



Nuevos estudios piden revisar el uso de la metformina



Habría que actualizar los datos que confirmen su liderazgo en diabetes

ISABEL T. HUGUET

itabernero@unidadeditorial.es

La metformina podría no ser el fármaco más rentable ni el más eficaz. Hasta ahora nadie había puesto en duda la fiabilidad de este medicamento de primera elección, que lleva usándose más de cincuenta años, pero un metaanálisis publicado en el último número de *PLoS Magazine* cuestiona por primera vez el beneficio-riesgo de este fármaco y su incidencia en la mortalidad cardiovascular.

El trabajo, en más de 13.000 pacientes, y liderado entre otros por Rémy Bous-sageon, de la Universidad Claude Bernard Lyon (Francia), revisó cerca de 900 estudios y observó que con el uso de la metformina las tasas de mortalidad variaban considerablemente: la mortalidad total podía, desde bajar con la metformina en un 25 por ciento hasta aumentar un 31 por ciento, y la mortalidad cardiovascular podía reducirse un 33 o incrementarse un 64.

Alfonso López-Alba, endocrinólogo de la Fundación Hospital de Jove, en Gijón, explica a CF esta aparente incongruencia: "Cada estudio depende de variables como metodología, tipos de pacientes, etcétera", y, añade, "hasta ahora se consideraba que la metformina era el único con efecto positivo en la mortalidad cardiovascular pero estos resultados lo ponen en duda".

Este trabajo, que Juan

Girbés Borrás, miembro de la junta de la Sociedad Española de Diabetes (SED) considera "muy interesante", pone de manifiesto que en realidad hay pocos trabajos diseñados para ver los beneficios de la metformina", dice a CF, y ha dado pie a la polémica.

Ricardo García-Mayor, presidente de la Federación Española de Diabetes señala a CF que "plantea una pregunta relevante: ¿Modifica la metformina la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2? Y no concluye que haya un aumento sino que no hay disminución". Coincide con él Edelmiro Menéndez, jefe del Endocrinología del Hospital Universitario Central de Asturias: "Es cierto que no hay muchos estudios randomizados aparte del

LA METFORMINA, REINA DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2				
Eficacia comparativa de los fármacos para diabetes tipo 2 en monoterapia y grado de evidencia de las recomendaciones.				
Comparador	HbA1c	Peso / IMC	Colesterol LDL	Triglicéridos
Metformina vs.				
Tiazolidinedionas (TZD)	Similares. Moderado.	▲ Metformina. Alto.	▲ Metformina. Moderado R	▲ Metformina. Moderado R
Sulfonilureas	= Alto.	▲ Metformina. Alto.	▲ Metformina. Alto P	▲ Pioglitazona. Alto.
Inhibidores DPP-4	▲ Metformina. Moderado.	▲ Metformina. Moderado.	▲ Metformina. Alto.	▲ Metformina. Moderado.
Meglitinidas	= Bajo.	No aclarado. Bajo.	No aclarado. Bajo.	= Bajo.
Agonistas GLP-1	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.
TZD vs.				
TZD	= Moderado.	= Bajo.	▲ Pioglitazona. Bajo.	= Bajo.
Sulfonilureas	= Moderado.	▲ Sulfonilureas. Bajo.	▲ Sulfonilureas. Bajo.	Poco claro. Bajo R.
Inhibidores DPP-4	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.	▲ Pioglitazona. Bajo.
Meglitinidas	No aclarado. Bajo.	No aclarado. Bajo.	No aclarado. Bajo.	▲ Pioglitazona. Bajo.
Agonistas GLP-1	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.
Sulfonilureas vs.				
Inhibidores DPP-4	= Bajo.	No aclarado. Bajo.	= Bajo.	= Bajo.
Meglitinidas	= Alto.	= Alto.	= Bajo.	= Moderado.
Agonistas GLP-1	No aclarado. Bajo.	▲ Agonistas GLP-1. Moderado.	No aclarado. Bajo.	No aclarado. Bajo.
Inhibidores DPP-4 vs.				
Meglitinidas	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.
Agonistas GLP-1	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.	Insuficiente.

▲ A favor de. = eficacia similar. R Rosiglitazona. P Pioglitazona.

Fuente: Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.

Ukpds, y puede que ni lo haya, los datos son suficientes y nada hace sospechar de la metformina".

PANORAMA DIFERENTE

El problema, destaca López-Alba, es que este estudio

(ver CF del 21-XI-2011) al que alude Menéndez se ha quedado viejo: "Nos fiamos sólo de un ensayo antiguo (de entre 1988 y 1998, aunque hubo una actualización en 2009) cuando el panorama de la diabetes ha

cambiado mucho en la última década, de forma dramática", asegura.

Hace años todos los tratamientos se basaban en la insulina, tanto de su ascenso (metformina) como de la secreción (fármacos sulfonilureos), pero había muy pocos más medicamentos orales disponibles para tratar la diabetes. Con la llegada de nuevos fármacos, especialmente los análogos de la GLP1 y los inhibidores de la DPP-4 (ver CF del 30-I-2012), que actúan de una forma sinérgica, con un tratamiento más integral de la diabetes, se requieren nuevos estudios comparativos: "Necesitamos estudios que involucren a otros fármacos además de la metformina, que no los hay (ver gráfico superior), y no sólo financiados por la industria sino por los sistemas sanitarios para poner de manifiesto los beneficios y riesgos de

todos, y de esta forma, abordar correctamente la diabetes, la enfermedad que más ha avanzado en los últimos años, con mucho, por encima del VIH o el cáncer y es la primera enfermedad del mundo en costes económicos" (ver información inferior).

En opinión de García-Mayor, "todo depende de cómo se vea el vaso, medio lleno o medio vacío, y para mí, el objetivo del fármaco no es disminuir la mortalidad sino la glucosa, y mejorar el control metabólico, que son cosas distintas".

Igual piensa Menéndez, para el que si la metformina funciona, por qué cambiar: "Con la metformina, que lleva 50 años usándose, no tendremos la sorpresa que han dado otros antidiabéticos, que en un año o dos se han tenido que retirar por efectos adversos no detectados previamente".

La necesidad de reducir el gasto en amputaciones y complicaciones de infartos

I.T.H. Se sabe que la diabetes es la primera enfermedad del mundo en costes económicos. "Uno de cada 5 euros va a la diabetes", señala a CF Alfonso López-Alba.

En su opinión, el coste de los fármacos es caro pero sólo representa entre el 16 y el 20 por ciento del gasto, una quinta parte del total: "Donde tenemos que insistir es en reducir costes, y para ello hay que investigar si hay fármacos más efica-

ces que la metformina".

En sintonía con él está el consenso publicado por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, firmado por Silvio Inzucchi, que recomienda tratamientos personalizados: "Hay que buscar equilibrio entre las tres puntas de la estrella, la eficiencia clínica y económica, y la seguridad, que gastemos bien los recursos".

Así se evitarían complicaciones como los *stents* en infarto de miocardio ("Cada muelle cuesta entre 1.500 y 1.800 euros y se ponen hasta 6"), o las amputaciones, cuya primera causa en España es la diabetes. "Un estudio de Alfonso Calle, del Clínico de Madrid, muestra que un buen control reduce las amputaciones, que cuestan unos 20.000 euros, hasta en un 60 por ciento", dice López-Alba.