

## Metformina: ¿Debería ser la primera opción terapéutica en el paciente con diabetes de alto riesgo?

*Should it be the first therapeutic option in the patient with high-risk diabetes?*

### Agonista

HUGO DANIEL SANABRIA<sup>1</sup> 

La diabetes mellitus (DM) es clásicamente definida como una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción o acción de la insulina. La DM de tipo 2 (DM2), la entidad más prevalente, se asocia frecuentemente a otros componentes del síndrome metabólico y en su etiopatogenia se observan diferentes alteraciones fisiopatológicas, con la insulinoresistencia como uno de los mecanismos centrales.

La DM es, sin duda, uno de los factores de riesgo cardiovascular de mayor impacto y la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte más frecuente entre los pacientes con diabetes. Si bien es controvertido el rol del control glucémico sobre el impacto cardiovascular, es bien conocida la asociación del control intensificado con la reducción de otras complicaciones con alta carga de morbilidad, como la retinopatía, la neuropatía periférica y la nefropatía diabética.

La metformina es uno de los fármacos más ampliamente utilizados como primera línea de tratamiento para el manejo de la hiperglucemia de los pacientes con DM2 debido a su comprobada eficacia en el descenso de la glucemia (reduce la HbA1c entre el 1 y 2%, dependiendo de su valor inicial), sumado a su adecuado perfil de seguridad, sin riesgo de hipoglucemia y con pocos eventos adversos serios observados luego de más de 60 años de experiencia en su uso. Presenta escasas interacciones medicamentosas de relevancia en la práctica clínica habitual y su bajo costo permite un amplio acceso como primera herramienta para el control metabólico.

La metformina reduce la glucemia al mejorar la sensibilidad periférica a la insulina, principalmente por una menor producción hepática de glucosa y una mayor captación de esta por el músculo esquelético, efectos que ejerce a través de la regulación del balance energético y el potencial redox en la mitocondria. Además, ejerce una importante acción en el tracto gastrointestinal modulando el GLP-1, el contenido de ácidos biliares y la composición de la microbiota. Por otra parte, modularía la inflamación por efectos directos e indirectos sobre células del sistema inmunitario en diferentes órganos como el hígado, el músculo y el

tracto digestivo; todos estos mecanismos favorecen la reducción de la insulinoresistencia propia de la DM2. (1) Estos mecanismos permiten, inclusive, la utilización de la metformina como estrategia de prevención de la DM2. (2, 3)

Independientemente de su efecto normoglucemiante ya descrito, el uso de metformina tuvo un impacto beneficioso sobre el endotelio vascular al restaurar la producción de óxido nítrico reducido en estado de hiperinsulinemia e hiperglucemia. Inclusive se ha observado un efecto favorable sobre el perfil lipídico, y, en estudios experimentales, sobre el metabolismo del cardiomiocito, la función plaquetaria y la proliferación celular, además del mencionado efecto antiinflamatorio. (4)

Teniendo en cuenta su efectividad en el control glucémico, su acción insulinosensibilizante y sus efectos pleiotrópicos, cabe preguntarse si la metformina se asocia a una reducción de eventos cardiovasculares. Diversos estudios observacionales vinculan a la metformina con una reducción de eventos cardiovasculares cuando se compara con otros tratamientos, como plan alimentario, sulfonilureas o insulino terapia. (5) Por ejemplo, el registro REACH, que evaluó 19 691 pacientes con DM2, observó una menor tasa de muerte cardiovascular (HR: 0,79 [IC 95%: 0,65-0,96]) y de mortalidad global (HR: 0,76 [IC 95%: 0,65-0,89]) en los pacientes que utilizaron metformina. Similares resultados se observaron en el subgrupo de pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca del mismo registro. (6) Por supuesto que no es posible descartar que el beneficio observado sea secundario a un incremento de eventos cardiovasculares de los fármacos comparadores.

Las evidencias a partir de los ensayos clínicos aleatorizados son más escasas. Uno de ellos es el estudio UKPDS, que evaluó 1704 pacientes con DM de reciente diagnóstico y sobrepeso asignados a control intensivo con metformina, sulfonilureas o insulina vs. tratamiento conservador con plan alimentario. Luego de 10 años de seguimiento, el control glucémico intensivo basado en metformina se asoció a una reducción significativa de infarto de miocardio (HR: 0,61 [IC 95%: 0,41-0,89]), muerte relacionada a diabetes (HR: 0,58

[IC 95%: 0,37-0,91]) y mortalidad global (HR: 0,64 [IC 95%: 0,45-0,91]) cuando se comparó con tratamiento conservador. (7) Incluso cuando se compararon las diversas estrategias en el grupo intensivo del UKPDS, los pacientes en tratamiento con metformina presentaron menos accidente cerebrovascular y muerte global. A su vez, en un seguimiento posterior abierto a 10 años, los pacientes inicialmente tratados con metformina continuaron presentando una menor incidencia de infarto y una menor mortalidad, a pesar de lograr similares controles glucémicos. (8) Debe considerarse que el trabajo fue un estudio abierto que comparó estrategias de tratamiento y este análisis, si bien fue preespecificado, se realizó sobre un grupo seleccionado (pacientes con sobrepeso) incorporando solo 342 pacientes al grupo metformina. Además, se trataba de una población de bajo riesgo cardiovascular, con pacientes de reciente diagnóstico y sin eventos previos.

Otros ensayos clínicos aleatorizados y diferentes metaanálisis han sido menos concluyentes respecto del impacto cardiovascular de la metformina y no han evidenciado beneficios significativos. (9,10) Sin embargo, es conveniente aclarar que ninguno de estos ensayos clínicos incorporó más de 350 pacientes en la rama metformina y el tiempo de seguimiento fue

muy dispar, desde 6 meses hasta 4 años. Esta es una diferencia notable cuando se compara con los modernos estudios de seguridad cardiovascular, los que han incluido entre 3000 y 17 000 pacientes. Difícilmente se llegue a poner en marcha un ensayo clínico que evalúe el impacto cardiovascular de la metformina vs. placebo con un poder estadístico suficiente como para generar conclusiones fundadas.

A la luz de las evidencias del beneficio cardiovascular de los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y los agonistas de los receptores de GLP-1 (arGLP-1), ¿debemos reemplazar a la metformina con dichos fármacos y desplazarla de la primera línea de tratamiento en los pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular?

Nuevamente, la respuesta definitiva solo la obtendríamos a partir de un ensayo clínico que evaluara el impacto cardiovascular de una estrategia de primera línea basada en metformina vs. iSGLT2 o arGLP-1, el cual requeriría miles de pacientes y seguimientos prolongados, mayores de 5 años, que probablemente tampoco se realicen. Por lo tanto, propongo observar, para acercar una respuesta, los criterios de inclusión de los estudios y las características de las poblaciones incorporadas en los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con iSGLT2 y arGLP-1 (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Características basales de los ensayos clínicos que demostraron beneficios cardiovasculares con arGLP-1

	Harmony (11) Albiglutida vs. placebo	LEADER (12) Liraglutida vs. placebo	SUSTAIN-6 (13) Semaglutida SC vs. placebo	REWIND (14) Dulaglutida vs. placebo
Pacientes (n)	10 793	9340	3297	9901
Edad (años)	64	64	65	66
ECV previa (%)	100	81	83	31,5
Alto riesgo CV sin evento previos (%)	0	19	17	68,5
Criterios de inclusión por A1C (%)	≥7	≥7	≥7	≤9,5
HbA1c media (%)	8,7	8,7	8,7	7,3
Tiempo de evolución de DM (años)	14,1	12,8	14,3	10,5
Metformina previa (%)	73	76,5	73,3	81

ECV: enfermedad cardiovascular previa. DM: diabetes mellitus

**Tabla 2.** Características basales de los ensayos clínicos que demostraron beneficios cardiovasculares con inhibidores de SGLT2

	EMPAREG (15) Empagliflozina vs. placebo	CANVAS (16) Canagliflozina vs. placebo	DECLARE (17) Dapagliflozina vs. placebo	CREDESCENCE (18) Canagliflozina vs. placebo
Pacientes (n)	7020	10.142	17.160	4401
Edad (años)	63	63	64	63
ECV previa (%)	100	67	40,6	50
Alto riesgo CV sin evento previos (%)	0	34,4	59	50
Criterios de inclusión por A1c	7-10	7-10,5	6,5-12	6,5-12
HbA1c media (%)	8,1	8,2	8,3	8,3
Tiempo de evolución de DM (años)	57 > 10	13,5	11	15,8
Metformina previa	74,1	78	78,5	57,8

DM: diabetes mellitus

Podemos observar que la mayoría de los pacientes incluidos tenían más de 10 años de evolución de la enfermedad (entre 10 y 15 años) e inadecuados controles glucémicos (HbA1c promedio en la mayoría de los estudios: 8-9%). Menos del 1% de los pacientes incluidos se encontraban sin tratamiento antidiabético concomitante y la metformina fue el fármaco más utilizado. De esta observación surge que los fármacos antidiabéticos evaluados en dichos estudios no fueron incorporados como primera línea de tratamiento (fueron segunda e inclusive tercera línea de tratamiento). Aun cuando a partir de algunos subanálisis de grupos, parece existir acuerdo en que el beneficio cardiovascular observado es independiente de la HbA1c basal, del tiempo de duración de la diabetes y de la toma o no de metformina, quizás el impacto clínico final no sea exactamente el mismo en pacientes de reciente diagnóstico con hemoglobina glicosilada no tan elevada y, sobre todo, en aquellos que no han desarrollado eventos cardiovasculares.

Por otra parte, los pacientes con DM2 de mayor riesgo cardiovascular, donde el beneficio de los iSGLT2 y arGLP1 es clínicamente más relevante, por lo general presentan un mayor tiempo de evolución de la DM y un peor control glucémico, como lo demuestran las características de las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos analizados. Es por ello que, necesariamente, este grupo de pacientes con DM2 requerirá la adición de fármacos de otros grupos para el manejo de la hiperglucemia. Con frecuencia, la DM2 es una enfermedad progresiva y el adecuado control glucémico requiere de la combinación de tratamientos que, idealmente, actúen sobre diferentes mecanismos del proceso fisiopatológico. En el estudio UKPDS, que incluyó pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, el 50% de estos requirieron antes del tercer año de seguimiento la incorporación de un segundo agente para mantener un adecuado control. (19)

Por otra parte, la combinación precoz de fármacos para el tratamiento de la diabetes se asocia a una mayor durabilidad del control metabólico. El estudio VERIFY evaluó el impacto en la durabilidad del control metabólico de una estrategia secuencial basada en monoterapia con metformina vs. una combinación inicial dual de metformina más vildagliptina. La incidencia de falla en el tratamiento, definida por dos valores de A1c consecutivos >7%, fue del 62,1% en monoterapia con metformina, con una media de tiempo de 36 meses, vs. del 43% con la combinación dual, con una media de tiempo de 61 meses. (20) Además, el control glucémico intensivo y precoz combinando fármacos se ha asociado a una menor incidencia de complicaciones relacionadas con la diabetes, siempre y cuando este objetivo se alcance de manera segura sin incrementar el riesgo de hipoglucemia. Un estudio observacional que involucró 34 737 pacientes en un seguimiento medio de 13 años observó un incremento en la incidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares (HR: 1,20 [IC 95%: 1,06-1,36]) entre aquellos pacientes que no

lograron un control glucémico con A1c <6,5% durante el primer año desde el diagnóstico. (21) Nuevamente, es difícil pensar en alcanzar y mantener estos objetivos proponiendo el inicio de tratamientos farmacológicos con un único agente.

Por último, no podemos dejar de mencionar, en nuestra realidad, el costo de los tratamientos utilizados para el manejo de la diabetes. Tomando los datos al momento de la redacción de este documento, el costo mensual del uso de 2000 mg por día de metformina ronda los \$1500 a \$2000, mientras que el costo de un iSGLT2 puede ascender a \$5000 a \$10 000, y el de un arGLP-1, a \$18 000 a \$30 000 mensuales. Seguramente, el desarrollo de los análisis de costo-efectividad en nuestro país nos podrá ayudar en la toma de decisiones si se desea elegir un único fármaco de primera línea, situación que, como hemos comentado, es menos probable que ocurra en el grupo de pacientes acerca del cual estamos debatiendo debido a que la mayoría de los pacientes con alto riesgo cardiovascular requerirán dos o más fármacos como estrategia inicial para el control glucémico adecuado.

Por lo expresado, en mi opinión no es momento de preguntarnos si debemos desplazar a la metformina de la primera línea de tratamiento de la hiperglucemia del paciente con DM2; es tiempo de que consideremos asociar precozmente la metformina a fármacos con demostrado impacto cardiovascular debido a que el adecuado control glucémico sigue siendo una estrategia central para reducir la alta carga de morbimortalidad de nuestros pacientes.

#### Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Hugo Sanabria recibió honorarios como ponente y advisory board para AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly y Novo Nordisk. Como ponente para Montpellier, Roemmers y Servier, y financiación para investigación de Bayer y Novo Nordisk.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario)

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:569-89. doi: 10.1038/s41574-019-0242-2
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
3. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
4. Dziubak A, Wojcicka G, Wojtak A and Beltowski J. Metabolic Effects of Metformin in the Failing Heart. *Int J Mol Sci* 2018;19:2869. doi: 10.3390/ijms19102869.
5. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart

failure systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162

6. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PWF, Smith SC, Goto S, Ravaut P, Marre M, Porath A, Bhatt DL and Steg PG. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.40

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8

8. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0806470

9. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24. doi: 10.1001/jama.2015.14654

10. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetología* 2017;60:1620-9. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9.

11. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-29. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X

12. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311- 22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827

13. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Elashewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al; SUSTAIN-6 Investigators Semaglutide and Cardiovas-

cular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834- 44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141

14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117- 28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720

16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389

18. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744

19. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281:2005-12. doi: 10.1001/jama.281.21.2005

20. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519-29. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

21. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42:416-26. doi: 10.2337/dc17-1144.

## Antagonista

AUGUSTO LAVALLE COBO<sup>1</sup>, 

La metformina ha sido desde hace muchos años la droga de primera elección en el esquema terapéutico de la mayor parte de los pacientes con diabetes tipo II (DM2). En los últimos años, los estudios de seguridad cardiovascular de fármacos pertenecientes a los grupos de los agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1) y de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) evidenciaron reducción de eventos cardiovasculares, como MACE (eventos adversos cardiovasculares mayores), de internaciones por insuficiencia cardíaca (IC), e incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se ha observado reducción de la mortalidad. Estos resultados han llevado a que actualmente se discuta si la metformina debe seguir siendo el fármaco de primera elección en pacientes con DM2, sobre todo, en aquellos de alto riesgo cardiovascular (CV).

La pregunta planteada sería fácil de responder si existieran estudios comparativos entre metformina y estos nuevos fármacos. Sin embargo, no disponemos en la actualidad de este tipo de datos, por lo que voy a intentar responder al interrogante planteado a partir del análisis, en primer lugar, de la evidencia por la cual la metformina tiene el privilegio de ocupar el podio y, en segundo lugar, de la información disponible sobre el uso de arGLP-1 e iSGLT2.

El tratamiento ideal de los pacientes con DM2 debería lograr los siguientes propósitos: 1) reducir la HbA1c; 2) no producir ganancia ponderal (idealmente, producir pérdida); 3) conllevar un bajo riesgo de hipoglucemia; 4) reducir las complicaciones microvasculares; 5) reducir las complicaciones macrovasculares; 6) reducir la mortalidad CV y/o total.

<sup>1</sup>Coordinador Servicio Cardiología Sanatorio Finochietto. Exdirector Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular SAC.  
E-mail: augustolavalle@gmail.com

¿Cumple con todos estos puntos la metformina?

Existe evidencia sobre el beneficio en términos de control metabólico, pérdida ponderal, buena tolerancia y bajo riesgo de hipoglucemia. (1) También es sabido que el buen control metabólico se asocia con una reducción de las complicaciones microvasculares. Por ende, el tratamiento con metformina lograría los primeros cuatro propósitos mencionados. Sin embargo, cabe preguntarse si reduce las complicaciones macrovasculares y si tiene impacto en la mortalidad.

Tantos años de experiencia con esta droga llevan a pensar que existe información proveniente de ensayos clínicos de alta calidad metodológica y con un gran número de pacientes evaluados para contestar estas preguntas. Sin embargo, mediante un repaso de la evidencia disponible, veremos a continuación que esto no es así.

El estudio más citado para referirse al impacto macrovascular de la metformina es el estudio prospectivo inglés sobre diabetes, más conocido como UKPDS. (2) En dicho estudio se observó, luego de 10 años de seguimiento, una reducción del 39% del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), del 41% del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y del 36% de la mortalidad total en el grupo asignado a un tratamiento intensivo con metformina, comparado con otro grupo que recibió tratamiento intensivo con sulfonilureas (SU) o insulina. Estas cifras atractivas permitirían decir que la metformina cumple con los requisitos 5 y 6 para ser considerada como droga ideal en el tratamiento de la DM2. Sin embargo, quisiera hacer algunos comentarios sobre este estudio.

En primer lugar, su objetivo primario no fue comparar el tratamiento con metformina con otras estrategias terapéuticas, sino que fue diseñado para evaluar si el tratamiento intensivo o un control estricto de la glucemia (con SU o insulina) mejoraba la evolución de los pacientes con DM2 comparados con aquellos que recibían un tratamiento convencional (en ese momento, dieta y ejercicio). (3) En un segundo estudio se evaluó un subgrupo de 1704 pacientes con sobrepeso/obesidad (52% de la población del UKPDS), en el que se comparó el tratamiento intensivo con metformina (342 pacientes) versus el tratamiento intensivo con SU o insulina (951 pacientes), y es de este análisis de donde proviene el dato de la reducción de eventos mencionado anteriormente. Además de incluir un número de pacientes muy pequeño si lo comparamos con los estudios de seguridad cardiovascular de los distintos fármacos antidiabéticos, el número de eventos descriptos en el estudio también fue bajo (39 IAM, 12 ACV y 50 muertes en el grupo metformina). Por la fecha de realización, los pacientes no recibían estatinas. A partir de la evidencia disponible actualmente, se puede asumir que de haberse utilizado estatinas, es posible que el número de eventos hubiese sido incluso menor. En este sentido, cabe plantearse el siguiente escenario hipotético: si en la actualidad se publicara un estudio de similares características sobre un fármaco X, ¿habría posibilidad de que, a partir de

los resultados obtenidos, la droga X pasara a ocupar el primer lugar en el algoritmo terapéutico de la mayor parte las guías de práctica clínica en el mundo? Mi respuesta es NO.

Si bien, como mencioné antes, el UKPDS es el estudio más citado para referirse al impacto cardiovascular de este agente, no es el único. Un metaanálisis que incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban, en pacientes con DM2, metformina contra placebo u otra intervención y en los cuales se reportaban eventos cardiovasculares no mostró los mismos resultados que el estudio UKPDS. (4) El número total de pacientes incluidos fue 2079 (otra vez, un *n* bajo) y se reportaron 416 IAM, 111 ACV, 347 muertes CV y 593 muertes de cualquier causa. Si bien se evidenció una reducción de la mortalidad CV, la mortalidad por cualquier causa y el IAM en los pacientes que recibieron metformina, ninguna intervención alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, no se observó reducción del riesgo de ACV.

Con lo expresado hasta acá, queda demostrado que la calidad de la evidencia que lleva a considerar a la metformina como primera opción terapéutica para los pacientes con DM2 y alto riesgo CV es baja. De igual manera, para tener una visión más acorde con la realidad, es importante analizar cuál es la intervención contra la que se compara. Es en esta línea relacionada con el tratamiento de los pacientes con DM2 donde no aparecieron con el correr del tiempo estudios de mejor calidad metodológica que desacreditaran el uso de metformina, sino que surgieron nuevos agentes antidiabéticos. Diez años después de la publicación del estudio UKPDS, las principales agencias reguladoras comenzaron a exigir a la industria farmacéutica estudios de seguridad cardiovascular para poder aprobar nuevos fármacos antidiabéticos. Fueron los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular de iSGLT2 y arGLP-1 los que hicieron que se replanteara el lugar de la metformina en el algoritmo terapéutico.

El primer estudio de los llamados nuevos antidiabéticos orales que demostró reducción de eventos cardiovasculares fue el estudio EMPA-REG-OUTCOME. (5) En una población de 7020 pacientes con DM2 con alto riesgo cardiovascular (se incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular establecida) y que se encontraban recibiendo tratamiento antidiabético recomendado, el uso de empagliflozina comparado con placebo evidenció una reducción significativa de MACE, 14%; de muerte CV, 38%; de muerte de cualquier causa, 32%; y de internaciones por IC, del 35%. Continuando con los iSGLT, en una población de alto riesgo cardiovascular, pero menor que en el estudio previo, la canagliflozina redujo el riesgo de MACE en un 14% y el de internaciones por IC en un 33%. (6) Por último, en una población de más de 17 000 pacientes con DM2 y menor riesgo CV, la dapagliflozina redujo el objetivo combinado de mortalidad CV/internaciones por IC en un 17%. (7)

Los arGLP-1 también demostraron reducción de eventos cardiovasculares, con la excepción de las internaciones por IC, que fueron no inferiores a las observadas en el grupo control. En el estudio LEADER, que evaluó el uso de liraglutida en una población de pacientes con DM2 y, en su mayoría, con enfermedad CV establecida (81%), se observó una reducción significativa de MACE del 13%, de la mortalidad CV del 22% y de la muerte por cualquier causa del 15%. (8) En una población similar en cuanto a la presencia de enfermedad cardiovascular, el uso de semaglutida redujo significativamente los MACE, en un 26%, y la incidencia de ACV no fatal en un 39%. (9) Al igual que con los iSGLT2, también se evaluó el uso de estas drogas en una población en la que se incluyeron, en su mayoría, pacientes con DM2 en prevención primaria. En este caso, la dulaglutida fue superior a placebo, con una reducción significativa de MACE, del 12%, y una reducción de ACV no fatal del 24%. (10)

Además del beneficio cardiovascular mencionado, estos grupos farmacológicos, sobre todo los iSGLT2, demostraron tener un efecto renal beneficioso. Este dato no es menor, ya que el daño renal es una comorbilidad importante en los pacientes con DM2 y se asocia a una mayor mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares.

Ambos grupos farmacológicos demostraron ser superiores en términos de reducción de eventos cardiovasculares al tratamiento convencional, contra el cual fueron comparados en todo el espectro de riesgo cardiovascular (prevención primaria y secundaria). El mayor beneficio incluso implicó reducciones significativas de la mortalidad CV y por cualquier causa en las poblaciones de mayor riesgo.

El número de pacientes enrolados solo en el brazo de tratamiento en estos estudios fue de 34 322 pacientes para los iSGLT2 y de 22 538 en los estudios de arGLP-1,

valores muy por encima de los 364 pacientes incluidos en el UKPDS y de los 2079 pacientes del metaanálisis de metformina citado.

Pese a lo mencionado anteriormente, uno de los fundamentos utilizados para justificar la indicación de metformina como primera línea de tratamiento es que los estudios que evaluaron estas nuevas moléculas (iSGLT-2 y arGLP-1) lo hicieron sobre una base de tratamiento que incluía metformina. Si bien esto es cierto, es una verdad a medias, ya que 7236 (21%) pacientes enrolados en los estudios de iSGLT2 y 4934 (22%) pacientes incluidos en los ensayos con arGLP-1 no recibían metformina al momento de ingresar al estudio (Tabla 1). En el ya mencionado EMPAREG-OUTCOME, se reportaron los resultados del objetivo primario en pacientes con o sin metformina de base: la reducción de MACE fue del 8% (HR 0,92 [IC 95% 0,77-1,10]) y del 28% (HR 0,72 [IC 95% 0,56-0,94]), respectivamente. El número de eventos en el brazo de empagliflozina fue de 282, más del doble que los observados en el UKPDS. En el estudio HARMONY, que evaluó albiglutida –un arGLP-1– en una población de pacientes con DM2 y enfermedad CV, se observó una reducción de MACE del 23% en pacientes con metformina y del 21% en aquellos sin metformina. (11) Estos datos corresponden a subgrupos, por lo cual deben ser considerados en ese contexto; con esto quiero decir que no podemos afirmar que la empagliflozina es más efectiva sin metformina, pero sí podemos suponer que el efecto de estas drogas no es dependiente del uso concomitante de metformina. Por otro lado, la evaluación de la metformina en el estudio UKPDS es un análisis de subgrupo, por lo cual me pregunto si no deberíamos tener la misma consideración al analizar estos datos.

Por último, existe un argumento que podría respaldar el uso de metformina como primera elección terapéutica, que surge de la complejidad fisiopatoló-

Estudio	Total N	Con Metformina N	Con Metformina %	Sin Metformina N	Sin Metformina %
EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina)	7020	5193	74	1827	26
Programa CANVAS (Canagliflozina)	10 142	7825	77,2	2317	22,8
DECLARE (Dapagliflozina)	17 160	14 068	82	3092	18
Isigt2 (Total)	34 322	27 086	79	7236	21
LEADER (Liraglutida)	9340	7144	76,5	2196	23,5
SUSTAIN-6 (Semaglutida)	3297	2414	73,2	883	26,8
REWIND (Dulaglutida)	9901	8037	81,1	1864	18,8
Arglp1 (Total)	22 538	17 595	78	4934	22

Tabla 1

gica de la DM2 y el compromiso de distintos órganos o sistemas, el llamado “octeto ominoso” propuesto por DeFronzo. (12) Este argumento se sustenta en el impacto beneficioso que podría tener esta droga en algunos componentes del “octeto”. Con la aparición de los arGLP-1, este argumento parece quedar obsoleto, ya que las incretinas tendrían impacto en más integrantes del “octeto”, hipótesis planteada por el mismo DeFronzo. (13)

Por lo mencionado hasta acá, se entiende por qué las guías de práctica clínica sobre manejo de pacientes con DM2 comenzaron a posicionar a los iSGLT2 y arGLP-1 a la par o incluso por encima de la metformina en los distintos algoritmos terapéuticos. (14,15)

Por todo lo expresado, considero que la metformina no debería ser la primera opción terapéutica en el paciente con DM2 de alto riesgo cardiovascular, por lo menos en monoterapia. En caso de decidir iniciar el tratamiento de este grupo de pacientes con metformina, esta elección no debería retrasar el inicio de drogas con beneficio cardiovascular demostrado.

#### Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Augusto Lavalle Cobo recibió honorarios como ponente para Novo Nordisk y Astrazeneca.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario)

#### BIBLIOGRAFÍA

- Sanchez-Rangel E, Inzucchi S. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1586-93. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.
- 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;352:854-65. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07037-8
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620-9 doi: 10.1007/s00125-017-4337-9
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2017;377:644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Elashewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
- DeFronzo RA, From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95. doi: 10.2337/db09-9028
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care* 2017;40:1121-7. doi: 10.2337/dc16-2368
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Consenso de Enfermedad Cardiovascular y Diabetes SAC-SAD 2019, <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/11/consenso-diabetes-2019.pdf>

#### RESPUESTA AGONISTA

Si bien hemos aprendido sobre la importancia del manejo integral de los factores de riesgo para reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes, no debemos descuidar el rol de un adecuado control glucémico como uno de los ejes centrales para alcanzar estos objetivos. En este contexto, el tratamiento de la hiperglucemia del paciente con DM tipo 2 (DM2) representa, sin dudas, un gran desafío. Solo basta observar los más de 8 grupos farmacológicos con más de 30 fármacos disponibles actualmente para el manejo del control glucémico.

Se han planteado las características del fármaco normoglucemiante ideal y la metformina cumple con muchas de ellas, además de actuar sobre el mecanismo fisiopatológico más relevante de la DM2, como es la insulinoresistencia. Es eficaz, con un perfil favorable sobre los otros factores de riesgo cardiovascular, sin riesgo de hipoglucemia ni otros eventos adversos, aunque, como se consideró, el impacto sobre las complicaciones relacionadas con la diabetes sigue siendo un tema controvertido. Cabe remarcar que dicha discusión persiste, básicamente, por la falta de ensayos clínicos con diseños adecuados que evalúen el impacto cardiovascular de la metformina, y no porque existan estudios que demuestren su ineficacia.

Si consideramos un tratamiento inicial exclusivamente basado en monoterapia, agregaría otro punto clave en el análisis del normoglucemiante ideal, que no fue considerado en la discusión de los argumentos en contra del uso de metformina, como es el costo del tratamiento. Los iSGLT2 son al menos 5 veces más costosos y los arGLP-1 son 10 a 15 veces más costosos comparados con el tratamiento con metformina. Seguramente habrá subgrupos de pacientes para quienes la relación entre el costo y el beneficio favorezca el uso de nuevos agentes, como por ejemplo, el uso de iSGLT2

en pacientes con DM2 e insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, pero cabe hacerse varias preguntas: ¿Esta ecuación se mantendrá en todos los escenarios clínicos de pacientes con DM2 que requieran solo un fármaco para el control glucémico?, ¿será favorable tanto para iSGLT2 como para arGLP-1? Un exhaustivo análisis de costo-efectividad en nuestro medio se impone para encontrar respuestas a estos interrogantes.

Sin embargo, esta discusión puede resultar estéril debido a que la mayoría de nuestros pacientes con diabetes y alto riesgo cardiovascular suelen presentar controles glucémicos muy alejados de los objetivos y tiempos de evolución de la enfermedad prolongados, por lo que requieren al menos dos fármacos para un adecuado control metabólico, y la combinación de iSGLT2 o arGLP-1 con metformina se convierte en la asociación ideal en dichos pacientes.

Por lo antes expuesto, la metformina, en mi opinión, continuará siendo un fármaco en la primera línea de tratamiento de la hiperglucemia, pero, por supuesto esto no deberá significar un retraso en la asociación con nuevos agentes pertenecientes a otros grupos farmacológicos que han demostrado reducción de eventos cardiovasculares y renales.

**Dr. Hugo Sanabria**

#### **RESPUESTA ANTAGONISTA**

El agonista menciona como puntos fuertes de la metformina la efectividad en el control glucémico, la acción insulinosensibilizante, los efectos pleiotrópicos, la seguridad y el bajo costo. Por estos y otros atributos se la llama la "Santa Metformina". Coincido en el favorable perfil fisiopatológico. En lo que también coincido es en la observación acerca de la baja calidad metodológica y la discrepancia de resultados en los estudios que evalúan su impacto cardiovascular, hecho que no ocurre en los estudios de seguridad cardiovascular de los iSGLT2 y ar-GLP1. En lo que respecta al análisis de estos ensayos, las observaciones del agonista son correctas, pero quiero hacer hincapié en que la controversia gira en torno a cuál debe ser la primera opción

terapéutica y no cuál droga es mejor como monoterapia. A propósito de esto, resalto la mención que realiza del registro VERIFY, donde 6 de cada 10 pacientes que recibían monoterapia con metformina no alcanzaban la meta de HbA1c <7% y agrego que en el subanálisis del registro DISCOVER de la población incluida en Argentina, en personas con diabetes con una media de duración de la enfermedad de 6,4 años, la HbA1c promedio fue del 8,8% (similar al valor observado con el mal control metabólico que el agonista menciona en los ensayos clínicos de iSGLT2 y ar-GLP-1), y, sobre todo, un dato importante... el 84% recibía monoterapia con metformina.(1)

El agonista hace referencia al costo mensual de cada uno de los tratamientos y señala que este es más bajo con el tratamiento con metformina. Sin embargo, me pregunto: ¿cuál es el costo de tratar un evento cardiovascular o renal y sus consecuencias? Lo que puedo responder fácilmente es que un evento que no se produce tiene costo cero. Es correcto decir que necesitamos estudios de costo-efectividad locales, pero estos no deberían estar dirigidos a evaluar la metformina vs. nuevas drogas, sino metformina + nuevas drogas vs. metformina + otros antidiabéticos, pues, como mencionamos antes, una alta proporción de pacientes requerirá terapia combinada. Es en este punto que resalto mi postura de salir de un enfoque glucocéntrico y comenzar con un fármaco con beneficio cardiovascular demostrado antes que con metformina, ya que el efecto beneficioso de dichos agentes se observa en ausencia de metformina (2) y, en el caso de requerir un segundo fármaco, la metformina es una excelente opción.

**Dr. Augusto Lavalle Cobo**

1. Walter D, Frechtel G, Gorbán de Lapertosa S, Commendatore V, Cherkoff A, Villarino A, et al. Estudio Discover en la Población Argentina. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2020;54:31-8
2. Masson W, Lavalle Cobo A, Lobo M, Masson G, Molinero G. Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020 Sep 30;zwaa074. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa074. Epub ahead of print