

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

Use of metformin in diabetic patients with heart failure and risk of mortality: a systematic review

Marvin Beltrán Castro¹, Andrea Bravo Duque²

Resumen

Objetivo. Evaluar el riesgo de mortalidad de la metformina frente a otros antidiabéticos en pacientes con diabetes mellitus y falla cardiaca. **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 cardiaca concomitante.

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

¹ Médico, Especialista en Docencia Universitaria, Magíster en Epidemiología. Bogotá D.C., Colombia. Correo: marvinsbc@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1702-5389

² Médico, Magíster en Epidemiología. Bogotá D.C., Colombia. Correo: andrebravo@uan.edu.co

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

Abstract

Objective. To assess the risk of mortality of metformin compared to other antidiabetic drugs in patients with diabetes mellitus and heart failure. **Design.** Systematic review. Data sources. PUBMED, MEDLINE and SCIENCE DIRECT. **Selection of studies.** 43 related articles were found in English, of which 4 studies with a cohort-type design were selected, by meeting the inclusion criteria. **Data extraction.** Two researchers extracted the data and assessed the quality of the data. **Results.** Four studies were analyzed, which reported a greater benefit compared to other antidiabetics in total mortality: Josie MM Evans et al. with an OR: 0.67 (CI 0.51 to 0.88, $P < 0.05$); David Aguilar et al. with a HR: 0.76 (CI 0.63 to 0.92, $P < 0.01$); Arkadiusz Retwiński et al. with a HR: 0.85 (CI 0.81 to 0.89, $p 0.023$); and Brian A Bergmark et al. with an OR: 0.75 (CI 0.59-0.95, $P > 0.10$). **Conclusions.** There is sustained evidence that treatment alone or in combination with Metformin compared to other antidiabetic medication results in beneficial effects in terms of reduced mortality in patients with diabetes mellitus and concomitant heart failure.

Keywords: Metformin, Diabetes mellitus, Heart failure, Death.

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 glucagón ⁽¹⁾. 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 es un tema de interés en la ciencia médica comprometiendo todas las áreas clínicas y de investigación ⁽³⁾; existen varios agentes terapéuticos, muchos aprobados, otros aun no, y otros que han sido retirados del mercado por sus efectos adversos. Así mismo, la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca, 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 insulina ⁽⁴⁾.

Esta revisión sistemática tiene como objetivo contestar a la pregunta: ¿El uso de Metformina en pacientes diabéticos con falla cardiaca 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 cardiaca reduce el riesgo de muerte frente a otros antidiabéticos? (P: Pacientes diabéticos CON falla cardiaca; 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 cardiaca

Uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardiaca y riesgo de mortalidad: una revisión sistemática concomitante que estuviesen en tratamiento con metformina comparado con otra intervención hipoglucemiante.

Los artículos fueron tamizadas de forma independiente por los dos investigadores, quienes examinaron los títulos y resúmenes en base a los criterios de elegibilidad: referencia a diabetes, falla cardiaca, 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 cardiaca 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.

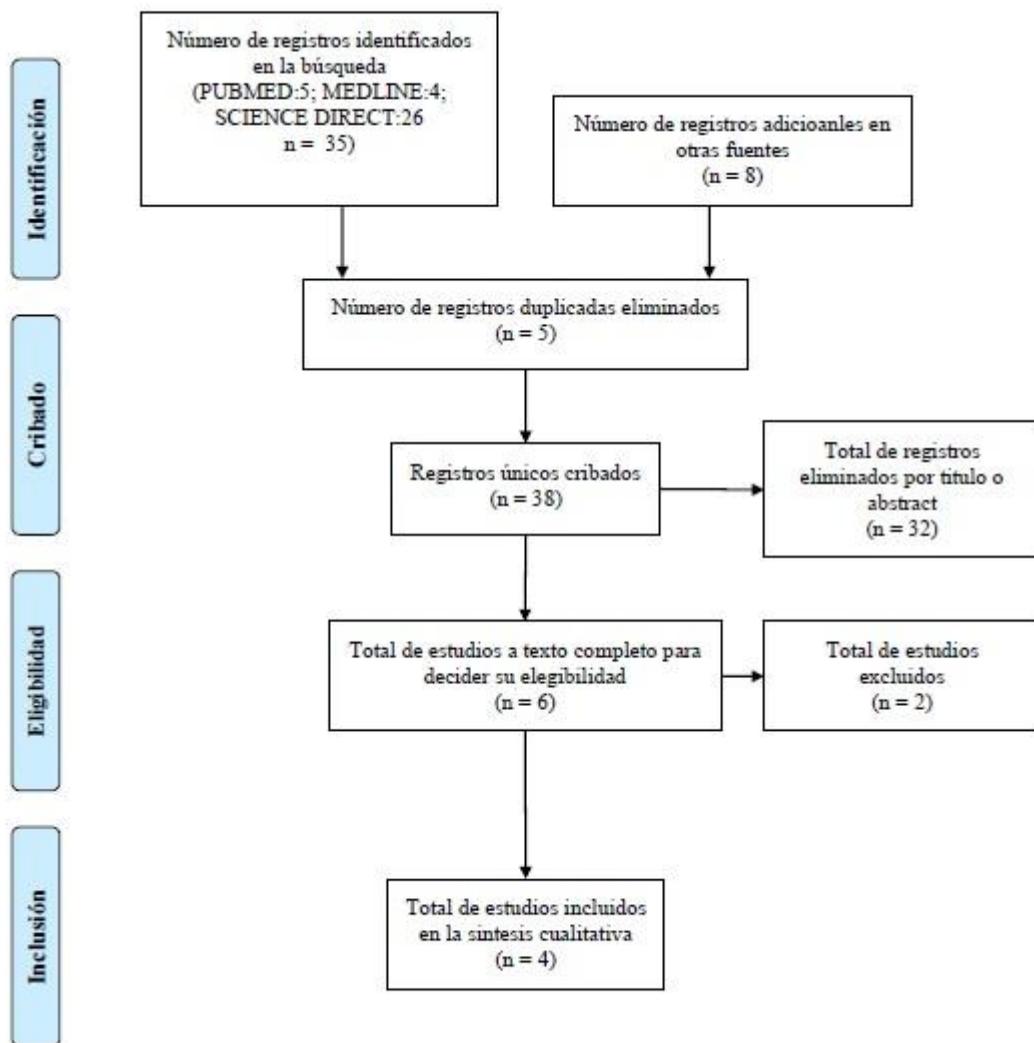
Para las evaluaciones de validez de los 4 estudios, se utilizó la guía de usuario de *STROBE* para estudios observacionales. La valoración fue realizada por los investigadores con una metodología empleada con lista de chequeo y extracción de los datos de resultado de forma independiente para identificar 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 cumplían 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 cumplían 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 medida 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.



Fuente: Propia, basada en la búsqueda de la literatura.

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

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

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.	<i>n</i> : 422; <i>Intervenidos con metformina</i> : 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.	<i>n</i> : 6.185; <i>Intervenidos con metformina</i> : 1.561	67,6 ± 9,2 años	7,70%	Mortalidad con metformina Vs otros ADO.	8/8.
Arkadiusz Retwiński 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.	<i>n</i> : 1.030; <i>Intervenidos con metformina</i> : 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.	<i>n</i> : 12.156; <i>Intervenidos con metformina</i> : 8971	65,4 ± 10,2 años	23,60 %	Mortalidad con metformina	7/8.

DM: Diabetes mellitus; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IC: Insuficiencia cardiaca.

Fuente: Propia, basada en la búsqueda de la literatura.

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

Fuente: Propia, basada en la búsqueda de la literatura.

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 cardiaca 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 ± 0,5 años de edad, 46,2% eran mujeres; pacientes en monoterapia con metformina (n = 68), con edad media de 75,5 ± 1,1 años, de los cuales 48,5% fueron mujeres; de los pacientes en

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

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 cardiaco 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 cardiaca 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

Uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca y riesgo de mortalidad: una revisión sistemática
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, Polowski 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. *Kardiologia 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, Gurm 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.