

Nota Farmacológica:

Nuevas indicaciones de la Metformina

Wurcel V. Nuevas indicaciones de la Metformina Evid. actual pract. ambul. 2005;8;24

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. 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.^{2,3}

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome de insulinoresistencia, es una entidad clínica que se caracteriza por la conjunción de intolerancia a la glucosa (definida por una prueba de tolerancia oral alterada) o diabetes mellitus franca asociada a por lo menos 2 de los siguientes desórdenes: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad central (definida por un índice cintura/cadera mayor o igual a 0,9 en los hombres y 0,85 en las mujeres) o microalbuminuria mayor o igual a 30 ug/min.² Este síndrome, que en Estados Unidos afecta al 24 % de la población, se caracteriza por un alto riesgo de enfermedad cardiovascular asociado.

Una entidad relacionada es el síndrome de ovario poliquístico, que afecta al 5-10 % de las mujeres en edad fértil y se caracteriza por anovulación con infertilidad y signos de hiperandrogenismo, además de insulinoresistencia y factores relacionados al síndrome metabólico.³ Estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa en el futuro.

Tanto la diabetes mellitus como la intolerancia a la glucosa (pre-diabetes) son factores de riesgo independientes de morbimortalidad cardiovascular,^{2,4,5} y la metformina parece útil para disminuir ese riesgo, al menos a mediano plazo.

El estudio DPP6 demostró una reducción del 31 % en la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes utilizando metformina, pero sólo en pacientes menores de 60 años. Estos resultados podrían extrapolarse al más abarcativo síndrome metabólico, pero debemos esperar que se realicen estudios con estos pacientes para poder afirmarlo con seguridad.

Asumimos además que la disminución de riesgo de desarrollo de diabetes conlleva una disminución de riesgo de eventos cardiovasculares, pero hacen falta estudios que lo demuestren en forma contundente, ya que el síndrome metabólico es una entidad reconocida sólo recientemente en la comunidad médica.

La metformina es efectiva para inducir la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP)³ que buscan embarazarse (46 % del grupo metformina vs 24 % del placebo ovularon, NNT 4), además de reducir la presión arterial en las hipertensas, sin cambios significativos en el peso corporal y los lípidos. Además, la asociación de metformina y clomifeno fue superior al clomifeno solo para inducir ovulación. Si bien estos resultados son promisorios,

cabe destacar que la tasa de gestaciones no se describe como punto final primario en los estudios que incluyó este metanálisis.

La metformina estaría indicada entonces, en pacientes con SOP con deseo de embarazo, luego de un período de cambios en el estilo de vida (cese de consumo de tabaco y disminución de peso), ya que esos cambios favorecen por sí mismos la ovulación. Si éstos no resultan luego de un período de 4-6 meses, puede indicarse metformina en dosis crecientes hasta llegar a los 2 g diarios si son bien tolerados.³ Si es efectivo, se aconseja continuar el tratamiento por 6 a 12 meses, suspendiendo tan pronto como se sospeche embarazo. Si no se logra la ovulación en ese período, puede intentarse la asociación con clomifeno (76 % del grupo metformina + clomifeno ovuló vs 42 % del grupo clomifeno, NNT =3.)

En los pacientes con intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico, la metformina puede indicarse, siempre asociada a un plan alimentario adecuado y ejercicio físico, en dosis de 1000 a 2550 mg. Se pueden utilizar 2 a 3 comprimidos por día de 500 mg o 2 a 3 comprimidos diarios de 850 mg (de liberación prolongada o AP). Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, por lo que se aconseja ingerir la metformina con las comidas, ir titulando la dosis según tolerancia y no indicarla en pacientes con úlcera péptica activa.

El evento adverso más temido es la acidosis láctica, aunque afortunadamente es muy poco frecuente (3 casos cada 100.000 pacientes por año). Debe sospecharse si existe letargo, vómitos o diarrea. Para minimizar este riesgo se contraindica en ancianos mayores de 85 años, en insuficiencia renal aún leve (se aconseja monitorear cada seis meses la función renal), insuficiencia hepática y en estados que conlleven hipoxemia (ICC, EPOC). No está aprobada para su uso en el embarazo, aunque no se ha descrito teratogénesis asociada.

La metformina debe suspenderse por lo menos 24 hs antes de estudios que utilicen contraste endovenoso por el riesgo de desencadenar acidosis láctica.

Como conclusión para el consultorio, podemos indicar metformina en:

- Pacientes en los cuales sospechamos insulinoresistencia, sobre todo intolerantes a la glucosa, para disminuir el riesgo de progresión a diabetes franca

- Mujeres con SOP que desean embarazarse.

Aunque todavía esperamos estudios clínicos que puedan aportar evidencia más contundente, en base a lo actualmente publicado podemos inferir que la metformina podría disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en estos grupos de pacientes.

Dra. Victoria Wurcel. [Fellow de Investigación. UMF y P. ,Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Referencias

1. Clement S. Guidelines for glycemic control. Clinical Cornerstone. 2004; Vol 6 Number 2.
2. Deirdre O. et al. Insulin Resistance Syndrome, Pre- Diabetes and the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Cornerstone. 2004; Vol 6 Number 2.
3. Lord J. et al. Metformin in polycystic ovary syndrome : systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 327: 951-6.
4. Coutinho M. et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. Diabetes Care 1999; 22: 233-240.
5. The DECODE Study Group: Glucose Tolerance and Mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria . Lancet 1999; 354: 617-21.
6. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med 2002; 346: 393-403.