

Metformina (primer escalón terapéutico): titulación de la dosis

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Córdoba

La metformina (MET) es el fármaco oral de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), reconocido en todas las recomendaciones y guías clínicas actuales más relevantes, que junto con los cambios de estilo de vida (alimentación y actividad física) representan en este momento el «triumvirato» que rige los destinos de la DM2 en toda su evolución, independientemente de que en etapas sucesivas aparezcan otros protagonistas en el escenario terapéutico.

Es un fármaco que forma, junto con la fenformina y la butformina, el grupo terapéutico de las biguanidas. Estas dos últimas se retiraron en la década de los setenta por su asociación con la acidosis láctica y el incremento de mortalidad cardíaca¹.

Las biguanidas (unión de dos moléculas de guanidina) se identificaron en la planta *Galega officinalis*, cuyos extractos se utilizaban en la Edad Media para la diabetes². La MET como tal, metabolito que aparece en la síntesis de N,N-dimetilguanidina (figura 1), surge en los textos científicos en

el año 1922 tras los trabajos de Emil Werner y James Bell, en los que descubrieron el poder antihiper glucemiante en conejos. En 1959 se la bautiza como un nuevo agente hipoglucemiante³. El resto de la historia de la MET (figura 2) hasta hace cuatro décadas aproximadamente estuvo eclipsado científicamente primero por la relevancia que supuso el descubrimiento de la insulina (Banting y Best, 1921) y posteriormente por el temor a la acidosis láctica, desvanecido a raíz del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en donde se demostró que conlleva mayores beneficios metabólicos y cardiovasculares que riesgos⁴. Estados Unidos, a través de la Food and Drug Administration (FDA), fue uno de los últimos países en aprobarla (1995) y tras 15 años de su utilización ocupa el noveno lugar de prescripción en el top 20 de EE. UU. en el año 2010⁵.

La MET pertenece al listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶.

MECANISMO DE ACCIÓN

La eficacia clínica de la MET requiere la presencia de insulina e implica varios efectos terapéuticos. De estos efectos, algunos están mediados a través de la acción a la insulina y otros no son directamente dependientes de la insulina.

El mecanismo exacto de los lugares de acción tanto molecular como bioquímica, y cómo actúa la MET, no se co-

Figura 1. Estructura de la fórmula de la metformina

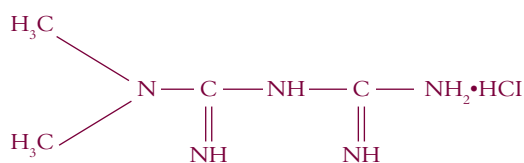
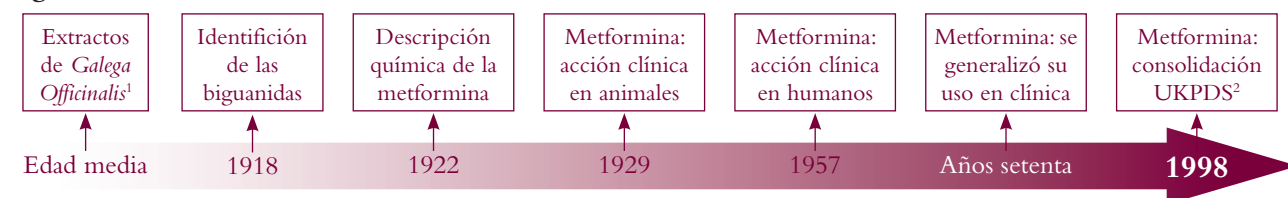


Figura 2. Metformina: historia



¹ Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. Academia Nacional de Medicina; 2003. p. 163. Disponible en: URL: <http://books.google.co.ve/books?id=2JVxnESKHpEC>.

² United Kingdom Prospective Study (UKPDS 34). Effect of intensive blood-glucose with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:854-65.

noce aún del todo bien. Sabemos que es un antihiperglucemiante que no actúa como hipoglucemiante (no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina) y que el mecanismo posiblemente más importante se da al inhibir la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) a través de la activación de una enzima hepática denominada proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK), que produce una inhibición de la expresión de genes de la gluconeogénesis. Otros autores apuntan además la hipótesis de que la MET inhibe la gluconeogénesis a corto plazo reduciendo el flujo gluconeogénico por una acción puramente energética al disminuir la síntesis de adenosín trifosfato en el hepatocito independientemente del efecto transcripcional del anterior mecanismo⁷⁻¹⁰. La MET en el hepatocito también es susceptible de inhibir a largo plazo la gluconeogénesis mejorando la esteatosis hepática por la activación de forma indirecta de la AMPK, con lo que inhibe por fosforilación la actividad acetil-CoA carboxilasa, una enzima que controla la lipogénesis (figura 3). Esta inactivación conduce, por un lado, a una disminución de la concentración de malonil-CoA (disminuye la lipogénesis) y, por otro lado, a un aumento de la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (incremento de la oxidación de los ácidos grasos mitocondrial). En definitiva, a largo plazo este mecanismo podría mejorar la esteatosis hepática, con lo que disminuiría la lipotoxicidad y, en consecuencia, acrecentaría la sensibilidad a la insulina del hepatocito, y, por ende, disminuiría la gluconeogénesis⁷. Además, la activación de la AMPK está también implicada en la estimulación de la captación de glucosa por el músculo esquelético¹¹, aunque esto también se debe en parte al aumento en el movimiento de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina en la membrana celular. En diferentes estudios no se ha podido comprobar que la MET elevaba la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediada por la insulina cuando la pérdida de peso no contribuía como factor.

La MET en menor proporción disminuye la gluconeogénesis^{12,13} y aumenta la captación de glucosa en adipocitos humanos, sin alterar la viabilidad celular ni el consumo de oxígeno¹⁴.

FARMACOCINÉTICA

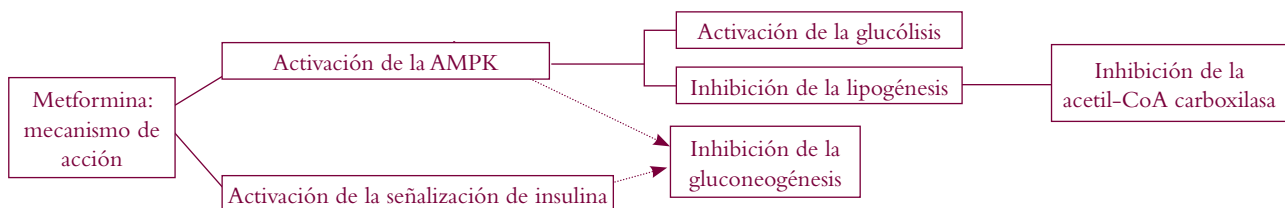
Se administra por vía oral y se absorbe en el intestino delgado de una forma incompleta y lenta. No se une prácticamente a las proteínas plasmáticas, con lo que su distribución por los tejidos periféricos es rápida. La biodisponibilidad en una dosis de 500 u 850 mg ingerida en ayunas es de un 50-60%, lo que indica que la absorción no es lineal con respecto a dosis cada vez mayores. Con los alimentos se retrasa y se reduce la absorción, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas. Su semivida plasmática oscila entre 1,5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina inalterada por el riñón (un 90% en el plazo de 12 horas).

Todas estas propiedades hacen que no se acumule en el organismo en presencia de una función renal normal y que haya que administrarla de dos a tres veces al día, preferiblemente con las comidas (menos intolerancia digestiva)¹⁵.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La MET, al mejorar en el paciente con DM2 la sensibilidad hepática a la insulina, implica (como hemos indicado anteriormente) la disminución de la gluconeogénesis¹³ y, por tanto, de la síntesis de glucosa, lo que provoca en aquél un descenso de la hiperglucemia en ayunas y de la hemogloblina glucosilada (HbA_{1C}). Esto está corroborado principalmente por los estudios que fueron presentados para su aprobación a la FDA y por el UKPDS⁴. En este último se observó que la intervención con MET, en pacientes con sobrepeso y con un control intensivo, comparado con el control convencional tratado con dieta, reducía los niveles de HbA_{1C} en casi un punto en cualquier evento relacionado con la diabetes: número necesario de sujetos a tratar (NNT) = 10 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 6-28), muerte relacionada con la diabetes: NNT = 19 (IC del 95% = 10-124), mortalidad por todas las causas: NNT = 14 (IC del 95% = 8-64) e infarto de miocardio: NNT = 16 (IC del 95% = 9-73). Mostró mayor beneficio que las sulfonilureas o la insulina (todos con control intensivo) para cualquier evento relacionado con la diabetes

Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina



AMPK: proteína cinasa activada por adenosín monofosfato.

(NNT = 12 [IC del 95% = 7-40]) y mortalidad por todas las causas (NNT = 19 [IC del 95% = 10-119]).

En esta misma dirección apuntan posteriores trabajos, como una revisión sistemática en 2005 que evaluaba la eficacia de la MET frente al placebo, la dieta, antidiabéticos orales o la insulina en la DM2. Seleccionaron 29 ensayos clínicos (hasta 2003) con resultados sobre mortalidad, morbilidad relacionada con la diabetes y bioquímica, y se concluyó que a largo plazo la MET disminuye el riesgo de acontecimientos clínicos relacionados con la diabetes. Mostró un beneficio mayor que las sulfonilureas o la insulina para cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes (riesgo relativo [RR] = 0,78 [IC del 95% = 0,65-0,94]) y que la dieta (RR = 0,74 [IC del 95% = 0,60-0,90]).

En un posterior análisis del UKPDS a los 10 años una vez finalizada la intervención¹⁶, en el grupo de MET persistió la reducción del riesgo significativa para cualquier acontecimiento relacionado con la DM2 (21%; $p = 0,01$), infarto de miocardio (33%; $p = 0,005$) y mortalidad por cualquier causa (27%; $p = 0,002$).

En términos de HbA_{1c}, la eficacia clínica de la MET es comparable con las sulfonilureas a pesar de ser diferentes los mecanismos de acción; por lo tanto, no mejora el control glucémico si sustituimos la MET por sulfonilureas o a la inversa, y esto se ha observado tanto en pacientes obesos como en pacientes con un peso normal¹⁷, aunque sí se consigue un efecto aditivo en su combinación¹⁸.

Por otro lado, la concentración plasmática de insulina en ayunas con MET se mantiene sin cambios o disminuye de forma moderada, lo que repercute en la inexistencia de hipoglucemias o que ésta sea no significativa.

En cuanto a la mejora periférica de la sensibilidad a la insulina que puede inducir la MET no es relevante, pero sí cuando se acompaña de pérdida de peso.

Otros efectos observados son una leve disminución del peso (o al menos no ganancia de peso^{4,19}), efectos beneficiosos en marcadores de riesgo cardiovascular como una mejora del perfil lipídico al disminuir los niveles de triglicéridos y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad²⁰, una reducción en apoproteína B-VLDL (very-low-density lipoprotein) junto con un incremento en apoproteína A1 o una menor hipercoagulabilidad y adhesión plaquetaria debido a menores niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1²¹. También refieren varios autores una disminución de la absorción intestinal de la glucosa, aunque esto parece que sólo se ha observado en animales.

Todo esto ha hecho que prácticamente todas las guías clínicas recomienden como fármaco inicial y de primera línea la MET en el tratamiento de la DM2, siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. En lo que no hay tanto acuerdo es en si se prescribe desde el inicio junto con las medidas no farmacológicas (dieta y ejercicio) o se inician primero las medidas no farmacológicas y, en caso de no lograr un control, se añade la MET; así, en el consenso del 2006 de la American Diabetes Association (ADA) con la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se indica la utilización de la MET tan pronto como se haya realizado el diagnóstico de la DM2 junto con las medidas no farmacológicas²², pero, por otro lado, la International Diabetes Federation (IDF)²³ y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)²⁴ recomiendan empezar con MET cuando las medidas no farmacológicas no alcancen los objetivos. De cualquier forma, si se comienza con medidas no farmacológicas hay que monitorizar la HbA_{1c} cada tres meses y como máximo cada seis meses, ya que, como indica el consenso americano y europeo, el control sólo con medidas no farmacológicas llega a ser insuficiente dentro del primer año del diagnóstico (tabla 1).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

Estamos ante un medicamento seguro y con una larga experiencia, con varios efectos secundarios posibles. Éstos rara vez son graves, y cuando se han presentado ha sido generalmente porque estaba contraindicado el uso de MET.

Las molestias gastrointestinales suelen ser los efectos secundarios más frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, malestar abdominal, anorexia...). Algunos pacientes experimentan una alteración del sentido del gusto (sabor metálico). Estos síntomas pueden alcanzar tal intensidad que haya que retirar el tratamiento (un 5% de los pacientes)²⁵. Por regla general, suele ocurrir cuando comenzamos la administración de MET o cambiamos de dosis con tendencia a ir disminuyendo con el tiempo; por eso, se recomienda titular la dosis, comenzando con dosis bajas y aumentándola de forma gradual, administrándola después de las comidas: empezando por la cena o el desayuno. En el adulto los esquemas de dosificación usuales consideran como dosis inicial 500 mg una o dos veces al día u 850 mg una vez al día. Cuando se utiliza la tableta de 500 mg, la dosis puede ajustarse con intervalos de una semana, y en los casos en que se usa la tableta de 850 mg la dosis puede ajustarse cada dos semanas hasta llegar a las dosis máximas que individualizamos en cada paciente. Todas las dosis son eficaces²⁶, de manera que hay una clara relación dosis-respuesta tanto en la glucosa en ayunas como en los niveles de HbA_{1c}, y aun-

que la dosis máxima recomendada de MET es de 3.000 mg al día²⁷, de acuerdo con los resultados de algunos autores la dosis de 2.000 mg/día es la más efectiva²⁶.

Existe también un riesgo aumentado de déficit de vitamina B₁₂ (aproximadamente en un 7% de pacientes) asociado a las dosis más altas y a la duración del tratamiento con MET²⁸⁻³⁰, por eso algunos autores recomiendan el cribado o estrategias de prevención de esa deficiencia nutricional.

El efecto más raro (1-5 casos por 100.000)³¹ y grave es la acidosis láctica; sin embargo, no hay evidencia en estudios prospectivos de ensayos clínicos u observacionales en estudios de cohortes de que la MET esté asociada a un incremento de acidosis láctica o a una elevación de los niveles de

lactato en comparación con otros agentes antihiper glucémicos, si la prescripción se realiza bajo ciertas condiciones³². Por ello, cualquier condición que puede precipitar la acidosis láctica contraindica el uso de MET (tabla 2).

La mayor condición es el deterioro renal que puede inducir un acúmulo de la MET y llevar a la acidosis láctica. En la actualidad hay pocas pruebas que justifiquen contraindicar la MET en función de la creatinina sérica, como así consta en la ficha técnica (tabla 2) o como ocurre en EE. UU. Actualmente el cálculo del filtrado glomerular parece dar una estimación más fiable de la disfunción renal y, aunque el uso de la MET no se ha evaluado ampliamente en individuos con enfermedad renal crónica, hay una gran evidencia de que este agente se utiliza a menudo sin efectos

Tabla 1. Guías clínicas: tratamiento inicial en la diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento/año	2008		2009				2010	2011	2012
	MSC	Canadiense	NICE	ADA/EASD	AAEE	GEDAPS	SED	IDF	ADA
MNF	SÍ ^a	SÍ ^b	SÍ ^c			SÍ ^c		SÍ	
MNF + MET				SÍ	SÍ ^d		SÍ ^f		SÍ ^e

^a Si tras 3-6 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^b Si tras 2-3 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET. Si la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≥ 9, se debe comenzar con fármacos (considerar terapia combinada o insulina).

^c Si tras 2-6 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^d Estratifica según la HbA_{1c} y considerando en todos los niveles las MNF: 6,5-7,5%, MET; 7,6-9%, terapia combinada (un fármaco debe ser MET); mayor de 9% sintomático, insulina + otros fármacos; mayor de 9% asintomático, triple terapia (MET + otros dos fármacos).

^e Si tras 2-3 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^f Estratifica según la HbA_{1c} y considerando en todos los niveles las MNF: 6,5-8,5%, MET; mayor de 8,5% sintomático, insulina + MET; mayor de 8,5% asintomático, terapia combinada (MET + otro fármaco).

Tabla 2. Contraindicaciones de la metformina en la ficha técnica

Contraindicaciones	Observaciones
Hipersensibilidad a la metformina o a alguno de los excipientes	
Cetoacidosis diabética, precoma diabético	
Insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)	<p>Niveles de creatinina de más de 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres</p> <p>Se recomienda conocer el aclaramiento de creatinina (estimarlos a partir de la fórmula Cockcroft-Gault o de la ecuación simplificada del estudio MDRD); debe determinarse antes de iniciarse el tratamiento y regularmente desde su inicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal • Al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada (> 75 años, probable tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min)
Situaciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, <i>shock</i> , etc.	
Enfermedad aguda o crónica que puede provocar hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, <i>shock</i> , etc.	
Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo, etc.	
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.	

adversos en las personas con leve a moderada reducción de la función renal, lo que ha inducido a diversos autores y guías clínicas a cambiar las recomendaciones³³ (tabla 3).

Por otro lado, se recomienda que la MET se suspenda temporalmente 48 horas antes de cualquier estudio radiográfico de contraste yodado (tomografía axial computarizada, angiografía con contraste...) por una posible afectación de manera temporal de la función renal y que se reanude después de dos días³⁴. No obstante, en este sentido existen contradicciones entre las recomendaciones de cinco guías clínicas internacionales sobre la administración del medio de contraste en los pacientes que están tomando MET. Esto posiblemente esté causado en parte por el bajo nivel de evidencia que sustenta las recomendaciones en este asunto de dichas guías clínicas³⁵.

Un hecho que se ha de tener en cuenta son los pacientes sometidos a cirugía bariátrica que están en tratamiento con MET. La pérdida de peso después de la cirugía bariátrica es más pronunciada durante las primeras semanas después

de la operación, y esto crea una fase de balance energético negativo con la formación de cuerpos cetónicos, que se elevan notablemente durante los tres o cuatro primeros meses. Aquí, según algunos autores, el uso de MET se debe analizar de nuevo después de este tipo de intervención³⁶.

Por último, cabe comentar que no se recomienda el uso de MET en el embarazo, pues la información es limitada, aunque no parece indicar un mayor riesgo de anomalías congénitas. Lo mismo ocurre con la lactancia.

METFORMINA EN TERAPIA COMBINADA Y TRIPLE TERAPIA

Hemos visto la MET como fármaco de primera elección, pero sabemos que, a medida que progresa la DM2, resulta difícil mantener los niveles normales de glucosa en sangre con monoterapia. En el UKPDS, aproximadamente el 50% de pacientes se mantuvo en objetivos sólo con monoterapia³⁷. Cuando añadimos a la MET otro fármaco antidiabético cualquiera (sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4], inhibidores de la α -glucosidasa, análogos del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1], pioglitazona...), se obtienen reducciones similares de HbA_{1c} y se difiere fundamentalmente en la ganancia de peso y en el riesgo de hipoglucemia³⁸. La combinación de MET con insulina, sulfonilureas o glinidas se asocia a una mayor tasa de hipoglucemias (RR: 4,57-7,50). Sin embargo, no existen diferencias significativas en la probabilidad de hipoglucemias frente a MET en monoterapia cuando ésta se utiliza en combinación con glitazonas, inhibidores de las α -glucosidasas, inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) y análogos del GLP-1. La combinación de MET con sulfonilureas, glinidas, glitazonas o insulina bifásica produce un aumento significativo del peso corporal frente a MET en monoterapia (1,80-2,96 kg) sin diferencias significativas entre ellas. La comparación entre las distintas clases de fármacos ha encontrado una significativa menor ganancia de peso con la combinación de MET con iDPP-4, inhibidores de las α -glucosidasas y análogos del GLP-1, en comparación con la combinación con sulfonilureas, glinidas, glitazonas o insulina basal. Solamente los análogos del GLP-1 se han asociado con una reducción significativa de peso frente a MET en monoterapia.

Las guías consideran la posibilidad de utilizar tres fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos. Con la aparición de nuevos grupos terapéuticos, como los iDPP-4, se ha abierto la posibilidad de nuevas combinaciones, y en la práctica la triple terapia oral actualmente constituye una alternativa que se ha de considerar antes de la insulinización. La combinación más habitual en triple terapia oral es la de sulfonilurea + MET + pioglitazona o un iDPP-4, aunque

Tabla 3. Recomendaciones de utilización de metformina en insuficiencia renal leve o moderada (basada en la estimación del filtrado glomerular)^a

Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) ^b	Acción
≥ 60	Sin contraindicación de origen renal para la metformina Monitorizar la función renal anualmente
< 60 y ≥ 45	Si está en tratamiento con metformina, continuar su uso Incrementar la monitorización de la función renal (cada 3-6 meses)
< 45 y ≥ 30	Prescribir metformina con precaución: usar dosis más bajas (por ejemplo, el 50% de la dosis máxima) Estrechar la monitorización de la función renal (cada 3 meses) No comenzar en nuevos pacientes con metformina
< 30	Suspender la administración de metformina

^a Adaptada de Lipska et al.³³.

^b Precauciones adicionales que se deben tomar en pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda o con fluctuaciones previas significativas en la función renal, según los antecedentes, otras comorbilidades o medicamentos que potencialmente interactúen.

también cabe la posibilidad de utilizar otros fármacos (gli-nidas, inhibidores de las α -glucosidasas) en caso de intolerancia o contraindicación a alguno de los mencionados. Sin embargo, no todas las posibles combinaciones están autorizadas en la ficha técnica. Así pues, actualmente las opciones aprobadas para triple terapia oral por la Agencia Europea del Medicamento son las siguientes:

- a) Metformina + sulfonilurea + pioglitazona o sitagliptina o linagliptina.
- b) MET + pioglitazona + sitagliptina.

Otra posibilidad es la adición de un análogo del GLP-1 a las dos asociaciones previamente descritas: MET + sulfonilurea + exenatida o liraglutida o bien MET + pioglitazona + liraglutida, en pacientes con un índice de masa corporal superior al 30%. Sin embargo, su prescripción en atención primaria es mucho menos frecuente que la triple terapia oral, tanto por su menor experiencia de uso como por su mayor coste y necesidad de inyección subcutánea.

POTENCIALES USOS CLÍNICOS DE LA METFORMINA

Los otros posibles usos de la MET no están indicados todavía oficialmente (ficha técnica) y sólo cabe mencionarlos, ya que en otros apartados de este suplemento se analizarán con más detalle. No obstante, están apareciendo nuevos datos, en su papel en prevención de la DM2^{39,40}, en su uso en la mejora de la fertilidad en el síndrome del ovario poliquístico⁴¹, en terapias antirretrovirales⁴², para pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesos⁴³, en el síndrome metabólico⁴⁴ y el uso en esteatosis hepática no alcohólica⁴⁵, en la DM gestacional (puede ser efectiva y bien tolerada sin estar asociada a un incremento de complicaciones perinatales)⁴⁶, en prevención del cáncer de páncreas⁴⁷ y en otros tipos de cáncer⁴⁸, en reducir la ganancia de peso en pacientes que toman antipsicóticos atípicos⁴⁹, etc.

CASO CLÍNICO

José, de 60 años, prejubilado. Hace un año se le diagnosticó DM2, ha estado con medidas no farmacológicas durante todo este tiempo y al no alcanzar los objetivos de control en el momento actual se le instaura tratamiento con MET en dosis de 1.000 mg/12 horas tras la ingesta. Consulta a los 10 días por malestar abdominal, meteorismo y deposiciones blandas desde que comenzó a tomar las «pastillas», que hace dos días suspendió por su cuenta, pues ya se encontraba mejor.

En sus antecedentes familiares no se halló ningún dato de interés para el caso excepto que su madre padecía DM2 duran-

te «mucho tiempo» y estaba en tratamiento con insulina. En sus antecedentes personales no padece ninguna otra enfermedad (hipertensión, dislipemia...), no es fumador ni bebedor y no es alérgico a medicamentos. En la exploración física presentaba una talla de 1,58 m; peso: 75 kg; índice de masa corporal: 30,04 kg/m² y perímetro abdominal de 104 cm. Presión arterial: 121-68 mmHg. En el resto de la exploración no hubo hallazgos con pulsos periféricos presentes y simétricos. Monofilamento y reflejo aquileo normales sin presencia de trastornos del pie. Índice de tobillo/brazo: bilateral normal (1). En las pruebas complementarias realizadas presenta glucemia en ayunas de 159 mg/dl, HbA_{1c} del 7,6%, hemograma y perfil hepático normal. Colesterol total: 186 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 64 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 135,4 mg/dl y triglicéridos: 183 mg/dl. Creatinina: 0,8 mg/dl; sodio: 141 mEq/l; potasio: 4,3 mEq/l; ácido úrico: 6,5 mg/dl; filtrado glomerular estimado > 60 ml/min/1,73 m² (Modification of Diet in Renal Disease Study y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y cociente albúmina/creatinina: 17 mg/g. Electrocardiograma: ritmo sinusal 72 pulsaciones por minuto sin otras alteraciones. Cálculo de riesgo cardiovascular por tablas de Framingham del 9% a los 10 años, el resto sin hallazgos. Retinografía sin signos de retinopatía en el inicio del diagnóstico.

DISCUSIÓN DEL CASO

Tras la consulta y descartar cualquier otra causa de la sintomatología digestiva (fiebre, vómitos...) se le diagnosticó intolerancia a la MET, por lo que se suspendió su administración y se instauró un tratamiento con glibenclamida (5 mg/24 horas).

A las 48 horas acude al servicio de urgencias del centro de salud porque se siente mal, flojo, tembloroso, con sensación de desmayo... Se le detectan cifras de glucemia capilar de 49 mg/dl y se le diagnostica hipoglucemia no grave por sulfonilureas. El paciente se repone tras el tratamiento oral con hidratos de carbono y comenta que tomaba una «pastilla de azúcar por la mañana y otra por la noche, igual que las anteriores». Al día siguiente vuelve a su médico de cabecera para comentarle lo ocurrido y preguntar por la pauta que ha de seguir con su diabetes.

El médico detecta una falta de entendimiento en la toma de la glibenclamida, ya que tomó el doble de la dosis prescrita: «Yo entendí que me las tomara igual que las anteriores». A la pregunta de cómo se tomaba las anteriores (MET) respondió: «Yo comencé tomándome una después del desayuno y otra después de la cena». Su médico detectó que la pauta que le había prescrito de MET titulada en dosis de 500 mg/día (medio comprimido/día) con elevación

progresiva de 500 mg/cada semana no se cumplió a pesar incluso de dar por escrito dicha información. «Perdí el papel», comentó el paciente, y se quedó con la última frase: «Un comprimido por la mañana y otro por la noche».

El caso clínico se ha descrito con más detalle por ser representativo con relativa frecuencia del entorno de la práctica clínica, al menos en atención primaria. Lo sucedido, por un lado, puede ir en contra de la propia seguridad del paciente; por otro lado, supone el abandono de un medicamento tan importante como puede ser la MET en su caso para la DM2.

Se le vuelve a prescribir la MET indicando al paciente los beneficios de este medicamento para combatir su DM2, volviendo a explicar la posología titulada y dándole la información por escrito y con gráficos con nueva consulta al mes, exceptuando poder consultar antes si el paciente comenzase (al incrementar la dosis) con malestar digestivo.

Tenemos que recordar que, haciendo una buena titulación de la MET, sólo tendremos un 5% de abandonos aproximadamente. También existe otra opción: no llegar a dosis máximas con la MET (por ejemplo, prescribir 500 mg/12 h) y añadir otro antidiabético (terapia combinada).

BIBLIOGRAFÍA

- Campbell IW. Metformin, life begins at 50: a symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007;7(5):247-52.
- Bailey CJ. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12(8):553-64.
- Shapiro SL, Parrino VA, Freedman L. Hypoglycemic agents. I. Chemical properties of β -phenethylbiguanide. A new hypoglycemic agent. *Journal of the American Chemical Society* 1959;81(9):2220-5.
- 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(9131):854-65.
- IMS. Top 20 U.S. pharmaceutical products by dispensed prescriptions. Disponible en: URL: [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Corporate/PressRoom/Top-line Market Data/2010/Top-line Market Data/2010_Top_Products_by_RX.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Corporate/PressRoom/Top-line%20Market%20Data/2010/Top-line%20Market%20Data/2010_Top_Products_by_RX.pdf). [consulta: 4 de abril 2012].
- WHO. Model list of essential medicines. 2011. p. 26. Disponible: whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf. [consulta: 4 de abril 2012].
- Foretz M, Viollet BT. Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Med Sci (Paris)* 2010;26(6-7):663-6.
- 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(8):1167-74.
- Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007;100(3):328-41.
- Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008;57(2):306-14.
- Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006;116(7):1776-83.
- Chu CA, Wiernsperger N, Muscato N, Knauf M, Neal DW, Cherrington AD. The acute effect of metformin on glucose production in the conscious dog is primarily attributable to inhibition of glycogenolysis. *Metabolism* 2000;49(12):1619-26.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49(12):2063-9.
- Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, et al. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2010;80(11):1736-45.
- Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's diabetes mellitus: spanish edition*. 14 ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
- Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2361-4.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9.
- 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(6):386-99.
- Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roqué M, Moher D, et al. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria* 2005;36(4):183-91.

21. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137(1):25-33.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.
23. Van Leeuwen N, Nijpels G, Becker ML, Deshmukh H, Zhou K, Stricker BH, et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetología* 2012. [Epub ahead of print].
24. Ziaee A, Oveisi S, Abedini A, Hashemipour S, Karimzadeh T, Ghorbani A. Effect of metformin and pioglitazone treatment on cardiovascular risk profile in polycystic ovary syndrome. *Acta Med Indones* 2012;44(1):16-22.
25. Flórez H, Luo J, Castillo-Flórez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:112-20.
26. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of Metformin in Type II Diabetes: Results of a Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-Response Trial. *Am J Med* 1997;103(6):491-7.
27. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012;35(2):446-54.
28. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166(18):1975-9.
29. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 2006;35(2):200-1.
30. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulfelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
31. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(10):1659-63.
32. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967.
33. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7.
34. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Radiol* 2003;76(908):513-8.
35. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010;54(1):261-9.
36. Aberle J, Reining F, Dannheim V, Flitsch J, Klinge A, Mann O. Metformin after bariatric surgery: an acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120(3):152-3.
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
38. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.
39. 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.
40. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention: An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35(4):723-30.
41. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003053.
42. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients: fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4611-5.
43. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3(5):457-61.
44. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2008;42(6):817-26.
45. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358(9285):893-4.
46. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-15.
47. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137(2):482-8.
48. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330(7503):1304-5.
49. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):185-93.