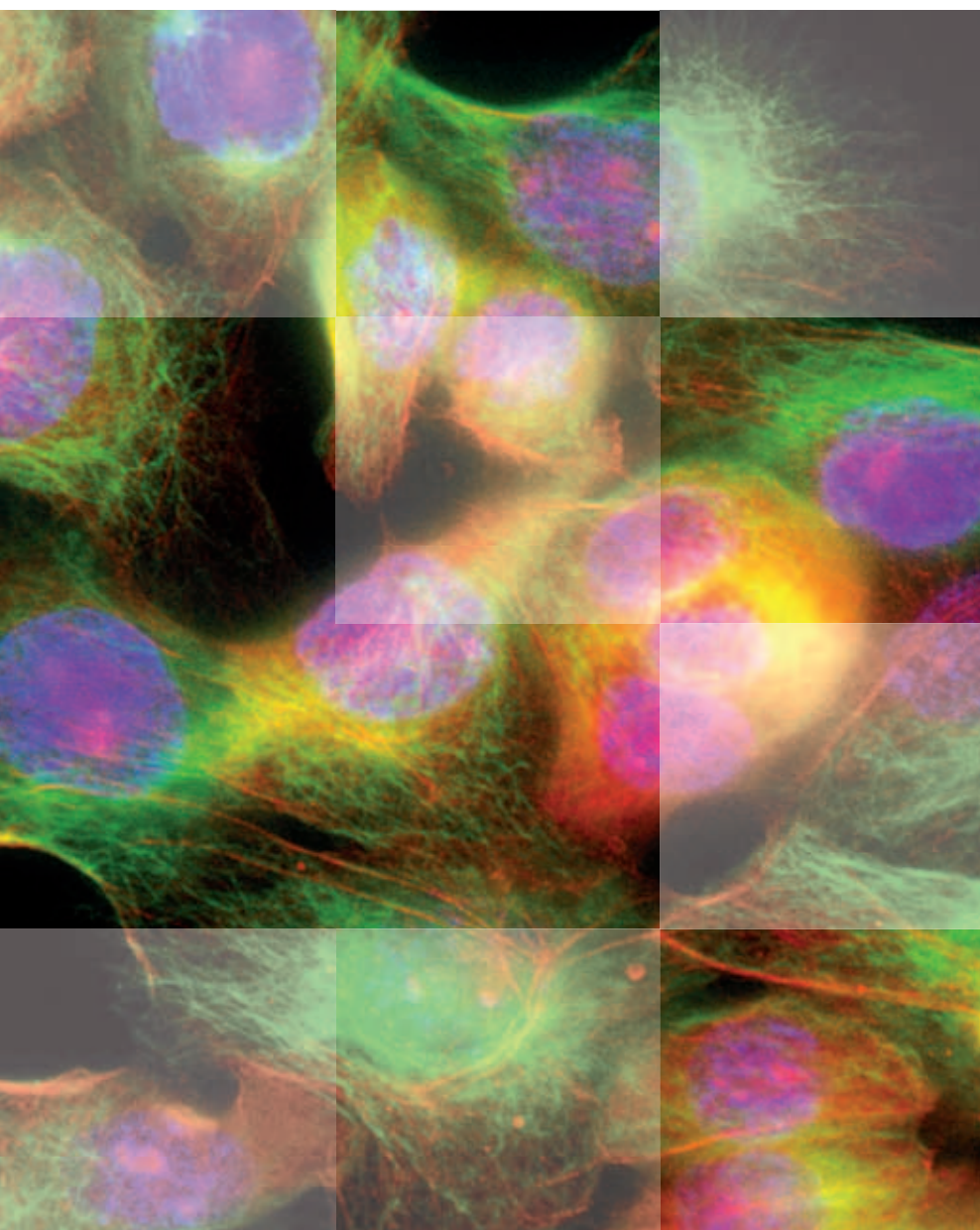


# S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

## Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



## Metformina en el siglo XXI (2)

**Coordinador:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Autores:**  
José Manuel Millaruelo Trillo  
José Manuel Comas  
Patxi Ezkurra Loiola

# SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

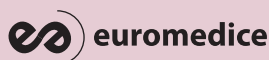


**Director:**  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Josep Franch Nadal  
Francisco Javier García Soidán

**Asesores:**  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B-22073-2012  
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2012: De los autores.  
© Copyright de la edición 2012: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es una imagen de células cancerosas. Cada vez existe más evidencia del papel positivo de la metformina en el cáncer.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [redaccion@redgdaps.org](mailto:redaccion@redgdaps.org).

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**Metformina: ¿es posible una vida sin ti?** 2  
José Manuel Millaruelo Trillo

**Corazón, riñón y metformina** 3  
José Manuel Comas Samper

### CASO CLÍNICO

**Paciente diabético con insuficiencia renal moderada y cardiopatía isquémica** 7  
José Manuel Comas Samper

**Metformina y cáncer** 12  
Patxi Ezcurra Loiola

## Metformina: ¿es posible una vida sin ti?

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud de Torrero-La Paz. Zaragoza. RedGDPS. Aragón

Para valorar convenientemente la importancia de la metformina, un enfoque interesante sería plantearnos el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 si no dispusiéramos de ella.

Imaginemos a todos los pacientes diabéticos de nuestras consultas en los que, tras una etapa más o menos definida de dieta y ejercicio, debemos comenzar un tratamiento farmacológico. El paciente probablemente presentará obesidad o, por lo menos, sobrepeso.

¿Es la alternativa una sulfonilurea? Podemos pensar que, de alguna manera, conseguiremos unos, pocos, años de control metabólico aceptable, aun a costa de, probablemente, engordar un poco más y estresar a la célula beta.

¿Para todos inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4? Fisiopatológicamente esta opción no parece presentar grandes problemas, pero, ¿podrían nuestros maltrechos y atomizados sistemas sanitarios pagarlo?

La(s) glitazona(s) compartirían con las sulfonilureas el incremento de peso, y con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, el precio; además, probablemente no las usaríamos en mayores de 75 años, por el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Comenzar con inyectables (sea insulina o análogos del péptido 1 similar al glucagón) de forma generalizada resulta, y no es necesario dar razones concretas, inasumible, inviable e inaceptable.

No quiero obviar que también contamos con las glinidas, que, a pesar de la similitud fisioterapéutica con las sulfonilureas, podrían solucionarnos alguna papeleta, y con los inhibidores de la glucosidasa, de eficacia muy modesta y efectos secundarios frecuentes y molestos, en este momento con un papel más que secundario en nuestro vademécum personal.

Tampoco lo tendríamos fácil en un escenario sin metformina para asociar dos fármacos orales, y sólo tenemos que ver

en nuestras consultas cuántos pacientes hay en tratamiento oral combinado que no incluye a nuestro admirado fármaco. La triple terapia oral utilizada de una manera más que esporádica tampoco tendría un lugar en el manejo de los pacientes diabéticos.

Pero es que además las noticias más recientes en relación con el control de peso, riesgo de cáncer e insuficiencia cardíaca señalan otros efectos de importancia clínica, tal vez marginal, pero siempre en la dirección de un beneficio para el paciente.

Los estudios de seguridad, la fantasmagórica acidosis láctica, han confirmado cada vez más sus bondades, y la ficha técnica ha adelgazado las contraindicaciones, aunque el sentido común no debe nunca suprimirlas. ¿Debemos recordar los sobresaltos que nos han provocado otras moléculas?

Las buenas noticias recién llegadas desde el Diabetes Prevention Study sobre eficacia, seguridad y coste-efectividad a los 10 años de su inicio pueden llevar, a corto plazo, a una indicación en estados prediabéticos, circunstancia que no se da actualmente.

¿Quién da más a un precio que sólo es explicable por las nefastas peculiaridades del mercado farmacéutico y sus reglas, que penalizan hasta la extenuación excelentes productos que llevan «demasiados» años en el mercado y son mucho más generosos con otros novedosos de eficacia similar? El desabastecimiento que hemos sufrido unos años atrás por *dumping* hacia mercados más rentables es un claro indicativo de que su valor es muchas veces superior a su precio (en España).

Pasado el susto de este escenario lúgubre, como si fuera un mal sueño, seguimos teniendo metformina y, aunque tenemos la sensación de que la utilizamos mucho, cuando revisamos nuestras historias detectamos que tenemos opciones importantes de mejora en la utilización de este fármaco que nos hacen decir: «Me alegro de que estés conmigo». ¿Y a quién no le produce buenas sensaciones una situación así?

# Corazón, riñón y metformina

José Manuel Comas Samper

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

Es preciso respetar el principio de individualización del tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y su adecuación a la edad del paciente, peso corporal, existencia de complicaciones y duración de la DM2<sup>1</sup>, sin obviar el grado de control, patología concomitante y polifarmacia asociada.

Deberemos considerar cada situación clínica planteada y el tratamiento más indicado para cada una de ellas. En general, está asumido que la metformina es el fármaco de elección para el inicio del tratamiento con fármacos orales en el paciente con DM2<sup>2</sup>, y se recomienda su uso en todos los pacientes con DM2 con independencia de su peso actual<sup>3</sup>.

Es de utilidad recordar la evidencia basada en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34, que sustenta la ventaja de tratar con metformina, en comparación con las sulfonilureas o la insulina, en los pacientes con diabetes y sobrepeso, y demuestra un descenso del 39% en el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) y, en general, del 42% en el riesgo de muertes relacionadas con DM2<sup>4</sup>. Estos resultados se mantienen en el estudio llevado a cabo 10 años después de haber realizado la intervención en el UKPDS, con resultados de disminución del riesgo de infarto agudo de miocardio en un 33% y de mortalidad por cualquier causa en un 27%<sup>5</sup>.

Partiendo de la existencia de dos alteraciones fundamentales en la génesis de la DM2, como son la resistencia a la acción de la insulina (RI) y el déficit insulínico secundario a la disfunción escalonada de la células  $\beta$ , la RI desempeña un papel importante en una situación metabólica de hiperinsulinemia relacionada a su vez con dislipemia, hipertensión arterial, obesidad, trastornos de la coagulación, microalbuminuria y aterosclerosis; por ello, muchos autores piensan que la situación de hiperinsulinemia puede ser un factor de riesgo vascular<sup>6</sup>, y de ahí el beneficio aportado por la metformina, inherente a su capacidad para disminuir la RI.

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

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

De acuerdo con el estudio<sup>8</sup> que toma como referencia el estudio UKPDS ya referido y que abarcó a casi 20.000 pacientes (diabéticos con aterotrombosis establecida) seguidos durante dos años, se concluyó que el uso de metformina puede reducir la mortalidad entre los pacientes cuando se utiliza como medio de prevención secundaria, incluyendo a subgrupos de pacientes en los que la metformina no se recomienda en la actualidad, por lo que resulta aconsejable hacer estudios prospectivos en el futuro sobre esta población.

En términos de comparación, se consigue un mayor descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) con glitazonas y sulfonilureas respecto a metformina, glinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 e inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas<sup>9</sup>, y a pesar de ello existe el beneficio observado macrovascularmente al tratar con metformina, lo que sustenta y ampara el beneficio de otros efectos más allá del control glucémico.

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

A propósito del estudio danés<sup>11</sup> basado en el seguimiento durante 20 años de residentes daneses mayores de 20 años en tratamiento, se comparó la mortalidad y riesgo cardiovascular en pacientes tratados con diferentes secretagogos respecto a la insulina, y resultó que la glimepirida, la glibenclamida, la glipizida y la tolbutamida parecen asociarse con un aumento de la mortalidad y riesgo cardiovascular, a diferencia de la gliclazida y la repaglinida, que parecen estar asociadas con un riesgo menor.

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

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

La nefropatía diabética (tabla 3) es una de las complicaciones microangiopáticas más frecuentes y graves en la DM, y es la principal causa de ERC en tratamiento sustitutivo en los países desarrollados<sup>13</sup>. Su conocimiento ha permitido descubrir la importancia de la hiperglucemia y de un diagnóstico lo más precoz posible, para evitar el paso a fases más avanzadas<sup>14</sup>. Tiene una prevalencia de hasta tres veces mayor que la de la ERC en comparación con pacientes no diabéticos.

El diagnóstico de ERC, de acuerdo con el grado de insuficiencia renal existente, condicionará desde la dieta hasta el tratamiento farmacológico, con dependencia de cada paciente, y será esencial la individualización en el abordaje terapéutico planteado, ya que su existencia acarrea alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado por disminución de la metabolización de la glucosa en el umbral de FG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a partir sobre todo de la existencia de RI secundaria a la menor metabolización no oxidativa de la glucosa y reducción en la actividad de la enzima glucógeno sintetasa en los músculos<sup>15</sup>.

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

**Tabla 1.** Estadios de la enfermedad renal crónica

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

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

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

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

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

**Tabla 3.** Nefropatía diabética. Estadios

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

CAC: cociente albúmina/creatinina.

ción a través de la orina de albúmina, caracterizada por tres fases: normo-, micro- y macroalbuminuria o proteinuria. Esa fase intermedia de microalbuminuria la desarrollan hasta el 25% de los pacientes<sup>16</sup>.

Es de gran importancia alcanzar un buen control glucémico. Se ha demostrado la correlación entre un mal control glucémico y el deterioro de la función renal, confirmada por el avance de microalbuminuria a proteinuria de acuerdo con los valores de HbA<sub>1c</sub>, con indiferencia del tipo de DM existente<sup>15</sup>.

La metformina, según su ficha técnica, está contraindicada en los pacientes con un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ya que aumenta el riesgo de acidosis láctica, que es una complicación grave y poco frecuente<sup>17</sup>. La determinación de creatinina sérica se utiliza para calcular el FG renal y estadiar la enfermedad renal, usando preferentemente fórmulas como la ecuación Modification of Diet in Renal Disease (tabla 2).

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

A ello se unen otros efectos beneficiosos, como son la disminución del riesgo de infarto de miocardio (ya referido) e incluso el descenso del riesgo de cáncer<sup>18</sup>.

Suele ser bien tolerada. Se aconseja tomarla con alimentos y mediante una titulación escalonada de la dosis diaria indicada. En la tabla 5 se puede ver una relación de sus efectos secundarios<sup>2</sup>.

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

**Tabla 4.** Metformina. Resumen. Acción a distintos niveles

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

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

A propósito del riesgo de acidosis láctica relacionada con el uso de metformina, y partiendo de la ambivalencia de la eficacia y beneficios de tratar con metformina, unido a su baja incidencia, algunas guías clínicas<sup>19,20</sup> proponen reducir ese límite de FG hasta 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; asimismo, recomiendan precaución si el FG es de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y la retirada del fármaco si el FG es < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (tabla 6).

Como colofón, es preciso reafirmar la posición de la metformina tras la publicación del último consenso del año 2012<sup>21</sup> por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, planteando su uso desde el inicio en monoterapia como fármaco inicial de elección y su indicación en terapia combinada en doble o triple terapia con el resto de fármacos recomendados en el tratamiento de la DM (sulfonilureas, tiazolidinendionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, agonistas de los receptores de péptido similar al glucagón 1 e insulina), pues destaca por su bajo coste, su bajo riesgo de hipoglucemia y su alta eficacia cuantificada por el descenso alcanzado en la HbA<sub>1c</sub>.

**Tabla 5.** Metformina. Efectos secundarios

- Gastrointestinalmente, puede causar vómitos o náuseas, diarrea y flatulencia (con amplio rango de variabilidad)
- A veces, se dan abandonos de tratamiento por la gravedad de la sintomatología digestiva
- Se ha descrito la reducción de la absorción de vitamina B<sub>12</sub>; puede llegar a afectar hasta el 30% de pacientes en tratamiento, de forma excepcional con anemia megaloblástica
- Se aconseja precaución al indicarla en situaciones asociadas a hipoxemia tisular (diarrea intensa, sepsis, infarto agudo de miocardio y deshidratación)

**Tabla 6.** Metformina. Indicaciones de retirada

- Comienzo de un cuadro clínico que condicione una depleción de volumen (diarrea, vómitos, etc.)
- Insuficiencia cardíaca inestable o ingreso por este diagnóstico
- Cirugía
- Exploración radiológica con uso de contrastes yodados
- Valores de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

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

# Paciente diabético con insuficiencia renal moderada y cardiopatía isquémica

José Manuel Comas Samper

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

## MOTIVO DE CONSULTA

Leonor es una paciente de 62 años que acude a la consulta por primera vez tras trasladarse de domicilio por jubilación. Vive con su marido y explica que padece una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de larga evolución, aproximadamente desde hace unos 11 años, unida a hipercolesterolemia e hipertensión arterial (HTA). Además, refiere haber sufrido hace dos años un cuadro de cardiopatía isquémica (angor estable), con algunos controles previos dificultados por mantener una vida laboral activa; se queja de problemas en su lugar de origen para hacerlo por lejanía y circunstancias laborales que se lo impedían. Le causa mucho temor el «azúcar».

En el momento actual sigue un tratamiento con dieta irregular basada en consejos, hace poco ejercicio, no fuma desde hace dos años, no trae informes y aporta la medicación que toma: 850 mg de metformina (1-0-1, coincidiendo con desayuno y cena) y 2 mg de repaglinida (1-1-1), un  $\beta$ -bloqueante (50 mg de atenolol: 1-0-0), 100 mg de ácido acetilsalicílico (0-1-0), una estatina (20 mg de simvastatina: 0-0-1) y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): 10 mg de ramipril (0-1-0).

Además de los antecedentes personales referidos, tiene tres hijos sin problemas de salud en la actualidad; todos nacieron con alrededor de 4-5 kg. No recuerda diagnóstico de diabetes gestacional, ya que le realizaron pocas pruebas y el comienzo de la DM2 se asoció con el inicio de la menopausia unido al aumento de peso y el poco ejercicio físico<sup>1</sup>. Refiere que su hija presentó una diabetes en el embarazo que desapareció al finalizarlo y luego se le hizo una prueba con azúcar (sobrecarga oral de 75 g) tras la lactancia con resultados de normalidad, sin otros antecedentes reseñables.

En la anamnesis de antecedentes familiares, su padre falleció en un accidente de trabajo, su madre ya fallecida era diabética desde que tuvo a sus hijos, precisó administración de insulina y tuvo graves problemas oftalmológicos y renales

al final de su vida. Tiene dos hermanos, uno de ellos padece una DM2 y otro sigue tratamiento por una alteración de lípidos, así como por HTA.

## Exploración física

Peso: 74 kg; talla: 158 cm; índice de masa corporal: 29,6 kg/m<sup>2</sup>; perímetro de cintura: 98 cm y presión arterial (PA) en consulta: 152/89 mmHg (1.ª); 147/86 mmHg (2.ª) y 146/92 mmHg (3.ª).

Auscultación cardíaca y pulmonar normales, no hay soplos carotídeos y se palpan pulsos periféricos. Presenta buen estado de la piel sin alteraciones tróficas en ambos pies (que dice cuidarse bien); prueba del monofilamento y diapasón normales.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL

Se acordó un abordaje global<sup>2</sup> y se contacta con la enfermera para establecer con la paciente un plan de seguimiento escalonado con educación terapéutica, analíticas, control y revisiones generales periódicas. Solicitamos una analítica de referencia: glucemia basal y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), perfil lipídico (colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] y de baja densidad [c-LDL]), perfil hepático (transaminasa glutámico oxalacética [GOT], transaminasa glutámico-pirúvica [GPT] y gamma glutamil transpeptidasa [ $\gamma$ -GT]), perfil renal (urea, creatinina y albúmina), hormona estimulante de la tiroides (TSH), iones, sistemático y sedimento de orina e índice albúmina/creatinina en orina matutina.

Se mantuvo el tratamiento referido reforzando conceptos básicos sobre ejercicio, dieta y fármacos, en especial en relación con el cumplimiento terapéutico. Se solicitan controles de PA para el seguimiento de la HTA (basado en



mediciones repetidas de la PA en el domicilio de la paciente mediante automedida de la PA (AMPA), técnica más representativa [junto con la monitorización ambulatoria de la PA] por su reproducibilidad, correlación con la afectación de los órganos diana y mortalidad cardiovascular que la PA clínica tomada en la consulta<sup>3</sup>), electrocardiograma, revisión oftalmológica con fondo de ojo y valoración en consulta ordinaria por el cardiólogo.

Con posterioridad, se reciben los resultados de las pruebas complementarias solicitadas:

- El resultado del seguimiento de la HTA mediante automedida de la PA arroja cifras medias de PA de 132/81 mmHg (tabla 1).
- El electrocardiograma<sup>4</sup> es normal, con un ritmo sinusal de 60 latidos/minuto, eje normal, no hay signos de isquemia miocárdica, imágenes de bloqueo o criterios de hipertrofia ventricular izquierda (criterio de producto de Cornell [RaVL + SV3] × QRS: < 2440 mm × mms).
- En el fondo de ojo<sup>5</sup> se observaron algunos microaneurismas y microhemorragias aisladas compatibles con una retinopatía diabética no proliferativa leve.
- Analítica: glucemia basal: 131 mg/dl; HbA<sub>1c</sub>: 7,2%; colesterol total: 242 mg/dl; c-HDL: 49 mg/dl; c-LDL: 143 mg/dl; triglicéridos: 149 mg/dl; perfil hepático dentro de la normalidad, perfil renal con urea de 42,3 mg/dl; creatinina: 1,21 mg/dl; albúmina: 4,3 mg/dl; índice albúmina/creatinina: 192 mg/g y filtrado glomerular (FG): 47,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 [Modification of Diet in Renal Disease]); potasio: 4,8 mEq/l.

**Tabla 1.** Objetivos de control en la diabetes mellitus tipo 2<sup>6,7</sup>

HbA <sub>1c</sub>	7%
Glucemia basal/preprandial	130 mg/dl
Glucemia posprandial	180 mg/dl
Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad	< 100 (prevención primaria) < 70 (prevención secundaria)
Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad	> 40 mg/dl (varones) > 50 mg/dl (mujeres)
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Presión arterial	< 140/90 mmHg
Cociente albúmina/creatinina	< 30 mg/g
Filtrado glomerular	> 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Tabaco	No fumar

## VALORACIÓN

Si recopilamos, de acuerdo con los resultados obtenidos, se apreció:

- Afectación microvascular (retiniana y renal) con control metabólico en límite alto, tributario de mejorar de su DM2 según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>6</sup> (tabla 1).
- Se confirmó el diagnóstico de hipercolesterolemia y alteración de lípidos<sup>6</sup> con mal control lipídico, lo que aconseja modificación del tratamiento (tabla 1).
- La existencia de HTA y seguimiento con cifras de PA en límites aconsejados de AMPA<sup>7,8</sup> (tablas 1 y 2).
- La afectación renal con microalbuminuria (MAU), lo que indica la existencia de nefropatía diabética (tabla 3)<sup>9</sup>, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia renal (IR) estadio 3, moderado (tabla 4)<sup>10,11</sup>.
- La cardiopatía isquémica, en forma de angor estable, como resultante del cuadro clínico con afectación predominante vascular.

La existencia de la pluripatología reseñada confirma lo referido en la anamnesis inicial con la paciente, e indica la necesidad de un abordaje pluripatológico<sup>12</sup>; asimismo, se confirma la existencia de un riesgo cardiovascular (RCV) muy alto, aspecto clínico de gran importancia para la decisión terapéutica que se ha de instaurar y tratamientos asociados, bien de inicio o con modificación de los ya instaurados.

**Tabla 2.** Valores de normalidad de presión arterial (mmHg) según distintos tipos de medida<sup>8</sup>

MAPA	Media de 24 horas	125-130/80 mmHg
	Media diurna	130-135/85 mmHg
	Media nocturna	120/70 mmHg
AMPA	Promedio de las lecturas de varios días	130-135/85 mmHg
PAC		140-90 mmHg

AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAC: presión arterial clínica.

**Tabla 3.** Nefropatía diabética. Estadios<sup>10,11</sup>

Estadios	Criterios diagnósticos
I y II	↑ FG y sin microalbuminuria
III (incipiente)	Microalbuminuria (30-299 mg/g)
IV (establecida)	Proteinuria (> 300 mg/g)
V (insuficiencia renal)	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

FG: filtrado glomerular.

**Tabla 4.** Enfermedad renal crónica. Clasificación y estadios<sup>10,11</sup>

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

FG: filtrado glomerular.

Es conocida la disparidad de criterios entre Haffner<sup>13</sup>, que defendía un RCV en el paciente diabético similar al de un paciente infartado, y Evans<sup>14</sup>, que defendía lo contrario. Más allá de la aplicabilidad y diferencias existentes entre las distintas tablas de RCV (REGICOR [Registre Gironí del Cor]<sup>15</sup>, SCORE [Systematic Coronary Risk Evaluation]<sup>16</sup> y UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study])<sup>17</sup>, no podemos cuestionar en una paciente de estas características clínicas la indicación de tratar toda la constelación patológica diagnosticada, que ensombrece el pronóstico y la necesidad de tratar de forma «enérgica», sin olvidar que una tabla de RCV nunca debe sustituir al juicio clínico<sup>18</sup>.

## CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO

Abordaremos de forma estratificada toda la pluripatología presente en la paciente, tratando cada entidad de forma combinada con el resto y de acuerdo con el grado de control observado en la situación clínica y según las determinaciones mediante análisis y exploración complementaria.

### De la diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo con los estándares fijados por la ADA<sup>6</sup>, la paciente está en la cifra límite próxima al objetivo de una HbA<sub>1c</sub> del 7%, establecida como criterio de un buen control glucémico. No obviaremos los resultados de los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>19</sup>, ADVANCE (Action in Diabetes to Prevent Vascular Disease)<sup>20</sup> y VADT (Veterans Administration Diabetes Trial)<sup>21</sup>, con beneficio renal demostrado asociado a una reducción en la aparición y progresión de la nefropatía, especial-

mente en el desarrollo de la macroalbuminuria; por el contrario, no comportaron un descenso significativo en el comienzo de episodios cardiovasculares e incluso de aumento de la mortalidad cardiovascular, a diferencia del estudio UKPDS<sup>22</sup>, con reducción de las complicaciones macrovasculares y mortalidad asociada a la DM2, sólo en el subgrupo de pacientes con diabetes tratados con metformina.

Como se preconiza, siempre es aconsejable individualizar; en general está aceptado un objetivo terapéutico similar al de pacientes con función renal normal, es decir, una HbA<sub>1c</sub> < 7%, por lo que se consideró aceptable esa cifra del 7,2% con seguimiento cercano del grado de control metabólico.

En relación con los fármacos usados, la repaglinida puede indicarse en situaciones de ERC, por ser de eliminación biliar predominante (92%), intentado obviar el riesgo de hipoglucemia, descrito como efecto secundario, en relación con su vida media y propiedades farmacocinéticas<sup>23</sup>.

La metformina, según la ficha técnica, está contraindicada en los pacientes con un FG<sup>24</sup> inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por aumentar el riesgo de acidosis láctica, que es una complicación grave y poco frecuente. Esto, unido a su baja incidencia, ha provocado que algunas guías clínicas<sup>25,26</sup> propongan reducir ese límite de FG hasta 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, recomendando precaución si el FG es de 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y la retirada del fármaco si es < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (no aceptado todavía en general).

Existen en esta paciente distintas alternativas de tratamiento condicionadas por la clínica asociada, desde una sulfonilurea no valorada por el riesgo de complicaciones y la similitud como secretagogo de insulina con repaglinida del riesgo de hipoglucemia; glitazonas (pioglitazona), con precaución en estadio de IR terminal y contraindicadas en insuficiencia cardíaca o hepatopatía, no existe indicación de los análogos de péptido similar al glucagón-1 y la posibilidad de tratar con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (limitación según la ficha técnica con sitagliptina si el FG es < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vildagliptina y saxagliptina, aprobadas a mitad de dosis (50 mg/día y 2,5 mg/día, respectivamente) en estadios 3 y 4 de IR; linaagliptina (aprobada en IR estadios 3, 4 y 5) y, por último, la insulinización en cualquier fase de IR.

### De la cardiopatía isquémica<sup>9</sup>

- El tratamiento antiplaquetario con ácido acetilsalicílico en dosis bajas de 75-150 mg/día, que está indicado para la prevención de la trombosis coronaria, debido a la relación favorable entre el beneficio

y el riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica estable, continúa siendo la pieza clave en la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y, por tanto, de la producción de tromboxano.

- Los  $\beta$ -bloqueantes son efectivos en la reducción de los síntomas anginosos y la isquemia, y disminuyen la demanda de oxígeno al reducir la tasa de frecuencia y la contractilidad cardíacas y la PA. La mayoría de los  $\beta$ -bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca tanto en reposo como durante el ejercicio, a excepción de aquéllos con actividad agonista parcial, ya que sólo disminuyen la frecuencia cardíaca durante el ejercicio.
- Tratamiento con IECA a todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria confirmada (nivel de evidencia B).
- Tratamiento con estatinas a todos los pacientes con enfermedad coronaria (nivel de evidencia A).

## De la hipercolesterolemia

El objetivo primario del tratamiento se basa en el control del c-LDL, unido a las características en DM2 de ser unas partículas pequeñas y densas.

Está admitido el objetivo de establecer tratamiento con estatinas en DM2 con algún factor de RCV y edad > 40 años, con objetivos similares a los de prevención secundaria<sup>27</sup>.

En nuestra paciente, con la estatina indicada (simvastatina) no se cumplían los objetivos y beneficios asociados a ella, por lo que se planteó la modificación del tratamiento a una estatina de mayor potencia (atorvastatina)<sup>28</sup> e incluso la asociación con ezetimiba.

## De la enfermedad renal crónica

De forma concluyente, la paciente presenta una nefropatía diabética (tabla 3)<sup>10,11</sup>, principal causa de ERC en trata-

miento renal sustitutivo, con presencia de MAU (marcador de la progresión de la ERC)<sup>10</sup> e IR crónica en estadio 3 con FG (indicador de la masa renal funcionante)<sup>10</sup>, moderadamente disminuida (tabla 4)<sup>10,11</sup> y que va a condicionar desde los objetivos terapéuticos planteados hasta los tratamientos indicados en su pluripatología.

Referíamos antes el beneficio de un buen control glucémico en aras de frenar la progresión de la albuminuria, contrarrestado por el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>19-21</sup>, y el beneficio de ello avalado por el UKPDS<sup>22</sup>, optando por una individualización y prudencia en los objetivos de control glucémico.

Se consideró de elección un IECA (ramipril) para el tratamiento de la HTA asociada a DM2 con nefropatía diabética, IR y ERC unida a cardiopatía isquémica, de acuerdo con la bibliografía que avala esta indicación y posibilidad de abordaje global<sup>8,9,12,19</sup>.

## RESUMEN

Leonor, de 62 años, presenta un cuadro clínico pluripatológico (DM2, HTA, hipercolesterolemia, retinopatía diabética, nefropatía diabética con MAU, IR, ERC y cardiopatía isquémica) que le confiere un RCV muy alto, condicionando esta sinergia de factores la gravedad en los objetivos de control y tipo de tratamiento indicado.

Partiendo de la individualización del tratamiento, dado el control glucémico próximo al objetivo establecido de una HbA<sub>1c</sub> del 7% con riesgo añadido al intensificar el tratamiento de la DM2 de secundarismo e hipoglucemia, se decidió mantener el tratamiento con repaglinida y metformina (esta última de acuerdo con los criterios de las guías<sup>25,26</sup>), intensificar el tratamiento hipolipemiente mediante una estatina de mayor potencia (atorvastatina) e incluso la asociación con ezetimiba (sin toxicidad nefrológica demostrada en la dosis habitual de 10 mg/día), el beneficio y la indicación de antiagregar<sup>9</sup>, el tratamiento con  $\beta$ -bloqueante<sup>9</sup> y el abordaje de la HTA mediante un IECA con cifras de PA en objetivo, unido a la coincidencia de indicaciones<sup>8,9,12,19</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cusi K. The epidemic of type 2 diabetes mellitus: its links to obesity, insulin resistance and lipotoxicity. In: Regensteiner J, Stewart K, Veves A, Totowa NJ, eds. *Diabetes and exercise*. New York: Humana Press; 2009 p. 3-54.
2. Cano-Pérez JF, Franch J; miembros de los grupos de la redGDPS de España. *Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2011.
3. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/>. Fecha de consulta: 02/05/2012.
4. Houghton AR, Gray D. *Dar Sentido al ECG. Manual práctico*. 3.ª ed. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2011.
5. Harding S, Greenwood R, Aldington S, Gibson J, Owens D, Taylor R, et al. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabet Med* 2003;20:965-71.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S12-S63.
7. Aguirre JC, Carramiñana FC, Carrión L, Cols C, Comas JM, López F, et al. *Guías Clínicas. Diabetes tipo 2. SEMERGEN*. Badalona: Plusmedical Alianza, A.I.E.; 2011.
8. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007*. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(9):968, e1-94.
9. Fox K, Alonso MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Filippini C, et al.; Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. *Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida*. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:919-70.
10. Mediavilla JJ, Górriz JL. *Nefropatía diabética: coordinación de los niveles asistenciales*. Barcelona: Profármaco; 2011.
11. KDOQI. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *AM J Kidney Dis* 2007;49(Suppl. 2):S12-154.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Haffner S, Lehto S, Ronnema, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
14. Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939-43.
15. Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33:2004-9.
16. Coronary RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
17. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101:671-9.
18. Rodríguez A, Alemán JJ, Álvarez A, Serrano A, Torres JL; en representación de la RedGDPS. Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Práctica* 2012;3(1):9-17.
19. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
20. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda T, Emanuele M, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
22. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-64.
23. Ficha técnica de la repaglinida. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). Fecha de consulta: 03/05/2012.
24. Ficha técnica de la metformina. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: [www.aemps.es](http://www.aemps.es). Fecha de consulta: 03/05/2012.
25. NICE. Clinical guideline management of type 2 diabetes. Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEguideline.pdf>. Fecha de consulta: 04/05/2012.
26. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guidelines for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
27. Díaz A. Los lípidos y la enfermedad cardiovascular en el paciente diabético. *Diabetes Práctica* 2012;3(1):3-5.
28. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

# Metformina y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

Las biguanidas se han desarrollado para el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 (DM2). Recientemente la metformina (la biguanida más ampliamente prescrita) ha surgido como un agente anticancerígeno potencial.

La evidencia epidemiológica, clínica y preclínica apoya el uso de la metformina como una terapia contra el cáncer.

La capacidad de la metformina para disminuir la insulina circulante puede ser particularmente importante para el tratamiento de cánceres que se sabe están asociados con la hiperinsulinemia, tales como los de mama y colon. Por otra parte, la metformina puede exhibir directamente efectos inhibitorios sobre las células del cáncer mediante la inhibición de la estimulación del receptor diana para la rapamicina en los mamíferos (mTOR) y con ello en la cadena de la síntesis de proteínas. Durante el presente artículo vamos a realizar un recorrido breve sobre la incidencia de cáncer en los pacientes con DM2 y su etiopatogenia, para posteriormente introducirnos en los distintos mecanismos moleculares de la metformina como tratamiento del cáncer y los estudios más recientes sobre el desarrollo de cáncer en los pacientes con DM2 tratados con metformina solamente o en comparación con otros tratamientos, así como en pacientes con cáncer y DM2 tratados con metformina y el tratamiento con metformina en ensayos clínicos en fases II o III de procesos tumorales en distintos cánceres en animales y personas sin DM2.

## **FACTORES DE RIESGO EN DIABETES Y CÁNCER. TIPOS DE CÁNCER RELACIONADOS CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Factores de riesgo no modificables (edad, sexo y raza/etnia) y modificables (peso, dieta, actividad física, tabaco, alcohol, etc.) subyacen en el desarrollo del cáncer y la DM2. Se sabe que tanto el cáncer como la DM2 aumentan con la edad; las personas mayores de 55 años suponen el 80% de los diagnósticos nuevos de cáncer y el 23,1% de los pacientes

mayores de 60 años desarrolla DM2 frente al 10,7% en los adultos jóvenes. Los hombres presentan un aumento en el riesgo de padecer cáncer y DM2 comparado con las mujeres tras ajustarse por otros factores de riesgo. Los afroamericanos tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer, diabetes y obesidad cuando se comparan con blancos no hispanos. La obesidad central es un marcador de resistencia a la insulina y desempeña un papel importante en la DM2; asimismo, tiene una relación en el desarrollo de los cánceres de mama, colorectal, hígado y endometrio. Otros estudios muestran que el exceso de tabaco y alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer y de empeorar las complicaciones de la DM2<sup>1-4</sup>.

Parece que existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), lo que crea un estado de inflamación crónica de bajo grado. La insulina (conocida por sus efectos mitogénicos) está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tienen afinidad por los receptores de la insulina (IR) y por el receptor de el IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología.

Tanto el IGF-1 como el IGF-1R tienen un gran poder mitogénico y efectos antiapoptóticos, y la hiperinsulinemia que ocurre en los individuos resistentes a la insulina puede potenciar este efecto. La hiperinsulinemia puede amplificar la vía mitogénica de la insulina en detrimento de la vía metabólica.

Los resultados de numerosos estudios y metaanálisis<sup>4-7</sup> indican que algunos cánceres se desarrollan más comúnmente en pacientes con diabetes, y predominantemente en los de DM2, mientras que el cáncer de próstata ocurre menos a menudo en los hombres con DM2. El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o más para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor (entre 1,2 y 1,5 veces) para los cánceres de colon y recto, mama y vejiga. Otros cánceres (por ejemplo, de pulmón) no parecen estar asociados con un mayor riesgo en la DM2, y

la evidencia de otros (riñón, linfoma no Hodgkin, etc.) no es concluyente. Pocos estudios se han realizado en la DM tipo 1. En un estudio reciente sobre las causas de muerte en los pacientes con DM2 (un metaanálisis sobre 97 estudios prospectivos que incluían a 820.900 personas), tras realizar los ajustes por las variables de edad, sexo, tabaco e índice de masa corporal (IMC), se encontró un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con DM2 frente a los que no tenían DM2 (*hazard ratio* [HR] = 1,80 [1,71-1,90]) y de muerte por cáncer (HR = 1,25 [1,19-1,30]). Los cánceres asociados significativamente fueron de hígado, páncreas, ovario, colorrectal, pulmón, vejiga y mama. Los dos cánceres que muestran una mayor asociación con la DM2 son el de hígado y páncreas.

### BREVE HISTORIA DE LAS BIGUANIDAS

La metformina, la fenformina y la buformina se derivan de la hierba *Galega officinalis* (en castellano «hierba gallega» o «ruda cabruna»; en francés *lila*, también conocida como *rue de cabra* o *fitch italiano*) y fueron desarrolladas originalmente para el tratamiento de la hiperglucemia y la DM2 (figura 1). El uso de infusiones de té con lila francesa para el alivio de la necesidad frecuente de orinar (poliuria) y la halitosis (un olor dulce en el aliento), actualmente reconocidos síntomas de la diabetes, se remonta al antiguo Egipto y la Europa medieval. En los años veinte se identificaron los compuestos activos de la lila francesa y su desarrollo como agentes terapéuticos llegó en los años cincuenta. Mientras la fenformina y la buformina fueron retiradas del mercado en los años setenta a causa de la toxicidad relacionada con la acidosis láctica, la metformina (N,N-dimetilbiguanida) sigue siendo uno de los medicamentos más comúnmente recetados, con cerca de 120 millones de recetas en todo el mundo cada año.

Figura 1. *Galega officinalis*



La metformina fue aprobada para el tratamiento de la hiperglucemia en Gran Bretaña en 1958, en Canadá en 1972 y en Estados Unidos en 1995. Además de su utilización en los pacientes con DM2, la metformina también es eficaz en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y se está explorando como un agente antiviral y contra el cáncer. En efecto, el uso de biguanidas en oncología se inició originalmente en una serie de estudios dirigidos a la alteración del metabolismo en pacientes con cáncer no diabéticos. Más recientemente, la metformina se ha asociado con una disminución de la incidencia del cáncer y la mortalidad en pacientes diabéticos y con la disminución de los niveles de insulinemia, que podrían tener una importancia crucial en sus propiedades contra el cáncer. Posteriormente comentamos el uso de la metformina en oncología y sus potenciales mecanismos de acción en la inhibición del cáncer, una breve historia del desarrollo del estudio de los efectos de la metformina desde sus efectos metabólicos a sus efectos sobre la oncogénesis (figura 2). Ahora nos referimos a sus mecanismos de acción en el metabolismo celular.

### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN EL METABOLISMO CELULAR

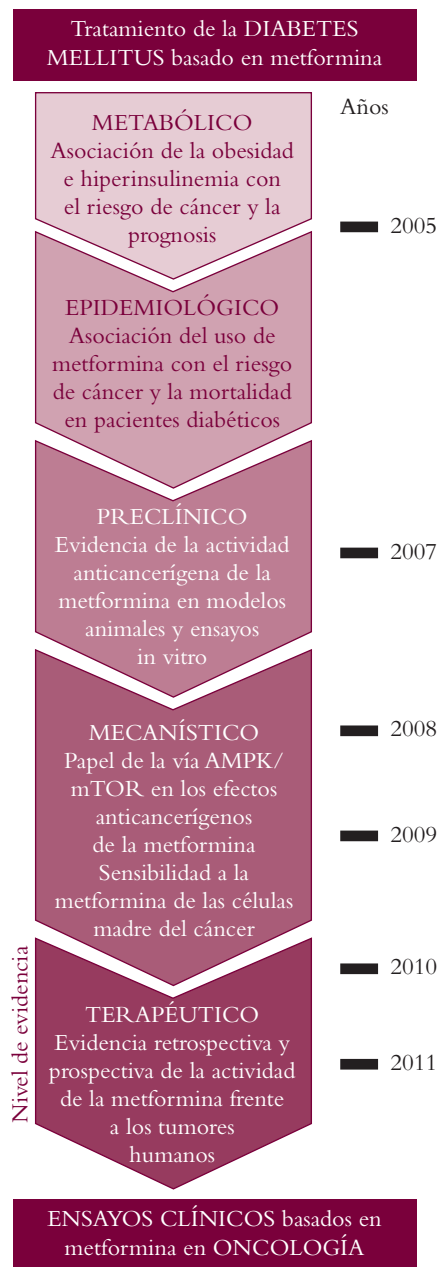
En las células, la metformina activa la cinasa activada por el 5'-adenosín monofosfato (AMPK), un sensor de energía involucrado en la regulación del metabolismo celular que se activa por aumentos en los niveles intracelulares de adenosín monofosfato (AMP). La metformina activa indirectamente la AMPK mediante la interrupción de complejos I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que conduce a una disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) y un aumento en la proporción del AMP/ATP celular.

La activación del sistema AMPK a través de la unión de la AMPK al AMP evita el proceso de fosforilación que conduce a la estimulación de los procesos catabólicos que generan ATP, tal como la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis, y la supresión de muchos procesos dependientes de amplio suministro de ATP celular, incluyendo la gluconeogénesis, síntesis de proteínas y ácidos grasos y la biosíntesis del colesterol.

El mecanismo de acción de la metformina en el tratamiento de la diabetes implica la inhibición de la gluconeogénesis hepática y la estimulación de la captación de glucosa en el músculo.

Estos efectos se consiguen a través de la AMPK, que activa la regulación transcripcional de genes implicados en la

**Figura 2.** Metformina y cáncer: Desde la fenomenología a la comprensión molecular en menos de una década. A partir de un informe inicial de Evans et al. [22], que demostró que el uso de la metformina en pacientes con diabetes de tipo 2 estaba asociado a una menor incidencia de cáncer, cobró gran importancia la hipótesis de que la metformina podría tener efectos preventivos y de tratamiento clínicamente relevantes para el cáncer en humanos, gracias al descubrimiento por parte de los científicos de conexiones mecánicas con los marcadores tumorales e incluso con las células madre cancerosas. Resulta increíble que los avances moleculares y clínicos en lo referente a metformina y cáncer hayan ocurrido en la última década



gluconeogénesis en el hígado y la codificación de los transportadores de glucosa en el músculo, de manera que activa la proliferación del coactivador 1 bis de los receptores de los peroxisomas (PGC-1a) y el transportador de la glucosa 4 (GLUT-4), respectivamente. En consecuencia, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la glucosa en sangre en ayunas y la insulinemia en los pacientes con DM2<sup>8,9</sup>.

### ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SOBRE TRATAMIENTO CON METFORMINA Y CÁNCER EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS 2

El potencial para la aplicación de la metformina en oncología fue reconocido por primera vez en los estudios epidemiológicos retrospectivos de pacientes diabéticos con cáncer. Numerosos estudios observacionales comunicaron una disminución en la incidencia del cáncer y mortalidad por cáncer en los pacientes diabéticos tratados con dosis de metformina (1.500–2.250 mg/día en adultos)<sup>10–19</sup>.

En un estudio retrospectivo de 62.809 personas con diagnóstico de DM después de los 40 años en una población de pacientes de atención primaria en el Reino Unido, se observó que la metformina en monoterapia se asoció con menor riesgo de cáncer (cáncer de páncreas, colon, mama y próstata) en comparación con el tratamiento con derivados de sulfonilureas (SU), una combinación de SU con metformina y, por último, insulina<sup>10</sup>. La incidencia de cáncer en pacientes tratados con metformina se tomó como un punto de referencia. Los pacientes tratados con SU o con la insulina tenían un riesgo mayor de desarrollar cáncer que los tratados con metformina sola (riesgo relativo [RR] = 1,36 e IC [intervalo de confianza] del 95% = 1,19–1,54, y RR = 1,42 e IC del 95% = 1,27–1,60, respectivamente). La combinación de estas terapias con metformina se asoció con un riesgo reducido de cáncer ocurrido en pacientes tratados con insulina y metformina (RR = 0,54; IC del 95% = 0,43–0,66).

Dos estudios recientes señalan que la asociación de metformina en los tratamientos de pacientes con DM2 disminuye el cáncer de colon (RR = 0,63; IC del 95% = 0,50–0,79) y, por otro lado, en los pacientes en tratamiento con insulina, si se les añade metformina, presentan una menor tasa de cáncer (odds ratio [OR] = 0,46; IC del 95% = 0,25–0,85)<sup>11,12</sup>.

En un estudio de casos control de pacientes con DM2 y adenocarcinoma de páncreas, se observó que los pacientes que tomaban metformina tenían un riesgo menor de desarrollar cáncer de páncreas que pacientes que no lo tomaban

(RR = 0,38; IC del 95% = 0,22-0,69;  $p = 0,001$ )<sup>13</sup>. Para los derivados de insulina y SU, la relación se invirtió con el uso de estas terapias, lo que dio lugar a un riesgo mayor de cáncer de páncreas (RR = 4,99 e IC del 95% = 2,59-9,61, y RR = 2,52 e IC del 95% = 1,32-4,84, respectivamente).

Los efectos beneficiosos del tratamiento con metformina en la reducción del riesgo de cáncer también se demostraron en el estudio de una población de pacientes escoceses con DM2 que iniciaron el tratamiento con metformina durante el período 1994-2003 ( $n = 4.085$ )<sup>14</sup>. Un grupo de comparación consistió en personas con diabetes que no recibían metformina. Los pacientes tratados con metformina tuvieron un riesgo menor de cáncer (RR = 0,46; IC del 95% = 0,40-0,53), y después de ajustes para otros factores de riesgo (edad, IMC, tabaquismo, drogas, etc.): RR = 0,63; IC del 95% = 0,53-0,75. Resultados similares se encontraron en otros estudios sobre tratamiento antidiabético y su influencia en la mortalidad por cáncer<sup>15,16</sup>.

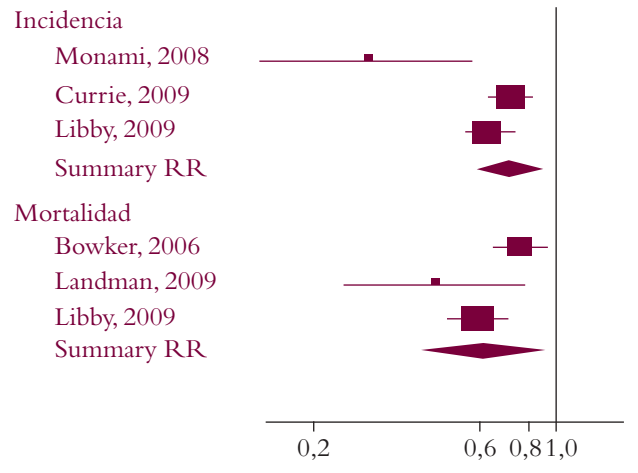
En un estudio prospectivo en Holanda de pacientes ambulatorios con DM2 en el proyecto Integración de la Atención Disponible (ZODIAC), 1.353 pacientes con DM2 fueron examinados. Se halló que el RR ajustado de muerte por cáncer en los pacientes tratados con metformina fue de 0,43 (IC del 95% = 0,23-0,80), en comparación con pacientes que no la tomaban. Además, el riesgo de cáncer disminuyó con el aumento de la dosis de metformina<sup>15</sup>.

En un metaanálisis de estudios de cohortes sobre tratamiento con metformina en personas con DM2 y cáncer<sup>16</sup>, 11 estudios se seleccionaron por la relevancia en términos de intervención, la población estudiada, la independencia, la notificación de la incidencia de cáncer o de los datos de mortalidad; se presentaron 4.042 eventos referidos con cáncer y 529 muertes por cáncer. Se encontró una reducción del 31% en el riesgo relativo global (RR = 0,69; IC del 95% = 0,61-0,79) en los sujetos que tomaron metformina en comparación con otros tratamientos antidiabéticos (figura 3).

Además, en un reciente estudio epidemiológico de 2.529 mujeres con cáncer de mama se comunicaron tasas más altas de respuesta patológica completa (PCR, considerado como un sustituto de la supervivencia global) para la terapia sistémica neoadyuvante en las pacientes con DM que recibieron metformina (PCR: 24%), en comparación con las pacientes con DM que no recibieron metformina (PCR: 8%) y pacientes sin DM que no recibieron metformina (PCR: 16%)<sup>17</sup>.

Sin embargo, a pesar del aumento en la PCR, la metformina no hizo mejorar significativamente la cifra estimada de

**Figura 3.** Diagrama de bosque sobre la asociación entre metformina y la incidencia de cáncer o la mortalidad



tres años de supervivencia libre de recaída en este estudio. Por otra parte, en un estudio similar en pacientes con cáncer de próstata y DM2, el uso de metformina no se asoció con un beneficio<sup>18</sup>.

En un estudio de cohortes retrospectivo en Reino Unido sobre pacientes con y sin DM que desarrollaron cáncer antes de 1990, con seguimiento hasta 2009 a través de más de 350 médicos de atención primaria, se detectaron 104.308 individuos; de ellos 8.392, (7,5%) tenían DM. Cuando se analizaron por el tipo de tratamiento de la DM en comparación con los que no tenían DM, se constata que la mortalidad está aumentada en aquellos tratados en monoterapia con SU (RR = 1,13; IC del 95% = 1,05-1,21) e insulina (RR = 1,13; IC del 95% = 1,01-1,27), mientras que los tratados con metformina en monoterapia tuvieron un RR de 0,85 (IC del 95% = 0,78-0,93)<sup>19</sup> (figura 4).

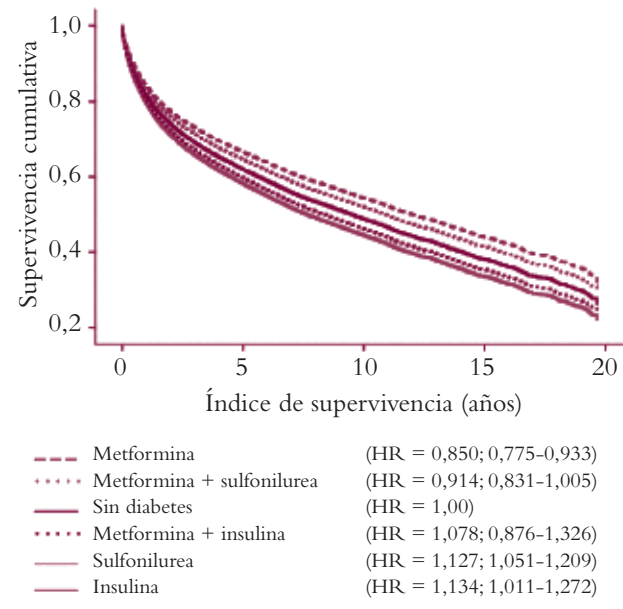
Por lo tanto, se necesita más investigación clínica para apreciar plenamente el impacto de la metformina sobre la recidiva del cáncer y la supervivencia.

### ESTUDIOS DE TRATAMIENTO CON METFORMINA EN PACIENTES SIN DIABETES Y EN RATONES

Mientras que la mayoría de las pruebas que sustentan el papel de la metformina en el tratamiento del cáncer se ha derivado de estudios retrospectivos relacionados con personas con DM, algunos ensayos clínicos se han completado en pacientes no diabéticos. En un estudio reciente, las dosis bajas de metformina (250 mg/día) redujeron el número de focos de cripta rectal aberrante (un marcador sustituto para



**Figura 4.** Supervivencia ajustada\* usando regímenes de tratamiento alternativos relacionados con diabetes: monoterapia antes de 90 días tras el diagnóstico de cáncer. Nota: los patrones de supervivencia en los grupos de insulina y sulfonilurea son los mismos. Especificación del modelo de Cox: edad, sexo, condición de fumador/a, año del diagnóstico de cáncer, índice de comorbilidad de Charlson



el cáncer colorrectal) y la disminución de la actividad proliferativa de epitelio del colon en pacientes no diabéticos<sup>20</sup>. Además, los análisis provisionales de estudios en curso que involucran el tratamiento neoadyuvante con metformina en pacientes recién diagnosticados de cáncer de mama han demostrado que la metformina es segura y bien tolerada, y presenta efectos favorables sobre el metabolismo de la insulina y la proliferación de células tumorales y la apoptosis<sup>21</sup>.

La metformina también muestra un importante efecto inhibitorio en el crecimiento de las células cancerosas en varios modelos tumorales de ratón. En el cultivo de células, la metformina inhibe la proliferación de un rango de las células cancerosas de mama, próstata, colon, endometrio, ovario y gliomas<sup>22</sup>. Los efectos de la metformina sobre la proliferación de células cancerosas se asociaron con la activación de la AMPK, la inhibición de la estimulación del mTOR y la síntesis de proteínas, así como con una variedad de otras respuestas, incluyendo la disminución del receptor del factor humano de crecimiento epidérmico. Aunque no se observa universalmente en todas las células, se ha encontrado que la metformina puede inducir la apoptosis en ciertas líneas celulares derivadas de cáncer de endometrio, el glioma y en los tumores de mama triple negativos<sup>23</sup>.

Estudios recientes han demostrado que la metformina también puede actuar sobre las células iniciadoras del cáncer. Por ejemplo, la metformina inhibió el crecimiento de una subpoblación de células de cáncer de mama y demostró tener efectos en la reducción de su capacidad para formar tumores en ratones; cuando se combinó con trastuzumab, la metformina redujo la población de células iniciales de cáncer en el Her2-amplificado de cáncer de mama<sup>24</sup>.

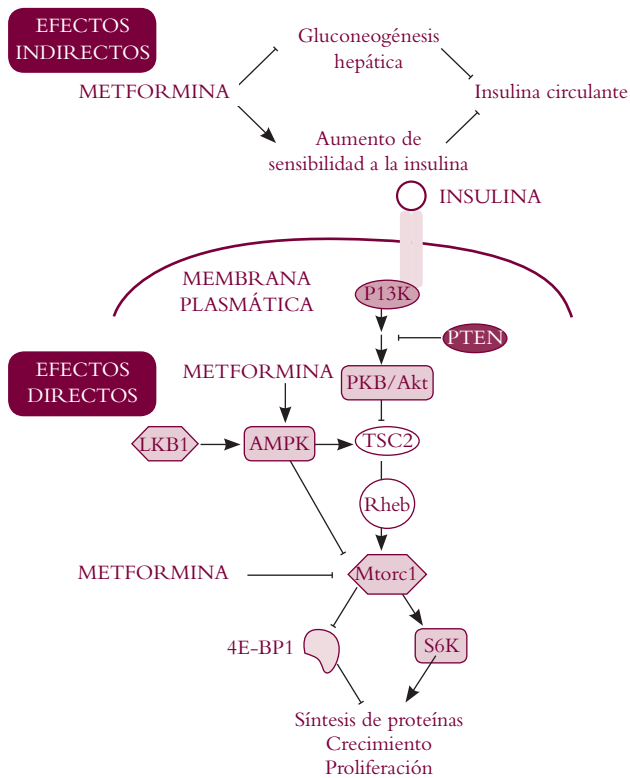
La metformina también puede estar implicada en la regulación de células de cáncer de mama, comenzando por la oncogénesis transcripcional al reprimir el crecimiento del epitelio mesenquimal.

Igualmente, la metformina redujo el crecimiento de una variedad de xenoinjertos tumorales en los ratones establecidos a partir de células cancerígenas de mama y de próstata, y suprimió el desarrollo de tumores de mama y colon en ratones transgénicos. Además, la metformina inhibe el desarrollo de tumores de pulmón inducidos químicamente y lesiones preneoplásicas de colon en ratones<sup>25</sup>.

### MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA METFORMINA EN EL CÁNCER

Los efectos anticancerígenos de la metformina son la asociación del efecto indirecto (dependiente de insulina) y directo (independiente de insulina) de los efectos del fármaco en la célula tumoral (figura 5). El efecto indirecto de la metformina dependiente de insulina está mediado por la capacidad de la AMPK para inhibir la neoglucogénesis hepática y estimular la captación hepática de glucosa en el músculo, lo que reduce la glucosa en sangre en ayunas y la insulina<sup>8,9</sup>. Los efectos sobre la disminución de la insulínemia por parte de la metformina pueden desempeñar un papel importante en su actividad anticancerosa. Dado que la insulina tiene efectos mitogénicos y pleiotrópicos y que las células tumorales a menudo expresan altos niveles de receptores de la insulina, se induce la sensibilidad potencial de esta hormona para promover el crecimiento tumoral. Además, la obesidad y los altos niveles de insulina son factores pronósticos adversos para un número de cánceres, en particular los del mama, próstata y colon<sup>1-5</sup>. En consecuencia, la metformina puede disminuir los efectos negativos de la insulina en el desarrollo y crecimiento de tumores. En efecto, la metformina suprime los efectos estimulantes de la obesidad y la hiperinsulinemia en el crecimiento de tumores de pulmón en ratones mediante la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción de la insulina circulante y la activación de la estimulación de la AMPK. Además, la metformina redujo los niveles circulantes de insuli-

**Figura 5.** Efectos directos e indirectos de la metformina en el cáncer



AMPK: proteína cinasa activada por AMP; 4E-BP1: proteína 1 ligante del factor de iniciación eucariótico 4E; LKB1: cinasa de hígado B1; mTORC1: molécula diana de tipo 1 de la rapamicina en mamíferos; P13K: fosfatidilinositol 3-cinasa; PKB/Akt: proteína cinasa B; PTEN: homólogo PTEN (fosfatasa y tensina) eliminado en el cromosoma 10; Rheb: homólogo de Ras enriquecido en cerebro; S6K: proteína cinasa S6 ribosómica; TSC2: complejo de tipo 2 de esclerosis tuberosa.

na en un 22% y mejoró la sensibilidad a la insulina en un 25% en mujeres no diabéticas con cáncer de mama, destacando los efectos reductores de la metformina como un posible mecanismo de acción en el tratamiento del cáncer de mama<sup>26</sup>.

Los efectos directos de la metformina independientes de la insulina proceden de la hepatocinasa B1 (LKB1) mediada por la activación de la AMPK y una reducción en la estimulación del mTOR, así como de la síntesis de proteínas en las células cancerígenas (figura 5). La AMPK afecta al mTOR a través de la fosforilación y la activación del complejo tumoral de la esclerosis tuberosa 2 (TSC2, tuberina), que regula negativamente la actividad del mTOR. El mTOR es una llave integradora del factor de crecimiento y de las señales de nutrientes, y es un mediador fundamental en la estimulación de la vía/fosfatidilinositol-3-cinasa

proteína cinasa B/Akt (PI3K/PKB/Akt), que es una de las redes moleculares más frecuentemente desreguladas en el cáncer humano. La activación de AMPK mediada por metformina conduce a una inhibición de la estimulación del mTOR, y una reducción en los principales realizadores de la cadena de fosforilación, las proteínas ligandos del factor de iniciación eucariota 4E (4E-BP), las cinasas de la proteína ribosomal S6 (S6Ks), así como una inhibición de la demanda global de la síntesis de proteínas y de la proliferación en diferentes líneas celulares de cáncer. Algunos informes recientes plantean la posibilidad de que la metformina puede mediar otros efectos contra el cáncer de forma independiente de la AMPK, LKB1 y TSC2. La supresión de la estimulación del mTOR dependiente de la LKB1 sigue siendo la candidata clave como mecanismo de acción antitumoral de la metformina (figura 5).

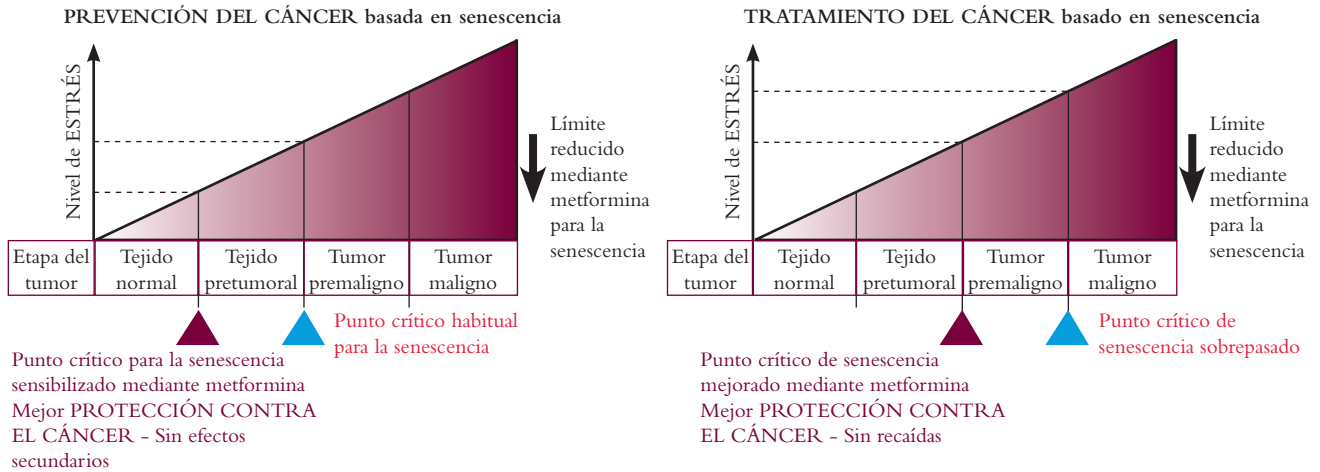
Por otro lado, los objetivos celulares de la metformina en las células cancerígenas son similares a los perseguidos en la terapia habitual oncológica (mTOR y HER-2). En segundo lugar, los efectos anticancerígenos de la metformina directos (independiente de insulina) e indirectos (dependiente de insulina) se discuten en términos de los mecanismos de la metformina orientados a los procesos y la oncogénesis de la células madre cancerígenas, incluyendo el epitelio-mesenquimal de transición y la diferenciación de células madre cancerosas reguladas través del micro-ácido ribonucleico<sup>27</sup>.

En segundo lugar, la metformina atenúa los efectos anti-entvejecimiento de la generación de ATP a través del tipo de metabolismo glucolítico (efecto Warburg) que se requiere para la autorrenovación y proliferación de las células madre cancerosas. Parece ser que la terapia con metformina presenta una barrera intrínseca contra la oncogénesis mediante la reducción del umbral de la senescencia inducida por el estrés. Las estrategias terapéuticas de metformina pueden ser cruciales en este sentido para la intervención terapéutica en el cáncer<sup>27</sup> (figura 6).

### CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO CON METFORMINA EN LA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

La seguridad clínica, la farmacodinamia bien caracterizada y el bajo coste hacen de la metformina un candidato ideal para su desarrollo como agente anticancerígeno. La reciente convergencia de las variables epidemiológicas, pruebas clínicas y preclínicas y el apoyo a un posible efecto anticancerígeno de la metformina ha dado lugar a una explosión de interés en la evaluación de este agente en el cáncer humano. Sin embargo, una serie de problemas nece-

**Figura 6.** Límite de senescencia reducido mediante metformina: Mejor protección y tratamiento contra el cáncer



sitan más consideración en el desarrollo de la metformina como una terapia del cáncer. En particular, la retrospectiva de los estudios epidemiológicos que identificaron por primera vez el potencial efecto de la metformina contra el cáncer son difíciles de confirmar y contienen sólo a poblaciones de pacientes diabéticos. Mientras que los cultivos celulares y los modelos de estudios en el ratón han sido parte fundamental de la caracterización del mecanismo de acción de la metformina en la inhibición del cáncer, éstos son artificiales y se basan en dosis no fisiológicas de metformina en presencia de exceso de insulina y factores de crecimiento. Se requieren nuevas investigaciones, más fisiológicamente relevantes en modelos *in vitro*, para dilucidar plenamente el mecanismo de acción de la metformina (tanto el dependiente de la insulina y las acciones de insulina independientes) que trasciendan a los estudios clínicos. Además, la investigación adicional es necesaria para la identificación del tipo de paciente y factores clave tumorales que rigen la sensibilidad a la metformina, que es fundamental para el diseño de ensayos clínicos. Los actuales conocimientos preclínicos y clínicos sobre la metformina sugieren que los pacientes que presenten la hiperinsulinemia y los tumores que expresan el receptor de la insulina, LKB1, y TSC2 se beneficiarían más de la terapia con metformina, mientras que los pacientes con niveles normales circulantes de insulina y los tumores que carecen de expresión de receptor de la insulina, LKB1, y TSC2 probablemente serían insensibles al fármaco. La predicción de cómo los pacientes no diabéticos responden al tratamiento con metformina y la diferenciación entre sus efectos directos e indirectos en éste es un reto desafiante.

Sin embargo, el inicio de nuevos ensayos clínicos centrados en estudios que contienen importantes componentes re-

lacionados con el desarrollo tumoral será crucial en la comprensión de los efectos del fármaco en un rango de pacientes con cáncer (incluidos los pacientes no diabéticos) y la identificación de biomarcadores que predicen una buena respuesta al tratamiento con metformina. Actualmente, un número importante de ensayos clínicos que examinan el uso de la metformina como una terapia en el cáncer se están realizando en distintos estudios en pacientes con cáncer de próstata, de mama, de endometrio y de páncreas. De hecho, el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) ha iniciado un amplio estudio en fase III (NCIC CTG MA.32) para examinar el efecto de la metformina frente a placebo en más de 3.500 mujeres en las primeras fases del cáncer de mama. Junto con la aplicación de nuevos modelos preclínicos, estos ensayos son importantes para un desarrollo integral y un uso eficaz de la metformina como una terapia potencial contra el cáncer.

### CASO DE UN PACIENTE: METFORMINA Y CÁNCER

Paciente de 64 años, varón con DM2 de seis años de evolución e hipertenso, con diagnóstico de cáncer de colon desde hace cuatro años, actualmente en revisiones tras tratamiento con cirugía y quimioterapia. Ha aumentado de peso en los últimos años. En la última analítica realizada presenta una hemogloblina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 7,3%; IMC de 29,7 kg/m<sup>2</sup>; tensión arterial: 142/92 mmHg; filtrado glomerular: 65 ml/min; microalbuminuria: 3,5 mg/g; colesterol total: 224 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 34 mg/dl y triglicéridos: 160 mg/dl. En tratamiento con dieta hiposódica, ejercicio y enalapril (10 mg, 1-0-0).

Cuando acude a la revisión anual, se le comenta que debiéramos empezar el tratamiento con metformina debido a su mal control metabólico y que comenzaríamos con un tratamiento en pauta ascendente hasta finalizar con una dosis de 2.000 mg con un comprimido en el desayuno y otro en la comida, ambos de 1.000 mg.

El paciente acude posteriormente a consulta porque al leer el prospecto de la metformina aparecen como frecuentes las molestias gastrointestinales y posibles episodios diarreicos. Él se encuentra temeroso tras haber padecido estos síntomas durante su convalecencia de cáncer de colon y comenta la posibilidad de poder comenzar con otro tratamiento que no le genere efectos secundarios en el intestinal o que pueda empeorar el pronóstico de su enfermedad neoplásica y le pueda mejorar su nivel glucémico, y a ser posible no le engorde.

¿Cuál de las siguientes alternativas parece la más apropiada?

1. Prescribir un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).
2. Prescribir una SU.
3. Seguir con metformina.
4. Prescribir un péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

Tras comentar sus miedos y creencias con el paciente, decidimos conjuntamente que el tratamiento más conveniente para él sería la metformina.

Argumentos a favor: recientes estudios han demostrado que en pacientes con DM2 con patologías tumorales el tra-

tamiento con metformina mejora la supervivencia de estos pacientes. Presentan una disminución de riesgo de mortalidad por cáncer en un 15% (OR = 0,85; IC del 95 % = 0,78-0,93) en el estudio de Currie et al.<sup>16</sup> y frente a los pacientes con cáncer no diabéticos.

Otro metaanálisis de estudios en pacientes con DM2, De Censi et al.<sup>19</sup>, en tratamiento con metformina muestra que la incidencia y mortalidad frente al cáncer de colon bajó del 36% frente a no tratados (OR = 0,64; IC del 95% = 0,38-1,08).

Aun no siendo unos estudios concluyentes por su carácter retrospectivo, creemos que el tratamiento en este caso es apropiado, aparte de las mejorías derivadas de la posible pérdida de peso con metformina.

Los tratamientos con SU empeoran los pronósticos en los estudios retrospectivos de pacientes con cáncer, además de aumentar el peso de los pacientes.

Tanto los inhibidores de la DPP4 como los agonistas del GLP-1 se han asociado con estudios no concluyentes de aumento de pancreatitis, cáncer de páncreas y cáncer medular de tiroides. En el último simposio europeo de la EASD (European Association for the Study of Diabetes) se abogó por que su asociación con metformina siempre disminuiría el perfil de riesgo de estos fármacos debido a los efectos beneficiosos sobre la oncogénesis que se le preven a la metformina en el tratamiento de las personas con DM2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
2. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011. doi.10.1105/2011/708183.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
4. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87-95.
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Eng J Med* 2011;364:829-41.
6. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
7. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):109-22.
8. Dowling R, Goodwin P, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011;9:33.
9. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
11. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.

12. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
13. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
14. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
15. Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33:322-6.
16. Currie C, Poole C, Jenkins-Jones S, Gale E, Johnson J, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:299-304.
17. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297-302.
18. Patel T, Hruba G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology* 2010;76:1240-4.
19. De Censi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
20. Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1077-83.
21. Niraula S, Stambolic V, Dowling RJO, Ennis M, Chang MC, Done SJ, et al. Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer. *Cancer Res* 2010;70 (Suppl 24):S104s, Abs No. PD03-06.
22. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-12.
23. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, Gehrig PA, Bae-Jump VL. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation—implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116:92-8.
24. Vázquez-Martín A, Oliveras-Ferreros C, Barco SD, Martín-Castillo B, Menéndez JA. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):355-64.
25. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, Fox SD, Dennis PA. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1066-76.
26. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:501-5.
27. Del Barco S, Vázquez-Martín A, Cufí S, Oliveras-Ferreros C, Bosch-Barrera J, Joven J, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2(12):896-917.