

ORIGINAL

Metformina también como primera elección en pacientes con peso normal. ¿Se ha incrementado su uso?

Eduardo Carracedo-Martínez* y Agustín Pia-Morandeira

Área Sanitaria de Santiago de Compostela, Servicio Gallego de Salud, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 28 de abril de 2008; aceptado el 6 de octubre de 2008
Disponible en Internet el 21 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Metformina;
Diabetes mellitus
tipo 2;
Algoritmo

Resumen

Objetivo: Evaluar si tras la publicación en agosto de 2006 de los nuevos algoritmos de consenso con la recomendación de utilizar metformina de elección también en pacientes con normopeso se ha producido un aumento en la utilización de este medicamento en el periodo inmediatamente posterior.

Diseño: Estudio longitudinal-retrospectivo.

Emplazamiento: Área Sanitaria de Santiago de Compostela, A Coruña.

Participantes: usuarios del Servicio Gallego de Salud en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Métodos: Se estudia la evolución de las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día (DHD) mensuales de metformina desde principios de 2003 hasta 12 meses después de la publicación de los nuevos algoritmos, analizando los datos gráficamente y mediante un modelo de regresión múltiple.

Resultado: La representación gráfica de la serie temporal de las DHD de metformina muestra un crecimiento lineal para el periodo, y se aprecia aumento de la tendencia de crecimiento tras la publicación del nuevo algoritmo de consenso. La regresión múltiple muestra que el aumento es estadísticamente significativo.

Conclusiones: Tras la publicación de los nuevos algoritmos de consenso, se observa a corto plazo un aumento de la tendencia de crecimiento en la utilización de metformina.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Metformin;
Type 2 diabetes
mellitus;
Algorithm

Metformin also as first choice in patients with normal weight. Has its use increased?

Abstract

Objective: To assess whether the release of the new consensus algorithms in August 2006, along with the consensus recommendation of also using metformin as first choice in

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.carracedo.martinez@sergas.es (E. Carracedo-Martínez).

patients with normal weight, has led to an increase in the use of this drug in the period immediately after.

Design: Retrospective longitudinal Study.

Sites: Santiago de Compostela Health District (A Coruña).

Participants: Users of the Galician health service in the Santiago de Compostela Health District.

Methods: The evolution of the monthly number of DHD (Daily Defined Doses/1000 inhabitants/day) of metformin from early 2003 until 12 months after the issuing of new algorithms was analysed graphically and using a multiple regression model.

Results: The graphical representation of the DHD of metformin over time shows a linear growth for the period, but there is an increasing trend after the publication of the new consensus algorithm. The multiple regression showed that the increase is statistically significant.

Conclusions: Following the publication of the new consensus algorithm an increasing trend in the use of metformin is observed in the short term.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La metformina es un fármaco oral indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. La publicación del estudio UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) en 1998, en el que se encontró que la metformina conseguía reducir la incidencia de complicaciones microvasculares y las complicaciones macrovasculares y la mortalidad en pacientes con sobrepeso¹, y su posterior inclusión como medicamento de elección de primera línea en pacientes obesos en los protocolos han motivado un aumento de la utilización de este medicamento².

Más recientemente se han publicado nuevos estudios observacionales y prospectivos de pacientes diabéticos con normopeso tratados con metformina, en los que se observó una reducción de la HbA_{1c} a largo plazo similar a la que se produce en aquellos con sobrepeso u obesidad, así como una incidencia similar de complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes con sobrepeso y con normopeso^{3,4}.

En agosto de 2006 la American Diabetes Association (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) publicaron conjuntamente nuevas guías de tratamiento de la DM2, las cuales establecen que la metformina es el medicamento de primera línea de elección, además de en pacientes con sobrepeso, en pacientes con normopeso⁵.

El objetivo de este estudio es evaluar si tras la publicación de las recomendaciones de que la metformina sea de elección también en pacientes con normopeso, se ha producido un aumento en la utilización de este medicamento en un área sanitaria de España en el periodo inmediatamente posterior.

Métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo sobre la evolución en la cantidad de metformina consumida por la población en el Área Sanitaria de Santiago de

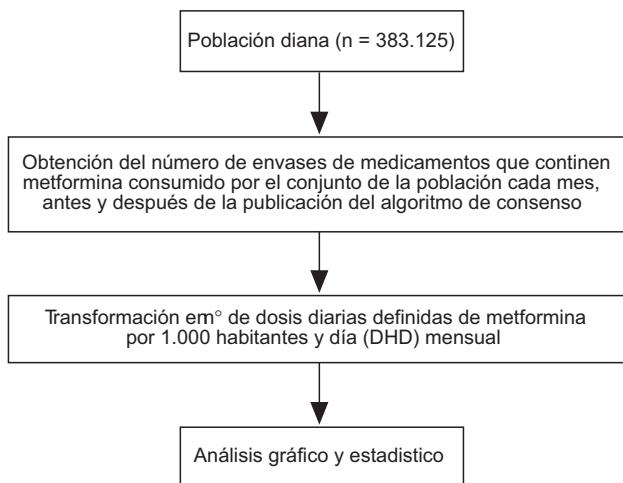
Compostela. Está situada en el noroeste de España y comprende una población de 383.125 habitantes, con una prevalencia de DM estimada del 5,8%⁶. El periodo de estudio comprende desde enero de 2003 hasta septiembre de 2007, por lo que se puede analizar el consumo de metformina en los 12 meses posteriores a la publicación de los nuevos algoritmos de tratamiento para la DM2 y compararlo con el de los meses anteriores a esta fecha.

La información sobre consumo de metformina se obtiene de la base de datos del Sistema Nacional de Salud, en forma agregada de número envases dispensados y facturados de medicamentos que contienen metformina por cada mes en toda el área de estudio. Posteriormente se transforman estos datos de envases mensuales en número de dosis diarias definidas (DDD) de metformina por mes, considerando que 1 DDD son 2.000 mg de metformina, y finalmente se transforma en número de DDD cada mil habitantes y día (DHD), que es la medida de utilización de medicamentos recomendada por la OMS.

En una primera aproximación, se realiza una gráfica que contrasta el tiempo con el número de DHD de metformina.

Para el análisis estadístico se desarrolla y se valora un modelo de regresión múltiple que permitiría averiguar las condiciones en que las variables pueden explicar las variaciones en las DHD e intentando probar la existencia y la intensidad de la relación entre las variables.

Se consideran variables dependientes la razón del número de DHD mensuales respecto al valor de la misma variable en el primer mes (número índice), para de este modo reflejar la variable en términos relativos, y como variables explicativas, una variable de tendencia temporal (momentos 0, 1, 2, 3, etc.) que refleja el ritmo de crecimiento mensual, y una variable *dummy* (algoritmo) que toma el valor 0 antes del suceso publicación de los nuevos protocolos y 1 después de éste. Así se puede evaluar la influencia del suceso ajustado por la tendencia temporal. Se considera estadísticamente significativo si $p < 0,05$.



Esquema general del estudio. Estudio longitudinal retrospectivo de la serie temporal de consumo de metformina.

Resultados

En la figura 1 se observa la evolución del número de DHD durante el periodo de este estudio.

Los resultados de la regresión múltiple mostraron en el análisis de la variancia (ANOVA) $p < 0,001$ y, como medida de bondad de ajuste, mostraron un coeficiente de determinación (R^2) = 0,980. En cuanto a la significación de los coeficientes de regresión, los resultados se muestran en la tabla 1, y se observa que la relación entre la variable

publicación del nuevo algoritmo y un aumento de la tendencia de crecimiento del consumo de metformina resulta estadísticamente significativa.

Discusión

Según los resultados de este estudio, después de la publicación de los nuevos protocolos, se ha producido un aumento en la utilización de metformina. No hemos encontrado evidencia de que se haya evaluado si hubo influencia de estos nuevos protocolos en la prescripción de metformina, pero existen estudios que han evaluado la influencia de los protocolos que inicialmente recomendaron la metformina como de elección para los pacientes con sobrepeso, y se encontró un aumento en la utilización de este medicamento².

Que la consideración de la metformina como de elección también en pacientes con normopeso se basase en estudios no de tipo experimental, sino en estudios observacionales prospectivos de pacientes diabéticos con normopeso tratados con metformina, en quienes se observó una reducción de la HbA_{1c} a largo plazo y de complicaciones similar a la que se produce en aquellos con sobrepeso u obesidad^{3,4} y, por lo tanto, de un nivel de evidencia científica inferior a la de un ensayo clínico desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, podría haber generado un pequeño grado de cumplimiento debido a su menor grado de recomendación que los estudios experimentales. Sin embargo, las guías conjuntas de la ADA y la EASD fueron incluidas rápidamente en distintos protocolos de tratamiento de DM2 en España, como por ejemplo el de la red del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (RedGEDAPS)⁷.

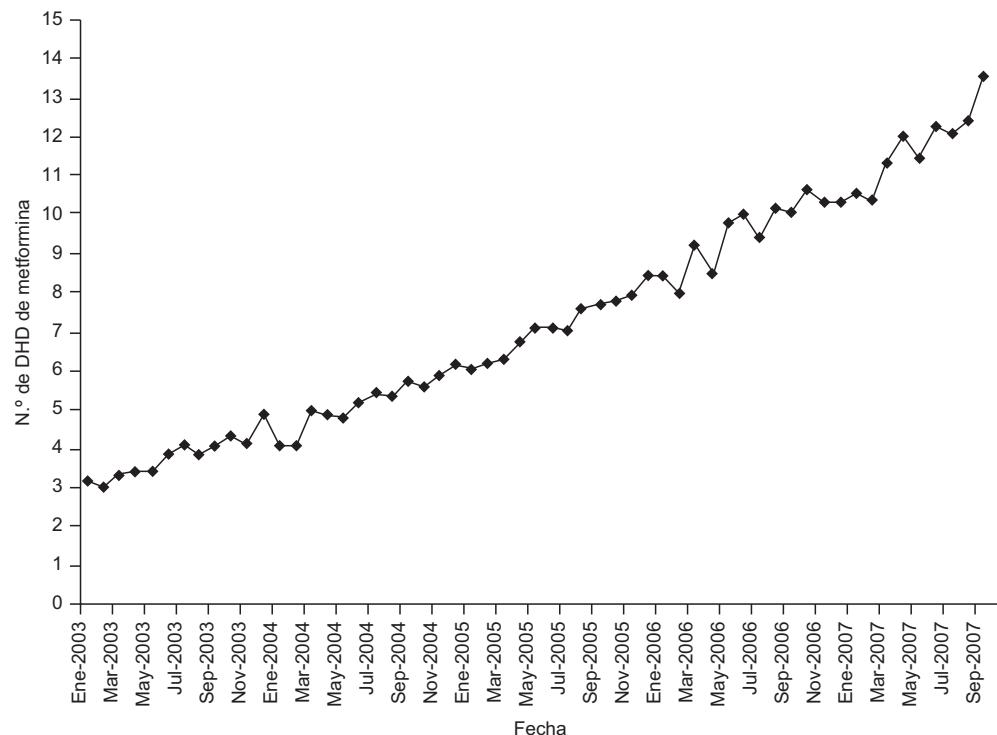


Figura 1 Evolución de las dosis diarias definidas/1.000 hab/día (DHD) de metformina en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Tabla 1 Resultados de la regresión múltiple

Variables	Coeficiente (IC del 95%)	Error estándar	t	p
Intercepción	0,777 (0,697–0,857)	0,040	19,434	<0,001
Tiempo	0,051 (0,048–0,054)	0,001	33,697	<0,001
Algoritmo	0,220 (0,098–0,342)	0,061	3,613	<0,001

IC: intervalo de confianza.

Otro factor que puede influir en la amplia utilización de la metformina es que hasta la fecha es el único antidiabético del que claramente se ha mostrado que reduce las complicaciones macrovasculares en estos pacientes, ya que, aunque recientemente se ha publicado un metaanálisis de acarbosa que concluye que se produce una reducción de las complicaciones macrovasculares⁸, ese estudio ha sido cuestionado por presentar un sesgo de selección⁹, ya que en él no fue incluido el ensayo clínico UKPDS¹⁰, que hubiera sido el de mayor tamaño de todos ellos y en el que curiosamente los resultados son negativos para acarbosa. Además la metformina presenta una capacidad para reducir la Hba_{1c} superior a la de los demás antidiabéticos orales, excepto la de las sulfonilureas, que es similar¹¹. Sin embargo, un factor que podría reducir la utilización de metformina frente a otras alternativas medicamentosas es la existencia de antidiabéticos orales, como las glitazonas, a las que se ha atribuido un mayor grado de control de la glucemia al presentar menor grado de fracasos secundarios, aunque la relevancia clínica de este mayor control no está claro, pues en el ensayo clínico ADOPT¹², en el que se compararon metformina y rosiglitazona en monoterapia con el objetivo de cuantificar a largo plazo la capacidad de controlar la glucemia de cada uno de los medicamentos, la variable para cuantificar si el control era adecuado no fue la Hba_{1c}, sino encontrar que la glucosa plasmática en ayunas fuera > 180 mg/dl¹³.

Una limitación del presente estudio es que se mide el consumo agregado, y no se puede distinguir el porcentaje de casos en que se usa en monoterapia del uso en politerapia, o si se usa en obesidad o normopeso, por lo que son necesarios más estudios para aseverar que haya aumentado la utilización de metformina en pacientes con normopeso.

Por otro lado, este estudio observa la evolución de la utilización de metformina en el periodo de 12 meses tras la publicación de los nuevos algoritmos de consenso de tratamiento de la DM2, por lo que son necesarios más estudios para observar cuál será la evolución más a largo plazo.

Hay indicios¹⁴ de que la prevalencia de DM2 ha aumentado en España con los años. No se dispone de un registro de prevalencia mensual de DM2, por lo que no se pudo incluir en este estudio la prevalencia de la enfermedad, pero tampoco hay evidencia de que tras la publicación de los nuevos algoritmos se haya incrementado el ritmo de crecimiento de la prevalencia de DM.

En abril y junio de 2007 se produjeron alertas de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios que relacionaban las glitazonas con un aumento de la incidencia de fracturas y cardiopatía isquémica. Sin embargo, existen estudios con diversos medicamentos que encuentran que la disminución en la utilización cuantitativa

de un medicamento tras la publicación de alertas sanitarias es escasa o nula¹⁵, y por otra parte la utilización de glitazonas es minoritaria con respecto a la metformina, ya que, por ejemplo, en el conjunto del Estado español en 2006 se usaban 13,35 DHD de metformina y sólo 0,95 DHD de glitazonas¹⁶. Por lo tanto, la posibilidad de que se deje de usar una glitazona para utilizar metformina es pequeña y además supondría una pequeña fracción de la utilización de metformina, lo que convierte en innecesario incluir una variable que mida la influencia de las alertas sanitarias de glitazonas.

En conclusión, después de la publicación del nuevo algoritmo de consenso para el manejo de la DM2 recomendando la metformina como primera elección en el paciente con normopeso, se ha producido un incremento de la tendencia de crecimiento en la utilización de este medicamento.

Lo conocido sobre el tema

- La utilización de metformina es creciente tras su recomendación como primera línea en pacientes con sobrepeso.

Lo que aporta este estudio

- La publicación de nuevos algoritmos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 recomendando la metformina como de primera elección también en pacientes con normopeso ha acelerado el ritmo de crecimiento en la utilización de este medicamento.

Bibliografía

1. 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.
2. Lub R, Denig P, Van den Berg PB, Hoogenberg K, De Jong-van den Berg LT. The impact of new insights and revised practice guidelines on prescribing drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:660–5.
3. Ong CR, Molyneux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2361–4.
4. Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2006;23:128–33.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2

- diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–72.
6. Basterra-Gortari FJ, Martínez-González MA. Comparación de la prevalencia de diabetes mellitus entre comunidades autónomas. *Med Clin (Barc).* 2007;129:716–9.
 7. Mata Cases M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria.* 2008;40:147–53.
 8. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004;25:10–6.
 9. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ. No evidence for a reduction of myocardial infarctions by acarbose. *Eur Heart J.* 2004;25:1179.
 10. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960–4.
 11. 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: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:173–5.
 12. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, ADOPT Study Group, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427–43.
 13. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes?. *N Engl J Med.* 2006;355:2477–80.
 14. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc).* 2007;129:352–5.
 15. Fernández Silva M. Influencia del visado de inspección y de una alerta sanitaria sobre la utilización de tacrolimus y pimecrolimus tópicos. *Farm Aten Prim.* 2007;5:16–24.
 16. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Uso de insulina y antidiabéticos en España [citado 21 May 2008]. Disponible en: <http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/uso-antidiabeticos-oct07.pdf>.