

Proporción de mala utilización de la metformina en pacientes diabéticos de un centro de salud

Antón García F, Cubiles Núñez A, Correcher Salvador E, Florentina Pruteanu D

Centro de Salud Fuensanta. Valencia

La diabetes mellitus (DM) es una de las principales enfermedades que se atienden en atención primaria (AP), tanto por su prevalencia como por la gravedad de las complicaciones crónicas que presenta, dentro de las cuales se encuentra la enfermedad renal crónica (ERC). La presencia de microalbuminuria es el primer signo de la incipiente afectación renal; la valoración del filtrado glomerular (FG) o del aclaramiento de la creatinina son los principales parámetros de seguimiento de la función renal (FR).

El deterioro progresivo de la FR condiciona la utilización de los distintos tratamientos farmacológicos en la DM. Dentro de los fármacos utilizados, la metformina (única biguanida empleada en la actualidad) es el fármaco de primera elección en los pacientes con DM tipo 2¹.

Existen discrepancias entre el nivel de la FR a partir del cual se considera contraindicado el uso de la metformina en la ficha técnica del producto² y el criterio seguido en la práctica clínica habitual^{3,4}.

El objetivo principal del presente trabajo es valorar la proporción de pacientes con DM tipo 2 de nuestro centro en tratamiento con metformina, cuyo uso en ellos está contraindicado según los distintos criterios.

PACIENTES Y MÉTODOS

Nuestro centro de salud dispone de 7 consultas de Medicina General, de las que en el periodo evaluado sólo 4 han registrado de forma sistemática los datos en la historia clínica electrónica (HCE) desde su puesta en marcha en 2005. Se ha evaluado una muestra de 136 pacientes diabéticos de los 621 que son atendidos estas cuatro consultas (prevalencia de 10,4%).

Los criterios de selección de los pacientes han sido estar diagnosticados de DM tipo 2 antes de 2006 y estar en tratamiento con metformina desde 2006 a

cualquier dosis. La evaluación se ha realizado del periodo 2006 a 2008. Tras la obtención de las listas de diabéticos se ha seleccionado una historia de cada 4 ó 5 pacientes; en el caso de que la seleccionada no cumpliera los criterios de inclusión, se descartaba y se escogía la siguiente.

Aunque en la actualidad nuestro laboratorio de referencia nos proporciona el valor de la FR (fórmula MDRD-4), durante el periodo de estudio no nos lo aportaba, por lo que lo hemos calculado a expensas de las variables pertinentes en el momento de la evaluación. Para ello hemos utilizado tanto la fórmula de Cockcroft-Gault (ml/min) (variables necesarias: edad, sexo, peso, creatinina plasmática) como la fórmula MDRD-4 (ml/min/1,73 m²) (variables necesarias: edad, sexo, creatinina plasmática, tamaño corporal)⁵⁻⁸.

La FR se ha estratificado según los estadios (1 a 5) clásicamente establecidos de la ERC⁹.

En la Ficha Técnica de la metformina² se recoge que dicho fármaco está contraindicado si la FR es inferior a 60 ml/min/m² (estadio 2), mientras que en la práctica clínica habitual se considera su contraindicación cuando es inferior a 30 ml/min/m² (estadio 3)^{3,4}. Se ha valorado también la situación metabólica evolutiva de los pacientes mediante su nivel de HbA1c, considerando que tenían:

- Buen Control (BC) si HbA1c menor de 7%¹.
- Regular Control (RC) si se encontraba entre 7% y 9%.
- Mal Control (MC) si era superior a 9%.

Se trata de un estudio retrospectivo cuyo análisis de datos se ha realizado con el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se han evaluado 136 pacientes, con una edad media en 2006 de 67,5 años (DT 11,4), 54,4% mujeres.

El índice de masa corporal (IMC) medio era de 31,3 en 2006 [56% de los pacientes eran obesos (IMC >29,9)]

y de 31,1 en 2008 (58% eran obesos), sin que se demuestran diferencias significativas.

La media de la HbA1c en 2006 era de 7,59%, en 2007 de 7,14% y en 2008 de 7,47% (no hay diferencias significativas).

El colesterol total pasó de 197,6 mg/dl en 2006 a 191,4 en 2008 (no hay diferencias significativas). El LDL-colesterol medio en 2006 fue de 123,8 mg/dl y de 117,4 en 2008 (no hay diferencias significativas). El HDL-colesterol medio fue de 42,4 mg/dl en 2006 y de 48,2 en 2008 (IC 95%: 4,7-8,3 mg/dl).

En la **tabla 1** aparecen los porcentajes del grado de control metabólico a lo largo del periodo evaluado. Las dosis evolutivas de metformina que llevaban los pacientes quedan reflejadas en la **tabla 2**. Dicho fármaco se ha asociado a insulina en 17% de los casos en 2006 y en 25% en 2008. En la **tabla 3** aparecen los porcentajes de pacientes según su FR, calculado por las dos fórmulas, a lo largo del periodo de estudio.

La media de la FR de los pacientes evaluados cuando se usa para su cálculo la fórmula de Cockcroft es de 78,3 ml/min para 2006 y de 75,4 ml/min para 2008 ($p=0,02$, IC 95%: 0,6-6,5). Cuando se usa la fórmula MDRD-4 el valor es ligeramente inferior: en 2006 de 71,6 ml/min/1,73 m² y en 2008 de 72,4 (diferencias no significativas). Sólo en 2006 aparecen diferencias estadísticamente significativas entre ambas fórmulas

Tabla 1. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DE DIABÉTICOS SEGÚN GRADO DE CONTROL

	2006	2008
BC	52,7%	51,2%
RC	22,7%	27,2%
MC	24,5%	21,6%

BC: buen control. RC: regular control. MC: mal control.
P = 0,000

Tabla 2. EVOLUCIÓN DE LA DOSIS DE METFORMINA (MG/DÍA) DE LOS PACIENTES

	2006	2008
850	11	10
1.275-1.700	59	41
2.250	66	85

Tabla 3. PORCENTAJE DE DIABÉTICOS SEGÚN NIVEL DE LA FUNCIÓN RENAL (ML/MIN) Y FÓRMULA DE CÁLCULO

FR	< 29		Entre 30 y 59		< 59	
Años	2006	2008	2006	2008	2006	2008
Fórmula Cockcroft	2%	3,5%	29,3%	27,5%	68,7%	69%
Fórmula MDRD-4	0,9%	1,6%	24,8%	23,2%	74,3%	75,2%

de cálculo de la FR (IC 95%: 1,7-11,1; $p=0,008$), aunque clínicamente irrelevantes.

En la **tabla 4** aparecen los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina cuya utilización en ellos estaría contraindicada según la ficha técnica del producto o según la práctica clínica habitual actual, y según la fórmula utilizada para el cálculo de la FR.

COMENTARIO

Junto al control de la tensión arterial de los diabéticos, un buen control metabólico es fundamental para prevenir o enlentecer la evolución progresiva de la ERC. Más de la mitad de nuestros pacientes tienen un nivel de HbA1c por encima de 7%, similar a otros estudios de nuestro medio¹⁰.

Ha habido una discreta mejoría evolutiva en el periodo evaluado, a costa fundamentalmente de un descenso discreto (3%) de los pacientes mal controlados.

La FR se ha mantenido estable a lo largo de los 3 años evaluados.

Aunque ha mejorado el nivel de los lípidos, esto no ha sido significativo estadísticamente, salvo en el caso del HDL-colesterol.

A pesar de que en algunos estudios, tanto en humanos como en animales diabéticos, no se ha encontrado relación entre dosis de metformina, situación de la FR y nivel de lactato en el plasma^{11,12}, se sigue considerando que el riesgo de acidosis láctica aumenta si se usa mal la metformina. El criterio de contraindicación de la utilización de metformina en los pacientes diabéticos ha ido variando:

- Hace unos años tanto la práctica clínica¹³ como la ficha técnica del producto¹⁴ indicaban que estaba contraindicado su uso si el nivel de creatinina

plasmática era superior a 1,53 mg/dl en varones y 1,24 mg/dl en mujeres.

- En la actualidad el valor de la FR es el que marca su contraindicación: según la ficha técnica si está por debajo de 60 ml/min²; según la práctica clínica habitual¹⁵ se considera que el nivel para contraindicar la metformina es de menos de 30 ml/min, lo cual conlleva notables implicaciones prácticas, máxime cuando en ahora la metformina es el primer fármaco de utilización en la DM tipo 2, tanto aislado como asociado a otros antidiabéticos (orales o insulina).

En nuestro trabajo, en una tercera (fórmula de Cockcroft) o una cuarta parte (fórmula MDRD-4) de los pacientes diabéticos tratados con metformina, evaluados en nuestro centro de salud estaría contraindicado su uso según la ficha técnica. En cambio, cuando tenemos como referencia la práctica habitual, la proporción desciende drásticamente a 1-3,5% según la fórmula utilizada para el cálculo de la FR.

La proporción de pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina con FG por debajo de 60 ml/min

encontrado en nuestro estudio (31%) es discretamente superior al 25,5% referido en un estudio del Reino Unido¹³. En su caso, en el 2,8% de los diabéticos tratados con metformina estaría contraindicado su uso (cuando el FG es menor de 40 ml/min), que resulta similar a nuestro 1,6% (cuando el de FG es menor de 30 ml/min). Porcentajes algo superiores (3,3-4,7%) encuentran otros autores¹⁶ cuando se define un FG menor de 30 ml/min y similares si el criterio es menor de 60.

Dadas las repercusiones que pueden derivarse, incluso legales, sería conveniente modificar en la Ficha Técnica el nivel de FR a partir del cual está contraindicado el uso de metformina, y ajustarlo al que se utiliza en la práctica clínica habitual.

Aunque este trabajo ha sido realizado en una muestra de pacientes diabéticos de 4 de las 7 consultas de medicina general de nuestro centro de salud, pensamos que los datos globales no deben diferir de forma ostensible, ya que la práctica clínica es similar en todas las consultas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holmann RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.
2. Villa LF. *Medimecum*, guía de terapia farmacológica. España: Adis 2008.
3. Morillas C, Solá E, Górriz JL, Coronel F. Manejo de la hiperglucemia en enfermedad renal crónica. *NefroPlus* 2008;1:16-22.
4. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005;173:502-4.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
6. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic patients, Cockcroft or MDRD formula? *Diabetes Care* 2005;28:838-43.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
8. Rigalleau V, Lasseur C, Beauvieux MC, Chaveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, et al. Use of metformin according to estimated glomerular filtration rate: the threshold and equation are important. *Diabet Med* 2007;24:1498-9.
9. Soriano S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004;24(supl 6):26-9.
10. Sánchez-Garrido R, Rodríguez MI, Molina MP, Martínez JL, Escolar JL. Diabetes mellitus tipo 2: control metabólico y complicaciones tardías. *Medicina General* 2005;70:19-24.
11. Lim VC, Sum CF, Chan ES, Yeoh LY, Lee YM, Lim SC. Lactate levels in asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and its association with dose of metformin and renal function. *Int J Clin Pract* 2007;61:1829-33.
12. Barthelmebs M, Wiernsperger N, Krieger JP, Rapin JR, Radziuk J, Grima M, et al. Mild acute renal failure potentiates metformin accumulation in the diabetic rat kidney without further impairment of renal function. *Diabetes Metab* 2003;29:163-70.
13. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med* 2007;24:494-7.
14. *Vademecum internacional*. Madrid: Medicom 2005.
15. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease?. *Int Urol Nephrol* 2008;40:411-7.
16. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2008;25:636-7.