

## ¿Es eficaz y segura la metformina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica?

Ekström N, Shiöler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from Swedish National Diabetes Register. *BJM Open* 2012;2:e001076.

Análisis crítico: **Yolanda Hernández-Hernández, Vicente Barrio-Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

*NefroPlus* 2013;5(1):48-51

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12202

### ■ Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la metformina en diabéticos tipo 2 (DM2) en tratamiento farmacológico con diferentes grados de insuficiencia renal.

### ■ Diseño

Estudio observacional de cohortes poblacional con seguimiento medio de 3,9 años.

### ■ Ámbito



Consultas externas hospitalarias y de Atención Primaria en Suecia. Se utilizan 4 registros nacionales suecos: el Registro Nacional de Diabetes (RND), que obtiene al menos 1 vez al año datos de consultas externas hospitalarias y Atención Primaria; el registro de uso de fármacos; el registro de pacientes, y el registro de las causas de mortalidad.

### ■ Pacientes



51 675 pacientes con DM2 (definido por precisar tratamiento solo dietético o solo con hipoglucemiantes orales [HGO] o tener más de 40 años y seguir tratamiento con insulina o combinado con HGO).

### ■ Criterios de inclusión

- DM2 en tratamiento farmacológico (HGO y/o insulina).
- Edad  $\geq$  40 años y  $<$  85 años.
- Estar registrado en el RND entre el 1 de julio de 2004 y el 31 de diciembre de 2007.
- Llevar en el RND 1 año antes y 1 año después de su primera receta de tratamiento con HGO y/o insulina.
- Tener registradas al menos 3 recetas o 18 recetas multidosis en 12 meses.
- Tener todas las variables analizadas disponibles. Se clasificaron según el tratamiento recibido: metformina, insulina, otros HGO ( $>$  80 % sulfonilurea), insulina + otros HGO, metformina + otros HGO, metformina + insulina, metformina + insulina + otros HGO, y por subgrupos según el filtrado glomerular estimado (FGe) ( $\geq$  60, 45 a  $<$  60 y 30 a  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### ■ Variables de resultado

Se analizan 5 variables principales:

- Cualquier enfermedad cardiovascular (ECV), definida por infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, hemorragia cerebral, infarto cerebral y enfermedad vascular periférica.
- ECV fatal (se define como evento fatal el que desencadena fallecimiento en un plazo de 28 días).

- Cualquier acidosis/infección grave definida como acidosis o infección, *shock* o fracaso renal agudo con frecuente acidosis láctica asociada.
- Acidosis/infección fatal, *shock* o fracaso renal agudo que requiere tratamiento antibiótico, ingreso hospitalario o en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Mortalidad por cualquier causa.

### ■ Estadística

Las características basales no ajustadas se compararon mediante análisis de la varianza y de regresión logística. Se usó el método de puntuación de propensión mediante un algoritmo CART reforzado para crear una distribución equilibrada de las covariables. Posteriormente, las características basales ajustadas por octiles de puntuación de propensión se compararon mediante regresión logística o regresión de mínimos cuadrados lineales. Se realizaron estudios de supervivencia no ajustados mediante curvas de Kaplan-Meier por grupos de tratamiento. Mediante modelos de regresión de Cox, se estimó el hazard ratio (HR) ajustado por grupos de tratamiento con el grupo metformina como referencia. Se analizó el HR ajustado estratificado para octiles en grupo de insulina y otros HGO en monoterapia comparando con metformina en monoterapia. Se analizó por subgrupos según FGe tomando el grupo de cualquier otro HGO como referencia.

El ajuste se realizó por edad, sexo, duración de DM2, HbA<sub>1c</sub>, colesterol no ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, FGe (MDRD-4), dispensación multidosis, hospitalizaciones previas, antecedentes de ECV, insuficiencia cardíaca (IC), microalbuminuria (MAU), tratamiento hipotensor, hipolipemiente y glucósidos cardíacos.

Se consideró medicación basal aquella que seguían al año de tratamiento. Los que cambiaron de tratamiento durante el seguimiento no se censuraron y en el análisis de resultados se mantuvieron en el grupo inicial de tratamiento. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS V.9.2, excepto las curvas de Kaplan-Meier en SPSS V.18 y las puntuaciones de propensión estimadas usando TWANG (programa en R). Un valor de p bilateral  $<$  0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Varios autores reciben becas del laboratorio Bristol-Myers-Squib, que no participó en el diseño, recogida o análisis de datos, ni en la publicación de los resultados.

## ■ RESULTADOS

### Características basales

51 675 participantes, con edad media ( $\pm$  desviación estándar)  $65,3 \pm 9,8$  años, mujeres 42 %, tiempo de DM2  $9,4 \pm 8$  años, HbA<sub>1c</sub>  $7,3 \pm 3,3$  %, 14 % fumadores, FGe  $78 \pm 22$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, IMC  $29,5 \pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, presión arterial sistólica 140 mmHg, 21 % historia de ECV, 5,9 % IC, 2,9 % infección severa. Existían diferencias basales entre los grupos, que fueron equilibrados con los métodos estadísticos comentados. El grupo de insulina tenía mayor tiempo de evolución de DM2, HbA<sub>1c</sub> más elevadas, más MAU, antecedentes de ECV, IC e infección mayor. El grupo de metformina, mayor FGe e IMC, aquellos con metformina en monoterapia eran más jóvenes, con tiempo de evolución DM2 más corto y HbA<sub>1c</sub> más baja. El grupo otros HGO tenía la mayor edad media, la HbA<sub>1c</sub> más baja y el menor IMC. La dosis media de metformina fue de 1100 mg en el grupo metformina en monoterapia, 1700 mg en grupo metformina + insulina, 1900 mg en grupo metformina + insulina + otros HGO. El 80 % de otros HGO recibían sulfonilureas. El cambio de tratamiento osciló entre 56,5 % (grupo insulina + otro HGO) y 93,9 % (insulina + metformina + otro HGO). El grupo que no cambió de tratamiento presentaba más antecedentes ECV, IC e infecciones severas ( $p < 0,05$ ).

En el análisis del tiempo no ajustado hasta el evento, las curvas de Kaplan-Meier mostraron menor supervivencia en el grupo de insulina e insulina + otros HGO y la mayor supervivencia fue en metformina en monoterapia.

Todos los grupos de tratamiento comparados con metformina en monoterapia se asociaron con un incremento de riesgo de cualquier ECV y de mortalidad por cualquier causa, de acidosis y/o infección, excepto en metformina + otros HGO, y de ECV fatal en insulina en monoterapia y otros HGO en monoterapia (tabla 1).

**Tabla 1. Hazard ratio con intervalo de confianza al 95 % para las variables de estudio en cada grupo de tratamiento con grupo metformina de referencia**

	Metformina en monoterapia	Insulina en monoterapia	Otros HGO en monoterapia	Insulina + otros HGO	Metformina + otros HGO	Metformina + insulina	Metformina + insulina + otros HGO
Cualquier ECV	ref	1,28 (1,19-1,37) <sup>c</sup>	1,13 (1,04-1,23) <sup>b</sup>	1,40 (1,24-1,58) <sup>c</sup>	1,11 (1,03-1,20) <sup>b</sup>	1,28 (1,19-1,38) <sup>c</sup>	1,33 (1,19-1,49) <sup>c</sup>
ECV fatal	ref	1,41 (1,18-1,68) <sup>c</sup>	1,30 (1,08-1,56) <sup>b</sup>	1,17 (0,91-1,51)	-	-	1,21 (0,92-1,58)
Acidosis y/o infección	ref	1,37 (1,26-1,50) <sup>c</sup>	1,16 (1,04-1,28) <sup>b</sup>	1,31 (1,13-1,51) <sup>c</sup>	1,04 (0,95-1,14)	1,20 (1,09-1,32) <sup>c</sup>	1,15 (1,00-1,32) <sup>a</sup>
Acidosis y/o infección fatal	ref	1,63 (1,29-2,07) <sup>c</sup>	1,28 (0,98-1,67)	1,32 (0,91-1,89)	0,94 (0,72-1,23)	1,41 (1,08-1,83) <sup>a</sup>	1,12 (0,73-1,67)
Mortalidad por cualquier causa	ref	1,47 (1,35-1,61) <sup>c</sup>	1,30 (1,18-1,44) <sup>c</sup>	1,30 (1,12-1,50) <sup>c</sup>	1,15 (1,05-1,27) <sup>b</sup>	1,25 (1,13-1,38) <sup>c</sup>	1,31 (1,14-1,52) <sup>c</sup>

ECV: enfermedad cardiovascular; HGO: hipoglucemiantes orales.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>c</sup>  $p < 0,001$ ; — grupo excluido del análisis, por riesgo no proporcional.

Tomando como referencia otros HGO en monoterapia, el tratamiento con insulina en monoterapia o asociada a HGO incrementó el riesgo de cualquier ECV.

Ajustando por método de puntuación de propensión, el tratamiento con insulina en monoterapia comparado con metformina en monoterapia presentaba un incremento del riesgo de todas las variables, salvo ECV fatal. Al comparar otros HGO con metformina solo resultó aumentada la mortalidad por cualquier causa (tabla 2).

**Tabla 2. Hazard ratio con intervalo de confianza al 95 % para las variables de estudio en grupo otros HO vs. metformina como referencia e insulina vs. metformina como referencia ajustado por método de puntuación de propensión**

	Otro HGO vs. metformina		Insulina vs. metformina	
	HR (IC 95 %)	p	HR (IC 95 %)	p
<b>Cualquier ECV</b>	1,02 (0,93-1,12)	0,71	1,18 (1,07-1,29)	< 0,001
<b>ECV fatal</b>	1,03 (0,84-1,26)	0,8	1,12 (0,91-1,40)	0,29
<b>Acidosis y/o infección</b>	1,05 (0,94-1,18)	0,41	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001
<b>Acidosis y/o infección fatal</b>	1,13 (0,83-1,53)	0,44	1,45 (1,07-1,97)	0,02
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	1,13 (1,01-1,27)	0,032	1,34 (1,19-1,50)	< 0,001

ECV: enfermedad cardiovascular; HGO: hipoglucemiante oral; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Tomando como referencia insulina en monoterapia, el grupo insulina + metformina mostró reducción de riesgo de mortalidad por cualquier causa (HR 0,84, IC 95 % 0,76-0,91) y de acidosis y/o infección (HR 0,86, IC 95 % 0,79-0,94) comparado con insulina en monoterapia. El grupo insulina + otros HGO no mostró estos resultados.

En el análisis por subgrupos según grado de insuficiencia renal, los tratados con metformina con FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tenían menor riesgo de acidosis y/o infección grave y de mortalidad por cualquier causa. Los tratados con insulina con FGe 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tenían mayor riesgo de acidosis y/o infección grave y en los 3 subgrupos de función renal de ECV (tabla 3).

**Tabla 3. Hazard Ratio con intervalo de confianza al 95 % en subgrupos según filtrado glomerular estimado**

	≤ 30 FGe < 45	45 ≤ FGe < 60	FGe ≥ 60
<b>Cualquier ECV</b>			
Metformina	1,00 (0,83-1,19)	0,94 (0,84-1,05)	0,98 (0,92-1,05)
Insulina	1,30 (1,02-1,64) <sup>a</sup>	1,24 (1,09-1,42) <sup>b</sup>	1,19 (1,11-1,27)
Otro HGO	1,03 (0,85-1,26)	1,05 (0,93-1,18)	1,03 (0,97-1,09)
<b>Cualquier acidosis/infección</b>			
Metformina	0,98 (0,79-1,21)	0,85 (0,74-0,97) <sup>a</sup>	0,91 (0,84-0,98) <sup>a</sup>
Insulina	1,34 (1,02-1,76) <sup>a</sup>	1,07 (0,91-1,26)	1,22 (1,12-1,32) <sup>b</sup>
Otro HGO	–	0,87 (0,77-0,99)	1,02 (0,95-1,09)
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>			
Metformina	1,02 (0,84-1,24)	0,85 (0,77-0,99) <sup>a</sup>	0,87 (0,81-0,94) <sup>c</sup>
Insulina	1,16 (0,91-1,47)	1,12 (0,95-1,31)	1,29 (1,19-1,41) <sup>c</sup>
Otros HGO	0,97 (0,79-1,19)	0,97 (0,84-1,11)	1,10 (1,02-1,19) <sup>b</sup>

ECV: enfermedad cardiovascular; FGe: filtrado glomerular estimado; HGO: hipoglucemiante oral.

<sup>a</sup> p < 0,05, <sup>b</sup> p < 0,01, <sup>c</sup> p < 0,001 -: grupo excluido del análisis, por riesgo no proporcional.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La metformina en monoterapia mostró una reducción del riesgo de cualquier ECV, mortalidad por cualquier causa o infección grave y fatal comparada con insulina en monoterapia, así como reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa comparada con otros HGO en monoterapia. Los tratamientos con metformina no se asociaron con un mayor riesgo de acidosis y/o infección grave en insuficiencia renal; incluso se mostró reducción del riesgo de infección y/o acidosis grave y la mortalidad por cualquier causa con FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y de cualquier ECV con FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por todo ello, se debería restringir menos el uso de metformina en la ERC.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio observacional poblacional y de ámbito estatal tiene un gran tamaño muestral y demuestra de forma fehaciente el efecto beneficioso en la práctica clínica del tratamiento con metformina comparado con insulina u otros HGO en la DM2. En particular, la metformina en monoterapia redujo el riesgo de cualquier evento cardiovascular, mortalidad por cualquier causa y acidosis/infección severa comparado con la insulina en monoterapia. Se utilizó esta última variable compuesta como variable surrogada de acidosis láctica para aumentar el número de eventos y, por tanto, la potencia para detectar diferencias. También se observó una reducción de riesgo en el límite de la significación estadística para la mortalidad por cualquier causa comparado con otros HGO en monoterapia. Como era de esperar, se observaron diferencias marcadas en las características clínicas basales de los grupos, que desaparecieron tras el ajuste con la puntuación de propensión, aunque siempre queda la duda de si persiste confusión por indicación, es decir, si los métodos de ajuste son capaces de compensar las diferencias en la severidad del proceso que condicionan la elección de los diferentes tipos de tratamiento. El análisis predefinido de subgrupos según el grado de función renal no mostró ningún aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, acidosis/infección severa ni mortalidad por cualquier causa asociado al tratamiento con metformina en pacientes con FGe 30-45, 45-60 o > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Al contrario, el tratamiento con metformina se asoció con reducción de mortalidad por cualquier causa y/o acidosis/infección severa en aquellos con FGe 45-60 o > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los datos para el grupo con FGe 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> son menos consistentes por el mucho menor número de pacientes en esta categoría bajo tratamiento con metformina.

Por tanto, y con las limitaciones inherentes a la asignación no aleatoria del tratamiento, los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con metformina se asocia con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, acidosis/infección severa y mortalidad por cualquier causa comparado con insulina y reducción de mortalidad por cualquier causa comparado con otros HGO. Estos hallazgos fueron consistentes en pacientes con disfunción renal (FGe 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se observó aumento de riesgo de acidosis/infección severa incluso en aquellos con FGe 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo que debería liberalizar su uso en esta población.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tema:** Diabetes

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Metformina. Insulina. Mortalidad. Acidosis láctica. Enfermedad cardiovascular

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).