

# Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis

A. Sáenz Calvo<sup>a</sup>, I. Fernández Esteban<sup>b</sup>, A. Mataix Sanjuán<sup>b</sup>, M. Ausejo Segura<sup>c</sup>, M. Roqué<sup>d</sup> y D. Moher<sup>e</sup>

**Objetivo.** Evaluar la eficacia de la metformina frente a placebo, dieta, antidiabéticos orales o insulina en la diabetes mellitus tipo 2.

**Diseño.** Revisión sistemática.

**Fuentes de datos.** MEDLINE (1966-2003), EMBASE (1974-2003), LILACS (1986-2003), Cochrane library (Issue 3, 2003).

**Selección de estudios.** Se seleccionaron 29 ensayos clínicos aleatorizados de metformina en monoterapia, con resultados sobre mortalidad, morbilidad y bioquímica.

**Extracción de datos.** Programa informático RevMan 4. Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad. *Variables principales:* cualquier acontecimiento clínico relacionado con la diabetes (mortalidad, coronariopatía, ictus, nefropatía, arteriopatía y retinopatía). *Variables secundarias:* peso y bioquímica.

**Resultados.** Se analizaron 29 ensayos clínicos con 37 comparaciones de metformina (13 con sulfonilureas, 12 con placebo, 3 con dieta, 3 con tiazolidindiones, 2 con inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, 2 con insulina y 2 con meglitinidas). La metformina mostró mayor beneficio que las sulfonilureas o la insulina para cualquier acontecimiento clínico relacionado con la diabetes (riesgo relativo = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,65 a 0,94) y que la dieta (riesgo relativo = 0,74; IC del 95%, 0,60 a 0,90). La metformina disminuyó la hemoglobina A<sub>1</sub> glucosilada (diferencia media ponderada: -1,21%; IC del 95%, -1,48 a -0,94), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (diferencia media ponderada: -0,24; IC del 95%, -0,40 a -0,09) y peso (diferencia media estandarizada: -0,11; IC del 95%, -0,18 a -0,04). La metformina presentó mayor beneficio que el placebo, la dieta o las tiazolidindiones en la hemoglobina A<sub>1</sub> glucosilada, y que las sulfonilureas o la insulina en el peso.

**Conclusiones.** A largo plazo la metformina disminuye el riesgo de acontecimientos clínicos relacionados con la diabetes. No existen ensayos clínicos a largo plazo que comparen con metformina los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, meglitinidas y tiazolidindiones, en resultados primarios. Las diferentes intervenciones comparadas con metformina no obtuvieron más beneficio para los resultados secundarios evaluados.

**Palabras clave:** Metformina. Biguanidas. Diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática. Metaanálisis.

METFORMIN FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

**Objective.** To evaluate the efficacy of metformin against placebo, diet, oral anti-diabetics, or insulin in type 2 diabetes mellitus.

**Design.** Systematic review.

**Data sources.** MEDLINE (1966-2003), EMBASE (1974-2003), LILACS (1986-2003), Cochrane library (Issue 3, 2003).

**Selection of studies.** 29 randomized clinical trials of metformin in monotherapy, with results on mortality, morbidity, and biochemistry.

**Extraction of data.** RevMan 4 computer program. Two reviewers extracted the data and evaluated the quality. *Main variables:* any clinical event related to diabetes (mortality, coronary disease, stroke, arterial disease, and retinopathy). *Secondary variables:* weight and biochemistry.

**Results.** 29 clinical studies with 37 comparisons of metformin were analyzed (13 with sulphonylureas, 12 with placebo, 3 with diet, 3 with thiazolidinediones, 2 with  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, 2 with insulin, and 2 with meglitinides). Metformin was more beneficial than the sulphonylureas or insulin for any clinical event associated with diabetes (relative risk [RR]=0.78; 95% confidence interval [CI], 0.65-0.94) and than diet (RR=0.74; 95% CI, 0.60-0.90). Metformin decreased glycosylated hemoglobin A<sub>1</sub> (weighted mean difference, -1.21%; 95% CI, -1.48 to -0.94), low density lipoprotein cholesterol (weighted mean difference, -0.24; 95% CI, -0.40 to -0.09), and weight (standardized mean difference, -0.11; 95% CI, -0.18 to -0.04). Metformin was more beneficial than the placebo, diet or the thiazolidinediones on glycosylated hemoglobin A<sub>1</sub>, and than the sulphonylureas or insulin on weight.

**Conclusions.** In the long term metformin reduces the risks of clinical events associated with diabetes. There are no long term clinical trials which compare  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, meglitinides, and thiazolidinediones with metformin, in primary results. The different treatments compared with metformin did not obtain more benefit for the secondary results evaluated.

**Key words:** Metformin. Biguanides. Type 2 diabetes mellitus. Systematic review. Meta-analyses.

English version available at  
[www.atencionprimaria.com/133.263](http://www.atencionprimaria.com/133.263)

A este artículo sigue  
un comentario editorial  
(pág. 192)

<sup>a</sup>Centro de Salud Pozuelo 1. Área 6. Instituto Madrileño de la Salud. Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Área 11. Instituto Madrileño de la Salud. Madrid. España.

<sup>c</sup>Servicio de Evaluación del Gasto Farmacéutico. Dirección General de Farmacia. Consejería de Sanidad y Consumo. Madrid. España.

<sup>d</sup>Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Director del Chalmers Research Group. Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute. Ontario. Canadá.

Farma Roche obtuvo para nosotros los textos completos de las referencias potencialmente relevantes. La Agencia Laín Entralgo de la Comunidad Autónoma de Madrid realizó para nosotros una actualización de la búsqueda bibliográfica. La Colaboración Cochrane Iberoamericana nos ayudó en el estudio estadístico. En 2002 el Dr. Sáenz recibió un premio a la investigación financiado por Novartis. La revisión completa se puede consultar en la colaboración Cochrane 2005 (issue 3).

Correspondencia: Antonio Sáenz. Pintura, 14. 28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.  
Correo electrónico: antoniosaez@ya.com

Manuscrito recibido el 21 de julio de 2004.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 19 de enero de 2005.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con una significativa morbilidad y mortalidad, e incidencia creciente en los países desarrollados. Todos los pacientes precisan consejo médico y la mayoría necesita medicación. Aunque existen múltiples agentes terapéuticos, no está claro cuál de ellos, y en qué subgrupos de pacientes, produce más beneficio en resultados primarios, como mortalidad, coronariopatía, ictus, nefropatía, arteriopatía y retinopatía<sup>1</sup>.

La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad periférica y hepática de la insulina, mejora el perfil glucémico en ayunas y posprandial<sup>2</sup>, y carece de riesgo significativo de producir acidosis láctica, que se había notificado anteriormente con otra biguanida<sup>3</sup>.

Hay publicados 2 metaanálisis de metformina comparada con sulfonilureas<sup>4,5</sup> y con dieta<sup>5</sup>, que ofrecen resultados secundarios (cambios de peso, glucemia y lípidos), pero no notifican resultados primarios<sup>6</sup>.

Esta revisión tiene como objetivo contestar a 2 preguntas: si la utilización de metformina en monoterapia, comparada con cualquier otra intervención, en diabéticos tipo 2 se asocia a cambios beneficiosos en resultados primarios y secundarios, y si existe algún subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 que se benefician en mayor medida de la intervención con metformina.

## Material y métodos

Los criterios de inclusión han sido: ensayos clínicos aleatorizados, abiertos, simple o doble ciego, publicados o no publicados, en cualquier idioma, sobre la metformina en monoterapia (con metformina como primera opción de tratamiento o bien cambiando a ella desde un tratamiento diferente utilizado anteriormente), comparada con placebo, dieta, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, meglitinidas, sulfonilureas, tiazolidindionas o insulina, en población de diabéticos tipo 2, reclutados en clínicas de medicina general o de diabetes, con una intervención farmacológica mínima de 3 meses y que notificasen resultados primarios o secundarios.

Como resultados primarios se ha buscado cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes (muerte, infarto de miocardio, angina, ictus, nefropatía, arteriopatía periférica, hemorragia vítrea, retinopatía y cataratas), mortalidad relacionada con la diabetes, mortalidad total y enfermedad microvascular. Como resultados secundarios se han incluido: hemoglobina A<sub>1c</sub> glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), glucemia en ayunas, peso o índice de masa corporal (IMC), lípidos, péptido C, insulinemia, presión arterial sistólica y diastólica, microalbuminuria y reacciones adversas.

Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE (1966 a 2003), EMBASE (1974 a 2003), LILACS (1986 a 2003) y la Cochrane Library (parte 3, 2003), empleando los términos: «*metformin*», «*biguanide*», «*type 2 diabetes*», «*non-insulin-dependent-diabetes*», «*random*» y «*clinical trial*». Se han revisado las listas de referencias de los estudios relevantes obtenidos. Dos revisores (A.S.C. e I.F.E.), independientemente, evaluaron cada título y resumen. Si la referencia parecía cumplir con los criterios de inclusión, se ob-

tuvo una copia completa del artículo. Se estableció contacto con los fabricantes del medicamento para obtener referencias adicionales (sin que se añadiera ninguna referencia nueva) y con algunos autores para solucionar dudas. Se eliminaron duplicaciones. Dos revisores (A.S.C. e I.F.E.), independientemente, extrajeron los datos y puntuaron la calidad<sup>7,8</sup>. Se dividieron los ensayos en 2 grupos de calidad: alta y media-baja. La calidad se consideró alta cuando el estudio obtenía 4 o 5 puntos en la escala de Jadad<sup>7</sup> y en él se hacía mención de que se había intentado una adecuada ocultación de la asignación<sup>8</sup>. Para la incorporación de las evaluaciones de la validez de los estudios se utilizó un análisis de sensibilidad, mediante la inclusión y exclusión de los estudios de calidad media-baja, y metarregresión incluyendo la calidad como una covariable<sup>1</sup>. No se ocultó a los revisores la procedencia y autoría de los estudios. Las discrepancias se resolvieron por consenso. El acuerdo interobservadores se analizó utilizando el estadístico kappa<sup>9</sup>, que fue de 0,85, lo que indicaba acuerdo sustancial.

Para los cálculos se utilizaron RevMan versión 4.2 y Stata versión 5. Se han calculado la diferencia de medias ponderada (DMP) para datos en la misma escala y la diferencia de medias estandarizada (DME) para escalas diferentes. Siempre que fue posible se utilizó la media del cambio  $\pm$  su desviación estándar<sup>10-16</sup>, y los resultados finales para el resto<sup>17-37</sup>, realizando un análisis por intención de tratar. Se incluyeron los datos dicotómicos como número de acontecimientos y riesgo relativo (RR). Hemos sumariado los datos en un resultado combinado total utilizando el modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad detectada. Realizamos un análisis de sensibilidad basado en: ensayos doble ciego, ensayos de alta calidad y ensayos con ocultación de la asignación. Para evaluar la presencia de sesgos de publicación utilizamos el test de correlación de Begg<sup>38</sup> y el gráfico de Egger<sup>39</sup>. Hemos evaluado la heterogeneidad utilizando el marcador Z, el estadístico  $\chi^2$  y el estadístico I<sup>2</sup> (consideramos excesivos los valores de I<sup>2</sup> mayores del 50%)<sup>40</sup>, con metarregresión.

Se realizaron análisis de subgrupos para explorar la influencia de factores de riesgo cardiovascular en el tamaño del efecto y también si algún subgrupo se podría beneficiar en mayor medida de la intervención con metformina. Estos subgrupos fueron: obesidad (IMC > 30 o peso mayor de 85 kg), hipertensión, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL > 3,99 mmol/l), fibrinogenemia, función plaquetaria y mayores de 65 años.

## Resultados

En la búsqueda se identificaron 1.306 referencias diferentes y 215 se consideraron relevantes. Se excluyeron 179 por no cumplir con los criterios de inclusión y 7 ensayos cruzados por no ofrecer datos al primer cruce. Se incluyeron 29 ensayos clínicos aleatorizados<sup>10-37</sup> (con 37 grupos de tratamiento y 5.259 participantes) que comparaban la metformina (29 ensayos y 2.007 participantes) con sulfonilureas (13 estudios y 1.167 participantes)<sup>10-13,18-25</sup>, placebo (12 estudios y 702 participantes)<sup>12,14,15,17,26-33</sup>, dieta (3 estudios y 493 participantes)<sup>18,24,34</sup>, tiazolidindionas (3 ensayos y 132 participantes)<sup>16,30,36</sup>, insulina (2 ensayos y 439 participantes)<sup>18,37</sup>, meglitinidas (2 estudios y 208 participantes)<sup>31,35</sup> e inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (2 ensayos y 111 participantes)<sup>14,15</sup>. La metformina se utilizó has-

**TABLA 1** Características de los estudios incluidos. Ensayos clínicos de metformina comparada con otras intervenciones, con asignación aleatoria

Ensayo	Comparación	N metformina/ N comparación	Semanas	Obesos	Datos disponibles para análisis de subgrupos				Diseño	Calidad
					HTA	Hiperlipemia	> 65 años	Fibrinógeno		
UKPDS (a) <sup>18</sup>	Cloropropamida	342/265	10,7 (años)	Sí	No	No	No	No	EA	B
Amador et al <sup>23</sup>	Glibenclamida	28/23	12	No	No	No	No	No	EA	B
Támez et al (a) <sup>24</sup>	Glibenclamida	29/29	12	Sí	No	Sí	No	No	EA	B
UKPDS (b) <sup>18</sup>	Glibenclamida	342/277	10,7 (años)	Sí	No	No	No	No	EA	B
Collier et al <sup>19</sup>	Gliclazida	12/12	24	No	No	No	No	Sí	EA	B
Noury y Nandeuil <sup>20</sup>	Gliclazida	30/27	12	No	No	No	No	No	SC	B
Tessier et al <sup>21</sup>	Gliclazida	18/18	24	No	No	No	No	No	EA	B
Charpentier et al <sup>10</sup>	Glimepirida	75/150	20	No	No	No	No	No	DC	A, OAA
Campbell et al <sup>22</sup>	Glipizida	24/24	52	Sí	No	Sí	No	No	EA	B
Goldstein et al <sup>11</sup>	Glipizida	76/84	18	Sí	No	No	No	No	DC	A
DeFronzo y Goodman (a) <sup>12</sup>	Glyburida	210/209	29	No	No	No	No	No	DC	B
Hermann et al <sup>13</sup>	Glyburida	38/34	24	Sí	Sí	No	No	No	DC	A, OAA
Dalzell et al <sup>25</sup>	Tolbutamida	18/15	52	No	No	No	No	No	EA	B
Chiasson y Nadtich (a) <sup>15</sup>	Placebo	81/82	36	Sí	No	No	No	No	DC	B
Damsbo et al <sup>26</sup>	Placebo	9/9	12	Sí	No	No	No	No	DC	A
DeFronzo y Goodman (b) <sup>12</sup>	Placebo	143/146	29	No	No	No	No	No	DC	A
Del Prato et al <sup>27</sup>	Placebo	284/144	26	Sí	No	No	No	No	DC	A
Dornan et al <sup>28</sup>	Placebo	30/30	32	Sí	No	No	No	No	DC	B
Grant <sup>29</sup>	Placebo	52/23	24	No	No	No	No	No	DC	B
Hallsten et al (a) <sup>30</sup>	Placebo	13/14	26	Sí	No	No	No	No	DC	B
Hoffmann y Spengler (a) <sup>14</sup>	Placebo	31/32	24	No	No	No	No	No	SC	B
Horton et al (a) <sup>31</sup>	Placebo	178/172	24	No	No	No	No	No	DC	A, OAA
Lee y Morley <sup>32</sup>	Placebo	24/24	24	Sí	No	No	No	No	DC	A
Mather et al <sup>33</sup>	Placebo	29/15	12	Sí	No	No	No	No	EA	A, OAA
Uehara <sup>17</sup>	Placebo	11/11	12	Sí	Sí	No	No	No	DC	B
Támez et al (b) <sup>24</sup>	Dieta	29/32	12	Sí	No	Sí	No	No	EA	B
Teupe y Bergis <sup>34</sup>	Dieta	50/50	120	Sí	Sí	No	No	No	EA	B
UKPDS (c) <sup>18</sup>	Dieta	342/411	10,7 (años)	Sí	No	No	No	No	EA	B
Pavo et al <sup>16</sup>	Pioglitazona	100/105	32	Sí	Sí	No	No	No	DC	A
Hallsten et al (b) <sup>30</sup>	Rosiglitazona	13/14	26	No	No	No	No	No	DC	B
Inzucchi et al <sup>36</sup>	Troglitazona	15/13	12	Sí	No	No	No	No	EA	B
Fanghanel et al <sup>37</sup>	Insulina	30/30	12	No	No	No	No	No	EA	B
UKPDS (d) <sup>18</sup>	Insulina	342/409	10,7 (años)	Sí	No	No	No	No	EA	B
Horton et al (b) <sup>31</sup>	Nateglinida	178/179	24	No	No	No	No	No	DC	A, OAA
Moses et al <sup>35</sup>	Repaglinida	27/29	12	Sí	No	No	No	No	DC	B
Hoffmann y Spengler (b) <sup>14</sup>	Acarbosa	31/31	24	No	No	No	No	No	SC	B
Chiasson y Nadtich (b) <sup>15</sup>	Miglitol	81/80	36	Sí	No	No	No	No	DC	B

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; N: número de participantes al inicio; A: calidad alta; B: calidad media o baja; OAA: ocultación adecuada de la asignación; DC: doble ciego; SC: simple ciego; EA: ensayo abierto; HTA: hipertensión arterial (sistólica > 140 y/o diastólica > 90 mmHg); hiperlipemia: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 160 mg/dl o 3,99 mmol/l; fibrina: estudios con cambios en las concentraciones de fibrinógeno.

ta dosis de 3 g (rango: 1-3 g). Un ensayo clínico se obtuvo antes de su publicación<sup>17</sup>. La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (rango: 35-73), la mayoría era de raza blanca y había un 50% de mujeres.

La mediana de duración de los ensayos fue de 5 meses (rango: 3-24), y de 10,7 años el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>18</sup>. Diez estudios se consideraron de alta calidad. Cuatro presentaban asignación oculta adecuada (tabla 1).

Los tests de Begg y Egger indicaron que no había sesgos de publicación<sup>38,39</sup>. Con excepción de la obesidad, que se registró en 17 estudios, no se pudo combinar datos en los subgrupos previstos. Sólo 4 ensayos incluyeron a pacientes hipertensos y 2 a hiperlipémicos. Un ensayo estudió la función plaquetaria<sup>19</sup> y ninguno ofreció datos específicos en mayores de 65 años.

## Resultados primarios (tabla 2)

Cinco estudios notificaron resultados primarios<sup>12,18,30,31,34</sup> y otros 4 notificaron explícitamente no haberlos tenido<sup>14,16,35,36</sup>. En el UKPDS, en pacientes con sobrepeso<sup>18</sup>, la metformina en monoterapia (n = 342) mostró un mayor beneficio que la cloropropamida, glibenclamida o insulina (n = 951); todos intentando control glucémico intensivo (glucemia en ayunas < 106 mg/dl) para cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes (98 frente a 350; RR = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,65 a 0,94) y para la mortalidad total (50 frente a 190; RR = 0,73; IC del 95%, 0,55 a 0,97). La metformina se comparó con el tratamiento convencional no intensivo (glucemia en ayunas < 270 mg/dl; n = 411 pacientes) y mostró un mayor beneficio para cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes (98 frente a 160; RR = 0,74; IC del 95%, 0,60 a 0,90), muerte relacionada con la diabetes (28 frente a 55; RR = 0,61; IC del 95%, 0,40 a 0,94), mortalidad total (50 frente a 89; RR = 0,68; IC del 95%, 0,49 a 0,93) e infarto de miocardio (39 frente a 73; RR = 0,64; IC del 95%, 0,45 a 0,92). Entre los otros 4 ensayos clínicos notificaron 4 infartos de miocardio, 2 de ellos fatales, y todos los acontecimientos se registraron en los pacientes del grupo de metformina (4 frente a 0; RR = 3,58; IC del 95%, 0,73 a 17,52).

Los resultados primarios no se registraron en los ensayos con pacientes hiperlipémicos, ni se ofrecieron datos de pacientes mayores de 65 años. Un ensayo pequeño registró cambios en la fibrinogenemia no significativos.

En cuanto a los resultados secundarios (figs. 1-4) en la comparación antes-después del tratamiento con metformina (fig. 1) los pacientes con metformina mostraron una reducción significativa de los valores de HbA<sub>1c</sub> (DMP: -1,21%; IC del 95%, -1,48 a -0,94), glucemia (DMP: -2,31 mmol/l; IC del 95%, -2,97 a -1,64), colesterol (DMP: -0,19 mmol/l; IC del 95%, -0,34 a -0,04), colesterol LDL (DMP: -0,24 mmol/l; IC del 95%, -0,40 a -0,09), triglicéridos (DMP: -0,25 mmol/l; IC del 95%, -0,42 a -0,09), insulina (DMP: -20 mU/ml; IC del 95%, -33 a -6), presión diastólica (DMP: -4,64 mmHg; IC del 95%, -8,39 a -0,90) y peso (DME: -0,11 kg; IC del 95%, -0,18 a -0,04).

En comparación con los pacientes en tratamiento con sulfonilureas, los pacientes con metformina mostraron un mayor beneficio para la glucemia (DMP: -0,31 mmol/l; IC del 95%, -0,57 a -0,05), colesterol LDL (DMP: -0,22 mmol/l; IC del 95%, -0,35 a -0,10), tri-

glicéridos (DMP: -0,24 mmol/l; IC del 95%, -0,46 a -0,02) y peso (IMC) (DME: -0,45; IC del 95%, -0,80 a -0,10). Un ensayo clínico pequeño<sup>23</sup> mostró beneficio de la metformina para la microalbuminuria (DMP: -53 mg/día; IC del 95%, -86 a -19). La metarregresión no mostró ninguna variable explicativa significativa de la heterogeneidad. Estos resultados fueron consistentes con el análisis de sensibilidad de ensayos doble ciego. En el subgrupo de pacientes con obesidad la metformina presentó mayor beneficio en el peso (IMC) (DME: -0,58; IC del 95%, -1,00 a -0,16), colesterol (DMP: -0,38 mmol/l; IC del 95%, -0,55 a -0,20) y colesterol LDL (DMP: -0,27 mmol/l; IC del 95%, -0,40 a -0,14). Hubo más casos de hipoglucemia en los participantes que recibieron sulfonilureas (p = 0,004) y más diarrea con la metformina (p = 0,02).

En comparación con placebo, la metformina mostró mayor beneficio para la HbA<sub>1c</sub> (DMP: -1,06%; IC del 95%, -1,38 a -0,73) y la glucemia (DMP: -1,84 mmol/l; IC del 95%, -2,38 a -1,30). La metarregresión indicó un mayor efecto de la metformina en obesos (p < 0,0001) y en los estudios donde no se realizó refuerzo de dieta (p < 0,0001). Los resultados fueron consistentes con el análisis de sensibilidad de ensayos doble ciego en obesos, de calidad alta y con asignación oculta adecuada. Con la metformina hubo más casos de diarrea (p = 0,0005).

En comparación con la dieta, la metformina mostró mayor beneficio para la HbA<sub>1c</sub> (DMP: -1,44%; IC del 95%, -2,62 a -0,26), el colesterol (DMP: -0,61 mmol/l; IC del 95%, -0,93 a -0,29), la insulina (DMP: -60 mU/ml; IC del 95%, -79 a -40) y el péptido C (DMP: -0,61 nmol/l; IC del 95%, -0,89 a -0,33). Hubo menos hipoglucemias con la dieta (p = 0,01).

Comparada con las tiazolidindionas, la metformina mostró mayor beneficio para la HbA<sub>1c</sub> (DMP: -0,24%; IC del 95%, -0,46 a -0,02).

Comparada con la insulina, la metformina mejoró el peso (DME: -0,91 kg; IC del 95%, -1,44 a -0,37), el colesterol (DMP: -0,42 mmol/l; IC del 95%, -0,69 a -0,15), el colesterol LDL (DMP: -0,47 mmol/l; IC del 95%, -0,75 a -0,19), la presión arterial sistólica (DMP: -9,50 mmHg; IC del 95%, -15,15 a -3,85) y la diastólica (DMP: -7,00 mmHg; IC del 95%, -9,41 a -4,59).

Comparada con las meglitinidas, la metformina mostró mayor beneficio para la glucemia (DMP: -0,73 mmol/l; IC del 95%, -1,18 a -0,28). No hubo diferencias para el resto de comparaciones. Hubo más casos de diarrea en el grupo de metformina (p = 0,0002).

Al comparar la metformina con los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, las cifras de colesterol mejoraron en los pacientes con acarbose (DMP: 1,92 mmol/l; IC del 95%, 1,20 a 2,64). Hubo menos molestias digestivas en el grupo de la metformina (p = 0,002).

No hubo casos de acidosis láctica en los 29 ensayos clínicos.

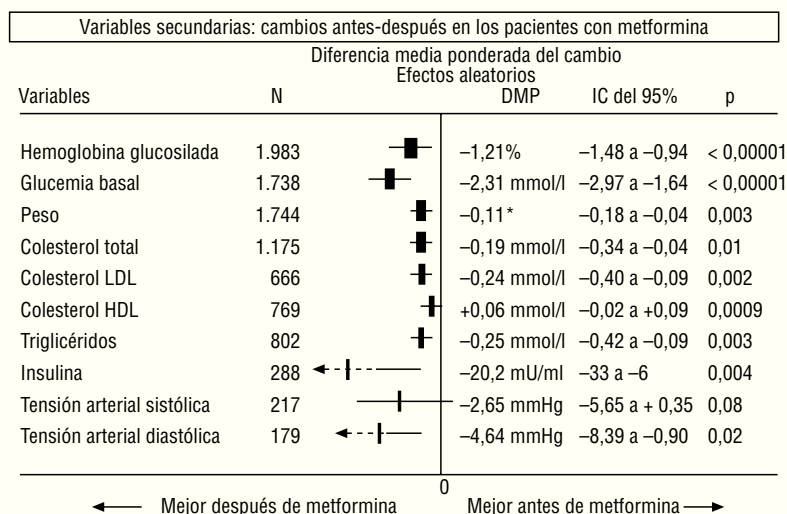
**TABLA 2**  
**Resultados primarios**

	UKPDS <sup>18</sup> Metformina (n = 342) frente a sulfonilureas o insulina (n = 951)	UKPDS <sup>18</sup> Metformina (n = 342) frente a convencional (n = 411)	DeFronzo y Goodman (a) <sup>12</sup> Metformina (n = 210) frente a gliburida (n = 209)	Hallsten et al <sup>30</sup> Metformina (n = 13) frente a placebo (n = 14) frente a rosiglitazona (n = 14)	Horton et al <sup>31</sup> Metformina (n = 178) frente a placebo (n = 172) frente a nateglinida (n = 179)	Teupe y Bergis <sup>34</sup> Metformina (n = 50) frente a dieta (n = 50)
<i>Cualquier evento relacionado con diabetes</i>						
N.º de eventos	98 frente a 350	98 frente a 160	1 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0
RR (IC del 95%)	0,78 (0,6 a 0,9)	0,74 (0,6 a 0,9)	2,99 (0,12 a 72,88)	3,21 <sup>a</sup> (0,14 a 72,55)	2,92 <sup>b</sup> (0,12 a 72,06)	3,0 (0,13 a 71,92)
RRR (IC del 95%)	22% (6 a 35)	26% (9,5 a 40,1)				
NNT (IC del 95%)	12 (7 a 40)	10 (6 a 28)			3,02 <sup>c</sup> (0,12 a 73,56)	
p	0,009	0,004	NS	NS	NS	NS
<i>Muerte relacionada con diabetes</i>						
N.º de eventos	28 frente a 103	28 frente a 55	1 frente a 0	0 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	0 frente a 0
RR (IC del 95%)	0,76 (0,51 a 1,13)	0,61 (0,40 a 0,94)	2,99 (0,12 a 72,88)	NE	2,92 <sup>b</sup> (0,12 a 72,06)	NE
RRR (IC del 95%)	NS	39% (5,8 a 60,3)				
NNT (IC del 95%)	NS	19 (10 a 124)			3,02 <sup>c</sup> (0,12 a 73,56)	
p	NS	0,003	NS	NS		
<i>Mortalidad por todas las causas</i>						
N.º de eventos	50 frente a 190	50 frente a 89	1 frente a 0	0 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	0 frente a 0
RR (IC del 95%)	0,73 (0,55 a 0,97)	0,68 (0,49 a 0,93)	2,99 (0,12 a 72,88)	NE	2,92 <sup>b</sup> (0,12 a 72,06)	NE
RRR (IC del 95%)	27% (2,6 a 45,0)	32% (7,5 a 50,7)				
NNT (IC del 95%)	19 (10 a 119)	14 (8 a 64)			3,02 <sup>c</sup> (0,12 a 73,5)	
p	0,03	0,01	NS	NS		
<i>Infarto de miocardio</i>						
N.º de eventos	39 frente a 139	39 frente a 73	1 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0 frente a 0	1 frente a 0
RR (IC del 95%)	0,78 (0,56 a 1,09)	0,64 (0,45 a 0,92)	2,99 (0,12 a 72,88)	3,21 (0,14 a 72,55)	2,92 <sup>b</sup> (0,12 a 72,06)	3,0 (0,13 a 71,92)
RRR (IC del 95%)	NS	36% (7,8 a 55,3)				
NNT (IC del 95%)	NS	16 (9 a 73)			3,02 <sup>c</sup> (0,12 a 73,56)	
p	NS	0,02	NS	NS	NS	
<i>Ictus</i>						
N.º de eventos	12 frente a 60	12 frente a 23	ND	ND	ND	ND
RR (IC del 95%)	0,56 (0,30 a 1,02)	0,63 (0,32 a 1,24)				
RRR (IC del 95%)	NS	NS				
NNT (IC del 95%)	NS	NS				
p	NS	NS				
<i>Complicaciones microvasculares</i>						
N.º de eventos	24 frente a 74	24 frente a 38	ND	ND	ND	ND
RR (IC del 95%)	0,90 (0,48 a 1,41)	0,71 (0,43 a 1,19)				
RRR (IC del 95%)	NS	NS				
NNT (IC del 95%)	NS	NS				
p	NS	NS				

IC: intervalo de confianza; n = tamaño de la muestra; ND: sin datos; NE: no estimable; NNT: número necesario para tratar; NS: no significativo; p: significación estadística; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

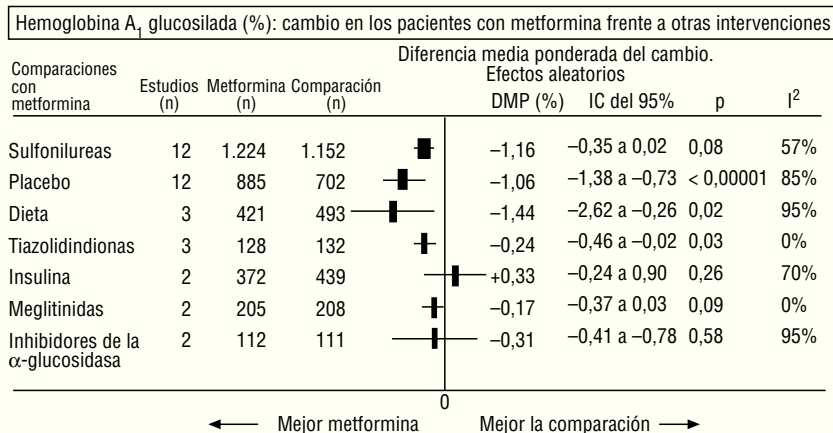
<sup>a</sup>Comparación con placebo y con rosiglitazona; <sup>b</sup>comparación con placebo; <sup>c</sup>comparación con nateglinida.





**FIGURA 1**

Cambios antes-después en los pacientes en tratamiento con metformina.



**FIGURA 2**

Resultados combinados de la hemoglobina A<sub>1c</sub> glucosilada.

## Discusión

El estudio prospectivo UKPDS<sup>18</sup> continúa siendo el más largo a día de hoy (mediana de 10,7 años y 4.075 participantes). En los pacientes con sobrepeso, intentando un control intensivo de la glucemia, la metformina en monoterapia fue beneficiosa comparada con el control intensivo con clorpropamida, glibenclamida o insulina, pues redujo la incidencia de cualquier acontecimiento relacionado con

la diabetes y mortalidad total; también lo fue cuando se la comparó con un tratamiento convencional (principalmente dieta), ya que redujo la incidencia de cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes, la mortalidad y el infarto de miocardio. Estos resultados confirman los hallazgos del UKPDS, aunque no hemos encontrado (RR = 0,56; IC del 95%, 0,30 a 1,02) el beneficio notificado para el ictus, probablemente porque no hemos tenido acceso a los datos individuales<sup>18</sup>.

No ha sido objetivo de esta revisión el estudio del efecto de la adición de metformina a otros medicamentos, pero hay que resaltar que en el UKPDS el beneficio en los resultados primarios de la metformina no ha podido demostrarse al añadirla a una sulfonilurea; se notificó un incremento de la mortalidad en el grupo sin sobrepeso en tratamiento combinado metformina-sulfonilurea frente a sólo sulfonilurea, aunque como explicación se adujeron diferencias basales entre los pacientes<sup>18</sup>. A pesar de la duda planteada, los recientes ensayos clínicos de metformina combinada con otros tratamientos aún han de notificar resultados primarios, tanto en la combinación con sulfonilureas<sup>41</sup> como con insulina<sup>42</sup>.

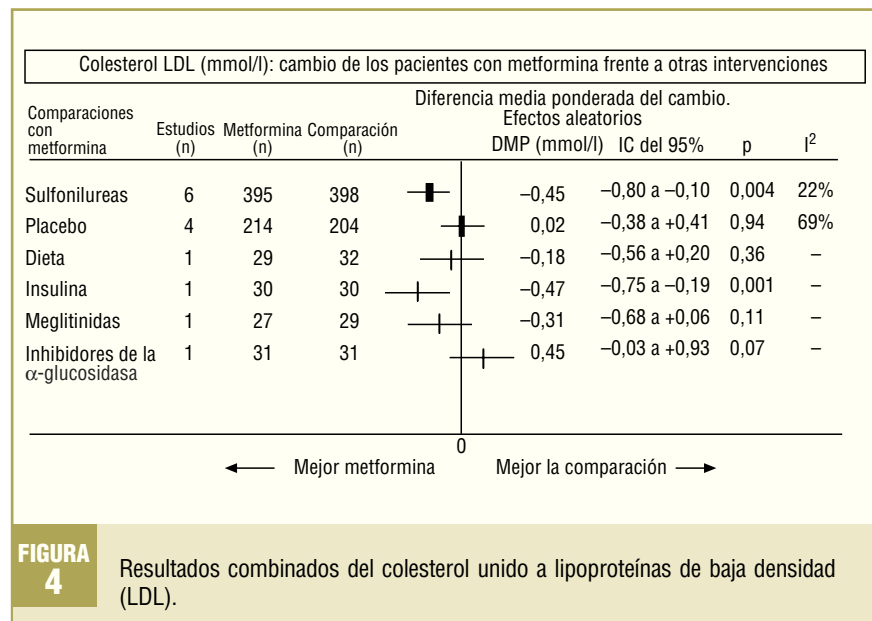
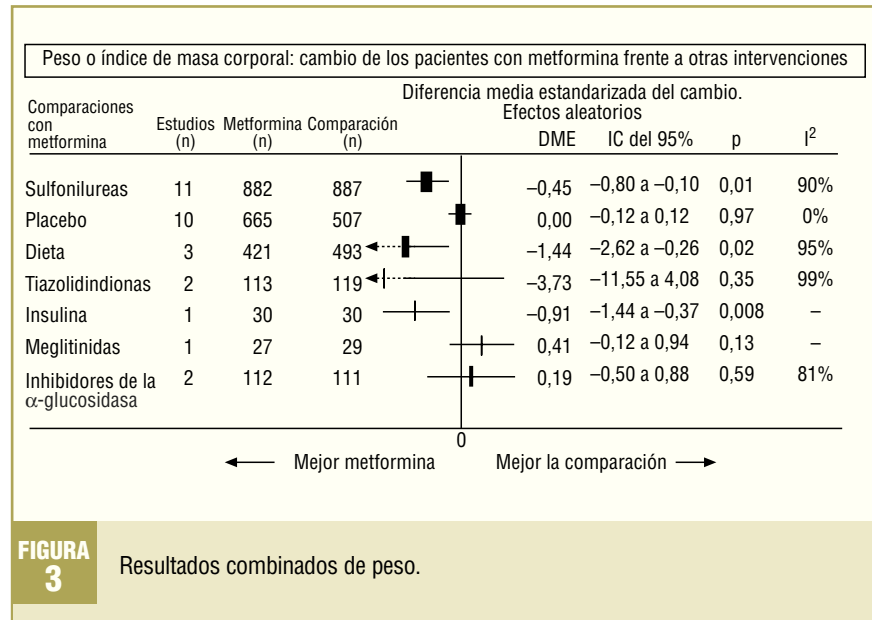
No se ha encontrado ningún ensayo clínico de una duración mayor de 8 meses que compare los nuevos agentes orales (nuevas sulfonilureas, inhibidores de la α-glucosidasa, meglitinidas o tiazolidindionas) con metformina para poder compararlos con ésta en resultados primarios, lo que dificulta la recomendación de los nuevos fármacos antes que la metformina como primera opción terapéutica, pues los moderados beneficios en resultados secundarios aislados de los nuevos fármacos tienen todavía que demostrar beneficio en los resultados primarios. De hecho, el UKPDS ha demostrado que existe un beneficio en morbilidad con el control intensivo de la glucemia pero, dado el control similar en todos los grupos, el posible beneficio de la metformina podría no deberse sólo a su control glucémico y se han propuesto como hipótesis otros posibles efectos sobre la agregabilidad plaquetaria y la trombólisis<sup>43</sup>.

No hay que olvidar que la diabetes sumada a otros factores de riesgo cardiovascular aumenta el riesgo de enfermedad coronaria e ictus, y que en un subestudio del UKPDS el beneficio cardiovascular del control de la hipertensión fue mayor que el de la hiperglucemia<sup>44</sup>. Sin embargo, con excepción de un mayor beneficio obtenido con metformina en los pacientes con sobrepeso, esta revisión no ha encontrado o no ha podido combinar resultados específicos para los subgrupos de diabéticos hipertensos, hiperlipémicos, con alteraciones en la fibrinólisis o en mayores de 65 años, por lo que sería recomendable que en el futuro los investigadores hagan un esfuerzo en el reclutamiento de estas poblaciones para aplicar mejor sus resultados a nuestros pacientes habituales.

En el resultado combinado de los 29 ensayos, los pacientes con metformina mejoraron considerablemente el control glucémico ( $HbA_{1c}$  del  $-1,21\%$  y glucemia de  $-2,31$  mmol/l) y de forma discreta el peso, los valores de lípidos y la presión arterial diastólica. Además, los pacientes con metformina consiguieron un mayor beneficio en el control glucémico que los asignados a placebo, dieta o tiazolidindionas, y un mayor beneficio en el control del peso y del colesterol LDL que los asignados a sulfonilureas o insulina. Por otra parte, los agentes más modernos como las tiazolidindionas y meglitinidas no proporcionaron mayor beneficio en la glucemia, valores lipídicos, peso o presión arterial que la metformina.

En esta revisión, que incluye a 2.007 pacientes asignados a tratamiento con metformina, se ha encontrado algún efecto adverso reversible menor (diarreas), pero no casos de acidosis láctica, lo que confirma la evidencia de seguridad de la metformina, que ya ha sido publicada en una revisión sistemática<sup>3</sup>.

Una limitación de esta revisión es el escaso número de ensayos clínicos doble ciego existentes, la falta de datos sobre la ocultación de la asignación y la heterogeneidad. Se ha estudiado esta última con metarregresión y se han encontrado 2 variables que la pueden explicar. Una es el mayor beneficio de la metformina en población con sobrepeso y



otra el intento de protocolizar el refuerzo en el cumplimiento de la dieta, que supuso un factor independiente en la mejoría de la glucemia. Es probable que al establecer estos protocolos en este tipo de ensayos clínicos se eviten sesgos de realización.

Hay también algunos puntos destacables: los efectos combinados fueron consistentes en los análisis de sensibilidad realizados, no se detectaron sesgos de publicación y no hubo desacuerdo significativo entre los ensayos, a pesar de sus diferencias de diseño y calidad. Los resultados secundarios son concordantes con los de 2 revisiones sistemáticas previas realizadas, aunque la aportación de esta revisión

Discusión  
Cuadro resumen



### Lo conocido sobre el tema

- La metformina es una primera opción terapéutica en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, sobre todo en pacientes con sobrepeso, y puede prevenir complicaciones vasculares.
- Se han publicado 2 metaanálisis de metformina comparada con sulfonilureas, pero sin notificar resultados primarios.

### Qué aporta este estudio

- La metformina continúa siendo la primera opción terapéutica en la diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, y puede prevenir complicaciones vasculares.
- No existen ensayos clínicos con subgrupos de diabéticos tipo 2 con hiperlipemia, hipertensión, hipercoagulabilidad o mayores de 65 años que permitan predecir cuál se beneficiaría más del uso de la metformina.
- La falta de ensayos clínicos de larga duración con resultados primarios impide recomendar las nuevas sulfonilureas, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, las meglitinidas o las tiazolidinedionas frente a la metformina como primera opción terapéutica.
- La metformina produce cambios beneficiosos significativos en la glucemia, y moderados en el peso, los lípidos, la insulinemia y la presión arterial diastólica.
- La metformina presenta mayor beneficio en la glucemia que el placebo, la dieta o las tiazolidindionas, y en el peso que las sulfonilureas o la insulina.

es la ampliación del estudio a todos los medicamentos antidiabéticos, además de la insulina y la dieta, utilizados en esta enfermedad, así como el registro de los resultados primarios, que son los que más interesan a los pacientes<sup>4,5</sup>. En resumen, a largo plazo la metformina en tratamiento intensivo único en pacientes con diabetes tipo 2 con sobrepeso, comparada con el tratamiento intensivo con glibenclamida, clorpromacina o insulina y con el tratamiento convencional, muestra mayores beneficios en resultados primarios. Ningún otro antidiabético ha sido testado contra la metformina en este sentido, por lo que esta revisión apoya la utilidad de ésta como primera opción terapéuti-

ca en la diabetes mellitus tipo 2, donde desempeña un papel importante en la prevención de complicaciones vasculares.

### Agradecimientos

A Aureli Tobías, por su ayuda en la metodología estadística de los sesgos de publicación, y al Dr. Miguel Brito, por su lectura crítica del manuscrito.

### Bibliografía

1. Richter B, Berger M, Bergerhoff K, Clar C, De Leiva A, Manning P, et al. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. En: Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
2. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. N Engl J Med. 1996;334:574-9.
3. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). En: Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 2003.
4. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. Diabetes Metab Rev. 1995;11 Suppl 1:57-62.
5. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. Diabetes Care. 1999;22:33-7.
6. Shaughnessy AF, Slawson DC. What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. BMJ. 2003;327:266-9.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.
8. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA. 1995;273:408-12.
9. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd edition. New York: Wiley; 1981. p. 217-34.
10. Charpentier G, Fleury F, Kabir M, Vaur L, Halimi S. Improved glycaemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2001;18:828-34.
11. Goldstein BJ, Pans M, Rubin CJ. Multicenter, randomized, double-masked, parallel-group assessment of simultaneous glipizide/metformin as second-line pharmacologic treatment for patients with type 2 diabetes mellitus that is inadequately controlled by a sulfonylurea. Clin Ther. 2003;25:890-903.
12. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. N Engl J Med. 1995;333:541-9.
13. Hermann LF, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care. 1994;17:1100-9.
14. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. Am J Med. 1997;103:483-90.



15. Chiasson JL, Naditch L, for the Miglitol Canadian University Investigator Group. The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:989-94.
16. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1637-45.
17. Uehara MH. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:319-25.
18. Turner RC, Holman RR, Stratton IM, Cull CA, Matthews DR, Manley SE, et al, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
19. Collier A, Watson HH, Patrick AW, Ludlam CA, Clarke BF. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Metab*. 1989;15:420-25.
20. Noury J, Nandeuil A. Comparative three-month study of the efficacies of metformin and gliclazide in the treatment of NIDDM. *Diabetes Metab*. 1991;17(1 Pt 2):209-12.
21. Tessier D, Maheux P, Khalil A, Fulop T. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism*. 1999;48:897-903.
22. Campbell IW, Menzies DG, Chalmers J, McBain AM, Brown IRF. One year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 1994;20:394-400.
23. Amador-Licona N, Guizar-Mendoza J, Vargas E, Sánchez-Camargo G, Zamora-Mata L. The short-term effect of a switch from glibenclamide to metformin on blood pressure and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2000;31:571-5.
24. Tamez Pérez HE, Gómez de Ossio MD, Ibarra Martínez IB. Normoglucemia en diabetes mellitus no dependiente de insulina de reciente diagnóstico. Tratamiento no farmacológico vs. tratamiento farmacológico. *Med Int Mex*. 1997;13:272-5.
25. Dalzell GW, Hadden DR, Atkinson AB, Kennedy L, Weavre JA. A randomized trial tolbutamide and metformin for persistent severe hyperglycaemia in non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Irish J Med Sci*. 1986;155:341-2.
26. Damsbo P, Hermann LS, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Irreversibility of the defect in glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with NIDDM treated with diet and metformin. *Diabetes Care*. 1998;21:1489-94.
27. Del Prato S, Erkelens DW, Leutenegger M. Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2003;40:20-7.
28. Dornan TL, Heller SR, Peck GM, Tattersall RB. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care*. 1991;14:342-4.
29. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:64-6.
30. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T, et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:3479-85.
31. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1660-5.
32. Lee A, Morley JE. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*. 1998;6:47-53.
33. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1344-50.
34. Teupe B, Bergis K. Prospective randomized two-years clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 1991;17:213-7.
35. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:119-24.
36. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338:867-72.
37. Fanghanel G, Sánchez-Reyes L, Trujillo C, Sotres D, Espinosa-Campos J. Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1996;19:1185-9.
38. Begg CB, Mazundar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088-101.
39. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
40. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:557-60.
41. Tosi F, Muggeo M, Brun E, et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind, comparative study. *Metabolism*. 2003;52:862-7.
42. Buse J. Combining insulin and oral agents. *Am J Med*. 2000;108 Suppl 6A:23-32.
43. Mamputu JC, Wiernsperger NF, Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab*. 2003;29(4 Pt 2):6S71-6.
44. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-13.

## COMENTARIO EDITORIAL

# La rehabilitación de la metformina

**I. Fernández Fernández**

Médico de familia. Distrito Sanitario Aljarafe. Sevilla. España

La diabetes mellitus es un problema metabólico causado por un defecto en la secreción de insulina, en la acción de ésta o en ambos. En la diabetes mellitus tipo 2 predomina por regla general el defecto en la acción (resistencia a la insulina) en los pacientes obesos, y el defecto secretor en aquellos con normopeso o delgados. La diabetes mellitus 2 asociada a la obesidad es la más habitual en nuestro medio. En estos últimos años la elección de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 es un tema pertinente y actual, que ha adquirido una gran relevancia por diversas circunstancias: por el aumento de opciones farmacológicas que han aparecido y por la presión de la industria farmacéutica ante la introducción de estos nuevos fármacos.

Entre las opciones disponibles para el control glucémico de la diabetes mellitus 2, la metformina es la única que hasta ahora ha mostrado reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad totales en el primer ensayo clínico realizado a largo plazo (mediana, 10,7 años) con resultados primarios, el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). La metformina se encuentra en el mercado español desde hace más de 40 años, pero su utilización no ha ocupado ni ocupa el lugar que le correspondería. Por un lado, su bajo coste ha originado escasa promoción comercial.

El UKPDS<sup>1,2</sup> muestra que, en pacientes obesos con diabetes mellitus 2, la elección de metformina como fármaco de primera línea, ante el fracaso del tratamiento dietético, proporciona mayores beneficios que riesgos, tanto cuando se compara con el tratamiento convencional como con el tratamiento intensivo con otros fármacos (sulfonilureas o insulina). Reduce el riesgo no sólo de complicaciones microvasculares, sino también de las macrovasculares y la mortalidad. Este estudio es la primera prueba que demuestra reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en el tratamiento farmacológico del paciente con diabetes mellitus 2. El número de pacientes que es necesario tratar durante 10 años para evitar un acontecimiento supera con creces los problemas encontrados. Los pacientes incluidos son diabéticos tipo 2 obesos de nuevo diagnóstico, no controlados con tratamiento dietético, con características similares a los que atendemos en nuestras consultas. Aunque el ensayo se realizó en el ámbito hospitalario, en atención primaria pueden obtenerse resultados similares, ya que no se precisan esfuerzos sobrehumanos: se visitó a los pacientes cada mes durante los primeros 3 meses y, posteriormente, cada 3 meses o con mayor frecuencia si se

## Puntos clave

- La metformina se constituye como fármaco de elección para el inicio del tratamiento en monoterapia del paciente con diabetes mellitus 2 y obesidad.
- No existe justificación para no usar el tratamiento combinado de metformina más sulfonilureas en pacientes obesos con diabetes mellitus 2, aunque hay alguna duda sobre su uso en pacientes no obesos que deberá aclararse en estudios posteriores.

requería para obtener los objetivos de control. Se utilizó la glucemia basal en cada visita para ajustar el tratamiento y las concentraciones de hemoglobina A<sub>1c</sub> glucosilada cada año para valorar el grado de control. Sólo se utilizó el autoanálisis de glucemia en los pacientes a los que hubo que añadir insulina para conseguir el control objetivo.

La revisión sistemática y metaanálisis que aquí se publica, tras una exhaustiva revisión de la bibliografía, viene a actualizar el tema añadiendo nuevos estudios que apuntan en la misma dirección en cuanto a los beneficios aportados. Por tanto, viene a confirmar que la metformina es un fármaco de primera elección en pacientes con diabetes y sobrepeso u obesidad. Añade también estudios que comparan con otros fármacos para resultados secundarios, sin que los nuevos medicamentos superen a la metformina en cuanto a estos resultados, y sin que hayan tenido aún tiempo para mostrar resultados de mayores beneficios en cuanto a los resultados primarios ni en cuanto al perfil de seguridad.

Asimismo ratifica lo publicado en una reciente revisión sistemática sobre el nulo riesgo de acidosis láctica<sup>3,4</sup>. La leyenda negra de la acidosis láctica siempre ha estado presente en la toma de decisiones. Realmente no conocemos la incidencia real de la acidosis láctica, mortal o no mortal, asociada al uso de la metformina en pacientes con diabetes mellitus 2. En estudios poblacionales se han descrito tasas de 2 a 9 casos de acidosis láctica por 100.000 personas-año entre pacientes tratados con metformina, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes con problemas agudos graves, como insuficiencia renal, que por sí mismos pueden

causar acidosis láctica. El riesgo atribuible a la metformina queda cuestionado si conocemos que se han descrito 9 casos por 100.000 personas-año entre los pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con metformina. Los resultados de esta revisión sistemática vienen a confirmar lo previamente descrito en los estudios descriptivos: no se observan casos de acidosis láctica.

Es una magnífica revisión que supera con creces los criterios de calidad del *checklist* QUOROM<sup>6</sup>. Hubiera quedado perfecta con un último párrafo donde se señalaran las preguntas aún pendientes de respuestas que orientaran las líneas de investigación necesarias, aunque en el texto se insinúan algunas de ellas. Fundamentalmente son:

1. La efectividad de la metformina en pacientes sin sobrepeso.
2. Comparación de resultados primarios con respecto a los nuevos fármacos.
3. La combinación de la metformina ante el fracaso de otros fármacos.
4. Un aspecto interesante que queda fuera de esta revisión es el prometedor tratamiento combinado con insulina<sup>5</sup>. No es raro encontrarnos ante pacientes con diabetes mellitus 2 en tratamiento con insulina en quienes resulta difícil conseguir un control aceptable de la glucemia y en los que frecuentemente se entra en un círculo vicioso: la insulina provoca mayor ganancia ponderal, aumenta la resistencia insulínica, no mejora el control, se va incrementando la dosis de insulina, el paciente continúa ganando peso y el control sigue sin mejorar. La utilización de un fármaco dirigido contra la resistencia insulínica, la metformina, podría ser útil en estos pacientes. Resulta llamativa la escasez de estudios dirigidos a valorar este aspecto del tratamiento del paciente con diabetes mellitus 2, que hipotéticamente parece prometedor: son pocos los estudios localizados, que son de diversa calidad, corta duración y con pequeño tamaño muestral, aunque todos muestran la utilidad de añadir metformina. Es uno de los casos típicos en que la falta de interés de los patrocinadores habituales de ensayos clínicos lleva a una falta de pruebas científicas so-

bre un tratamiento potencialmente útil y eficiente. Pensamos que son necesarios estudios que confirmen estos beneficios en poblaciones amplias y a largo plazo, estudios que posiblemente deban contar con financiadores distintos de la industria. Entre los 7 ensayos estudian sólo a 232 pacientes y el tiempo máximo de seguimiento es de 6 meses, pero merece la pena reseñar que en todos ellos los resultados orientan en una misma dirección de beneficio, por lo que pensamos que, mientras se aportan otras pruebas, la adición de metformina al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus 2 no suficientemente controlados con insulina es una alternativa útil, sobre todo si presentan sobrepeso, y siempre que no exista alguna contraindicación para su utilización.

5. El comportamiento en subgrupos de edad, pacientes dislipémicos, hipertensos y con síndrome metabólico en prevención de la diabetes.

## Bibliografía

1. UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. Fernández Fernández I, Ríos Bonnin, C, Villafuerte Fernández I. La metformina reduce el riesgo de complicaciones en el paciente con diabetes tipo 2 y obesidad. E4 Unidad Docente. 2000;2:21-5.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:2594-602.
4. Fernández Fernández I. El tratamiento con metformina reduce el riesgo de acidosis láctica en la diabetes tipo 2. *FMC*. 2004;11:355.
5. Fernández Fernández I. Pregunta clínica: en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 con mal control bajo tratamiento insulínico ¿el tratamiento combinado con metformina mejora el control glucémico? Atención primaria basada en la evidencia. *FMC*. 2001;8:7-8.
6. Moher D, CookDJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of randomised controlled trial; the QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896-900.