



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EL ARTÍCULO DEL MES

Metformina y cáncer

Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010;33:322-6.

Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. La metformina se asoció a una menor mortalidad por cáncer en la diabetes tipo 2: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010; 33:322-6.

Objetivo: Estudiar la asociación entre el consumo de metformina y la mortalidad por cáncer en una cohorte prospectiva de diabéticos tipo 2.

Métodos y resultados: Cohorte prospectiva de 1.353 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con una edad media de 68 años, reclutados en 1998-1999 en el estudio ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) (Holanda). Tras un tiempo medio de seguimiento de 9,6 años, se produjeron 570 muertes, de las cuales 122 fueron por cáncer (tasa media estandarizada de mortalidad por cáncer: 1,47; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,22-1,76). Los pacientes tratados con metformina, comparados con los que no tomaban metformina, presentaron una *hazard ratio* (HR) ajustada de mortalidad por cáncer de 0,43 (IC del 95%, 0,23-0,80). Por cada incremento de 1 g de metformina, la HR fue 0,58 (IC del 95%, 0,36-0,93).

Conclusiones: El tratamiento con metformina se asoció a una menor mortalidad por cáncer. Aunque el diseño del estudio no permite establecer relaciones de causalidad, estos resultados sugieren un efecto protector de la metformina en la mortalidad por cáncer.

Comentario

Existen evidencias que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor riesgo de padecer cáncer y mayor mortalidad por cáncer. También se ha sugerido que el tratamiento antidiabético puede influir en la asociación de diabetes y cáncer. Diversos estudios observacionales han documentado una mayor incidencia de neoplasias y una mayor mortalidad por cáncer en pacientes diabéticos trata-

dos con sulfonilureas y con insulina, en comparación con los tratados con metformina (Bowker SL, et al, *Diabetología.* 2010). Estos estudios son de difícil interpretación porque están expuestos a numerosos factores de confusión. Por ejemplo, muchos de ellos son estudios retrospectivos que no recogen aspectos como la duración de la diabetes, el peso corporal o el consumo de tabaco o alcohol, que pueden resultar determinantes en la incidencia de cáncer. Este trabajo de Landman GW et al es el primer estudio prospectivo que demuestra que la metformina se asocia a un efecto oncoprotector, dosis dependiente, igualando la mortalidad por cáncer de los diabéticos tipo 2 a la de la población general.

Existen bases fisiopatológicas que sustentan la relación entre medicación antidiabética y cáncer. La insulina es una hormona que presenta efectos mitogénicos mediados por la activación del IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) y se ha postulado que el hiperinsulinismo mantenido puede promover la carcinogénesis. El efecto antitumoral de la metformina puede deberse a varios mecanismos. Por un lado, disminuye los niveles circulantes de insulina. Además, estudios en cultivos celulares (mama, pulmón, próstata) demuestran que la metformina inhibe la proliferación tumoral por diversas vías aún no bien conocidas entre las que destaca la activación de la AMPK (proteína cinasa dependiente del adenosinmonofosfato), actuando como un fármaco inhibidor de la vía mTOR (*target of rapamycin*). En modelos animales, la metformina parece ser especialmente eficaz en la prevención de tumores que presentan sobreexpresión del oncogén HER2, como ocurre en ciertos cánceres de mama (Vázquez-Martín A et al, *Clin Transl Oncol.* 2009).

En humanos, la metformina podría ser potencialmente beneficiosa en determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, se ha comunicado que las mujeres diabéticas con cáncer de mama tratadas con metformina responden mejor a la quimioterapia y presentan más remisiones completas. También los pacientes tratados con metformina presentan menos incidencia de cáncer de páncreas y de próstata. Actualmente existen varios ensayos clínicos en marcha, alguno de ellos nacional (Martín-Castillo B, et al, *Ann Oncol.* 2010), que exploran la utilidad de la metformina como tratamiento coadyuvante del cáncer de mama. Si además de su probado efecto cardioprotector se confirmasen los beneficios antitumorales de la metformina, se reforzaría aún más su posición como tratamiento de inicio en la diabetes tipo 2, y quizás en otras circunstancias denominadas «prediabetes».

(glucemia anómala en ayunas e intolerancia hidrocarbonada).

Ricardo Gómez Huelgas
 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla
 CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición
 (CB06/003)

José Manuel Varela Aguilar
 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla
 CIBER de Epidemiología y Salud Pública

Correo electrónico: ricardogomezhuergas@hotmail.com
 (Ricardo Gómez Huelgas).

doi:10.1016/j.rce.2010.11.007

Asociación entre la tasa de filtrado glomerular estimada y albuminuria con la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en cohortes de población general: un metanálisis colaborativo

Matsushita K, Van der Veld M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, De Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073-81.

Antecedentes: Para definir y estratificar la enfermedad renal crónica se emplea, no sin polémica, el filtrado glomerular estimado (eGFR) y la albuminuria. En este metanálisis se examinan las asociaciones entre el eGFR y la albuminuria con la mortalidad total y cardiovascular

Métodos: Reunimos datos estandarizados para todas las causas de mortalidad y de mortalidad cardiovascular en estudios que han incluido al menos 1.000 participantes con información sobre el eGFR y las concentraciones urinarias de albúmina.

Resultados: Se incluyó a 105.872 participantes (730.577 personas-año) provinientes de 14 estudios con índice albúmina/creatinina (ACR) y 1.128.310 participantes (4.732.110 personas-año) de 7 estudios con medidas de proteinuria mediante tira reactiva. El riesgo de mortalidad no se asoció de forma significativa con el GFR cuando éste se encontraba entre 75 y 105 ml/min/1,73m², pero aumentaba con cifras inferiores de eGFR. En comparación con un eGFR de 95 ml/min/1,73m², la razón de tasas adaptada para todas las causas de mortalidad fue de 1,18 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,05-1,32) para un eGFR de 60 ml/min/1,73m²; 1,57 (IC del 95%, 1,39-1,78) para 45 ml/min/1,73m² y de 3,14 (IC del 95%, 2,39-4,13) para 15 ml/min/1,73m². El ACR se asoció de forma lineal con el riesgo de mortalidad cuando se expresaron en escala logarítmica sin efectos umbral.

Comparado con un ACR de 0,6 mg/mmol, la razón de tasas adaptada para la mortalidad por todas las causas fue de 1,20 (IC del 95%, 1,15-1,26) para un ACR de 1,1 mg/mmol, de 1,63 (IC del 95%, 1,50-1,77) para 3,4 mg/mmol y de 2,22 (IC del 95%, 1,97-2,51) para 33,9 mg/mmol. El eGFR y el ACR se asociaron multiplicativamente con un riesgo de mortalidad sin interacción evidente. Se registraron resultados similares para la mortalidad cardiovascular en los estudios que incluyeron la determinación de ACR con tira reactiva.

Conclusión: Un eGFR menor de 60 ml/min/1,73m² y un ACR igual o mayor de 1,1 mg/mmol (10 mg/g creatinina) son predictores independientes de mortalidad en la población general. Este estudio proporciona un dato cuantitativo que relaciona la definición y estadificación de la enfermedad renal crónica con el riesgo de mortalidad total y cardiovascular.

Comentario

El deterioro de la función renal se asocia a una mayor morbilidad cardiovascular, pero no conocemos en toda su extensión las variables, límites y niveles de esta asociación (función renal y morbilidad cardiovascular). Tanto el eGFR (normal 90-120 ml/min/1,73m²) como el cociente albúmina/creatinina (ACR) (normal 0-20 mg/g creatinina) son índices que denotan un mayor riesgo de aparición de insuficiencia renal, eventos cardiovasculares e incluso muerte. Ambas variables (eGFR y ACR) permiten identificar la presencia de enfermedad renal crónica y su asociación a un mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular. En este metaanálisis, un eGFR menor de 60 ml/min/1,73m² y un ACR mayor o igual a 1,1 mg/mmol (10 mg/g creatinina) fueron predictores independientes de mortalidad total y cardiovascular en la población general. Esta información es relevante para la práctica clínica: existen tiras reactivas de orina para calcular el ACR y el eGFR se puede determinar fácilmente conociendo el sexo del enfermo, raza, edad y creatinina sérica. Como limitaciones de este metaanálisis debemos señalar que se incluyeron estudios con un número de sujetos superior a 1.000 y, por tanto, los datos no proceden de un análisis poblacional prospectivo extenso. Sin embargo, muchos sujetos eran europeos de similares características a los de nuestro entorno.

Conocer que la determinación del eGFR y del ACR permiten predecir el riesgo de mortalidad total y cardiovascular puede ser de interés clínico. De hecho algunos laboratorios españoles ya ofrecen el eGFR conjuntamente con la creatinina sérica.

En pacientes con factores de riesgo vascular o procesos patológicos asociados, la determinación del eGFR y del ACR pudiera resultar de utilidad para enfatizar la consecución de objetivos terapéuticos.

Jawad Chaara
 Residente medicina interna, Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Correo electrónico: jawadchaara@gmail.com.

doi:10.1016/j.rce.2010.11.008