



Uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca y riesgo de mortalidad: una revisión sistemática

>>> La metformina es uno de los recursos terapéuticos más difundidos en cuanto al abordaje de la diabetes mellitus. Los autores del siguiente trabajo de revisión bibliográfica buscaron responder un interrogante: ¿podría este antidiabético reducir el riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos con falla cardíaca?

>>> AUTORES

Marvin Beltrán Castro¹, Andrea Bravo Duque²
1 Médico, Especialista en Docencia Universitaria, Magíster en Epidemiología. Bogotá D.C., Colombia.
2 Médico, Magíster en Epidemiología. Bogotá D.C. Colombia.

>>> CORRESPONDENCIA

marvinsbc@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1702-5389; andrebravo@uan.edu.co

Fuente: *Revista Biociencias* Vol.16, 1. Enero -Junio de 2021. ISSN: 0124-0110

>>> RESUMEN

Objetivo. Evaluar el riesgo de mortalidad de la metformina frente a otros antidiabéticos pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca.

Diseño. Revisión sistemática. Fuentes de datos. PUBMED, MEDLINE y SCIENCE DIRECT. Selección de estudios. Se encontraron 43 artículos relacionados en idioma inglés, de los cuales se seleccionaron 4 estudios con diseño de tipo Cohorte, por cumplimiento de criterios de inclusión. Extracción de datos. Dos investigadores extrajeron los datos y evaluaron la calidad de los mismos.

Resultados. Se analizaron 4 estudios, los cuales reportaron mayor beneficio frente a otros antidiabéticos en mortalidad total: Josie MM Evans et

al. con un OR: 0,67 (IC 0,51 a 0,88, $P < 0,05$); David Aguilar et al. con un HR: 0,76 (IC 0,63 a 0,92, $P < 0,01$); Arkadiusz Retwiński et al. con un HR: 0,85 (IC 0,81 a 0,89, $p = 0,023$); y Brian A Bergmark et al. con un OR: 0,75 (IC 0,59-0,95, $P > 0,10$).

Conclusiones. Hay evidencia sostenida de que el tratamiento en monoterapia o combinado con Metformina en comparación con otra medicación antidiabética resulta en efectos beneficiosos en cuanto a reducción de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca concomitante.

Palabras clave: Metformina, Diabetes mellitus, Falla cardíaca, Muerte.

>>> INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como resultado de la secreción inadecuada de insulina, patrones de resistencia a la

insulina o la combinación de estas, así como también a la secreción excesiva de glucagón¹. Dentro de las manifestaciones clínicas se presentan con regularidad la presencia de poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa, amaurosis, poli neuropatías, daño micro y macro vascular, afección a otros órganos como riñón, corazón y cerebro, e infecciones oportunistas como complicaciones, que pueden incluso llevar a necrosis y amputación de extremidades^{1,2}. Su diagnóstico se lleva a cabo a través de la medición de la glucosa sérica con valores representados en ≥ 126 mg/dl en ayunas, ≥ 200 mg al azar o 2 horas por carga de 75 gr de glucosa por vía oral, y una hemoglobina A1c $\geq 6.5\%$ ².

Esta enfermedad crónica representa una mortalidad significativa en la actualidad, por lo que su tratamiento en un tema de interés en la ciencia médica comprometiendo todas las áreas clínicas y de investigación³; existen varios agentes terapéuticos, muchos aprobados, otros aun no, y otros

AVAN
Tecnologías IVD



H-900 ANALIZADOR DE ELECTROLITOS AUTOMÁTICO

De diseño simple pero confiable. Descarte directo por lo que reduce el riesgo de las obstrucciones y la contaminación cruzada. Procesa grandes volúmenes de trabajo en forma automatizada.

GASTAT 700SERIES SISTEMAS DE GASES EN SANGRE MULTIPARÁMETROS

Fácil de usar, fácil de mantener. La evolución en el análisis de gases en sangre con una nueva propuesta innovadora de Techno Medica Co.Ltd.



Analizadores de GASES EN SANGRE

Padre M. Ashkar N°688 - (CP1672) Gral. San Martín, Bs. As. Argentina
(54 11) 4754-2168 rot. - Whatsapp +54 9 11 6228-4796
info@avan.com.ar - www.avan.com.ar

que han sido retirados del mercado por sus efectos adversos. Así mismo, la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca IC, representa mayores complicaciones en los pacientes y mayores precauciones a la hora del uso de las terapias. Hoy día se estudia el perfil de seguridad de los antidiabéticos y sus beneficios en resultados como la mortalidad, la enfermedad cardíaca, renal, neurológica, entre otras y la comparación entre ellos. Particularmente la Metformina es un antidiabético oral de tipo biguanida, mayormente usado en la actualidad, y que aumenta la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina⁴.

Esta revisión sistemática tiene como objetivo contestar a la pregunta: ¿El uso de Metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca reduce el riesgo de mortalidad frente a otros antidiabéticos?

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en las bases de datos: PUBMED, MEDLINE y SCIENCE DIRECT, con límite de fecha desde enero de 2010 hasta diciembre del año 2020, empleando las palabras clave: “Metformin”, “Diabetes mellitus”, “Heart failure”, and “Death”, con el booleano “AND”. Se encontraron 43 artículos relacionados en idioma inglés.

La estrategia de búsqueda se basó en la pregunta de investigación con estructura en formato PICO ¿El uso de Metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca reduce el riesgo de muerte frente a otros antidiabéticos? (P: Pacientes diabéticos CON falla cardíaca; I: Uso de Metformina; C: Otros antidiabéticos; O: Muerte total). Se realizó además la búsqueda del registro en PROSPERO: *International prospective register of systematic reviews*, sin encontrar resultados de registro actual para esta plataforma.

Como criterios de selección se consideraron solo estudios con diseño de tipo cohorte, para poder identificar el escenario de daño en pacientes diabéticos y con falla cardíaca concomitante que estuviesen en tratamiento con metformina comparado con otra intervención hipoglucemiante.

Los artículos fueron tamizados de forma independiente por los dos investigadores, quienes examinaron los títulos y resúmenes en base a los

criterios de elegibilidad: referencia a diabetes, falla cardíaca, mortalidad y de diseño observacional.

El resultado primario de esta búsqueda fue la identificación de la mortalidad total relacionada con la diabetes en pacientes diabéticos y con falla cardíaca con el uso de metformina y otros antidiabéticos. No se buscaron resultados secundarios. Se revisaron las listas de referencias de los artículos obtenidos evaluando título y resumen. Se eliminaron 5 registros por duplicado, y se excluyeron 2 por falta de acceso completo a la información. Se realizó una selección final de 4 estudios.

Se evaluó la calidad de los estudios con la escala NEWCASTLE – OTTAWA, donde se calificó por criterios de selección, comparabilidad y resultado de cada uno de los 4 registros finalmente seleccionados para la revisión, los cuales 2 de ellos cumplieron con 7 de 8 puntos, y los otros 2 con la totalidad de los 8 puntos, considerándose de alta calidad para los 4.

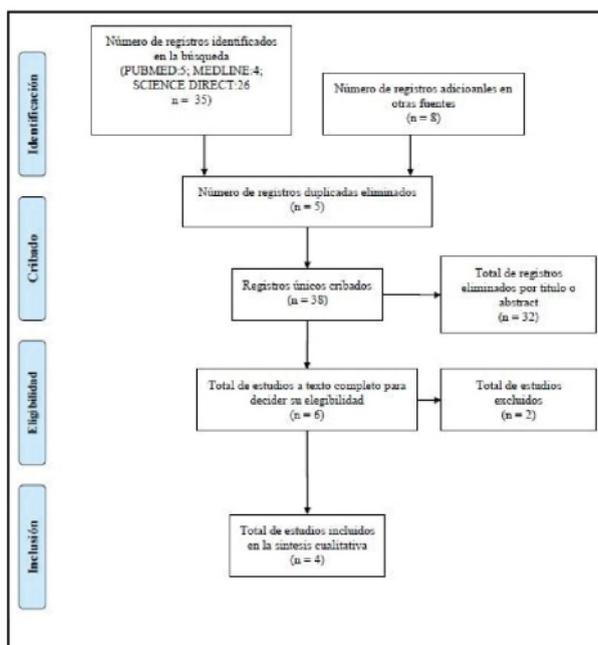
Para las evaluaciones de validez de los 4 estudios, se utilizó la guía de usuario de STROBE para estudios observacionales. La valoración fue realizada por los investigadores con una metodología empleada con lista de chequeo y extracción de los datos de resultado de forma independiente para identificar la validez de los resultados, y el análisis posterior de los mismos para cada estudio, con el fin de evitar sesgos de selección, por parte de los autores.

>>> RESULTADOS

Se identificaron 43 estudios de los cuales se eliminaron 5 por duplicidad y 32 por títulos y abstracts que no cumplieran con los criterios de tamizaje; se excluyeron 2 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Finalmente se incluyeron 4 registros considerados relevantes ya que cumplieran con los criterios de inclusión para el desarrollo de síntesis cualitativa; 3 de ellos con diseño de tipo Cohorte retrospectiva y 1 de tipo prospectivo. El diagrama se muestra en la figura 1. Todos evaluaron la mortalidad con metformina frente a otros medicamentos antidiabéticos como resultado primario. La totalidad de los estudios se realizaron en humanos, en poblaciones de ambos sexos y en edad adulta > 18 años. Las características se muestran en la tabla 1. El 50% presentó OR

como media de asociación y el otro 50% el HR, todos con sus respectivos IC95% y sus valores de significancia estadística. Ver tabla 2.

>> **Figura 1.** Selección de referencias en la revisión sistemática.



>> **Tabla 1.** Características de los estudios incluidos de intervención con Metformina.

Autor	Año	Diseño	Población objeto	Objetivo del estudio	Número de participantes	Edad promedio	% Femenino	Resultado	Calidad (Escala Newcastle-Ottawa)
Josie MM Evans et al.	2010	Cohorte retrospectiva	Pacientes con DM e ICC incidente desde 1994 hasta 2003 que recibieron agentes hipoglucemiantes orales pero no insulina.	Investigar la seguridad del uso de la terapia con metformina para el tratamiento de pacientes con DM e IC.	n: 422; Intervenciones con metformina: 68	75,4 ± 0,5 años	46,20 %	Mortalidad con metformina Vs otros ADO.	7/8
David Aguilar et al.	2011	Cohorte prospectiva	Pacientes con IC y diabetes tratados en clínicas ambulatorias en centros médicos de Veteran Affairs.	Examinar la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de muerte o el riesgo de hospitalización.	n: 6.185; Intervenciones con metformina: 1.561	67,6 ± 9,2 años	7,70%	Mortalidad con metformina Vs otros ADO.	8/8
Arkadiusz Retwinski et al.	2018	Cohorte retrospectiva	Pacientes adultos (> 18 años) con IC de la sección polaca del HF Long Term Registry (inscritos entre 2011 y 2014).	Evaluar el efecto de la metformina y la DM2 sobre la mortalidad total y las tasas de hospitalización en pacientes con IC.	n: 1.030; Intervenciones con metformina: 135	65,3 ± 13,5 años	29,51 %	Mortalidad con metformina Vs otros ADO.	8/8
Brian A Bergmark et al.	2019	Cohorte retrospectiva	Pacientes de SAVOR-TIMI 53 con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.	Evaluar la asociación de mortalidad por todas las causas y el uso de metformina en pacientes con alto riesgo cardiovascular con IC.	n: 12.156; Intervenciones con metformina: 8971	65,4 ± 10,2 años	23,60 %	Mortalidad con metformina	7/8

 **BD Vacutainer®**

Líder en Soluciones Preanalíticas

Calidad y Bioseguridad:
Su interés y nuestro compromiso



Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)
o escribanos a: vacutainer@bd.com



>> **Tabla 2.** Resultados de los estudios incluidos.

Autor	Eventos (Muertes)	Medida de Asociación	Intervalo de confianza: IC	P
Josie MM Evans et al.	n	OR: 0,67	0,51 a 0,88	P <0,05
David Aguilar et al.	16,1% de los intervenidos con metformina frente a 19,8% con otros ADO.	HR: 0,76	0,63 a 0,92	P <0,01
Arkadiusz Retwiński et al.	9,6% de los intervenidos con metformina frente a 18,6% con otros ADO.	HR: 0,85	0,81 a 0,89	p 0,023
Brian A Bergmark et al.	152 en los intervenidos con metformina frente a 600 no intervenidos	OR: 0,75	0,59-0,95	P > 0,10

El estudio de Josie MM Evans et al., realizado en 2010, con un diseño de cohorte retrospectiva, fue llevado a cabo en 422 pacientes diabéticos y con insuficiencia cardíaca desde 1994 hasta el 2003, que recibieron antidiabéticos orales, 68 de ellos metformina, con fin de evaluar el perfil de seguridad de la monoterapia con este último y el riesgo de mortalidad. Los datos fueron obtenidos de la base de prescripción dispensada por el Centro de Informática de la Salud para la población de Tayside, Escocia (población ~400.000) que estaba vinculada al sistema de información de Auditoría e Investigación de Diabetes en Tayside Escocia (DARTS) (5). Los sujetos de estudio tenían una edad media de $75,4 \pm 0,5$ años de edad, 46,2% eran mujeres; pacientes en monoterapia con metformina (n = 68), con edad media de $75,5 \pm 1,1$ años, de los cuales 48,5% fueron mujeres; de los pacientes en monoterapia con sulfonilurea (n = 217) la edad media fue de $76,7 \pm 0,7$ años, de ellos 45,2% fueron mujeres; dentro de los pacientes que recibieron medicamentos combinados (n = 137), la edad media fue de $73,4 \pm 0,7$ años, 46,7% de ellos mujeres. Según Josie MM Evans et al., se produjeron menos muertes en los usuarios de metformina sola o en combinación con sulfonilureas, frente a la cohorte de sulfonilurea en monoterapia al año (0,59; IC95%: 0,36 a 0,96) y durante el seguimiento a largo plazo (0,67; intervalo de confianza del 95%: 0,51 a 0,88)⁵.

El estudio de David Aguilar et al., realizado en 2011, con un diseño de cohorte prospectiva, fue llevado a cabo en 6185 pacientes diabéticos y con insuficiencia cardíaca, que recibieron antidia-

béticos orales, 1561 de ellos metformina, con fin de examinar la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de muerte o el riesgo de hospitalización, para ello compararon la asociación entre el uso de metformina y los resultados clínicos en una cohorte de pacientes ambulatorios con diabetes e IC establecida en centros médicos de Veteran Affairs. En esta cohorte, 1.561 (25,2%) pacientes fueron tratados con metformina. A los 2 años de seguimiento, se produjo la muerte en 246 (15,8%) pacientes que recibieron metformina y en 1177 (25,5%) pacientes que no recibieron metformina (P<0,001). En el análisis emparejado por puntuación de propensión (n = 2874), se produjo la muerte en 232 (16,1%) pacientes que recibieron metformina en comparación con 285 (19,8%) pacientes que no recibieron metformina (índice de riesgo, 0,76; intervalo de confianza del 95%, 0,63 a 0,92; P <0,01)⁶.

El estudio de Arkadiusz Retwiński et al., realizado en 2018, con un diseño de cohorte retrospectiva, fue llevado a cabo en 1030 pacientes adultos (> 18 años) con IC de la sección polaca del HF Long-Term Registry (inscritos entre 2011 y 2014) con fin de evaluar el efecto de la metformina y la DM2 sobre la mortalidad total y las tasas de hospitalización en pacientes con IC. Los pacientes con DM2 (n = 350) fueron identificados y divididos en dos grupos: los que recibían metformina y los que no. Ambos grupos fueron sometidos a un seguimiento de un año. La edad media de los pacientes fue de $65,3 \pm 13,5$ años, con predominio del sexo masculino (n = 726) y la obesidad (índice de masa corporal medio $30,3 \pm 5,5$ kg / m²) y la fracción de eyección media del ventrículo izquierdo fue del $34,3\% \pm 14,1\%$. Entre los pacientes con DM2 (n = 350) solo 135 (38,6%) fueron tratados con metformina. Durante el seguimiento de un año, fallecieron 128 pacientes con IC, de los cuales 53 tenían DM2 (15,1% frente a 10,9%, razón de riesgo [HR] 0,89, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87-0,91, p = 0,045). La metformina se asoció con una menor tasa de mortalidad en comparación con otros agentes antihiper glucemiantes (9,6% frente a 18,6%, HR 0,85; IC 95% 0,81-0,89, p = 0,023). No hubo diferencias significativas en la tasa de hospitalización, incluida la debida a la descompensación de la IC, entre los pacientes tratados con metformina y el resto (53,5% vs 40,0%, respectivamente HR 0,93, IC 95% 0,82-1,04, p = 0,433)⁷.

e32



SIMPLE, MODERNO Y CONFIABLE

- » Trabaja directamente a partir del tubo de hemograma (EDTA)
- » Método de westergren (método de referencia)
- » 32 resultados en sólo 25 minutos
- » Sin consumibles y libre de mantenimiento
- » No genera desechos

Consulte con su Asesor Comercial.
 Más información: ventas@wiener-lab.com

-  Wiener lab.
-  @Wiener_lab
-  @Wienerlabgroup
-  Wiener lab Group

 **Wiener lab.**

www.wiener-lab.com
marketing@wiener-lab.com

El estudio de Brian A Bergmark et al., realizado en 2019, con un diseño de cohorte retrospectiva, fue llevado a cabo en 12156 pacientes, 8971 intervenidos con metformina, con fin de evaluar la asociación de mortalidad por todas las causas y el uso de metformina en pacientes con IC y alto riesgo cardiovascular dado por marcadores basales de daño cardíaco y renal. De los 12156 pacientes con muestras de biomarcadores basales, 8971 (74%) tenían exposición a metformina, 1611 (13%) tenían insuficiencia cardíaca previa y 1332 (11%) tenían enfermedad renal crónica al menos moderada (tasa de filtración glomerular estimada ≤ 45 ml/min/1,73 m⁻²). El uso de metformina no se asoció con ninguna diferencia en el riesgo para el punto final compuesto (índice de riesgo para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento, 0,92 [IC del 95%, 0,76-1,11]) pero un riesgo menor de mortalidad por todas las causas (índice de riesgo para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento, 0,75 [IC del 95%, 0,59-0,95])⁸.

>>> DISCUSIÓN

Los artículos para esta revisión sistemática presentaron alta calidad en su validez interna, todos evaluaron la intervención de la terapia con metformina en los pacientes diabéticos y con falla cardíaca en busca de asociación con la mortalidad total, sin embargo, los datos fueron tomados de poblaciones diferentes, y además algunos como David Aguilar et al. evalúan pacientes ambulatorios, y otros como Brian A Bergmark et al. tanto ambulatorios como hospitalizados en un análisis *post hoc*. Por otro lado, Josie MM Evans et al. no reporta en número de eventos en mortalidad en valores absolutos ni los discrimina en su reporte de resultados. Es claro que se hicieron comparaciones con otros medicamentos antidiabéticos frente a metformina, en algunos incluyeron insulino terapia y en otros no, lo que puede generar resultados sesgados. Sin embargo, al analizar las medidas de asociación se encuentra concordancia en los resultados que señalan la metformina como factor protector sobre mortalidad total en diabéticos con falla cardíaca, con precisión y validez, en todos los estudios el uso de metformina se asoció con tasas más bajas de mortalidad por todas las causas, incluso después del ajuste por variables clínicas, en diferentes

grados de IC y DM, ya sea sola o en combinación con sulfonilureas, frente a pacientes tratados con otros antidiabéticos en monoterapia a corto y largo plazo; asimismo no afecta la tasa de hospitalización.

Una limitación de esta revisión es el escaso número de estudios seleccionados, variables de confusión no establecidas que pudieran alterar los resultados como la dieta o la adherencia a los tratamientos.

Por ello, aunque la intervención sea factible y aplicable, se deben considerar los riesgos y beneficios de la terapia con metformina en cada paciente concreto.

>>> CONCLUSIÓN

Hay evidencia sostenida de que el tratamiento en monoterapia o combinado con Metformina en comparación con otra medicación antidiabética resulta en efectos beneficiosos en cuanto a reducción de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca concomitante. Estos hallazgos deben verificarse mediante estudios prospectivos posteriores.

>>> RESPONSABILIDAD ÉTICA

Los autores declaran que para efectos de este estudio no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales, asimismo no aparecen datos de identidad de los pacientes y no fue necesario el consentimiento informado.

>>> REFERENCIAS

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan. 33 Suppl 1:S62-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan. 35 Suppl 1:S11-63
3. Richter B, Berger M, Bergerhoff K, Clar C, De Leiva A, Manning P, et al. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. En: Cochrane Library, Issue 3. Oxford:

Update Software, 2001.

4. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-9.

5. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, Struthers AD, Wong AK, Lang CC. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2010 Oct 1;106(7):1006-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.031. PMID:20854965.

6. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011 Jan;4(1):53-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556. Epub 2010 Oct 15. PMID:20952583; PMCID: PMC3046634.

7. Retwiński A, Kosmowski M, Crespo-Leiro M, Maggioni A, Opolski G, Ponikowski P, Poloński L, Jankowska E, Drzewoski J, Drożdż J. The influence of metformin and the presence of type 2 diabetes mellitus on mortality and hospitalisation in patients with heart failure. *Kardiol Pol.* 2018;76(9):1336-1343. doi: 10.5603/KP.a2018.0127. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29862487

8. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, Cahn A,

Mosenzon O, Steg PG, Im K, Kanevsky E, Gurmu Y, Raz I, Braunwald E, Scirica BM; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Circulation.* 2019 Sep 17;140(12):1004-1014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040144. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31362530.



Screening Neonatal

- Tripsina
- TSH
- Galactosa
- Fenilalanina
- 17a-OH-Progesterona Neonatal
- MSUD **¡NUEVO!**

Marcador del Metabolismo

- Óseo
- 25 (OH) Vitamina D Elisa **¡NUEVO!**

Tarjetas Toma de Muestra en forma de manchas (sangre o fluidos biológicos) para Screening y Filiación

Ciencia e Investigación

- Biología Molecular
- Corticosterona rata/ratón

Equipamientos e insumos

- Lectores verticales manuales y automáticos
- Lavadores de microplacas manuales y automáticos
- Pipetas punto fijo y multicanal
- Microtiras y microplacas alta densidad para ELISA
- Microplacas filtrantes millipore
- Agitador orbital
- Sacabocados para Tarjeta Toma de Muestra

Asesoramiento General Servicio Técnico



LABORATORIOS BACON

- 5411 2078 -1050
- 5411 2238 - 4208
- ventas@bacon.com.ar