

## Metformina, ¿una nueva pomada canaria?

A 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones



La Metformina comenzó a utilizarse en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en 1957 en Europa y en 1995 en EE. UU. Actualmente es el hipoglucemiante oral más frecuentemente recetado en todo el mundo. En 1998 el United Kingdom Prospective Diabetes Study, demostró los efectos

antiaterogénicos de metformina y más tarde se descubrió que mejoraba muchos componentes del síndrome de resistencia a insulina (síndrome metabólico).

El US Diabetes Prevention Program, demostró el potencial de metformina en la prevención de la diabetes tipo II en personas familiarmente susceptibles además en el manejo del síndrome metabólico o síndrome X y sobre todo en las manifestaciones de esta enfermedad (cada vez más frecuente) en el sistema reproductor femenino como el SOP (síndrome de ovarios poliquísticos), hirsutismo, obesidad centrípeta y esterilidad.

Su eficacia, seguridad, múltiples beneficios cardiovasculares y metabólicos, y la capacidad de poder utilizarse en combinación con todos los demás fármacos antidiabéticos, incluida la insulina, han convertido a metformina en el fármaco oral de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En los últimos años ha surgido evidencia para indicar metformina en pacientes no diabéticos, principalmente aquellos con síndrome metabólico, intolerantes a la glucosa y mujeres que buscan un embarazo y padecen del síndrome de ovario poliquístico. Además podría mejorar las características clínicas de los estados resistentes a insulina, aparte de la diabetes tipo 2. Su papel en la prevención del cáncer podría ser otro de los desarrollos de metformina en el futuro. El objetivo de esta revisión es actualizar sobre las nuevas directrices de este fármaco.



La Metformina fue recibida inicialmente con cautela como tratamiento para la diabetes tipo 2, sobre todo debido a los efectos adversos asociados a una biguanida anterior; la fenformina pero, ha sido en los últimos años el pilar fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus ya que contribuye a lograr un adecuado control

glucémico en la mayoría de los pacientes, obesos o no y, a la vez, estimula el descenso del peso corporal en diabéticos obesos (*Clement S. Guidelines for glycemic control. Clin Cornerstone. 2004;6(2):31-9.*).

Actualmente el último documento de consenso de la ADA/EASD lo recomienda como fármaco de primera línea para esta enfermedad

([http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=274789&pid=S1817-7433200900020000900002&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=274789&pid=S1817-7433200900020000900002&lng=es)).

Los factores que han contribuido en esta nueva percepción médica son:

- Una mejor comprensión de su mecanismo de acción, aunque aún incompleta.
- Su seguridad relativa, incluso a dosis altas y en diferentes tipos de patologías clínicas.
- Su eficacia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ADA/EASD) y en la prevención de la diabetes (Diabetes Prevention Program) o de los eventos cardiovasculares (UKPDS).
- Su eficacia en niños con diabetes tipo 2 ([http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=274791&pid=S1817-7433200900020000900004&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=274791&pid=S1817-7433200900020000900004&lng=es))
- Su costo relativamente bajo.

Actualmente, la metformina es prescrita por endocrinólogos, internistas y también por otros médicos y nutriólogos, lo que va en paralelo con los datos que sostienen cada vez en mayor medida que esta droga podría mejorar las tasas de ovulación/embarazo en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico o las características de los estados resistentes a la insulina, así como en la prevención de algunos cánceres como el de mama, colon, páncreas y ovario.

La metformina y otras drogas similares (recordar que la Rosiglitazone fue prohibida por la Agencia Europea de Medicamentos por efectos sobre el sistema cardiovascular) consiguen su efecto hipoglucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otros efectos aún no bien conocidos (como acción anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina en los órganos efectores sobre todo del músculo incluyendo el cardíaco).

La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia o hipoglucemia aun en dosis superiores a las recomendadas que sean ingeridas por accidente.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones y para personas con síndrome metabólico (de Reaven) o que deseen adelgazar con un plan razonable de dieta y ejercicio.

Su principal mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenolisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol).

También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta.

Es el único fármaco para el tratamiento de la DM2 que hasta el momento ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfort abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, a largo plazo, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica (8.4 casos por 100 mil personas) es rara cuando se usa correctamente.

Contraindicaciones Absolutas:

- 1) insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres,
- 2) filtrado glomerular < 60 ml/m),
- 3) alcoholismo,
- 4) insuficiencia hepática,
- 5) insuficiencia respiratoria,
- 6) desnutrición importante,
- 7) gestación o lactancia.

Relativas:

- uso de contrastes yodados,
- frecuentes infecciones,
- insuficiencia cardíaca congestiva,
- preparación quirúrgica.
- En todos estos casos está contraindicada temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

Se recomienda comenzar con 500 mg, incrementando gradualmente de acuerdo a la respuesta individual, la FDA aprueba una dosis máxima de 2,55 gr, en Europa la dosis máxima es de 3 grs.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES: los estudios: Diabetes Prevention Program (DPP), Indian Diabetes Programme (IDPP) y el de Wenyang (China), muestran eficacia en pacientes con glucemia alterada en ayunas, que recibieron metformina con o sin cambios sobre el estilo de vida.

Actualmente, las declaraciones de consenso de la IDF y la ADA apoyan la intervención farmacológica con metformina cuando la intervención sobre el estilo de vida no logra controlar el riesgo de diabetes en sujetos con estados "prediabéticos" de ATG y la AGA6, disminuyendo así los factores de riesgo cardiovascular.

SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y LA INFERTILIDAD: Son cada vez mayores los datos que apoyan los efectos beneficiosos de metformina en esta patología: Reino Unido<sup>10</sup>, EE.UU y Australia en los últimos 5 años. Tienen peso las recomendaciones del UK National

Institute for Health and Clinical Excellence (2004), que respaldan la adición de metformina a los regímenes de mujeres con sobrepeso y SOPQ resistente a clomifeno, y una declaración de opinión de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (2005), que considera que el tratamiento con metformina podría beneficiar a la mayoría de las mujeres con SOPQ.

**ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.** Se relaciona con factores de riesgo cardiometabólico, asociados a resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. Alrededor de la mitad desarrollan fibrosis hepática y 17% progresa a cirrosis en periodos de hasta 7 años, el 71% a diabetes en un periodo de 13,7 años. Se han evaluado estudios aleatorizados, diagnosticados por biopsia hepática; donde los efectos de la metformina se asoció a una mejoría de los índices de la función hepática (GPT-GOT), de la sensibilidad a la insulina, péptido C, glucosa plasmática, el IMC y el colesterol plasmático