

## Uso de metformina en pacientes diabéticos tipo II

### Metformin and its Use in Diabetic Patients

*Eva M. Molina-Trinidad<sup>1</sup>*

---

#### Abstract:

The levels of blood glucose is the decisive part in detecting diabetes. The presence of high levels of blood glucose is indicative of a patient have problems in the production of insulin. Considering the clinical presentation of each patient report that lack of exercise, poor nutrition coupled with poor eating habits are causal in the presence of this disease, detected in adults. Knowing that the disease is present in one third of the world population is important to know how and systems to control this disease in our country, specifically in the state of Hidalgo (adult patients aged 40-65 years) and type treatment with the drug metformin, since it has been reported that this drug has many advantages, but you must specify their use in determining adverse reactions considering dose adjustment based on clinical biochemistry each patient reporting clinical chemistry and CBC including clinical picture.

#### Keywords:

*Metformin, diabetes, insulin, adjustment dose*

---

#### Resumen:

Los niveles de glucosa en sangre es la parte determinante en la detección de la diabetes. La presencia de altos niveles de glucosa en sangre es indicativo de que un paciente tienen problemas en la producción de insulina. Considerando el cuadro clínico de cada paciente se reportan que la falta de ejercicio, la mala nutrición aunada a los malos hábitos alimenticios son causales en la presencia de esta patología, detectada en personas adultas. Sabiendo que esta enfermedad está presente en la tercera parte de la población mundial es importante conocer la forma y los sistemas de control de esta enfermedad en nuestro país, específicamente en el estado de Hidalgo (pacientes adultos de 40-65 años) y el tipo de tratamiento con el fármaco Metformina, ya que se ha reportado que este fármaco tiene muchas ventajas, pero se debe especificar su uso para determinar sus reacciones adversas considerando el ajuste de dosis en base a los análisis bioquímicos clínicos de cada paciente reportando la química clínica y la biometría hemática incluyendo su cuadro clínico.

#### Palabras Clave:

*Metformina, Diabetes, insulina, ajuste de dosis*

---

### Introducción

De los pacientes que presentan Diabetes aproximadamente 80% de pacientes sufren de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Esta enfermedad se presenta en la población adulta.

La DMT2 es una enfermedad determinada genéticamente en la que el sujeto presenta alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, de las proteínas y grasas, y una relativa o absoluta deficiencia de la secreción de insulina con grados variables de resistencia. Actualmente esta enfermedad se presenta en la población mexicana y la población estudiantil es una

población es riesgo porque su alimentación no está controlada y no existe un orden en su tipo de alimentación, además algunos estudiantes sufren de sobrepeso y la mayor parte de ellos no realizan ningún deporte. Por otra parte, la población adulta que controla la enfermedad con Metformina es una población que sufre de sobrepeso y presentan incompatibilidades con otros fármacos utilizados para el tratamiento de la DMT2.

### ¿Qué es la Metformina?

La Metformina es un fármaco que pertenece a la familia de la biguanidas y es utilizado para la Diabetes Mellitus

---

<sup>1</sup> Autor correspondiente. Área Académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Hidalgo. México. Email: [eva\\_molina8849@uaeh.edu.mx](mailto:eva_molina8849@uaeh.edu.mx)

Tipo II, específicamente está diseñado para controlar esta patología en pacientes que sufren de sobrepeso o bien presentan síndrome metabólico, ya que disminuye la gluconeogenia hepática y potencia la acción periférica de la insulina. Una de sus ventajas es que no se metaboliza y se elimina por riñón. Sin embargo considerando las reacciones adversas que conlleva el uso de este medicamento, no debe administrarse a pacientes que presentan insuficiencia renal, hepática o cardiovascular. Por lo anterior su estudio respecto al control de dosis es importante, pues mal dosificado puede generar la ineffectividad del fármaco o bien un cuadro tóxico. Por otra parte es esencial individualizar la dosis de este fármaco, ya que se debe ajustar la dosis por la variabilidad biológica que se manifiesta de sujeto a sujeto.



### Diabetes

Desde el siglo pasado, a medida que las ciudades se fueron industrializando, la alimentación saludable basada en alimentos ricos en nutrientes y fibra dietética se sustituyó por comidas rápidas, golosinas y bebidas azucaradas entre otras, sabiendo que los alimentos de este tipo están constituidos de carbohidratos simples, grasas saturadas y elevadas cantidades de sodio.

Lo anterior relacionado con la falta de actividad física, el sedentarismo, el consumo en exceso de bebidas alcohólicas y el estrés da como consecuencia lo que actualmente conocemos como *síndrome metabólico* (SM).

El síndrome metabólico es una entidad que considera cierta carga genética en el individuo, lo que le confiere susceptibilidad a la acción de diversos factores de riesgo, como la alimentación rica en grasas y carbohidratos, lo cual propicia a su vez el desarrollo de resistencia a insulina e hiperinsulinemia, es decir, niveles altos de insulina en la sangre por una sobrestimulación del páncreas. Estas concentraciones anormales de la hormona derivan en padecimientos que se encuentran íntimamente ligados entre sí: diabetes, hipertensión arterial, obesidad y aterosclerosis. Se dice que la hiperinsulinemia es el tronco común de estas enfermedades y se confiere cierta predisposición genética para la presencia de éstas enfermedades.

Por lo anterior el SM forma parte de los factores de riesgo para la predisposición de enfermedades como Diabetes Mellitus tipo II (DBTII), y la presencia de esta enfermedad está relacionada con factores genéticos, ambientales y socioculturales (González y cols., 2005).

En base a la etiología de esta enfermedad un factor decisivo en el diagnóstico de la misma es la localización de la grasa abdominal como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) y DMTII (Reyes Toso y cols., 2006). La existencia de SM confiere un elevado riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus y aumenta hasta 3-4 veces el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV. El SM podría ser considerado como un equivalente de ECV.

Existen múltiples métodos para calcular el riesgo cardiovascular absoluto basados en ecuaciones de riesgo multivariante, siendo el más conocido, validado y aceptado el algoritmo de Framingham. Esta ecuación resume la mayoría de los principales factores de riesgo cardiovascular y resulta una herramienta práctica para estimar el riesgo cardiovascular a los 10 años en pacientes obesos con o sin síndrome metabólico. A continuación se ejemplifica el riesgo cardiovascular en un paciente.

Valoraremos según este modelo el riesgo de una mujer de 57 años, con 238 mg/dl de colesterol = 6.15 mmol/l, 150 mm Hg de tensión arterial sistólica (TAS), y no fumadora, perteneciente a un país clasificado como de riesgo alto. Los coeficientes para el cálculo de la función base de supervivencia  $S_0$  son:

En las siguientes tablas damos los valores obtenidos en cada uno de los pasos

	$\alpha$	P
EC		
ENC		

	$S_0(57)$	$S_0(67)$
EC	0.99798	0.99107
ENC	0.99891	0.99493

	W
EC	0.576
ENC	0.663

	S(57)	S(67)	$S_{10}(57)$	Riesgo
EC				
ENC				

Por lo tanto el riesgo total será  $0.01238+0.00773$ , lo que corresponde a un riesgo total de enfermedad cardiovascular a 10 años del 2%.

Según los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association se consideran tres categorías de estado hiperglucémico o disglucemia: alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus para determinar el diagnóstico de la DMII (Vargas y cols., 2010).

Para la diabetes tipo 2, se han reconocido algunos genes de susceptibilidad entre la población México-Americana en los cromosomas 2, 6, 10, 11, 15 y, en la población caucásica en 1, 5, 12 y 203. Cada una de estas regiones muestra uno o más de estos genes. El hallazgo de que distintas regiones cromosómicas se ven implicadas en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad en distintas poblaciones, y es la evidencia más clara de la heterogeneidad genética de la diabetes.

Recientemente se identificó y caracterizó el primer gen de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 en el cromosoma 2. Este gen codifica, para una proteína conocida como calpaina 104, una proteasa intracelular cuya expresión se ve afectada por el cambio puntual de una base en el intrón 3 del gen, lo anterior se ha demostrado en estudios de fisiología en modelos animales (GPC, 2014).

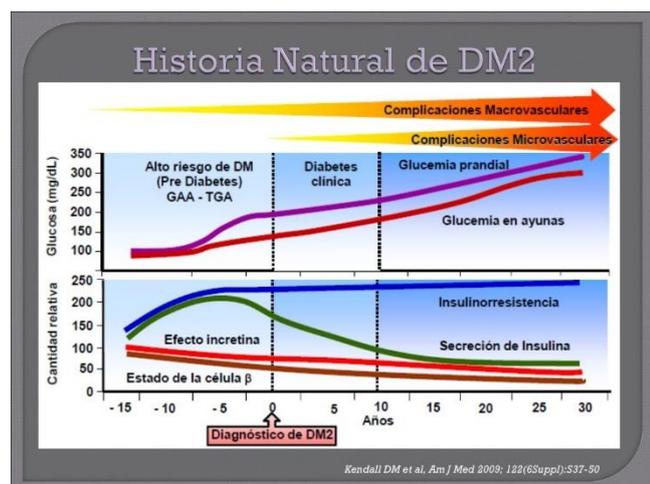


Figura 1. La gráfica indica el comportamiento de los niveles de Glucosa en mg/dL, cuando los niveles se encuentran en los límites superiores e inferiores se presentan ciertos riesgos que pueden dar lugar a alteraciones como las complicaciones microvasculares y macrovasculares (Kendall y cols., 2009).

Otro tipo de diabetes es la conocida como Diabetes tipo 1 (DM 1) o Diabetes Juvenil. La DM1 forma parte de las enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria debida a ciertas anomalías en la secreción de insulina y a diversas alteraciones en el metabolismo de lípidos y de proteínas.

Esta patología se conoce también como diabetes insulina-dependiente o diabetes juvenil caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas que da como consecuencia la deficiencia de insulina.

La DM1 se clasifica como DM1 A o autoinmune MD1 B o idiopática. En la primera existe una destrucción selectiva de células beta del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición, considerada como una enfermedad autoinmune.

La DM1 B es considerada como un tipo de diabetes donde no se encuentran datos de autoinmunidad, ni haplotipos HLA de predisposición (Vasco-Osteba, 2012). Dado que esta enfermedad está asociada con otras enfermedades autoinmunes es importante clasificar adecuadamente los fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad en especial a los pacientes en situaciones especiales y con necesidades especiales con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente (Molina-Trinidad, 2011).

Esta enfermedad está asociada con alteraciones en ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio. En la siguiente figura se muestran las características de la DM tipo II.

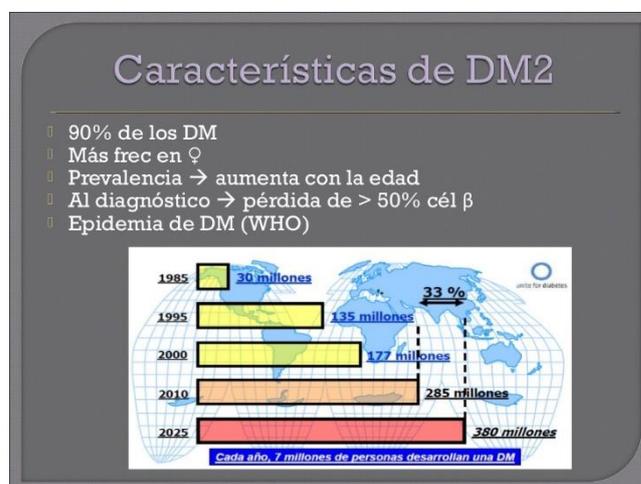
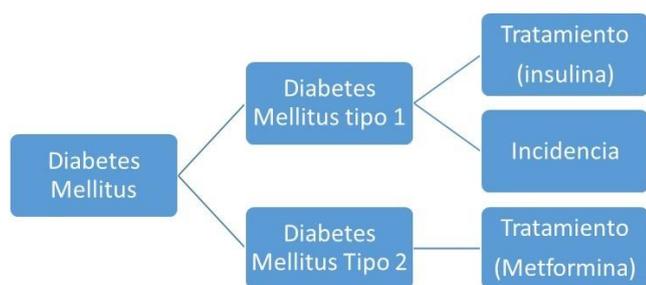


Figura 2. Características de la Diabetes Mellitus tipo II (Kendall y cols., 2009).

## 1. Tratamiento de la Diabetes

La Metformina constituye el tratamiento de elección en los pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso. De acuerdo a la lista oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la presentación farmacéutica reportada es de 500 mg en forma de clorhidrato. También para este tipo de patología se utiliza la Glibenclamida reportada con una dosis de 2.5 o 5 mg en forma de comprimidos.

Para la diabetes tipo 1, los fármacos utilizados para su tratamiento son la insulina de acción intermedia en forma de inyectable con dosis de 40 UI/ml en viales de 10 ml; 100 UI/ml de 10 ml (suspensión compuesta de insulina zinc o insulina isofánica). También se utiliza la presentación de 40 UI/ml en viales de 10 ml; 100 UI/ml en viales de 10 ml. (OMS, 2014).



## 2. Uso de la Metformina en el tratamiento de Diabetes

La Metformina es un antidiabético oral perteneciente a la familia de las biguanidas, con efecto sensibilizante a la insulina. Se considera como un buen tratamiento para pacientes que presentan la sintomatología de Diabetes tipo II. Una de sus ventajas es que no se metaboliza y se elimina por riñón. Disminuye la gluconeogenia (formación de glucógeno) hepática y potencia la acción periférica de la insulina.

## 3. Reacciones adversas por el uso de Metformina

Los efectos secundarios son la anorexia, náuseas y diarrea.

No debe administrarse a pacientes que presentan insuficiencia renal, hepática o cardiovascular.

La dosis mal administrada o la elevación de la misma del fármaco dan lugar al desarrollo de hepatotoxicidad, así como daño renal y acidosis láctica.

Estudios en una paciente diabética que presentaba la patología desde 30 años atrás. Se le detectó enfermedad pulmonar, síndrome ansioso-depresivo y osteoartritis. A la paciente se le administraban dosis de 850 mg de Metformina cada 8 horas. Acudió al hospital con síntomas de anorexia, disnea, poliuria y polidipsia.

En base a la observación y a la sintomatología que presentaba se le detectó fallo hepático con alteración de la coagulación con hiperglucemias iniciales y posteriormente hipoglucemia, por lo cual era difícil ajustar la dosis del fármaco, como consecuencia se presentó una sintomatología característica de acidosis láctica y de insuficiencia renal.

La toxicidad hepática se fundamentó por los resultados obtenidos del perfil hepático como la elevación de las aminotransferas: hepatitis vírica, hepatitis tóxica y hepatitis isquémica, enfermedad de Wilson, hepatitis auto inmunitaria, hepatopatía alcohólica y hepatocarcinoma entre otras alteraciones.

Las reacciones hepatotóxicas idiosincráticas se manifiestan entre 1 semana y 3 meses tras el inicio del tratamiento del fármaco.

Para evaluar la toxicidad debida al fármaco se utilizan escalas de toxicidad que sirven de referencias para evaluar el grado de toxicidad de éste fármaco y según las escalas de Naranjo y de María y Victorino se obtienen puntuaciones en nuestro caso de 10 puntos, lo que indica una hepatotoxicidad definitiva. En la escala

CIOMS/RUCAM, considerada actualmente más fiable y de elección para etiquetar este tipo de cuadros, se obtienen 9 puntos que permiten clasificar este caso clínico como muy probable o definido para hepatotoxicidad farmacológica (Olivera y cols., 2010). La acidosis láctica asociada a Metformina (ALAM) en pacientes diabéticos es poco frecuente, pero puede llegar a ser grave. De todas formas, la relación entre metformina y acidosis láctica ha sido muy controvertida. Estudios respecto a esta reacción adversa presentada en pacientes diabéticos indican que factores de riesgo que predisponen a esta patología son las situaciones de hipoxemia y sepsis, insuficiencia cardíaca o respiratoria, hepatopatía y cuadros de deshidratación. Por tal razón es importante limitar el uso de Metformina en pacientes diabéticos con función renal alterada. La acidosis láctica asociada a Metformina es una complicación poco frecuente pero se debe controlar, ya que en algunos casos cuando se presenta suele ser grave y se debe considerar la variabilidad biológica y la respuesta de cada paciente. En las siguientes figuras se muestran los factores que se consideran cuando existen pacientes que generan resistencia a la insulina administrada.

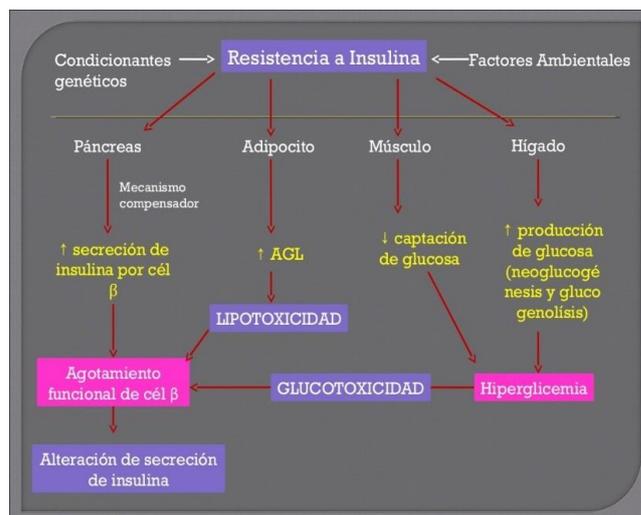


Figura 3. Resistencia a la insulina: la resistencia a la insulina es debida a la alteración de factores genéticos y factores ambientales que conlleva a la alteración en el páncreas, adipocitos, en músculo y en el hígado, dando lugar a la alteración en la secreción de insulina y a la glucotoxicidad (Kendall y cols., 2009).

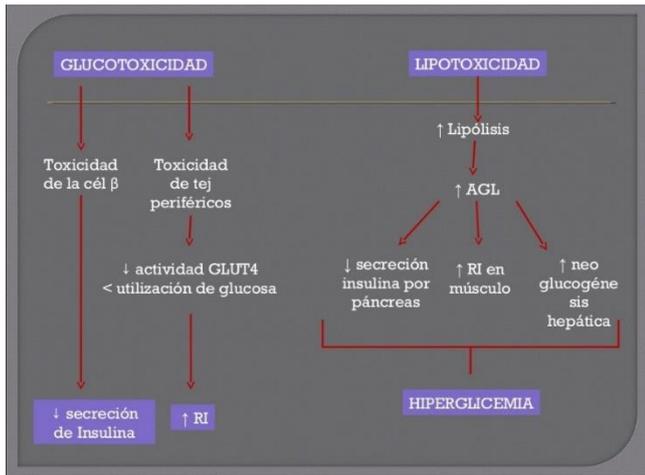


Figura 4. Glucotoxicidad y lipotoxicidad como consecuencia a la disminución en la secreción de insulina y a la presencia de hipérglicemia (Kendall y cols., 2009).

En conclusión la metformina ha sido prescrita fundamentalmente en pacientes que presentan resistencia a la insulina acompañado o no de obesidad. Dado que la metformina no actúa sobre la insulina y evita el aumento de peso ni provoca hipoglucemia, ofrece ventajas sobre la insulina y las sulfonilureas en el tratamiento de la hiperglicemia en este grupo de pacientes.

Es el único medicamento antidiabético que se ha demostrado que ofrece protección contra las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. La metformina también se indica para su uso en combinación con insulina o tiazolidinas en diabéticos tipo 2 en los que la monoterapia oral resulta insuficiente pero este fármaco no previene la diabetes en pacientes prediabéticos de mayor edad y en buenas condiciones físicas.

Por otra parte la metformina se está utilizando en pacientes con el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la pubertad precoz, tres enfermedades que presentan resistencia a la insulina. Sin embargo, estas indicaciones se consideran aún en etapa experimental.

Sus efectos secundarios radican en la presencia de enfermedades gastrointestinales como diarrea, náuseas, dolor estomacal, gastritis, anorexia y vómitos y en el desarrollo de acidosis láctica.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano es complejo desde el punto de vista clínico, así como de la salud pública, ya que el envejecimiento poblacional está condicionando un marcado incremento de la pandemia de diabetes en las personas de edad avanzada. Pero hay pocas evidencias científicas que apoyen el tratamiento más adecuado de la diabetes en los ancianos. Dada la gran heterogeneidad de la población anciana, que incluye a sujetos con muy diferente capacidad funcional y cognitiva, diversa comorbilidad y con muy diferente expectativa de vida, resulta crucial realizar una valoración global del anciano desde una perspectiva biopsicosocial

y abordar los factores de riesgo vascular, planteando unos objetivos personalizados de control glucémico. La estrategia terapéutica en el anciano con diabetes tipo 2 debe individualizarse. Por la mayor predisposición de los ancianos a las hipoglucemias y sus graves consecuencias en esta población, se debe priorizar las terapias antidiabéticas que minimicen el riesgo hipoglucemia (Gómez, 2013).

#### 4. Toxicidad

Sabiendo que este fármaco perteneciente a la familia de las biguanidas es utilizado para controlar la Diabetes tipo II en pacientes que sufren sobrepeso o presentan síndrome metabólico, es importante conocer los factores que conllevan a la manifestación de cuadros tóxicos.

Se conocen ventajas en su uso, ya que disminuye la gluconeogénesis hepática y potencia la acción periférica de la insulina (sustancia que disminuye en su producción en sangre en este tipo de pacientes). Además no se metaboliza y se elimina por riñón. Por referencias bibliográficas y hemerográficas no se encuentra información contundente relacionada con la toxicidad en su uso, pero como todo fármaco si no se dosifica adecuadamente o bien no se prescribe correctamente individualizando la dosis es probable que presente reacciones adversas en pacientes específicos, ya que, se han reportado que este medicamento no debe administrarse a pacientes que presentan insuficiencia renal, hepática o cardiovascular.

Como la Metformina no se metaboliza y se elimina fácilmente del plasma al riñón es un agente que propicia la potenciación periférica de la insulina, lo que conlleva a los efectos gastrointestinales que manifiestan los pacientes que reciben tratamiento con este fármaco (Olivera y cols. 2010).

El efecto más grave de toxicidad manifestado por el uso de la Metformina es la acidosis láctica en pacientes que sufren de insuficiencia renal, hepática y cardiovascular.

#### Conclusión

La Diabetes tipo 2 es un problema de Salud Pública que actualmente debe de tomar importancia en los profesionistas de la salud para brindar un tratamiento adecuado a los pacientes que sufran de la enfermedad y prevenir en los sujetos jóvenes la tendencia a la enfermedad con programas encaminados a la nutrición y al ejercicio para evitar la obesidad o sobrepeso.

#### Referencia

1. González SE, Pascual CI, Laclaustra GM, Casasnovas LJA. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol Supl. 2005; 5(D): 30-37.
2. Reyes TC, Rosón MI, Albornoz LE, Damiano PF, Linares LM, Cardinal DP. Vascular reactivity in diabetic rats: effect of melatonin. J Pineal Research. 2002; 33: 81-86.
3. Vargas IA, González PAA, Aguilar PMI, Moreno CC. Estudio comparativo del impacto de una estrategia educativa sobre el

- nivel de conocimiento y la calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Fac Med*, 2010; 53(2): 60-68.
4. GPC Guía Práctica Clínica. Tratamiento de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 en el primer nivel de Atención. Evidencias y Recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-718-14. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel. 2010. (Citado agosto 2018) [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718\\_GPC\\_Tratamiento\\_de\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_2\\_/718GER.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/718_GPC_Tratamiento_de_diabetes_mellitus_tipo_2_/718GER.pdf) Atención
  5. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical Application Incretin-Based therapy: Therapeutic potential patient Selection and Clinical Use. *AM J Med* 2009, 122(6 Supp): S37-S50.
  6. Vasco (OSTEBA). Evaluación de la Implementación de Guías clínicas en el país vasco. Ensayo aleatorizado por grupos. Vitoria gasteiz. 2012. (Citado agosto 2018). [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2013\\_osteba\\_publicacion/es\\_def/adjuntos/Implementacion%20guias\\_WEB.PDF](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2013_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/Implementacion%20guias_WEB.PDF)
  7. Molina TEM, Gutiérrez SLI, Téllez LAM, López OM. Chapter 15: Disease and Therapy: A roll for oxidants. *Oxidative Stress and Chronic degenerative diseases*. INTECH, 2013, 357-389. (Citado Agosto 2018) <https://doi.org/10.5772/51994>.
  8. OMS, Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Datos y Cifras. 2014. (Citado agosto 2018) <http://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/diabetes>
  9. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola A, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34(1):34-45.
  - 10.