

# Discrepancias entre documentos de consenso, guías, práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Carlos del Pozo-Fernández<sup>1</sup>, Carlos Pardo-Ruiz<sup>2</sup>, Concepción Sánchez-Botella<sup>3</sup>, Vanesa Blanes-Castañer<sup>4</sup>, Ramón López-Menchero<sup>1</sup>, Cristina Gisbert-Sellés<sup>3</sup>, Carmen Sánchez-Jodar<sup>4</sup>, Luis Álvarez-Avellán<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante

<sup>2</sup> Sección de Endocrinología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante

<sup>3</sup> Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Atención Primaria de San Vicente del Raspeig. Alicante

<sup>4</sup> Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante

Nefrología 2012;32(3):367-73

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.11244

## RESUMEN

Reflexionamos sobre las discrepancias encontradas en el uso generalizado de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la ausencia de criterios uniformes acerca de su indicación en los diferentes estadios de insuficiencia renal y sobre su empleo en estos pacientes. Realizamos un corte transversal en 304 pacientes diabéticos tipo 2, visitados a lo largo de 2010 de forma consecutiva en consulta de Atención Primaria, Endocrinología y Nefrología, con una tasa de filtrado glomerular (TFG) estimada  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y tratados con antidiabéticos orales (ADO). Revisamos la frecuencia de uso de metformina y otros antidiabéticos en función del tipo de consulta y el grado de función renal. El ADO más utilizado fue metformina (54,9%), seguido de repaglinida (47,7%), dipeptidil-peptidasa (IDPP-4) (28,6%) y sulfonilureas (18,4%). Observamos menor uso de metformina y mayor de repaglinida, estadísticamente significativo, en pacientes de Nefrología, y mayor de IDPP-4 en Atención Primaria. La metformina fue la menos utilizada, con TFG entre  $29\text{-}15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (13,3%), junto con las sulfonilureas, y la más prescrita en TFG mayores ( $70,0\%$  con  $59\text{-}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ),  $p < 0,001$ . La repaglinida fue más utilizada, con TFG entre  $29\text{-}15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (76,7%), mientras que se prescribió menos con TFG mayores (38,9% con  $59\text{-}45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ),  $p < 0,001$ . En nuestra opinión, en la literatura existen evidencias sobre el uso de metformina en pacientes con TFG entre  $30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  que permiten sugerir su empleo con precaución en este grupo de pacientes y, algo que es importante para la práctica médica, hacerlo dentro de un marco legal.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Metformina. Documentos de Consenso. Guías. Normativa legal. Insuficiencia renal crónica.

**Correspondencia:** Carlos del Pozo Fernández  
Sección de Nefrología.  
Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante.  
delpozo\_car@gva.es

## Discrepancies among consensus documents, guidelines, clinical practice and the legal framework for the treatment of type 2 diabetes mellitus patients ABSTRACT

*In this paper we analyse the discrepancies that exist in the widespread prescription of metformin in patients with type 2 diabetes and the lack of guidelines concerning its prescription in the different stages of renal failure. This cross-sectional study includes 304 patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs (ADOs) and a glomerular filtration rate (estimated GFR)  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Patients were attended in consecutive visits to primary health centres or in hospital departments of endocrinology or nephrology during 2010. We studied the frequency of metformin and other ADO prescriptions according to renal function and the department in which the patient was treated. The ADO most frequently prescribed was metformin (54.9%), followed by repaglinide (47.7%), DPP4 inhibitors (28.6%), and sulfonylureas (18.4%). However, in nephrology departments, repaglinide was more frequently prescribed than metformin ( $P < .001$ ), whereas in primary health centres, the prescription of DPP4 inhibitors increased. In patients with an estimated GFR of  $15\text{-}29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , metformin (13.3%) and sulfonylureas were the least prescribed, whereas metformin was much more frequently prescribed (70.0%) when estimated GFR was  $45\text{-}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  ( $P < .001$ ). In contrast, patients with an estimated GFR of  $15\text{-}29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  were mainly prescribed repaglinide (76.7%), as opposed to patients with an estimated GFR of  $45\text{-}59 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (38.9%) ( $P < .001$ ). Substantial evidence suggests that the recommendations for the use of ADO should be modified. This would lead to safely prescribing ADO in patients with an estimated GFR  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , and more importantly in medical practice, according to the law.*

**Keywords:** Diabetes mellitus. Metformin. Consensus Documents. Guidelines. Legal Framework. Chronic Kidney Disease.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que incluye metformina, sulfoni-

lureas, glinidas, tiazolidindionas, inhibidores de las disacaridasas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (IDPP-4) y antagonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP1), que junto con la insulina pueden utilizarse en monoterapia o en asociación. Estos fármacos deben utilizarse tras la consideración de sus respectivas fichas técnicas. La elección depende del tratamiento de múltiples aspectos relacionados con las características del paciente, la potencia del fármaco para lograr el objetivo terapéutico, las complicaciones o enfermedades asociadas, el riesgo de efectos adversos, la tolerancia y el coste<sup>1</sup>.

Las principales guías y documentos de consenso nacionales (Sociedad Española de Diabetes [SED]<sup>1</sup>) e internacionales<sup>2-5</sup> para el tratamiento de la DM2 recomiendan la utilización de metformina como primer escalón terapéutico, junto con la adopción de medidas higiénico-dietéticas, desde el mismo momento del diagnóstico de la DM, sin que exista un criterio uniforme sobre su empleo en pacientes con distintos estadios de insuficiencia renal.

La SED<sup>1</sup> y la American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type DM2 (AACE/ACE) contraindican el uso de metformina en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mientras las guías canadienses y australianas lo hacen en pacientes con TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y recomiendan hacerlo con precaución en pacientes con TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, como también se recoge en el documento de consenso de la Sociedad Americana y Europea de estudio de la diabetes<sup>3</sup>.

Los resultados del estudio UKPDS ya demostraron la capacidad de la metformina para disminuir la glucemia y el riesgo de complicaciones micro y macroangiopáticas en pacientes con sobrepeso<sup>6</sup>. Además, la metformina presenta una serie de ventajas que le confieren un «valor añadido»: no produce hipoglucemias<sup>7</sup>, tiene un perfil neutro sobre el peso corporal (o leve disminución)<sup>7</sup>, mejora el perfil lipídico<sup>7,8</sup> y la resistencia a la insulina<sup>7</sup>, siendo además un fármaco barato. Las limitaciones para su uso son fundamentalmente las derivadas de su intolerancia digestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y patología aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular<sup>9</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo es analizar el empleo de antidiabéticos orales (ADO), especialmente metformina por ser el ADO más utilizado en conjunto, por un grupo de profesionales sanitarios de diferentes especialidades (Atención Primaria, Endocrinología y Nefrología), en pacientes con insuficiencia renal con una TFG estimada mediante la fórmula<sup>10</sup> MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease-4*) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y, por tanto, fuera de lo que se recoge en su ficha técnica, documento legal para la prescripción de un fármaco<sup>11</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un corte transversal sobre pacientes diagnosticados de DM2 visitados a lo largo de 2010 de forma consecutiva en consulta de Atención Primaria, Endocrinología y Nefrología. Sólo fueron incluidos en el estudio pacientes con una TFG estimada < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, según el resultado de la analítica con la que los pacientes acudían a la consulta, y que recibieran tratamiento con ADO. Los datos recogidos fueron edad, sexo, última determinación de creatinina sérica (mg/dl), TFG calculada a partir de la fórmula MDRD-4 y las últimas determinaciones de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y albuminuria/proteinuria. Asimismo, se recogieron los fármacos antidiabéticos pautados: metformina, sulfonilureas, IDPP-4 y repaglinida, así como su posible asociación con insulina, confirmando la correcta adherencia terapéutica.

Los datos cuantitativos se expresan mediante media ± DE y fueron comparados mediante t de Student o Mann-Whitney en función de su distribución. Los datos categóricos fueron analizados mediante  $\chi^2$ . El nivel de significación estadística se estableció en p < 0,05, y utilizamos el programa estadístico G-Stat 2.0.

## RESULTADOS

Estudiamos 304 pacientes diagnosticados de DM2 tratados con ADO, todos con una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4) y una edad media de 74,2 ± 9,0 años; de ellos, 128 eran varones (42,1%) y 176 mujeres (57,9%). Su creatinina media era de 1,42 ± 0,48 (rango 0,90-3,67) mg/dl, con una TFG (MDRD-4) media de 45,5 ± 11,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 180 pacientes (59,2%) tenían una TFG entre 59 y 45, 94 (30,9%) una TFG entre 44 y 30, y 30 (9,9%) una TFG entre 29 y 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Estos pacientes procedían de las consultas de Atención Primaria (128), consultas externas de Endocrinología y Nutrición (86), y consultas externas de Nefrología (90). Las características de los distintos grupos se detallan en la tabla 1. Como diferencias a reseñar entre las distintas procedencias, los pacientes de Atención Primaria eran de mayor edad, entre los visitados en Endocrinología había una mayor proporción de mujeres y los atendidos en Nefrología presentaban cifras de creatinina y proteinuria más elevadas y menor TFG.

El ADO más utilizado fue la metformina (167 pacientes, 54,9%), seguido de la repaglinida (145 pacientes, 47,7%). Ochenta y siete pacientes (28,6%) recibían IDPP-4 y 56 (18,4%) sulfonilureas, siendo la glimepirida la más pautada. En 80 pacientes (26,3%), el ADO prescrito se asociaba a insulina. Comparando la tendencia de prescripción de los distintos ADO en los tres grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas: destaca un uso menor de metformina y mayor de repaglinida en los pacientes de la consulta nefrológica, y mayor de IDPP-4 en los pacientes de

**Tabla 1.** Características y diferencias entre los tres grupos de pacientes en función de su procedencia

Variable	Primaria	Endocrinología	Nefrología	Significación
n	128	86	90	
Edad	75,9 ± 8,8	72,7 ± 9,3	73,3 ± 8,5	p < 0,05 <sup>a</sup>
Sexo (H/M)	56/72	28/58	44/46	p < 0,05 <sup>b</sup>
Creatinina (mg/dl)	1,24 ± 0,27	1,31 ± 0,41	1,79 ± 0,59	p < 0,001 <sup>c</sup>
TFG (MDRD)	49,8 ± 8,3	49,0 ± 9,2	35,8 ± 10,2	p < 0,001 <sup>c</sup>
HbA <sub>1c</sub>	8,1 ± 1,2	7,2 ± 1,5	7,1 ± 1,3	p < 0,001 <sup>a</sup>
Albuminuria	80 ± 195	223 ± 686	762 ± 1572	p < 0,001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Primaria vs. los otros dos grupos; <sup>b</sup> Endocrinología vs. los otros dos grupos; <sup>c</sup> Nefrología vs. los otros dos grupos  
H: hombre; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; M: mujer; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Atención Primaria, estas últimas asociadas en un 70% a metformina. La consulta de Endocrinología fue la que registró mayor asociación de ADO con insulina y la menor prescripción de sulfonilureas (tabla 2).

En cuanto al uso de los distintos ADO según el grado de TFG, la metformina fue el fármaco menos utilizado, con TFG entre 29 y 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (4/30 pacientes, 13,3%), junto con las sulfonilureas, y el más prescrito en TFG mayores (126/180 pacientes con 59-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 70,0%), p < 0,001. En el caso de la repaglinida, se dio la situación inversa, siendo el más utilizado con TFG entre 29 y 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (23/30 pacientes, 76,7%), mientras que, proporcionalmente, se prescribió menos con TFG mayores (70/180 pacientes con 59-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 38,9%), p < 0,001. Las IDPP-4 se pautaron con menos frecuencia a menor TFG, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,07), mientras que con las sulfonilureas el grado de TFG no modificó prácticamente su frecuencia de uso (tabla 3).

## DISCUSIÓN

En los últimos años se han publicado diferentes documentos de consenso<sup>1-3</sup> y guías<sup>4,5</sup> que coinciden en recomendar el uso

de metformina como hipoglucemiante de elección para el paciente con DM2. Sin embargo, no existe la misma unanimidad en considerar a partir de qué nivel de daño renal su uso estaría contraindicado en base al potencial riesgo de desarrollar acidosis láctica (AL), una rara pero grave complicación que puede acompañarla<sup>1-5</sup>.

Con el objetivo de conocer y contrastar la práctica médica de diferentes grupos de profesionales (Atención Primaria, Endocrinología y Nefrología) de nuestro Departamento de Salud, con la información recogida en esos documentos de consenso y guías hemos revisado las características del tratamiento con ADO en un grupo de 304 pacientes diagnosticados de DM2, todos con una TFG (MDRD-4) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, centrándonos principalmente en el uso de metformina. En conjunto, la metformina fue el ADO más utilizado, seguido de la repaglinida, IDPP-4 y sulfonilureas (preferentemente la glimepirida).

Cuando analizamos los datos en función de la práctica clínica llevada a cabo por cada uno de los diferentes grupos de profesionales que participamos en el estudio, vemos que el fármaco más utilizado tanto por Atención Primaria como por Endocrinología es la metformina, siendo significativamente menor su empleo en Nefrología, algo que también ocurre con

**Tabla 2.** Diferencias en el uso de los distintos antidiabéticos orales en función del tipo de consulta

Fármaco utilizado	Uso en Primaria	Uso en Endocrinología	Uso en Nefrología	Significación
Metformina	65,6%	68,6%	26,7%	p < 0,001
Sulfonilureas	32,0%	3,5%	13,3%	p < 0,001
Repaglinida	32,0%	46,5%	71,1%	p < 0,001
IDPP-4	43,8%	19,8%	15,6%	p < 0,001
Asociación insulina	18,8%	38,4%	25,6%	p < 0,01

IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa.

**Tabla 3.** Diferencias en el uso de los distintos antidiabéticos orales en función de la tasa de filtrado glomerular

Fármaco utilizado	Uso con TFG	Uso con TFG	Uso con TFG	Significación
	59-45	44-30	29-15	
Metformina	70,0%	39,4%	13,3%	p < 0,001
Sulfonilureas	19,4%	18,1%	13,3%	ns
Repaglinida	38,9%	55,3%	76,7%	p < 0,001
IDPP-4	33,3%	23,4%	16,7%	ns (p = 0,07)

IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa; ns: no significativa; TFG: tasa de filtrado glomerular.

las sulfonilureas. Igualmente, se pone de manifiesto un mayor uso de sulfonilureas y de IDPP-4 por parte de Atención Primaria, de repaglinida por parte de Nefrología y de asociación con insulina por parte de Endocrinología. La mayor utilización de IDPP-4 en Atención Primaria va ligada a su empleo conjunto con metformina (70%), ya que en los últimos años hemos asistido a la introducción en la farmacopea de dichas asociaciones (vildagliptina/sitagliptina con metformina). La justificación para un menor empleo de metformina en Nefrología se basa en una creatinina plasmática media más elevada ( $1,79 \pm 0,59$  mg/dl) y una TFG estimado, mediante MDRD-4 ( $35,8 \pm 10,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) significativamente inferior que en los otros grupos. Por el mismo motivo, en Nefrología hay una menor utilización de sulfonilureas y mayor de repaglinida, que por su vida media corta puede utilizarse en pacientes con estadios avanzados de insuficiencia renal<sup>1</sup>.

En conjunto, cuando analizamos el empleo de metformina en relación con la TFG (MDRD-4) vemos que la mayoría de pacientes, el 70%, presentaban una TFG entre 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un 39,4% la recibían con una TFG entre 44-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y sólo un 13,3% con una TFG entre 29-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Por lo tanto, todos nuestros pacientes estarían fuera de las recomendaciones indicadas por la SED y la AACE/ACE, que contraindican el empleo de metformina con FG < 60 ml/min<sup>1,2</sup>, pero de acuerdo con lo que indican las guías de práctica clínica canadienses y australianas<sup>4,5</sup> y con lo que se sugiere, aunque de forma poco explícita, en otros documentos de consenso<sup>3</sup>. En cualquier caso, todos consideran un dintel de 30 ml/min como una contraindicación absoluta para el empleo de metformina.

Un 13,3% de los pacientes con TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> reciben tratamiento con metformina y sulfonilureas, aunque su uso con esa TFG no sólo está contraindicado, sino también fuera de todas las recomendaciones, algo que aparece recogido en otros estudios en los que hasta un 27% de pacientes que reciben metformina tienen alguna contraindicación para su empleo<sup>12-14</sup>. En esos estudios no se recoge información sobre los motivos que justifican el empleo de metformina en pacientes con algún tipo de contraindicación, pero sí que llaman la atención sobre su

mantenimiento en un importante porcentaje de ellos (entre el 41 y el 75%) a pesar de esas contraindicaciones<sup>12-14</sup>. Los cuatro pacientes que recibían metformina con TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tenían una edad entre 69 y 95 años y una creatinina plasmática entre 1,9 y 2,2 mg/dl (TFG 23-28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La base para la discrepancia en el uso de metformina en función de la TFG está en el posible incremento en el riesgo de AL en pacientes con insuficiencia renal, dado que se elimina mediante filtración y secreción tubular activa. La asociación entre AL e insuficiencia renal en pacientes con DM2 es, a día de hoy, cuanto menos controvertida. En una revisión de la Cochrane no encuentran ningún caso de AL fatal o no fatal al analizar los datos combinados de 206 ensayos comparativos entre 47.846 pacientes/tratados año con metformina y 38.221 pacientes/tratados año sin metformina<sup>15</sup>. En una revisión sistemática de la literatura, tampoco encuentran diferencias al analizar la incidencia de AL entre pacientes tratados con metformina y sin ella, si bien aquí la incidencia promedio de AL fue de 8,4/casos/paciente/año en el grupo de metformina y de 9/casos/paciente/año en el de no metformina<sup>16</sup>, incidencia mayor que la encontrada en otros estudios (3,3/casos/paciente/año en grupo de metformina vs. 4,8/casos/paciente/año en el grupo que toman otras sulfonilureas)<sup>17</sup>. En todos estos estudios se concluye que no hay mayor riesgo de AL y que el principal determinante para su desarrollo es la disfunción sistémica.

Aunque no hay trabajos aleatorizados en la literatura sobre la utilización de metformina en la insuficiencia renal, en algunos se revisan los datos de su uso en pacientes con distintos grados de daño renal, y en general se establece, en base a la mínima existencia de complicaciones y su potencial beneficio, su empleo con precaución en pacientes con FG entre 30 y 60 ml/min<sup>13-19</sup>. Recientemente se han publicado unas recomendaciones que abogan por el empleo de metformina en pacientes con TFG entre 45 y 60 ml/min, realizando controles semestrales de función renal, y en pacientes con TFG entre 30 y 45 ml/min, reduciendo la dosis a la mitad y controlando la función renal cada 3 meses, manteniéndose la contraindicación absoluta para filtrados inferiores a 30/ml/min<sup>20</sup>.

En los 15 últimos años hemos diagnosticado sólo 2 pacientes con AL, y en ninguno de los casos la metformina había sido prescrita con TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, siendo una deshidratación por gastroenteritis grave con fracaso renal agudo prerrenal el factor desencadenante de la aparición de la AL en ambos casos.

Cuando revisamos la ficha técnica de la metformina, documento legal que regula su uso, nos encontramos, como se recoge explícitamente en la misma, que está contraindicada en insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), sin ninguna referencia a la necesidad de ajustarla a la superficie corporal<sup>9</sup>. Inmediatamente, la pregunta que nos surge de la revisión de la ficha técnica y de la información derivada de las guías y del análisis de nuestros resultados es si nuestra práctica médica es correcta y está ajustada a la normativa legal. Nos gustaría hacer alguna reflexión acerca de la información recogida en la ficha técnica de la metformina. ¿Es el aclaramiento de creatinina, como se reseña en la ficha técnica del fármaco, el parámetro admitido en la actualidad como estándar de medida de la función renal?

En la actualidad, la Sociedad Científica Nefrológica no contempla el aclaramiento de creatinina como el mejor parámetro de medida de la TFG. En el año 2002, la National Kidney Foundation (NFK) - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) publicó una guía para la evaluación, clasificación y estratificación de la enfermedad renal crónica y recomendó la estimación de la TFG, parámetro actualmente utilizado en la práctica clínica para conocer tanto el grado de disfunción renal como su progresión, mediante el empleo de fórmulas que contemplaran la creatinina sérica, como el Cockcroft-Gault (CG) o la MDRD<sup>21</sup>. La guía de la Sociedad Española de Nefrología también recomienda para la estimación de la TFG el empleo tanto del CG como del MDRD (nivel de evidencia B)<sup>22</sup>.

Si bien la comparación entre el CG y el MDRD es controvertida, fundamentalmente en base a las características de la población estudiada y el método utilizado para el cálculo de la creatinina sérica<sup>23</sup>, lo que se traduce en inexactitud (infraestimación)<sup>24</sup> para TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la mayoría de los autores y sociedades científicas han implementado el MDRD-4<sup>10</sup> como método de referencia por su facilidad de aplicación en los laboratorios y por no necesitar el peso del paciente<sup>25</sup>. El laboratorio de nuestro hospital utiliza el MDRD-4 para estimar la TFG. Al analizar las características de la población de nuestro trabajo, vemos que todos nuestros pacientes son diabéticos, con una edad media de 74,2 años, y un 59,2% tiene una TFG entre 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y, por tanto, lejos de las características poblacionales del estudio MDRD, en el que sólo un 6% de los pacientes eran diabéticos, con una edad media de 51 años y tenían una insuficiencia renal crónica<sup>26</sup> con TFG media de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En algunas guías también se establece la posibilidad de utilizar el valor de la creatinina sérica como referencia para el empleo de ADO (1,5 mg/dl para hombres y 1,4 mg/dl para mujeres)<sup>2</sup>. La creatinina tampoco es admitida hoy en día como un buen parámetro de medida de función renal (K/DOQI); además, habría que considerar que los porcentajes de pacientes que se incluirían en los distintos estadios de insuficiencia renal variarían de forma considerable si se compararan con el empleo del MDRD como método de referencia, disminuyendo así el potencial número de pacientes que podrían utilizar metformina<sup>27</sup>.

La búsqueda de una nueva ecuación que permita una mejor y más exacta estimación de la TFG en distintas poblaciones y en aquéllos con TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ha llevado al desarrollo en el año 2009, por los Institutos Nacionales de Diabetes, Digestivo y Riñón Americanos, de una nueva ecuación, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), para su cálculo. Ésta utiliza las mismas variables que el MDRD-4 y permite una mejor estimación de la TFG en personas con TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, lo que puede contribuir a disminuir los falsos positivos y a mejorar la prescripción farmacológica y el empleo de medios de contraste<sup>28</sup>.

Estudios posteriores en diferentes grupos poblacionales parecen confirmar esos datos<sup>29,30</sup>. Las recomendaciones sobre el uso de metformina en pacientes con TFG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, como se recoge en documentos de consenso y guías, los resultados de algunos estudios y la práctica médica, sugieren la posibilidad de plantear una modificación en la ficha técnica de la metformina, no sólo en cuanto a las contraindicaciones que recoge respecto a su empleo en pacientes con insuficiencia renal, sino también en relación con el uso del aclaramiento de creatinina como parámetro de medida de la función renal. Entendemos que éste es un proceso complejo y costoso en el que las sociedades científicas deberían tener un mayor peso específico. Nuevas evidencias, estudios, mayor experiencia y mejor conocimiento deberían servir para cambiar las recomendaciones y contraindicaciones de un fármaco. También sería necesario favorecer la puesta en marcha de estudios en pacientes con insuficiencia renal, habitualmente excluidos de ensayos clínicos, que permitieran ahondar en todo ello.

Por tanto, concluimos que la metformina, fármaco recomendado por los diferentes documentos de consenso y guías para el tratamiento de los pacientes con DM, es un ADO útil, seguro y barato, con el inconveniente de que su actual ficha técnica, documento de curso legal, contraindica su uso cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min. Si bien no hay estudios aleatorizados en poblaciones con insuficiencia renal, de los datos que podemos recoger de metaanálisis, estudios retrospectivos y observacionales, la metformina podría utilizarse con precaución, instruyendo al paciente y disminuyendo la dosis con TFG entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En la actualidad el aclaramiento de creatinina ha sido sustituido como método para estimar la TFG por el MDRD, que infraestima el FG en pacientes con TFG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y no está validado para todas las poblaciones, entre las que podemos incluir a muchos de los pacientes que vemos en nuestras consultas. Sería necesario desarrollar desde Nefrología fórmulas que permitieran estimar la TFG con mayor exactitud en todas las poblaciones, así como estandarizar las fichas técnicas de los fármacos en cuanto al parámetro de referencia de medida de la función renal. Dada su utilidad, consideramos que las sociedades científicas y el ministerio de sanidad deberían revisar con los laboratorios farmacéuticos la potencial modificación de la ficha técnica de la metformina, con el fin de que los profesionales sanitarios pudiéramos trabajar dentro de un marco legal.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Menéndez-Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grumberger G, et al. Statement by an American association of clinical endocrinologist consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *AACE/ACE Consensus Statement*. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman 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* 2009;32:193-203.
- Harper W, Hanna A, Woo V, Dawson KG, Yale JF, MacCallum L, et al. Pharmacologic Management of type 2 diabetes. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee*. *Canadian Diabetes Association* 2008;32:553-60.
- National evidence based guidelines for blood glucose control in type 2 diabetes. Available at: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf). [Accessed: november 12, 2011].
- UK prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuan A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformin for type 2 diabetes mellitus. *Systematic Review and Meta-analysis*. *Aten Primaria* 2005;36:1-9.
- Robinson AC, Burke J, Robinson S, Johnston DG, Elkeles RS. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin treated NIDDM patients with suboptimal control. *Diabetes Care* 1996;19:701-5.
- Ficha técnica metformina. *Vademécum Agencia Española del Medicamento*. <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. [Accessed: november 7, 2011].
- Levey AS, Greene T, Kusec JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;Suppl 11: A1828.
- Ley 29/2006/26 julio de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Available at: [http://noticias.juridicas.com/base\\_datos/Admin/l29\\_2006.html](http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/l29_2006.html). [Accessed: november 7, 2011].
- Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morrissett AD, for the DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001;18:483-8.
- Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. Metformin and serious adverse effects. *Med J Aust* 2004;180:53-4.
- Philbrick AM, Ernst ME, McDanel D, Ross MB, Moores KG. Metformin use in renal dysfunction: is a serum creatinine threshold appropriate? *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:2017-23.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* Available at: <http://update-software.com.CD002967.2006>.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:2086-91.
- Hosltein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
- Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008;40:411-7.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. Guías SEN. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada. 2006;26:31-44.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
- Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease

- study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
25. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658-65.
  26. 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 Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
  27. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR threshold to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24:1160-3.
  28. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
  29. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60/ml/min/1.73m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010;56:486-95.
  30. Stevens LA, Li S, Tamura MK, Chen SC, Vassalotti JA, Norris KC, et al. Comparison of CKD awareness in a screening population using the modification of diet in renal disease (MDRD) study and CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations. *Am J Kidney Dis* 2010;57:517-23.