

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

Metformin, 50 years of use: Effectiveness, tolerance, security and new indications

Dra. Sonia Crespo Herrera

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 antihiper glucemiante 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.

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.

Metformin began to be used in the treatment of type 2 diabetes mellitus in 1957 in Europe and 1995 in EE. UU. He is currently the most frequently prescribed oral anti-hyperglycaemic worldwide. In 1998, the United Kingdom Prospective Diabetes Study demonstrated antiatherogenic effects of metformin and later discovered that improved many components of insulin resistance syndrome (metabolic syndrome). The U.S. Diabetes Prevention Program demonstrated the potential of metformin in preventing diabetes.

Its efficacy, safety, multiple cardiovascular and metabolic benefits, and the ability to be used in combination with all other antidiabetic agents, including insulin, metformin has made in the first line oral drug for the treatment of patients with diabetes mellitus type 2.

In recent years evidence has surfaced to indicate metformin in nondiabetic patients, primarily those with metabolic syndrome, glucose intolerant and women seeking a pregnancy and suffer from polycystic ovary syndrome. It could also improve the clinical characteristics of insulin resistant states, apart from type 2 diabetes. Its role in cancer prevention could be another of the developments of metformin in the future. The objective of this review is to update on the new guidelines of the drug.

INTRODUCCIÓN

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. La metformina ha sido desde hace varios años uno de los pilares del tratamiento de la diabetes mellitus ya que contribuye a lograr un adecuado control glucémico en muchos pacientes, a la vez que estimula el descenso del peso corporal en diabéticos obesos¹. Actualmente el último documento de consenso de la ADA/EASD lo recomienda como fármaco de primera línea para esta enfermedad².

Los factores que han contribuido a este cambio en la percepción médica son: 1) Una mejor comprensión de su mecanismo de acción, aunque aún incompleta. 2) Su seguridad relativa, incluso a dosis altas y en diferentes tipos de patologías clínicas. 3) 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)³. 4) Su eficacia en niños con diabetes tipo 2⁴. 5) Su coste relativamente bajo.

Es prescrita por endocrinólogos, internistas y también por otros especialistas, lo que va en paralelo con los datos que sostienen cada vez en mayor medida que metformina podría mejorar las tasas de ovulación/embarazo en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico⁵ o las características de los estados resistentes a la insulina⁶, así como en la prevención del cáncer.

MECANISMOS CLÍNICOS

Consiguen su efecto antihiper glucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a

Medicina Interna, Hospital Clínico Viedma, Docente Titular de Farmacología, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

ADA = American Diabetes Association [Asociación Americana de Diabetes]

EASD = European Association for the Study of Diabetes [Asociación Europea para el estudio de la Diabetes]

LDL = Low-density lipoprotein [Lipoproteína de baja densidad]

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

Citar como:

Rev Cient Cienc Med 2009;12(2): 23-5

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

AGA = Alteración de la glucemia en ayunas

AMPK = Proteína quinasa activada por adenosin monofostato

ATG = Alteración de la tolerancia a la glucosa

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2

HbA 1c = Hemoglobina glucosilada

IDF = International Diabetes Federation

IMC = Índice de masa corporal

SOPQ = Síndrome de ovarios poliquísticos

otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento nº de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina). 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, ni hipoglucemia.

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.

Mecanismo de acción: Tienen efecto antihiper-glucemiante a través de acciones extrapancreáticas.

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.

Eficacia: Su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA 1c en 1,5 - 2%. Además de sus efectos sobre la glucemia, tienen efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total).

Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa hipoglucemia.

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

Indicaciones: La DM2 de inicio asociado a dieta y ejercicio. Se considera el fármaco de elección en DM2 con sobrepeso u obesidad. En el último consenso ADA-Grupo Europeo así como en las guías inglesas se considera el fármaco de inicio en todos los DM2, incluido no obesos.

Efectos secundarios: Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal),

alteraciones gustativas, acidosis láctica (descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina), efecto anorexígeno y otros más raros (sabor metálico y reducción de los niveles de vitamina B12).

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 es rara cuando se usa correctamente.

Se ha publicado una frecuencia de 8,4 casos por 100.000 pacientes-año. En una revisión de la Colaboración *Cochrane* 2003, no se encuentran diferencias entre la incidencia de acidosis láctica en diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con fármacos orales distintos a ésta.

Interacciones: Alcohol (riesgo de acidosis láctica por sinergismo).

Contraindicaciones: *Absolutas:* insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,5 mg/dl en varones o > 1,4 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, 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.

Utilización: 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.

INDICACIONES FUTURAS

1) PREVENCIÓN DE LA DIABETES: los estudios: *Diabetes Prevention Program* (DPP)⁷, *Indian Diabetes Programme* (IDPP)⁸ y el de *Wenying* (China)⁹ 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.

2) 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^{10,11}, EE.UU^{12,13} y Australia¹⁴ 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 clomifeno¹⁰, 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 SOPQ¹².

3) 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^{15,16}. 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

4) LIPODISTROFIA ASOCIADA A VIH. La mitad de los pacientes que reciben la terapia antirretroviral de gran actividad, especialmente los tratados con inhibidores de la proteasa del VIH, desarrollan una lipodistrofia característica con redistribución de la grasa, atrofia del tejido subcutáneo, con o sin acúmulo de grasa en otras áreas como las vísceras. Está asociada a resistencia a la insulina, pudiendo presentar alteraciones cardiometabólicas, como dislipemia, disglucemia y alteración de la coagulación. Siete estudios aleatorizados evidencian que la combinación de metformina y ejercicio fue más eficaz que metformina sola en la mejoría de los factores de riesgo cardiometabólico, incluida la obesidad abdominal, la tensión arterial y los niveles de insulina.

5) POTENCIAL DE METFORMINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA. Los datos experimentales indican que la enzima proteína quinasa activada por AMP (AMPK) desempeña algún papel en los mecanismos moleculares responsables de las acciones metabólicas beneficiosas de metformina. Se ha identificado un supresor tumoral, *LKB1*, como regulador retrógrado de la AMPK, planteándose la hipótesis de una posible acción antineoplásica de metformina. Dos análisis observacionales a gran escala realizados en pacientes con DM2 detectaron una reducción significativa de

las tasas de mortalidad por cáncer en los pacientes tratados con metformina en comparación con los pacientes tratados con otras terapias.

REFERENCIAS

1. Clement S. **Guidelines for glycemetic control.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2):31-9.
2. 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: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.** *Diabetes Care* 2009; 32(1): 193-203.
3. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
4. Hale DE. **Type 2 diabetes and diabetes risk factors in children and adolescents.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2): 17-30.
5. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. **Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3.
6. Smith DO, LeRoith D. **Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus.** *Clin Cornerstone* 2004; 6(2): 7-6
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393-403.
8. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. **The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1).** *Diabetologia*. 2006; 49(2): 289-97.
9. Wenying, Y., Lixiang, L., Jinwu, Q., Guangwei, L., Zhiqing, Y., Xiaoren, P. (2001) The preventive effect of acarbose and metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3 year multicenter prospective study. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 131-134
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. **Guideline CG11 Fertility.** Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG11/guidance/pdf/English>
11. Royal College of Obstetrics and Gynaecologist. **Polycystic ovary syndrome: what it means for your longterm Elath.** Disponible en: <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1119>
12. American Association of Clinical Endocrinologists. **Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome.** Disponible en: <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOSpositionstatement.pdf>
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Polycystic ovary syndrome. Summary of guidelines.** Disponible en: <http://www.guideline.gov>
14. Norman, R.J., Kidson, W.J., Cuneo, R.C., Zacharin, MR. (2001) Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. *The Medical Journal of Australia*, 174, 580-583
15. Gill HK, Wu GY. **Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer?** *World J Gastroenterol* 2006; 12(3): 345-53.
16. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. **Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5): 537-44.