

El Retorno de las Biguanidas: Metformin

AUGUSTO POMA, GUISELLE GUTIÉRREZ, HERNÁN VELARDE¹

¹ Instituto de Patología, Facultad de Medicina - U.N.M.S.M.

RESUMEN

Presentamos un breve resumen histórico y enfatizamos la importancia del uso del metformin, en el tratamiento de diabetes no insulino - dependiente basada en la experiencia europea y canadiense. Recomendamos la dosis de 500 mg debido a que se ha demostrado que la incidencia de acidosis láctica es pequeña, se consigue un buen cumplimiento de la dosis y puede ser combinado con otros antidiabéticos orales.

Palabras claves: Biguanidas, Metformin, Diabetes mellitus, Obesidad.

THE RETURN OF BIGUANIDAS: METFORMIN

SUMMARY:

Here, we present a brief historical background and address the importance of the use of metformin in the treatment of non - insulin dependent diabetes mellitus, based in the european and canadian experience. We recommended a dose of 500 mg, because there has been showed that the incidence of lactic acidosis is very low, a good dose completion is reached, and it can be combined with other oral antidiabetic drugs.

Key words: Biguanidas, Metformin, Diabetes mellitus, Obesity.

INTRODUCCION - HISTORIA

La guanidina es el principio activo de la lila francesa (*Galega officinalis*), un remedio tradicional europeo para la diabetes mellitus, conocido desde la Edad Media (¹).

De las biguanidas se investigó la N-feniletibiguanida (DBI, Dibotil o Fenformin) en los Estados Unidos, siendo introducida para uso clínico en 1959 (^{2,3}); en Francia se desarrolló la N-n-dimetilbiguanida (Metformin o Glucofague) (⁴); en Alemania, el buformin.

En 1970 se publicaron los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP), estudio controversial auspiciado por el National Institute of Health (NIH), que sugerían que un tipo de biguanidas (Fenformin) se asociaba con aumento de la morbimortalidad en un grupo de pacientes con DMNID (⁵). Buformin también se relacionaba a un riesgo similar (⁶).

En julio de 1977, la Federal Drug Administration (FDA) proscribió el uso de Fenformin, que pasó a la categoría de droga experimental (⁷).

Desde octubre de 1977 los únicos agentes hipoglicemiantes utilizados en los Estados Unidos eran las sulfonilúreas. Sin embargo, en Canadá y Europa se continuó utilizando el metformin (⁸).

En marzo de 1994, la FDA aprueba el metformin como terapia adyuvante complementaria para la DMNID no controlada satisfactoriamente con dieta (¹⁰).

METFORMIN - ACCIONES FARMACOLOGICAS

1. Efectos Antihiperlipémicos.-

Causa anorexia (¹¹), disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa (^{12,13}), aumenta la captación de glucosa en los tejidos muscular y adiposo (^{11,14}), disminuye la producción de glucosa por el hígado (¹⁴), potencia la acción de insulina (¹⁵), aumenta los receptores de insulina en la membrana del glóbulo rojo y de los monocitos (¹⁶), y aumenta las unidades transportadoras de glucosa (GLUT) en las células sensibles a insulina (¹⁷).

2. Farmacocinética.-

- Biodisponibilidad: 50-60% (¹⁶), principalmente por intestino delgado (¹⁸); absorción gastrointestinal completa a las 6 horas (¹⁶).
- Distribución: Rápidamente distribuida, no se une a las proteínas del plasma (⁸). Se distribuye en la mayoría de tejidos a concentraciones similares, a las del plasma, pero mayor en riñón e hígado. La máxima concentración se halla en glándulas salivales y pared intestinal (¹⁸).

Correspondencia:

Dr. Augusto Poma
Facultad de Medicina de San Fernando
Av. Grau 755, Lima 1
Lima - Perú

- Pico plasmático a las dos horas (19).
- Concentración sanguínea máxima de 1-2 ug/ml en 1-2 horas, luego de una dosis oral de 500 a 1 000 mg.
- No presenta metabolitos o conjugados (8).
- Tiene una excreción renal del 90% en doce horas (8), de patrón multiexponencial, incluyendo filtración glomerular y secreción tubular (18).
- Vida media entre 2 a 4 horas (20).
- No se tienen datos respecto a excreción en la leche materna o transferencia a través de la placenta (1).
- No se han demostrado malformaciones congénitas (21).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- a) Aumentan la absorción o concentración sérica de metformin: cimetidina, furosemida, nifedipina y drogas catiónicas como amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim y vancomicina, las que se eliminan por secreción tubular renal (18,22).
- b) Disminuye la concentración plasmática de metformin: acarbosa, goma de guar (16).

EFFECTOS ADVERSOS

Del 5 al 20% de los pacientes tratados con metformin presentan efectos reversibles agudos transitorios como anorexia, dolor abdominal, náusea y un sabor metálico en la boca (1). Menos del 5% no pueden tolerar el medicamento (24).

Se recomienda la ingesta junto o después de los alimentos, comenzar la terapia con la menor dosis posible, e incrementarla lentamente (1).

Hasta el 20% presentarán una diarrea con la ingesta de metformin como monoterapia o en combinación con una sulfonilurea (23).

La terapia prolongada con metformin se ha asociado con una disminución en la absorción gastrointestinal de vitamina B₁₂ y ácido fólico (25); sin embargo, se considera que no es clínicamente significativa (26).

DOSIS Y ADMINISTRACION

Metformin se presenta en tabletas de 500 mg y 850 mg (16). Iniciar la terapia con dosis de 0,5-1 g/día con o luego de las comidas.

La dosis diaria debe ser incrementada gradualmente a un máximo de 5 tabletas de 500 mg (2,5 g) o 3 tabletas de 850 mg (2,55 g). Los regímenes terapéuticos basados en tabletas de 500 mg probablemente produzcan menos efectos adversos que aquellos basados en tabletas de 850 mg (27).

La dosis máxima recomendada es de 3 g/día. (16).

El inicio del efecto clínico del metformin se hace evidente a la segunda semana (16).

Usualmente se administra en dosis divididas de 2 a 3 veces al día, y puede ser coadministrada con sulfonilurea (16).

El metformin esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática, alcoholismo (todos asociados con dis-

minución de la depuración de lactato) o en condiciones que promuevan la hipoxia tisular y la acumulación subsiguiente de lactato (enfermedad cardíaca, coronaria, insuficiencia, enfermedad vascular periférica y enfermedad pulmonar obstructiva) (1).

Puede ser usado en ancianos con DMNID (28).

No esta indicado en pacientes con DMID (18).

USOS TERAPEUTICOS EN DMNID

a) Monoterapia con Metformin

La eficacia del control de la glucosa es similar ya sea empleando metformin, sulfonilureas o insulina (29).

Sin embargo, sulfonilurea e insulina presentan una tendencia a aumentar el peso corporal (+ 1,5 a 5 kg) (30), la insulina circulante y el riesgo de hipoglicemia, incluyendo episodios de hipoglicemia severa (29).

Metformin presenta una tendencia a mantener o disminuir el peso corporal (1 a 2 kg) (30), disminuir la insulina circulante, mejorando la hiperinsulinemia, y no presentar hipoglicemia.

b) Terapia de Combinación metformin + sulfonilurea

Utilizan mecanismos de acción complementarios, reduciendo los efectos secundarios e incrementando la efectividad y seguridad terapéutica.

Metformin es útil en pacientes con falla secundaria al tratamiento con sulfonilúrea, encontrándose en varios estudios un control de la glicemia en cerca del 50% de pacientes mayores de 40 años al asociar metformin + sulfonilurea (28). La falla secundaria a metformin se presenta en menor porcentaje que con sulfonilurea (28).

c) Terapia de Combinación metformin + insulina

Un tercio de los pacientes que inician la diabetes luego de los 40 años necesitan insulina (DMNID tratada con insulina) (16).

Para un beneficio óptimo la terapia de combinación metformin mas insulina probablemente deba iniciarse antes del inicio de la hiperglicemia sintomática. Los pacientes que mejoran con esta terapia pueden deteriorar su control glicémico posteriormente por deterioro progresivo de células beta (18).

En pacientes ancianos el objetivo principal es reducir la concentración de glucosa para prevenir glicemias mayores de 200 mg sintomáticas (18).

Metformin puede disminuir las necesidades de insulina del paciente DMNID (16, 28).

No se recomienda la combinación metformin + insulina en pacientes con DMID.

d) Criterios de Exclusión para el uso de metformin

Alteración renal, insuficiencia cardíaca o respiratoria que cause hipoxia, antecedente de acidosis láctica, infección que disminuya presión de perfusión tisular, enfermedad hepática, abuso de alcohol con toxicidad hepática y uso de agentes radiográficos de contraste endovenoso (18).

DISCUSION

El objetivo moderno en el tratamiento de la diabetes es mantener la euglicemia y disminuir las complicaciones tardías ⁽³¹⁾.

La amplia experiencia clínica en Europa y Canadá permite afirmar que metformin es un medicamento efectivo y seguro, que tiene indicaciones y contraindicaciones precisas.

La dieta como tratamiento inicial fracasa hasta un 50% por falta de cumplimiento.

La eficacia en el control de la glicemia en DMNID comparando insulina, sulfonilurea y metformin es similar ⁽²⁹⁾.

Cuando se necesitan altas dosis de un medicamento, generalmente sulfonilurea, puede combinarse con otro (metformin), para reducir la dosis y los efectos secundarios, y conseguir los beneficios adicionales del segundo.

Acidosis Láctica

Metformin tiene una incidencia muy baja de acidosis láctica (0,01 a 0,08, con un promedio de 0,03 x mil pacientes-año) al ser comparada con los 0,25 de fenformin ⁽²⁶⁾, que resulta 10 a 20 veces mayor.

La mortalidad por acidosis láctica asociada a metformin es de 33%, en comparación con 67% para fenformin ⁽³⁰⁾. Estudios en el Canadá no reportaron ninguna muerte por acidosis láctica atribuible a metformin en más de una década ⁽³²⁾.

Riesgo de Muerte Cardiovascular

El UGDP sugirió que existe un mayor riesgo de muerte cardiovascular asociado al uso de agentes hipoglicemiantes en pacientes con DMNID. Sin embargo, este estudio fue altamente controversial por importantes aspectos metodológicos (muestra pequeña).

El estudio inglés UKPDS proporcionará información adicional para evaluar este riesgo.

Hipoglicemia

No existe el riesgo de hipoglicemia por metformin. Un intento de suicidio con una dosis de 60 gr. de metformin no produjo hipoglicemia ⁽⁹⁾.

CONCLUSION

Basado en estudios europeos y canadienses se ha demostrado que metformin es un medicamento seguro, con indicaciones y contraindicaciones precisas, para el tratamiento de la DMNID.

Se recomienda la dosis de 500 mg.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15 (6): 755-72.
- 2) Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological studies of a new hypoglycaemic drug. *Proc Soc Exp Biol (NY)*, 95,190,1957.
- 3) Ungar G. Pharmacology and toxicology of phenyl-ethylbiguanide (DBI). Symposium Metformin on a New Hypoglycaemic Agent, Phenformin(DBI). Houston, Texas. 1959.
- 4) Sterne J, Duval, D (1959) 3rd Congress of the International Diabetes Federation' Dusseldorf. 1958, p.443. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- 5) Prout TE. A Prospective View of the Treatment of Adult-Onset Diabetes With Special Reference to the University Group Diabetes Program Metformin and Oral Hypoglycemic Agents. *Med Clin NA* 1971: 1065-75.
- 6) Clavadetscher P, Bischof P, Wegmann T. Lactat-Acidosis nach Buformin-Medikation. *Deutsche Med Wochenschrift*, 101: 238-41 (1976).
- 7) HEW Secretary suspends general marketing of phenformin. *FDA Drug Bull*, 7: 14, 1977.
- 8) Krall LP, Chabot VA. Oral Hypoglycemic Agent Update. *Med Clin NA* 1978; 62 (4): 681-94.
- 9) FDA. *JAMA* 1993; 270: 2269.
- 10) Food and Drug Administration: FDA approves new diabetes drug. *Talk Paper T94-64*, 1994.
- 11) Vigneri R, Goldfine ID. Role of metformin in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 118-22.
- 12) Czyzyk A, Taweckl J, Sadowski J et al. Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes* 1969; 17: 492-8.
- 13) Caspary WF. Biguanides and intestinal absorptive function. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1977; 24: 473-80.
- 14) Marchetti P, Navalesi R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-relationships of oral hypoglycaemic agents: An update. *Clin Pharmacokinet* 1989; 6: 100-28.
- 15) Jackson Ra, Hawl MI, Jaspan JB et al. Mechanism Metformin of metformin action in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 632-40.
- 16) Durr CJ, Peters DH. Metformin: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Drugs* 1995; 49 (5): 721-49.
- 17) Klip A, Lefter LA. Cellular mechanisms of action of metformin. *Diabetes Care* 1990; 13: 696-704.
- 18) Bailey CJ, Turner RC. Drug Therapy: Metformin. *NEJM* 1996; 334:574-579.
- 19) Pentikainen P, Neuvonen PJ, Penttila A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 195-202.
- 20) Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 122: 235-46.
- 21) Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen I. Congenital Malformations in offspring of diabetic women treated with oral hypoglycaemic agents during embryogenesis. *Diabetic Med* 1994; 11: 471-4.
- 22) Pharmaceutical Information Associates, Ltd. Metformin Approved for Non-insulin-dependent Diabetes. *Medical Sciences Bulletin*, February 1995.
- 23) Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994; 11:223-18.
- 24) Bailey CJ, Nattrass M. Treatment-metformin. *Bailliers Clin Endocrin Metab* 1988; 2: 455-76.
- 25) Tomkin GH. Malabsorption of vitamin B 12 in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with metformin. *Br Med J* 1973 Sep 29; 3 (882): 673-5.
- 26) De Fronzo R, Goldman AM. Efficacy of metformin in NIDDM. *NEJM* 1996; 334(4): 269-70.
- 27) Menzies, DG, Campbell IW, McBain A, et al. Metformin efficacy and tolerance in obese non-insulin dependent diabetics: a comparison of two dosage schedules. *Curr Med Res Opin* 1989; 11 (5): 273-8.
- 28) Gertch JE. Oral hypoglycemic agents. *NEJM* 1989; 321: 1231-45.
- 29) UKPDSG: U.K. Metformin Prospective Diabetes Study 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed NIDDM followed for three years. *BMJ* 1995: 83-88.
- 30) Lebovitz, HE. Oral Antidiabetic Agents. En: Kahn, CR. Joslin's: Diabetes Mellitus. 13rd. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994; p.508.
- 31) DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression on long-term Metformin complications in IDDM. *NEJM* 1993 ;329: 977-86.
- 32) Lucis OJ. The status of metformin in Canada. *Can Med Assoc J* 1983; 128: 24-6.