

" Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials "

Cita bibliográfica:

Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellour N, Cucherat M, Boissel JP, et al. PLoS Med 2012;9(4):e1001204. Epub 2012 Apr 10.

Autor del comentario:

Carlos Morillas Ariño
S. Endocrinología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia
Responsable Unidad de Endocrinología. IVI-Valencia
Profesor Asociado de Facultad de Medicina de Valencia
e-mail:cmorillas@telefonica.net

Introducción

La diabetes tipo 2 es un problema de salud debido a sus complicaciones cardiovasculares y a su coste económico. Los estudios epidemiológicos demuestran que la DM tipo 2 es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Las enfermedades cardiovasculares son dos veces más frecuentes en la población diabética. Desde la publicación de los resultados del UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) en 1998, la metformina es el fármaco recomendado como primera línea de tratamiento en las principales guías internacionales. Cuando comparamos en pacientes diabéticos con sobrepeso, la metformina presenta respecto al tratamiento con dieta una razón de riesgo (RR) de 0,64, con una reducción de la mortalidad por todas las causas. En este mismo estudio, en pacientes sin sobrepeso, los pacientes que recibieron tratamiento combinado de metformina y sulfonilureas presentaron una mayor mortalidad que el tratamiento en monoterapia con sulfonilureas (RR=1,60). Los autores relacionaron este aumento de mortalidad al azar. Por lo tanto, basado en los resultados del grupo de pacientes diabéticos con sobrepeso, se relaciona a la metformina con una reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Esta conclusión se relaciona con una mortalidad cardiovascular (OR=0,74) en el grupo de pacientes con sobrepeso, pero no tiene en consideración que la asociación de metformina con sulfonilureas disminuye la supervivencia en pacientes sin sobrepeso respecto a la monoterapia con sulfonilureas (OR=1,43).

La fenformina (una biguanida, del mismo grupo farmacológico que la metformina) se retiró del mercado por un aumento de la mortalidad cardiovascular, tras los resultados del estudio UGDP (University Group Diabetes Program).

El objetivo de esta revisión es valorar la evidencia disponible del riesgo-beneficio del uso de metformina en DM tipo 2 en cuanto a la morbilidad y

mortalidad cardiovascular, mediante un metanálisis sistemático de los ensayos controlados.

Métodos

Fuentes

Los estudios se seleccionaron recurriendo a una revisión sistemática de los bases de datos de Medline, Embase y Cochrane desde el 1 de Enero de 1950 a 31 de Julio de 2010. Se incluyeron estudios controlados y randomizados que evaluasen los objetivos primarios y secundarios en cuanto a morbilidad y mortalidad cardiovascular y los efectos adversos de estudios en los que estuviese metformina como comparador. La selección y calidad de los estudios seleccionados la realizaron dos investigadores independientes. En la figura 1 aparece la metodología para la elección de los estudios en este metanálisis.

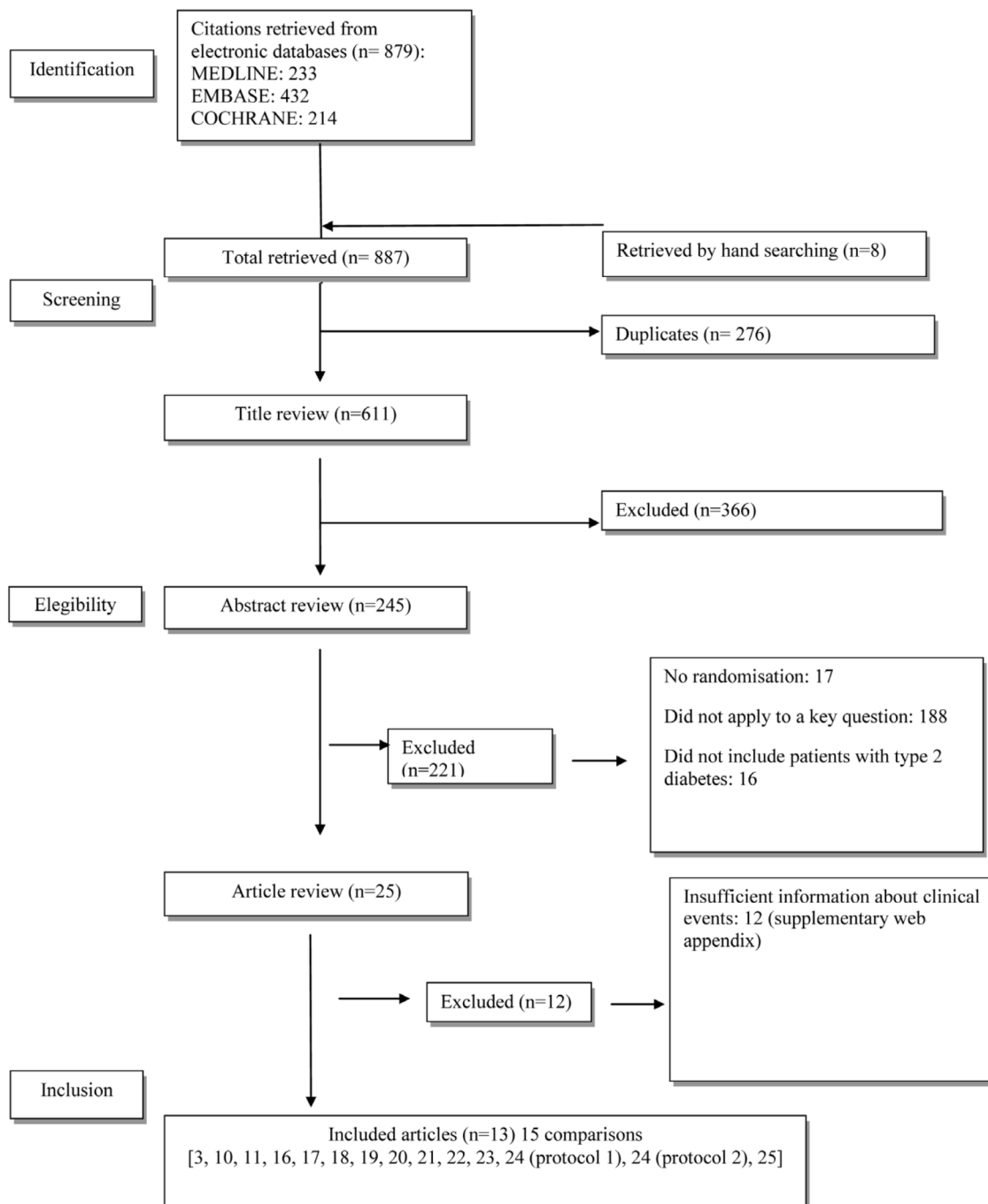


Figura 1. Metodología para la elección de los estudios del metanálisis

Objetivos primarios y secundarios

Los objetivos primarios fueron la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. En los objetivos secundarios se incluyeron: todos los infartos agudo de miocardio (fatal y no fatal), enfermedad cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, amputaciones de miembros inferiores y complicaciones microvasculares. Las definiciones de los objetivos eran las que aparecían en las publicaciones originales. No todos los objetivos estaban incluidos en todos los artículos del metanálisis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó atendiendo al principio de intención de tratar, obteniéndose para cada ensayo la razón de riesgo (RR) y los intervalos de confianza al 95%. El análisis se realizó usando el software Revman version 5.

Resultados

Se analizaron 25 ensayos que cumplían criterios. Se excluyeron 12 ensayos porque no reunían suficiente información sobre los eventos clínicos.

El estudio UKPDS 34 fue dividido en dos: el UKPDS 34 (a) compara el tratamiento con metformina frente al tratamiento con dieta en pacientes con sobrepeso y el UKPDS 34 (b) compara en diabéticos sin sobrepeso el tratamiento de metformina más sulfonilureas con la monoterapia de sulfonilureas.

Este metanálisis incluye 13110 pacientes. De ellos, 9560 recibieron metformina y 3550 tratamiento con placebo u otro fármaco.

Objetivos primarios

Metformina no tuvo un efecto significativo sobre la reducción de la mortalidad global (RR=0,99; intervalo de confianza al 95%: 0,75-1,31), ni sobre la mortalidad cardiovascular (RR=1,05; intervalo de confianza al 95%: 0,67-1,64). Había una significativa heterogeneidad entre los ensayos (tanto para la mortalidad global como para la mortalidad cardiovascular). Estos resultados en relación a los objetivos primarios aparecen en la figura 2.

En los ensayos que comparaban el tratamiento de metformina con sulfonilureas frente a la monoterapia con sulfonilureas se evidenció un incremento de la mortalidad global (RR=1,53; intervalo de confianza al 95%: 1,02-2,31) y cardiovascular (RR=2,20; intervalo de confianza al 95%: 1,20-4,03), siendo el estudio UKPDS (b) el que representa el mayor peso en este análisis. Después de excluir el estudio UKPDS 34 (b), no se evidenció diferencias en la mortalidad global (RR=0,98; intervalo de confianza al 95%: 0,77-1,24) ni cardiovascular (RR=0,95; intervalo de confianza al 95%: 0,72-1,26), no existiendo heterogeneidad entre los ensayos.

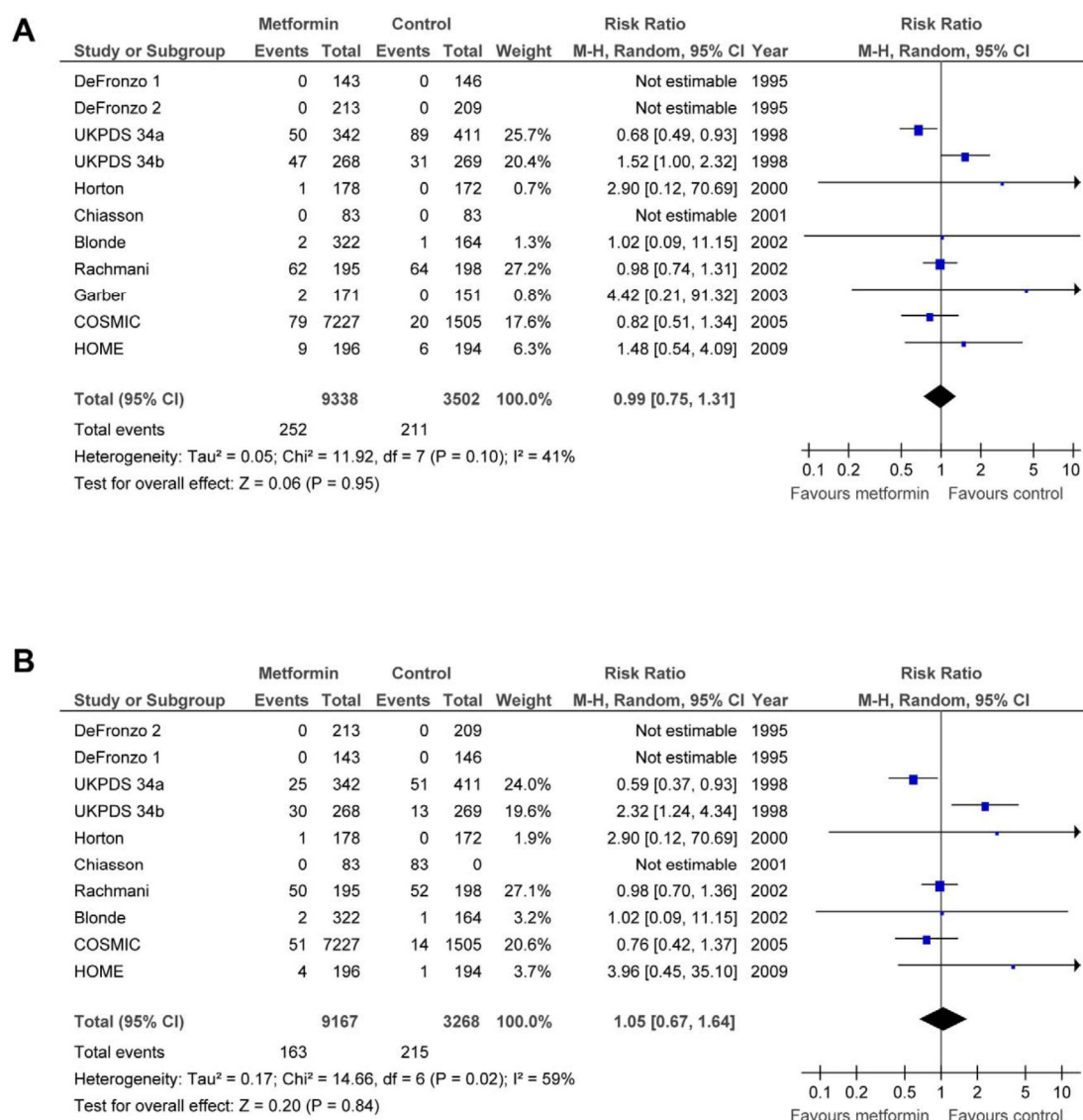


Figura 2. Objetivos primarios. A. Mortalidad global. B. Mortalidad cardiovascular.

Objetivos secundarios

No hubo diferencias significativas en ninguno de los objetivos secundarios (todos los infartos agudo de miocardio, enfermedad cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, amputaciones de miembros inferiores y complicaciones microvasculares) entre los dos grupos, no encontrando heterogeneidad entre los ensayos para estos objetivos secundarios.

Discusión

Resultados

El objetivo de este metanálisis era evaluar la eficacia clínica de la metformina en el tratamiento de la DM tipo 2. Sorprendentemente, este metanálisis no

evidencia beneficios en mortalidad global o cardiovascular ni en las complicaciones cardiovasculares. Considerando el reducido número de ensayos controlados y randomizados y el limitado número de eventos, estos resultados deben ser interpretados con precaución.

Las recomendaciones de los expertos basadas en los resultados del estudio UKPDS 34 necesitan la confirmación con otros ensayos randomizados.

Los autores de la revisión sistemática de Cochrane excluyeron el estudio UKPDS 34 (b), ya que sólo incluyeron estudios de metformina en monoterapia.

Es remarcable que la comunidad científica internacional enfatiza los efectos favorables de la metformina en el estudio UKPDS (a), pero no le da importancia a los resultados desfavorables de la combinación de metformina con sulfonilureas en el UKPDS (b). Sin embargo, ambos estudios son randomizados y muestran el mismo nivel de evidencia. El hecho de que el estudio UKPDS (a) sea muy citado y no el UKPDS (b) es una muestra de la mayor relevancia en la bibliografía de los resultados positivos en los estudios.

El efecto perjudicial de la combinación de metformina con sulfonilurea permanece sin explicación. En este metanálisis se incluyen cinco estudios con la combinación de metformina más sulfonilureas, apreciándose un aumento de la mortalidad (RR=1,55; intervalo de confianza al 95%: 1,03-2,33), con una relevancia muy importante (35,1 % de peso) del estudio UKPDS 34 (b). Sin embargo, en el estudio ADVANCE había más pacientes en tratamiento con metformina y sulfonilureas en el grupo de tratamiento intensivo, sin aumento de la mortalidad. En el estudio RECORD había una mortalidad global y cardiovascular similar en el grupo de tratamiento combinado de metformina y sulfonilureas y en el de tratamiento con rosiglitazona, pero este último fármaco se ha retirado por su mal perfil de riesgo cardiovascular.

Estudios observacionales de metformina con sulfonilureas muestran resultados contradictorios.

La fenformina se retiró del mercado por un aumento de la mortalidad cardiovascular respecto a placebo, tras los resultados del estudio randomizado UGDP (University Group Diabetes Program). A pesar de que fenformina y metformina pertenecen al grupo de las biguanidas, hay pequeñas diferencias moleculares entre ambas, que explicarían el menor riesgo de acidosis láctica con metformina, pero no serían suficientes para explicar su potencial beneficio cardiovascular.

Llama la atención que hay muy pocos estudios que evalúan la eficacia en el control metabólico, como objetivo primario, de la metformina.

Implicaciones

La metformina es universalmente recomendada como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM tipo 2, aunque las evidencias clínicas de su eficacia son escasas. Es muy rara la presencia de efectos adversos con metformina, pero puede acontecer acidosis láctica en caso de enfermedad renal crónica y puede ocasionar déficit de vitamina B12.

Tzoulaki y colaboradores compararon la metformina con sulfonilureas de primera y segunda generación, hallando en el tratamiento de éstas un aumento de mortalidad global y de insuficiencia cardíaca. Las sulfonilureas y la insulino-terapia se relacionan con un aumento de la prevalencia de cáncer respecto a la metformina. La rosiglitazona se ha retirado por su desfavorable

cociente beneficio/riesgo. La pioglitazona produce aumento de peso y aumento de insuficiencia cardiaca, por lo que su beneficio en el tratamiento de la diabetes permanece incierto.

Por lo tanto, la metformina presenta menos complicaciones y efectos adversos que el resto de fármacos que se utilizan en la diabetes tipo 2. No induce hipoglucemia, ni aumento de peso ni insuficiencia cardiaca. Además, presenta una reducida tasa de mortalidad en pacientes que presentan macroangiopatía diabética.

Conclusión de los autores

La eficacia de la metformina en prevenir muertes y eventos cardiovasculares no ha sido demostrada en los estudios disponibles actualmente. El número y calidad de estos estudios es insuficiente. Por lo tanto, no podemos confirmar la relación (positiva o negativa) de la metformina con la mortalidad global y cardiovascular. Futuros estudios son necesarios para clarificar esta relación.

La metformina puede no ser el mejor comparador para valorar la relación beneficio/riesgo de los nuevos hipoglucemiantes, aunque tampoco conocemos ningún otro antidiabético con evidencias científicas suficientes para utilizarlo como comparador de los nuevos fármacos.

Comentarios propios

En este trabajo se discute la evidencia disponible en la actualidad para considerar a la metformina como el fármaco de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y para ser utilizado como comparador en la aprobación de los nuevos hipoglucemiantes.

En este metanálisis no se encuentran evidencias para demostrar una reducción de la mortalidad global y cardiovascular, así como de la morbilidad cardiovascular, con el uso de metformina. Los autores afirman que en la literatura se hace más referencia a los trabajos que presentan resultados positivos, por lo que el estudio UKPDS 34 (a) en el que se demostró un efecto beneficioso de la metformina sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular de diabéticos con sobrepeso ha tenido mucha relevancia en la comunidad científica internacional y en las recomendaciones de expertos de las diferentes guías internacionales y ha pasado desapercibido el mayor riesgo cardiovascular de la combinación de metformina con sulfonilureas del estudio UKPDS 34 (b). Los estudios observacionales de metformina con sulfonilureas muestran resultados contradictorios en cuanto al riesgo cardiovascular.

Además, en pocos de los trabajos se analiza la eficacia de la metformina sobre el control metabólico. Los autores no encuentran justificación, ante estos resultados, de la generalización del uso de metformina como fármaco de primera línea del tratamiento de la diabetes en las recomendaciones de los expertos de las diferentes guías internacionales. Estando de acuerdo con esta falta de evidencia en cuanto al menor riesgo cardiovascular y mayor potencia hipoglucemiante de la metformina, pienso que hay otros motivos para su uso como primer fármaco en la diabetes tipo 2 como son sus escasos efectos

secundarios y su bajo coste económico, por lo que la relación beneficio/riesgo es mejor en la metformina que en el resto de hipoglucemiantes.

Conclusiones

Estoy de acuerdo con los autores con la escasa evidencia para promover el uso de la metformina como primer antidiabético oral por sus posible beneficios cardiovasculares o por su potencia hipoglucemiante. Sin embargo, si analizamos los efectos adversos y el coste económico, donde claramente la metformina aventaja a sus competidores (tanto al resto de antidiabéticos orales como a la insulina), pienso que la metformina debe ser considerado como el fármaco hipoglucemiante de primera línea por su seguridad (no hipoglucemias, no aumento de peso, no aumento de insuficiencia cardíaca) y coste económico; aunque no tengamos evidencias de su significativa reducción de morbi-mortalidad cardiovascular ni global y su potencia hipoglucemiante sea similar a otros hipoglucemiantes.

Probablemente sería deseable un gran estudio aleatorizado y randomizado para plantearse como objetivos primarios los efectos de la metformina sobre la morbilidad y mortalidad global y cardiovascular y su potencia hipoglucemiante, para tener más evidencias de la generalización del uso de metformina en los pacientes diabéticos tipo 2.