

Corazón, riñón y metformina

José Manuel Comas Samper

Médico de familia. Centro de Salud La Puebla de Montalbán (Toledo)

Es preciso respetar el principio de individualización del tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y su adecuación a la edad del paciente, peso corporal, existencia de complicaciones y duración de la DM2¹, sin obviar el grado de control, patología concomitante y polifarmacia asociada.

Deberemos considerar cada situación clínica planteada y el tratamiento más indicado para cada una de ellas. En general, está asumido que la metformina es el fármaco de elección para el inicio del tratamiento con fármacos orales en el paciente con DM2², y se recomienda su uso en todos los pacientes con DM2 con independencia de su peso actual³.

Es de utilidad recordar la evidencia basada en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34, que sustenta la ventaja de tratar con metformina, en comparación con las sulfonilureas o la insulina, en los pacientes con diabetes y sobrepeso, y demuestra un descenso del 39% en el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) y, en general, del 42% en el riesgo de muertes relacionadas con DM2⁴. Estos resultados se mantienen en el estudio llevado a cabo 10 años después de haber realizado la intervención en el UKPDS, con resultados de disminución del riesgo de infarto agudo de miocardio en un 33% y de mortalidad por cualquier causa en un 27%⁵.

Partiendo de la existencia de dos alteraciones fundamentales en la génesis de la DM2, como son la resistencia a la acción de la insulina (RI) y el déficit insulínico secundario a la disfunción escalonada de la células β , la RI desempeña un papel importante en una situación metabólica de hiperinsulinemia relacionada a su vez con dislipemia, hipertensión arterial, obesidad, trastornos de la coagulación, microalbuminuria y aterosclerosis; por ello, muchos autores piensan que la situación de hiperinsulinemia puede ser un factor de riesgo vascular⁶, y de ahí el beneficio aportado por la metformina, inherente a su capacidad para disminuir la RI.

El efecto beneficioso de la metformina en la enfermedad macrovascular parece radicar en su capacidad para reducir el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 en hasta un 20%⁷ y de aumentar la fibrinólisis en un 20-25%, disminuyendo a su vez el fibrinógeno y la reactividad plaquetaria, activando la óxido-nítrico sintetasa (que es un potente vasodilatador) y atenuando la activación del factor nuclear kappa-B, acciones mediadas por la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos.

Es preciso resaltar, asimismo, la relación del beneficio aportado por la metformina sobre el perfil lipídico plasmático, en especial la reducción de trigliceridemia (15-45%) y, de menor entidad, en cuanto al colesterol total y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. Existen hipótesis entre las que destaca la inhibición de la síntesis hepática y la secreción hepática del colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como el incremento del aclaramiento periférico de quilomicrones y remanentes y, en definitiva, la modificación de la aterogenicidad plasmática, que podría explicar su efecto en la protección cardiovascular.

De acuerdo con el estudio⁸ que toma como referencia el estudio UKPDS ya referido y que abarcó a casi 20.000 pacientes (diabéticos con aterotrombosis establecida) seguidos durante dos años, se concluyó que el uso de metformina puede reducir la mortalidad entre los pacientes cuando se utiliza como medio de prevención secundaria, incluyendo a subgrupos de pacientes en los que la metformina no se recomienda en la actualidad, por lo que resulta aconsejable hacer estudios prospectivos en el futuro sobre esta población.

En términos de comparación, se consigue un mayor descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con glitazonas y sulfonilureas respecto a metformina, glinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 e inhibidores de las α -glucosidasas⁹, y a pesar de ello existe el beneficio observado macrovascularmente al tratar con metformina, lo que sustenta y ampara el beneficio de otros efectos más allá del control glucémico.

La condición de no inducir hipoglucemia en monoterapia es muy importante por las consecuencias asociadas a ella, lo que puede precipitar graves alteraciones clínicas, en especial relacionadas con patologías cardíacas (arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e incluso accidentes cerebrovasculares)¹⁰.

A propósito del estudio danés¹¹ basado en el seguimiento durante 20 años de residentes daneses mayores de 20 años en tratamiento, se comparó la mortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes tratados con diferentes secretagogos respecto a la insulina, y resultó que la glimepirida, la glibenclamida, la glipizida y la tolbutamida parecen asociarse con un aumento de la mortalidad y riesgo cardiovascular, a diferencia de la gliclazida y la repaglinida, que parecen estar asociadas con un riesgo menor.

En todo paciente diabético con riesgo inherente de desarrollar una enfermedad renal crónica (ERC), debe valorarse siempre la función renal mediante:

- La estimación aproximada del filtrado glomerular (FG)¹² como método para estimar la masa renal funcionante (tabla 1).
- La cuantificación de la microalbuminuria determinada mediante el cociente albúmina/creatinina en una muestra asilada de orina matutina como método recomendado y como principal marcador de progresión de la ERC (tabla 2).

La nefropatía diabética (tabla 3) es una de las complicaciones microangiopáticas más frecuentes y graves en la DM, y es la principal causa de ERC en tratamiento sustitutivo en los países desarrollados¹³. Su conocimiento ha permitido descubrir la importancia de la hiperglucemia y de un diagnóstico lo más precoz posible, para evitar el paso a fases más avanzadas¹⁴. Tiene una prevalencia de hasta tres veces mayor que la de la ERC en comparación con pacientes no diabéticos.

El diagnóstico de ERC, de acuerdo con el grado de insuficiencia renal existente, condicionará desde la dieta hasta el tratamiento farmacológico, con dependencia de cada paciente, y será esencial la individualización en el abordaje terapéutico planteado, ya que su existencia acarrea alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado por disminución de la metabolización de la glucosa en el umbral de FG < 50 ml/min/1,73 m², a partir sobre todo de la existencia de RI secundaria a la menor metabolización no oxidativa de la glucosa y reducción en la actividad de la enzima glucógeno sintetasa en los músculos¹⁵.

Existe una cronología e historia natural escalonada de la nefropatía diabética, con cambios que afectan a la excre-

Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 o diálisis

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI). Am J Kidney 2002;39(Suppl 1):S1-266. FG: filtrado glomerular.

Tabla 2. Excreción urinaria de albúmina. Clasificación de las alteraciones

Categoría	Albúmina en orina 24 horas (µg)	Albúmina/creatinina (µg/mg)	Orina minutada (µg de albúmina/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Macroalbuminuria	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Remuzzi G, et al. N Engl J Med 2002;346:1145-51.

Tabla 3. Nefropatía diabética. Estadios

Estadio	Criterios
I y II	↑ filtrado glomerular (hiperfiltración) y sin alteración de excreción proteica
III (nefropatía diabética incipiente)	Albuminuria (> 39 mg/día; CAC > 17 mg/g en hombres y > 25 mg/g en mujeres)
IV (nefropatía diabética establecida)	Proteinuria y/o albuminuria (> 300 mg/g)
V (insuficiencia renal)	Filtrado glomerular estimado en < 60 mg/min/1,73 m ²

CAC: cociente albúmina/creatinina.

ción a través de la orina de albúmina, caracterizada por tres fases: normo-, micro- y macroalbuminuria o proteinuria. Esa fase intermedia de microalbuminuria la desarrollan hasta el 25% de los pacientes¹⁶.

Es de gran importancia alcanzar un buen control glucémico. Se ha demostrado la correlación entre un mal control glucémico y el deterioro de la función renal, confirmada por el avance de microalbuminuria a proteinuria de acuerdo con los valores de HbA_{1c}, con indiferencia del tipo de DM existente¹⁵.

La metformina, según su ficha técnica, está contraindicada en los pacientes con un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m², ya que aumenta el riesgo de acidosis láctica, que es una complicación grave y poco frecuente¹⁷. La determinación de creatinina sérica se utiliza para calcular el FG renal y estadiar la enfermedad renal, usando preferentemente fórmulas como la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (tabla 2).

La metformina desarrolla su acción normoglucemiante mediante la disminución de la producción de glucosa en el hígado por un proceso de fosforilación y acción a diversos niveles (tabla 4)¹⁵.

A ello se unen otros efectos beneficiosos, como son la disminución del riesgo de infarto de miocardio (ya referido) e incluso el descenso del riesgo de cáncer¹⁸.

Suele ser bien tolerada. Se aconseja tomarla con alimentos y mediante una titulación escalonada de la dosis diaria indicada. En la tabla 5 se puede ver una relación de sus efectos secundarios².

En su mecanismo de acción no se une a proteínas plasmáticas y se elimina por vía renal sin sufrir cambios, mediante filtración en el glomérulo y secreción por el túbulo

Tabla 4. Metformina. Resumen. Acción a distintos niveles

- Expresión de genes inductores de neoglucogénesis
- Incremento de la sensibilidad insulínica muscular
- Interferencia en la región intestinal en el metabolismo glucídico y del lactato
- Control de la glucemia en ayunas
- Reducción de peso
- Reducción de triglicéridos y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- Disminución de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) alrededor de un 1,5%
- Ausencia de riesgo de hipoglucemias

renal, con una vida media estimada en alrededor de 6-7 horas tras su administración oral.

A propósito del riesgo de acidosis láctica relacionada con el uso de metformina, y partiendo de la ambivalencia de la eficacia y beneficios de tratar con metformina, unido a su baja incidencia, algunas guías clínicas^{19,20} proponen reducir ese límite de FG hasta 45 ml/min/1,73 m²; asimismo, recomiendan precaución si el FG es de 30-45 ml/min/1,73 m², y la retirada del fármaco si el FG es < 30 ml/min/1,73 m² (tabla 6).

Como colofón, es preciso reafirmar la posición de la metformina tras la publicación del último consenso del año 2012²¹ por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, planteando su uso desde el inicio en monoterapia como fármaco inicial de elección y su indicación en terapia combinada en doble o triple terapia con el resto de fármacos recomendados en el tratamiento de la DM (sulfonilureas, tiazolidinendionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas de los receptores de péptido similar al glucagón 1 e insulina), pues destaca por su bajo coste, su bajo riesgo de hipoglucemia y su alta eficacia cuantificada por el descenso alcanzado en la HbA_{1c}.

Tabla 5. Metformina. Efectos secundarios

- Gastrointestinalmente, puede causar vómitos o náuseas, diarrea y flatulencia (con amplio rango de variabilidad)
- A veces, se dan abandonos de tratamiento por la gravedad de la sintomatología digestiva
- Se ha descrito la reducción de la absorción de vitamina B₁₂; puede llegar a afectar hasta el 30% de pacientes en tratamiento, de forma excepcional con anemia megaloblástica
- Se aconseja precaución al indicarla en situaciones asociadas a hipoxemia tisular (diarrea intensa, sepsis, infarto agudo de miocardio y deshidratación)

Tabla 6. Metformina. Indicaciones de retirada

- Comienzo de un cuadro clínico que condicione una depleción de volumen (diarrea, vómitos, etc.)
- Insuficiencia cardíaca inestable o ingreso por este diagnóstico
- Cirugía
- Exploración radiológica con uso de contrastes yodados
- Valores de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²

BIBLIOGRAFÍA

1. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-44.
2. Artola S, Torres JL. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico inicial de pacientes diabéticos que no alcanzan criterios de control glucémico adecuados? ¿Cuál es el tratamiento farmacológico en caso de efecto adverso al tratamiento inicial con metformina o contraindicación de ésta? En: Ezkurra P, Artola S, Díez J, Franch J, García J, Mata M, et al., eds. *Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS*. Barcelona: redGDPS y Elsevier España; 2011. p. 39-42.
3. Donnelly LA, Doney ASF, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in type diabetes. *Diabet Med* 2006;23:128-33.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-64.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
6. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621-9.
7. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. *Diabetologia* 1994;37:948-52.
8. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson P, Smith S, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170(21):1892-9.
9. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect oral antidiabetic agents on glycated hemoglobin level: a systematic review and meta-analysis *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.
10. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005;28:2948-61.
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
12. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Suppl 2):S1-182.
13. Zimmet P, Albert KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
14. Salvador J. Introducción. *Endocrinol Nutr* 2012;59(Supl 1):S1-2.
15. Ematjes E, Rodríguez N, Quirós C, Poch E. Tratamiento de la hiperglucemia en la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr* 2012;59(Supl 1):S12-21.
16. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003;254:45-66.
17. Metformina. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>. Fecha de consulta: 06/05/2012.
18. Libby G, Donnelly L, Donnan P, Alessi D, Morris A, Evans J. New users of metformin are at low risk of incident cancer. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
19. NICE. Clinical guideline management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEguideline.pdf>. Fecha de consulta: 06/05/2012.
20. Colagiuri S, Dickenson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guidelines for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
21. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-0413/-/DC1>.