

La metformina en el siglo XXI

Sara Artola Menéndez

Internista. Centro de Salud María Jesús Hereza. Leganés (Madrid)

Las biguanidas constituyen un grupo de fármacos que derivan de la guanidina. La guanidina se encuentra en una leguminosa (*Galega officinalis*) que ya se utilizaba en la Europa medieval para el tratamiento de la diabetes. Los primeros compuestos derivados de la guanidina se desecharon a causa de su toxicidad gastrointestinal; a finales de los años cincuenta, se introducen tres derivados biguanídicos, los dos primeros (fenformina y butformina) se retiraron por el riesgo de acidosis láctica. La publicación del estudio UGDP (University Group Diabetes Program), en el que se encontró un aumento de la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con agentes orales frente a insulina, hizo que su uso fuera muy limitado durante los años setenta y ochenta. Fue la publicación del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) la que hizo resurgir la metformina en Europa, y aprobar su comercialización en Estados Unidos. En el estudio UKPDS, el tratamiento con metformina en 342 pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de inicio, redujo el riesgo de infarto de miocardio en un 39% y el de muertes relacionadas con DM en un 42%.

En la actualidad la metformina es reconocida por todas las guías como el fármaco de elección (patrón de oro) para el inicio del tratamiento de la DM2, bien desde el momento del diagnóstico o tras el fracaso de los estilos de vida para mantener el objetivo terapéutico de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en el 6,5 o 7%, según los diferentes consensos. Está indicada tanto en monoterapia como en terapia combinada y asociada a la insulina.

La metformina se absorbe de forma incompleta y lenta a partir del intestino delgado, no se metaboliza y se elimina por vía renal hasta un 90%, en el plazo de 12 horas. Los efectos antidiabéticos no están claramente definidos: disminuye la producción hepática de glucosa (por descenso de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis) y aumenta la captación de glucosa dependiente de insulina por tejidos periféricos y el hígado. Se ha demostrado que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, de forma que reduce los niveles

de ácidos grasos libres y su oxidación; esto, junto con cierto grado de anorexia y sabor metálico, podría justificar la pérdida de peso que acompaña al tratamiento con metformina. Otras acciones de la metformina mejoran el estado procoagulante que existe en la DM2: aumento de la actividad fibrinolítica, reducción de la sensibilidad a los agregantes plaquetarios y disminución de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1, dichos efectos podrían explicar la reducción del riesgo cardiovascular, independiente del control glucémico que se ha observado en algunos estudios tras tratamiento con metformina. Reduce la concentración plasmática de insulina, se ha descrito mejoría de los niveles de presión arterial. Puede ser útil en el tratamiento del ovario poliquístico, mejorando la menstruación y fertilidad. El hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de hepatopatía crónica: afecta a un 20% de la población occidental y puede alcanzar hasta el 70% en los sujetos con obesidad. Dado que el mecanismo de producción se basa en la resistencia a la insulina, la metformina podría ser en un futuro una opción terapéutica junto con el descenso de peso.

Uno de los aspectos fundamentales para mejorar la tolerancia digestiva a la metformina es la titulación de la dosis. La necesidad de abandono del tratamiento por náuseas, diarrea o flatulencia puede llegar a reducirse del 15-20% a menos del 5%, con una adecuada titulación de la dosis. El capítulo del **Dr. Carlos Ortega Millán** versará sobre cómo iniciar el tratamiento con metformina.

En el capítulo del **Dr. Juan Martínez Candela**, se expondrán las evidencias sobre el beneficio de la metformina en la prevención de la diabetes. Tanto los cambios de estilo de vida como algunos fármacos (metformina, acarbosa, rosiglitazona, etc.) han demostrado eficacia en la reducción de la aparición de diabetes en los sujetos prediabéticos. Pero considerando el perfil de coste y seguridad, la metformina se sitúa como mejor opción terapéutica, aunque no se haya aprobado aún dicha indicación en España.