eficacia de los fármacos hipoglucemiantes sobre variables intermedias

Las variables intermedias (es decir, parámetros que se pueden medir en el paciente pero que no siempre se correlacionan con las complicaciones de la enfermedad) han sido las más frecuentemente evaluadas en los estudios. Las más destacadas son el efecto hipoglucemiante -según se refleja en el descenso promedio de la glucemia y del porcentaje de HbA1c- y el efecto sobre el peso corporal.

Recordemos que disminuir la glucemia o la HbA1c no garantizan resultados clínicamente significativos para el paciente, ya que, por ejemplo la rosiglitazona disminuye ambas variables intermedias pero los pacientes tienen un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de IAM<sup>(16)</sup>.

2 Incluyeron estudios con metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2, agonistas de receptores de GLP-1, insulina basal e insulina premezclada.

**Tabla 2.**

Mecanismo de acción de los fármacos hipoglucemiantes (no se incluyen insulinas) y representantes de cada grupo.

<p><b>Biguanidas.</b> La metformina [MET] reduce la glucemia, por inhibir la salida de glucosa del hígado, aumentar la utilización periférica de glucosa en tejido muscular, disminuir la absorción gastrointestinal de carbohidratos y aumentar la oxidación de ácidos grasos.</p>
<p><b>Sulfonilureas [SU].</b> Clorpropamida y tolbutamida son sulfonilureas de "primera generación", mientras que glibenclamida, gliclazida y glimepirida son las sulfonilureas de "segunda generación". Las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas en los islotes de Langerhans. Son metabolizadas por el hígado y sus metabolitos se eliminan por los riñones. Los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal tienen mayor riesgo de sobredosis. Las de duración de acción más corta son gliclazida y glipizida por lo que son las de elección para evitar el riesgo de hipoglucemia.</p>
<p><b>Meglitinidas (glinidas)[MEG].</b> Las meglitinidas tienen el mismo mecanismo de acción que las sulfonilureas, pero su efecto es de menor duración y se excretan principalmente en la bilis. Los principales representantes de esta clase son repaglinida y nateglinida.</p>
<p><b>Incretinas.</b> Son hormonas intestinales que se segregan después de la comida. Incluyen el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico gástrico (GIP). GLP-1 aumenta la secreción de insulina y suprime la secreción de glucagón, y el GIP retrasa el vaciado gástrico y reduce la ingesta de alimentos. Los agonistas del receptor de GLP-1 tales como exenatida, liraglutida y lixisenatida, al actuar sobre los mismos receptores, producen los mismos efectos. Los agonistas de GLP-1 son degradados en el estómago y por lo tanto sólo son activos cuando se administran por vía parenteral.</p>
<p><b>Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas)[DPP-4].</b> La dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) es una proteasa que normalmente degrada e inactiva al GLP-1, entre otras acciones. Los inhibidores de la DPP-4 prolongan la actividad de GLP-1. Los principales representantes de esta clase son alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina.</p>
<p><b>Tiazolidinedionas (glitazonas)[TZD].</b> Las tiazolidinedionas son fármacos agonistas de los receptores PPAR gamma (receptor gamma de proliferación activado por peroxisomas), un grupo de receptores de hormonas nucleares que regulan genes implicados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Aumentan la sensibilidad a la insulina, especialmente en el tejido adiposo y el músculo. Estos medicamentos incluyen pioglitazona y rosiglitazona.</p>
<p><b>Inhibidores de la alfa-glucosidasa.</b> Las alfa glucosidasas son enzimas de las vellosidades intestinales que contribuyen al desdoblamiento de los oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, etc). Los inhibidores de esta enzima disminuyen la absorción intestinal de glucosa, reduciendo así el pico glucémico postprandial. En este grupo se incluyen acarbose y miglitol.</p>
<p><b>Inhibidores del co-transportador de sodio- glucosa tipo 2 (SGLT2) [SGLT-2].</b> Este co-transportador se encuentra en el túbulo renal y normalmente transfiere en forma simultánea glucosa con sodio desde la luz tubular a la sangre. Canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina, al inhibir su funcionamiento, aumentan la excreción urinaria de glucosa, disminuyendo así los niveles de glucosa en sangre.</p>

## Hemoglobina glicosilada

El efecto esperado sobre la HbA1c de las intervenciones no farmacológicas y de los distintos grupos de fármacos se resume en la siguiente tabla:

**Tabla 3.**

Efecto sobre la HbA1c de las diferentes intervenciones <sup>(32)(33)</sup>.

Intervenciones	Disminución esperada de HbA1c (%)
Cambios de estilo de vida para bajar de peso y aumentar actividad	1-2
Insulina	1.5-3.5
Metformina	1-2
Sulfonilureas	1-2
Otros fármacos	
Glinidas	1-1.5
Tiazolidinedionas (glitazonas)	0.5-1.4
Inhibidores de SGLT-2	0.6-1.2
Análogos de GLP-1 (exenatida)	0.5-1.0
Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa	0.5-0.8
inhibidores de DPP-4 (sitagliptina)	0.5-0.8

HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; SGLT-2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; GLP-1, péptido similar a glucagón tipo 1; DPP-4, dipeptidilpeptidasa tipo 4.

De acuerdo a estas revisiones, MET y SU constituyen las intervenciones con hipoglucemiantes no insulínicos que logran mayor efecto sobre el control glucémico. Estos efectos son similares a los alcanzados con las modificaciones en el estilo de vida, y un poco menores a los alcanzables con el uso de insulina <sup>(32)</sup>.

Por su parte, el informe del la AHRQ encuentra similar eficacia hipoglucemiante para MET, SU y TZD, y evalúa como insuficiente la evidencia disponible para las comparaciones con los grupos farmacológi-

cos más nuevos. La excepción son los iDPP-4, que resultan menos eficaces que la MET con un descenso 0,43% menor de la HbA1c <sup>(29)</sup>.

## Peso corporal

Según el efecto esperado sobre el peso corporal, los hipoglucemiantes pueden agruparse en aquellos que tienden a aumentar el peso, como INS, TZD, SU y MEG, y los que lo mantienen o descienden como MET, iDPP-4, iSGLT-2, y aGLP-1 <sup>(29)</sup>. En comparación con MET, los iDPP-4 son algo menos eficaces, mientras que los iSGLT-2 y aGLP-1 son algo más eficaces para producir descenso de peso <sup>(29)</sup>.

## Seguridad de los fármacos hipoglucemiantes

En la revisión de Palmer y colaboradores, el uso de INS, SU y MEG, en orden decreciente, se asocia a un aumento del riesgo de hipoglucemia en comparación con MET, mientras que las TZD y los iDPP-4 tienen un riesgo de hipoglucemia menor <sup>(30)</sup>. La combinación de INS o de SU con MET aumenta la incidencia de hipoglucemia en comparación con MET sola o con MET asociada con aGLP1 <sup>(30)</sup>.

Los efectos adversos digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea son más frecuentes con el uso de MET que con SU, TZD o iDPP-4 <sup>(29)</sup>. Las molestias digestivas son menores si la MET se inicia con dosis baja y se la incrementa en forma escalonada, según la tolerancia <sup>(23)</sup>.

El antecedente de acidosis láctica asociada al uso de fenformina -una biguanida retirada del mercado por sus efectos adversos- hizo que la MET fuera especialmente vigilada por la aparición de esta patología, en especial en pacientes con función renal reducida. Una reciente y completa revisión del tema por DeFronzo y colaboradores destaca la muy baja frecuencia de esta complicación, estimada en 3-6 casos/100.000 pacientes-año, y su asociación con fac-

tores de riesgo como deshidratación aguda, sepsis, hipoxemia, insuficiencia cardíaca, especialmente en ancianos y en personas con función renal reducida.<sup>(34)</sup> Teniendo en cuenta la baja incidencia y el potencial de beneficio de la metformina en el paciente con DM2, la FDA y la EMA modificaron recientemente su recomendación sobre el uso de MET en pacientes con insuficiencia renal crónica, extendiendo su uso hasta un volumen de filtrado glomerular  $\geq$  de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>(35)</sup>.

En el estudio de seguimiento del Diabetes Prevention Program (DPP), denominado DPPOS (DPP Out-

comes Study), en el que se administró MET en forma abierta durante 9 años adicionales, se encontró que, la prevalencia de déficit de vitamina B12 ( $\leq$ 203 pg/mL) fue significativamente más alta a los 5 años en el grupo MET (4,3%) que en el grupo placebo (2,3%) (1700 pacientes)<sup>(36)</sup>. No están claras las implicancias clínicas de este hallazgo.

En la Tabla 4 se resumen los datos de eficacia sobre variables intermedias y efectos adversos de las diferentes clases farmacológicas de hipoglucemiantes.

**Tabla 4.** Eficacia y efectos adversos de los grupos farmacológicos hipoglucemiantes<sup>(29)</sup>.

	Eficacia		Riesgo			Precio
	Variables clínicas relevantes	Variables subrogadas	Peso corporal	Riesgo de hipoglucemia	Otros efectos adversos	
		Descenso de HbA1c				
<b>Metformina</b>	↓ eventos CV **	↓↓↓	0 / ↓	Bajo	Síntomas digestivos, deficiencia B12, acidosis láctica (rara)	Bajo
<b>Sulfonilureas</b>	↓ riesgo microvascular **	↓↓↓	↑↑	Moderado		Bajo
<b>Tiazolidinedionas</b>	No	↓↓	↑↑	Bajo	Edema, insuficiencia cardíaca, fracturas, ↑C-LDL (rosiglitazona), ¿↑IAM (rosiglitazona)?	Bajo
<b>Meglitinidas</b>	No	↓↓	↑	Moderado		Bajo
<b>Agonistas del receptor GLP-1</b>	No***	↓↓	↓	Bajo	Síntomas digestivos, ¿pancreatitis aguda?, ↑FC	Muy alto
<b>Inhibidores de DPP-4</b>	No***	↓	0	Bajo	Angioedema, urticaria, ¿pancreatitis aguda? ¿↑internaciones por IC?	Medio a alto
<b>Inhibidores de SGLT-2</b>	No***	↓↓	↓	Bajo	Infección genitourinaria, poliuria, depleción de volumen, ↑C-LDL, ↑creatinina, cetoacidosis diabética	Alto
<b>Inhibidores de alfa-glucosidasa</b>	No	↓	0	Bajo	Síntomas digestivos	Bajo
<b>Insulina</b>	↓ riesgo microvascular**	↓↓↓↓	↑↑	Alto		Medio a alto

HbA1c, hemoglobina glicosilada; CV, cardiovascular; C-LDL, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; IAM, infarto agudo de miocardio; DPP-4, dipeptidilpeptidasa 4; IC, insuficiencia cardíaca; SGLT-2, co-transportador sodio glucosa tipo 2; GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; FC, frecuencia cardíaca.

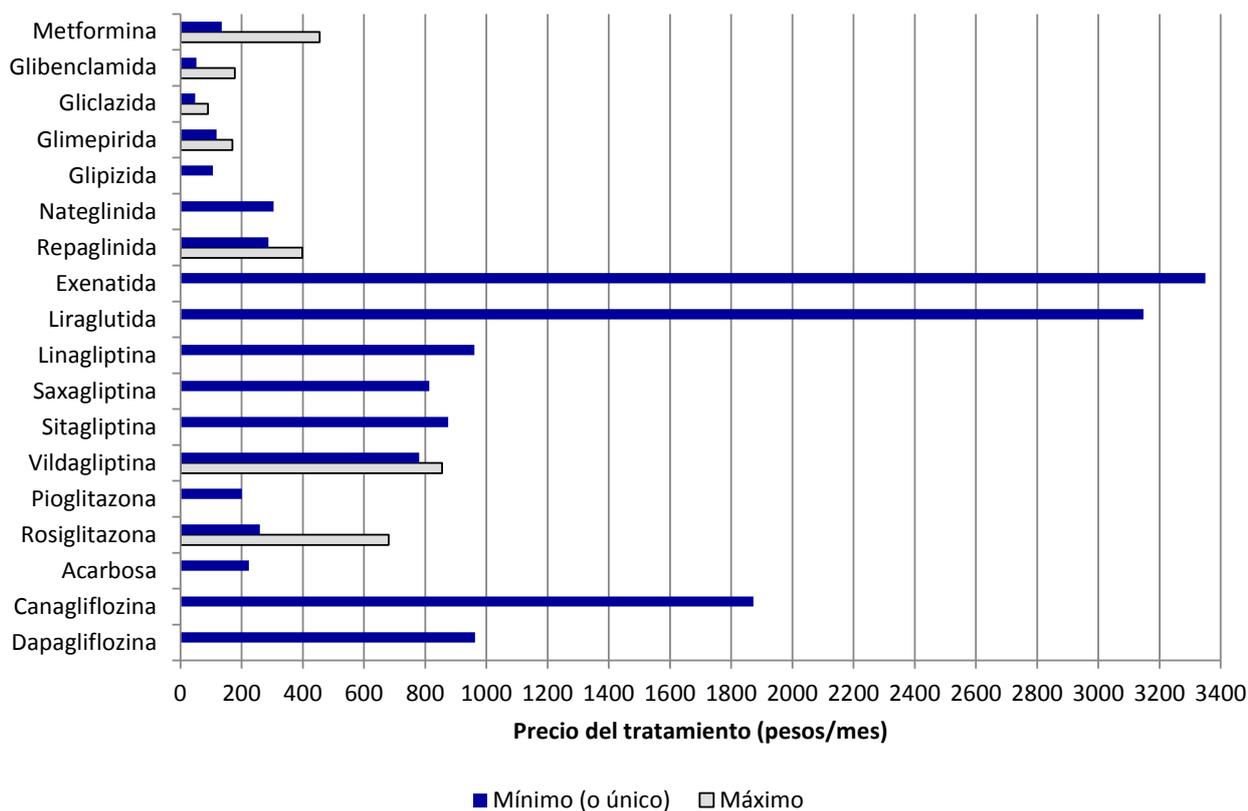
\*Precios Kairos, julio 2016. Precio bajo <1 USD/día, medio 1-2 USD/día, alto 2-5 USD/día y muy alto  $\geq$  5 USD/día [Continúa sig. página]

[Notas Tabla 4 - continuación]

\*\* El seguimiento 10 años después de los pacientes del UKPDS 33 y 34 <sup>(26)</sup> mostró que en el grupo sulfonilurea-insulina, persistía la reducción relativa del riesgo para cualquier desenlace, en un 9%; $p=0.04$ );para enfermedad microvascular 24%; $p=0.001$ ) y muerte por cualquier causa del 13%; $p=0.007$ ; Para el grupo metformina, a los 10 años persistía la reducción de riesgos del 21%,  $p=0.01$  para cualquier desenlace; para IAM 33%, $p=0.005$  y muerte por cualquier causa, descenso de riesgo relativo de 27%, $p=0.002$ .

\*\*\* Entre fines del 2015 y 2016 se han publicado los resultados de 7 ensayos clínicos que comparan hipoglucemiantes de estos grupos farmacológicos con placebo, añadidos al tratamiento estándar de la DM2, con una hipótesis principal de no inferioridad. Este diseño busca demostrar que no tienen efectos adversos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, de acuerdo al requisito de la FDA ya comentado. En los 7 trabajos se concluyó que los fármacos no eran inferiores a placebo en este aspecto. Incidentalmente, en 3 de los ensayos un análisis exploratorio de superioridad para la variable principal encontró reducción en complicaciones macrovasculares en estos pacientes, aunque la relevancia clínica de la diferencia hallada necesita ser confirmada.

**Gráfico.** Precio de los fármacos hipoglucemiantes disponibles en Argentina. \*



\* Precios mínimo y máximo de las presentaciones de cada fármaco listadas en Kairos a julio de 2016, calculado para un mes de tratamiento con la dosis diaria definida (DDD), según las define el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Equivalencia: 1 U\$S dólar = 15 pesos argentinos.

## Conclusión

### Metformina como fármaco de primera elección en la Diabetes Mellitus Tipo 2

La prevención de las complicaciones cardiovasculares es el resultado potencialmente más importante del tratamiento de la DM2. Las pruebas disponibles sugieren que estas metas son alcanzables con metformina, razón por la cual se la recomienda como medicamento de primera elección en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales actualizadas a 2016 <sup>(14)(15)(23)</sup>, así como en las revisiones sistemáticas más recientes sobre el tema <sup>(29)(30)</sup>.

Otros fundamentos que ubican a la metformina como fármaco de primera elección en DM2 que requiere tratamiento con hipoglucemiantes incluyen la larga experiencia de uso acumulada, su baja tendencia a producir hipoglucemia o ganancia de peso, la posibilidad de combinarla con fármacos de todas las otras clases de hipoglucemiantes, la comprobación del riesgo extremadamente bajo de acidosis láctica, la posibilidad de utilizarla aún con deterioro leve a moderado de la función renal, y el bajo costo del tratamiento.

Para minimizar las molestias digestivas se propone iniciar el tratamiento con MET en dosis de 500 mg 1 a 2 veces por día, con las comidas principales. Aumentar gradualmente hasta una dosis de 850 a 1.000 mg dos veces al día (después del desayuno y de la cena). Si aparecen molestias digestivas se vuelve a la dosis previamente tolerada. No se espera beneficio adicional con dosis mayores a 2.000 mg/día <sup>(14)</sup>. Si el preparado de liberación estándar no se tolera, considerar el uso de MET de liberación prolongada <sup>(15)</sup>.

También es prudente asegurarse periódicamente que la función renal sea normal y detectar la deficiencia de vitamina B12 si se producen síntomas relevantes o están presentes otros factores de riesgo.

Para lograr una reducción efectiva del riesgo cardiovascular del paciente con DM2 es esencial enfatizar el plan de alimentación saludable, el aumento de actividad física y la cesación tabáquica, junto con el tratamiento apropiado de la hipertensión arterial y de la dislipemia <sup>(4)(14)(15)</sup>.

## Referencias

1. OMS | Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. WHO. [citado 12 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
2. Ministerio de Salud de la Nación, Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
3. American Diabetes Association. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 23 de diciembre de 2015;39(Supplement 1):S72-80.
4. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 23 de diciembre de 2015;39(Supplement 1):S60-71.
5. American Diabetes Association. 3. Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes Care*. 23 de diciembre de 2015;39(Supplement 1):S23-35.
6. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. junio de 1995;47(6):1703-20.
7. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
8. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12 de septiembre de 1998;352(9131):837-53.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 de junio de 2008;358(24):2560-72.
10. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 7 de agosto de 2010;376(9739):419-30.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.
12. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 12 de junio de 2008;358(24):2545-59.
13. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2016;39(Supplement 1):S39-46.
14. Ministerio de Salud de la Nación. Manual para el cuidado integral de personas adultas. MSN, 2016.pdf [Internet]. [citado 14 de julio de 2016]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000816cnt-2016-04\\_manual-para-el-cuidado-integral-de-personas-adultas.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000816cnt-2016-04_manual-para-el-cuidado-integral-de-personas-adultas.pdf)
15. Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 26 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 14 de junio de 2007;356(24):2457-71.
17. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de julio de 2007;(3):CD006063.
18. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. *JAMA*. 12 de septiembre de 2007;298(10):1189-95.
19. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 12 de septiembre de 2007;298(10):1180-8.
20. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 26 de julio de 2010;170(14):1191-201.
21. Office of the Commissioner. Safety Alerts for Human Medical Products - Rosiglitazone-containing Diabetes Medicines: Drug Safety Communication - Removal of Some Prescribing and Dispensing Restrictions [Internet]. [citado 13 de julio de 2016]. Disponible en: [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm376683.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm376683.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery)
22. Center for Drug Evaluation and Research - FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627>
23. American Diabetes Association. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2016;39(Supplement 1):S52-9.

24. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ*. 8 de enero de 2016;352:h6748.
25. Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. *Prescrire*. 2014;23(154):269-72.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 9 de octubre de 2008;359(15):1577-89.
27. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P, et al. Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* [Internet]. abril de 2012 [citado 14 de julio de 2016];9(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323508/>
28. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the Combination of Sulfonylureas and Metformin Associated With an Increased Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality? *Diabetes Care*. 1 de agosto de 2008;31(8):1672-8.
29. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 7 de junio de 2016;164(11):740.
30. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA*. 19 de julio de 2016;316(3):313-24.
31. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 [citado 30 de junio de 2016]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>
32. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2008;31(1):173-5.
33. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2 de enero de 2016;6(2):e009417.
34. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. febrero de 2016;65(2):20-9.
35. European Medicines Agency - Human medicines - Metformin and metformin-containing medicines [Internet]. [citado 31 de octubre de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metformin\\_and\\_metformin-containing\\_medicines/human\\_referral\\_000397.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metformin_and_metformin-containing_medicines/human_referral_000397.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
36. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2016;101(4):1754-61.



#### Fundación FEMEBA

Personería Jurídica Res n° 2841/97  
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

#### Números anteriores:

<http://www.fundacionfemeba.org.ar/farmacologia/folia-doc>

#### Contacto:

[farmacol@femeba.org.ar](mailto:farmacol@femeba.org.ar)

## FoliaDOC

#### Editores Responsables

- Dr. Guillermo Cobián (Fundación FEMEBA)
- Prof. Dr. Héctor O. Buschiazco (Fundación FEMEBA)

#### Directora

- Prof. Dra. Perla M. de Buschiazco

#### Redacción y Coordinación

- Prof. Dr. Héctor O. Buschiazco
- Dr. Martín Cañás
- Dr. Martín Urtasun