

## USO DE METFORMINA EN PACIENTES ANCIANOS

## METFORMIN IN ELDERLY PATIENTS

GAETE L., GERONIMI M., TEVERE C., CIVICO ME, SALINAS R., FRECHTEL GD, RIDNER E.

Carrera de Médico Especialista en Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad Barceló

Correspondencia: [eridner@intramed.net](mailto:eridner@intramed.net)**Resumen:**

**Introducción:** El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en ancianos basado en cambios del estilo de vida generalmente no es suficiente y es necesario utilizar medicación oral, entre ellos metformina.

**Objetivo:** Determinar los efectos adversos del uso de la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años que hagan necesaria su suspensión.

**Materiales y métodos:** Se evaluaron 420 pacientes diabéticos tipo 2, asistidos desde abril hasta octubre de 2007 en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Sirio Libanés. Se seleccionaron 82 con criterios de inclusión (mayores 60 años con diabetes 2 que recibían metformina y tenían mínimo 2 controles en el último año).

**Variables:** demográficas (sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad); antropométricas (peso, talla, IMC); laboratorio (glucemia, hemoglobina glicosilada); comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, insuficiencia hepática, renal y/o respiratoria, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo, otras); tratamiento: drogas (metformina, sulfonilureas, glitazonas, insulina), tiempo de tratamiento, dosis, intolerancia y toxicidad a metformina.

**Resultados:** Edad media: 73,7 años, tiempo de evolución de diabetes media 10,5 años, dosis media de metformina: 1323 mg/día. Nueve pacientes (11,0%) tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca compensada, 2 (2,4%) insuficiencia respiratoria y 1 (1,2%) insuficiencia renal. El 47,5% (n=39) asociaba otra droga oral y el 25,6% (n=21) insulina. Presentaron intolerancia digestiva 8 pacientes (9,8%), de los cuales 3 (3,6%) discontinuaron el uso del fármaco por dicha razón, sin relación con la edad, dosis de metformina, IMC ni sexo. No se registró ningún caso de acidosis láctica.

**Discusión:** Algunos autores contraindican el uso de metformina en ancianos, porque consideran que incrementa el riesgo de acidosis láctica. Por este motivo, se realizó una revisión de pacientes con un promedio próximo a los 75 años de edad y con varios años de uso de metformina, investigando antecedentes de episodios de acidosis láctica, los cuales no fueron encontrados en la serie estudiada.

**Conclusión:** En nuestra serie de 82 pacientes ancianos no encontramos casos de toxicidad a la metformina, medida como la presencia de casos de acidosis láctica, coincidiendo con otros hallazgos publicados, y la intolerancia gastrointestinal en este grupo fue similar a la encontrada en otras edades.

**Palabras clave:** metformina, diabetes tipo 2, ancianos, acidosis láctica.

**Summary**

**Introduction:** In elderly patients, treatments of Type 2 Diabetes based on changes in lifestyle are frequently insufficient and oral drugs are required, including metformin.

**Objective:** Determine occurrence of adverse effects due to metformin administration in Type 2 Diabetes patients' over 60 years of age.

**Materials and Methods:** 82 Type 2 Diabetes patients' attending the Endocrinology and Nutrition Service of the Hospital Sirio Libanes in Buenos Aires were selected between April and October, 2007. Inclusion criteria were age over 60, metformin users, and a minimum of 2 complete controls during that period. Variables measured included demographical (sex, age and time since diabetes was diagnosed); anthropometrical (weight, height and BMI); biochemical

(glycaemia, glycosylated hemoglobin); comorbidity (cardiovascular disease, hepatic, renal or respiratory insufficiency, hypertension, dyslipidaemia, hypothyroidism, others); current diabetic treatment including drug, time and dose, and tolerance and toxicity of metformin.

**Results:** Mean age was 73.7 years, mean time since diagnosis of diabetes was 10.5 years, mean metformin dose was 1323 mg/day. Nine (9) patients (11.0%) presented compensated cardiac insufficiency, 2 patients (2.4%) respiratory insufficiency and 1 patient (1.2%) renal insufficiency. A 47.5% (n=39) was receiving a second oral hypoglycemic drug and 25.6% (n=21) was receiving insulin. Eight (8) patients (9.8%) presented some degree of gastrointestinal intolerance, 3 of them (3.6%) had to discontinue use of metformin, without a relationship with age, dose, BMI or sex. There were no cases of lactic acidosis reported.

**Discussion:** Due to potentially higher risk of lactic acidosis in elderly patients, some authors expressed doubts about the use of metformin in this group. However, existing data does not support that possibility. The present study found similar results in a population with a median age close to 75 years.

**Conclusion:** In the present case series of 82 elderly patients metformin toxicity- measured as the occurrence of lactic acidosis - was not found, in accordance with other publications, and gastrointestinal tolerance was similar to that of other age groups.

**Keywords:** metformin, type 2 diabetes, elderly, lactic acidosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es el problema de salud de mayor incremento en la población adulta de todo el mundo.<sup>1,3,15</sup>

La edad, los hábitos alimentarios y la actividad física juegan un rol muy importante en la patogénesis de la hiperglucemia vinculada con esta enfermedad.<sup>2,8,23</sup>

Si bien la insulino-resistencia es la característica fisiopatológica que antecede a la enfermedad, la alteración en la secreción de insulina es esencial en el desarrollo de la misma.<sup>8</sup>

Más del 50% de los casos de diabetes tipo 2 los encontramos después de los 60 años, a pesar de ello, la mitad de esta población con diabetes clínica aún no ha sido diagnosticada.<sup>2,8,23</sup>

En la Argentina, Serey y colaboradores han hallado una prevalencia del 15 % para la población de más de 60 años en comparación con un 7% para los mayores de 20 años.<sup>51</sup>

La diabetes tipo 2 constituye una patología con alta morbimortalidad debido fundamentalmente a procesos macroangiopáticos.

La patología cardiovascular, suele estar presente en forma coincidente con el diagnóstico de la enfermedad. A esta complicación crónica de la diabetes tipo 2 contribuyen una serie de factores como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia, un estado de bajo grado de inflamación, etcétera. A este proceso, de origen multifactorial, la hiperglucemia contribuye de manera colateral, y se discute la influencia real de esta alteración metabólica en el proceso fisiopatológico macroangiopático.<sup>23</sup>

De todas maneras, hay publicaciones que demuestran en forma unívoca que un buen control de la glucemia mejora el pronóstico de la patología cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2.<sup>1,15,17,23,24,25</sup>

La meta en los pacientes mayores de 65 es prevenir complicaciones y disminuir síntomas.<sup>3,12,23</sup>

Los objetivos del tratamiento en los pacientes ancianos tendrán que ser individualizados en función de las características personales, familiares y sociales del paciente.<sup>12,23</sup>

En general, los objetivos globales relacionados con el control de la diabetes son los siguientes: Ausencia de síntomas de hiperglucemias, evitar descompensaciones hiperglucémicas agudas, evitar hipoglucemias, prevenir y tratar precozmente las complicaciones crónicas.

Es imprescindible tener en cuenta los condicionantes físicos, psíquicos, familiares y sociales que tiene este grupo etario.<sup>12</sup>

La entrevista clínica y el proceso de comunicación entre el paciente y el médico deben adaptarse a las características de estas personas para conseguir una correcta valoración de sus expectativas y para informarles de forma comprensible acerca de su enfermedad.<sup>12,23</sup>

Los factores importantes a considerar para el tratamiento en pacientes ancianos son: la expectativa y calidad de vida del paciente, el compromiso del paciente, los problemas económicos, y los problemas de salud coexistentes como dificultad en la comunicación y en el cumplimiento terapéutico, hipoacusia, dis-

minución de la agudeza visual, pérdida de memoria, demencia, entrecimiento psíquico, limitación en la movilidad.

Por otro lado, se presentan dificultades familiares y sociales que influirán en el control de su enfermedad: hábitos adquiridos muy arraigados en su comportamiento, aislamiento social, soledad, disponibilidad de servicios de apoyo.

Si bien la dieta y la actividad física son pilares fundamentales para el tratamiento, cuando esta falla o no es suficiente, se debe recurrir al tratamiento farmacológico.<sup>3,4,5,12,13,23</sup>

La variedad de agentes antihipertensivos que existen en la actualidad (sulfonilureas, biguanidas, metglinidas, ascarbosa glitazonas, inhibidores de la DPP-IV, similares GLP-1 y/o insulina) ofrecen diferentes opciones para llegar a esta meta, basándose en las necesidades individuales de cada paciente.<sup>6,13,12,15,23</sup>

A pesar de los grandes beneficios aportados por esquemas terapéuticos que llevan a buenos controles de glucemia, hay que tener en cuenta la factibilidad económica para acceder a ellos, ya que algunos pacientes no poseen cobertura médica o los sistemas de salud no los reconocen y sus recursos financieros no les permiten adquirirlos.<sup>9</sup>

La incapacidad para pagar estos medicamentos es una causa importante de falta de adherencia al tratamiento que aumenta el riesgo de complicaciones agudas y crónicas.

Además también hay que reparar en los pocos pero significativos riesgos que suelen asociarse a determinados fármacos en pacientes ancianos, que incluyen hipoglucemias fatales con sulfonilureas y/o insulina y la acidosis láctica como consecuencia del uso de metformina.<sup>1,7,15,23</sup>

## 2.OBJETIVO

Determinar los efectos adversos del uso de la metformina en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 60 años que determinen su suspensión.

## 3.MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio retrospectivo.

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 60 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que estaban recibiendo metformina dentro de su esquema terapéutico y tenían al menos 2 controles en el último año.

Los pacientes podían estar recibiendo otro tipo de drogas; de todas maneras los efectos adversos investigados (acidosis láctica, intolerancia digestiva) son específicos de la metformina.

**Criterios de exclusión:** Pacientes menores de 60 años

de edad o que no usaban metformina o que no tuvieron al menos 2 controles el último año.

**Población:** Fueron evaluadas 420 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, asistidos desde abril hasta octubre de 2007 en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Sirio Libanés de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se seleccionaron las 82 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

### Variables analizadas:

- Demográficas: sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad.
- Antropométricas: peso, talla, IMC en los últimos controles.
- Laboratorio clínico: glucemia, hemoglobina glicosilada en los últimos controles.
- Comorbilidades: enfermedades cardiovasculares (ECV), insuficiencia hepática (IH), insuficiencia renal (IR), insuficiencia respiratoria (IR), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DL), hipotiroidismo (HIP), enfermedades oftalmológicas (EO), y otras patologías.
- Tratamiento: drogas (metformina, sulfonilureas, glitazonas, insulina), tiempo de tratamiento, dosis, intolerancia y toxicidad a metformina.

### Se definió:

- Intolerancia a metformina: aparición de síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, gastritis, etcétera.)
- Toxicidad a metformina: aparición de acidosis láctica.
- Se identificaron 3 grupos teniendo en cuenta la fecha del control clínico: 1er. control, 2do. control (entre los 3 y 6 meses del 1ero.) y 3er. control a más de 7 meses del 1ero. Se evaluaron en cada grupo IMC y laboratorio relacionando su evolución.

**Procesamiento estadístico:** Los cálculos estadísticos se realizaron por medio del programa Statistics®. Se determinaron la media, desviación estándar, frecuencias de las variables. Se utilizó el método Anova *One Way*.

La significación estadística fue establecida por medio de la prueba de Chi Cuadrado.

## 4.RESULTADOS

Se seleccionaron 82 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

La edad media fue de 73,75 años DS 6,88 (entre 60 y 87) de los cuales 49 (59,8%) eran mujeres. (Tabla 1)

El tiempo de evolución de diabetes tipo 2 se presentaba entre 1 a 30 años con una media de 10,54 (DS 7,22). (Tabla 1)

**TABLA 1**  
**Características de la población**

N	82
<b>Sexo</b> (femenino)	49 (59,8%)
<b>Edad</b> (años)	73,75 (ds 6,88)
<b>Años de Diabetes</b>	10,54 (ds7,22)
<b>Dosis de Metformina</b> (mg)	1322,9 mg (ds 447,98)
<b>Años de tto con metformina</b> (n:47)	4,7 (ds 3,95)

Los valores están expresados como Media (DS). Sexo expresado en porcentaje.

Fueron identificados 9 pacientes (10,97%) con insuficiencia cardiaca compensada (2 tratados con digoxina, 7 por antecedentes clínicos), 2 (2,43%) con insuficiencia respiratoria, 1 (1,22%) con insuficiencia renal y ninguno con insuficiencia hepática.

Encontramos 44 pacientes (53,65%) con hipertensión, 16 (19,51%) con dislipidemia, 8 (9,75%) con hipotiroidismo, 6 (7,43%) con enfermedades oftálmicas y 14 (17,07%) con otras patologías. (Tabla 2)

**TABLA 2**  
**Comorbilidades asociadas a la Diabetes**

Patologías	n
Insuficiencia Cardiaca Compensada	9 (10,97%)
Insuficiencia Respiratoria	2 (2,43%)
Insuficiencia Renal	1 (1,22%)
Insuficiencia Hepática	0
Hipertensión Arterial	44 (53,65%)
Dislipemia	16 (19,51%)
Patología Tiroidea	8 (9,75%)
Patología Oftálmica	6 (7,43%)
Otras	14 (17,07%)

Datos expresados en número de pacientes

Cincuenta y ocho pacientes (70,73%) presentaban alguna patología asociada, el 56,9% (n=33) tenían 1 sola, el 34,48% (n=20) tenían 2, y el 8,6% (n=5) tenían 3 comorbilidades. (Tabla 3 y Gráfico 1)

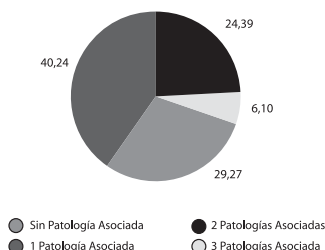
**TABLA 3**  
**Número de patologías asociadas**

Nº de Patologías Asociadas	n
Sin Patología Asociada	24
1 Patología Asociada	33
2 Patologías Asociadas	20
3 Patologías Asociada	5

Valores expresados en número de frecuencia

La dosis media de metformina fue de 1322,9 mg ds 447,98 (entre 425 y 2000 mg). Sólo se dispone de la duración del tratamiento en 47 casos, con un promedio de 4,7 años. (Tabla 1)

**GRÁFICO 1**  
**Número de patologías asociadas**



El 47,5% (n=39) recibía metformina asociada con otro hipoglucemiante oral, la mayoría sulfonilureas (40,5%). (Tabla 4 y Gráfico 2)

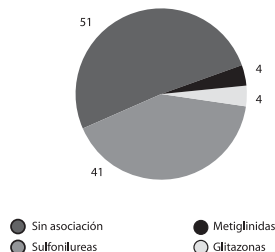
Además, 21 pacientes (25,6%) tenían indicada alguna forma de insulina (media 33 U, entre 8 y 160 U).

**TABLA 4**  
**Asociación de metformina con otras drogas orales**

Hipoglucemiante asociados	n
Sin asociación	42
Sulfonilureas	33
Metiglinidas	3
Glitazonas	3

Datos expresados en número de pacientes

**GRÁFICO 2**  
**Asociación de metformina con otras drogas orales**



Presentaron intolerancia digestiva 8 pacientes (9,75%), de los cuales en 4 fue gástrica, en 3 fueron síntomas intestinales y un caso presentó ambos efectos adversos. En nueve pacientes (9,75%) se discontinuó el tratamiento con metformina por considerarse los síntomas fuertemente ligados al fármaco.

TABLA 5  
Relación de intolerancia con variables demográficas, antropométricas y de tratamiento

	SIN INTOLERANCIA	CON INTOLERANCIA	p
n	74	8	NS
EDAD (años)	73,95 (ds 7,03)	71,83 (ds 5,3)	NS
SEXO (femenino)	42	7	NS
IMC	31,4 (ds 6,33)	30,5 (ds 4,42)	NS
DOSIS METFORMINA (mg)	1345,6 (ds 449,26)	1112,5 (ds 401,56)	NS

Datos expresados en número de frecuencia y medias.

La intolerancia no se relacionó significativamente con edad (sin intolerancia (SI) 73,95 años ds 7,03 vs. con intolerancia (CI) 71,83 ds 5,3); con la dosis de metformina (SI 1345,6 ds 449,26 vs. CI 1112,5 ds 401,56), con el IMC (SI 31,4 ds 6,33 vs. CI 30,5 ds 4,42) ni con el sexo pese a una fuerte superioridad femenina, debido quizás al pequeño tamaño de la muestra (CI 7/49 mujeres (14,3%) y 1/33 (3%) varones). (Tabla 5)

No se registró ningún episodio de acidosis láctica.

En el primer control de los últimos tres se dispone de la glucemia en ayunas de 77 pacientes con una media de 165 mg/dL (muchos ya estaban medicados), 69 con HbA1c (media 8,2%) y 61 con IMC (media 31,4).

En el segundo control, se consiguieron glucemias de 73 pacientes (media 153mg/dL), HbA1c de los mismos (media 7,9%) y el IMC de 48 pacientes (media 31,8).

En el tercer control, el más reciente, hay glucemia de 51 pacientes (media 160 mg/dL), HbA1c de 47 (8%) y el IMC de 39 pacientes (32,4).

Un análisis específico de cada uno de estos parámetros, intentando estimar la evolución del control metabólico y del peso, considerando solamente el primer y el segundo valor (descartando los pacientes que no tuvieran al menos dos mediciones), muestra que, en total, 72 casos tuvieron al menos 2 HbA1c, la media de la primera medición es 8,3% y la media de la segunda es 7,91%.

Para la glucemia, hay un total de 74 pacientes que tienen al menos dos tomas consecutivas (no necesariamente los mismos que para la HbA1c aunque en su mayoría, por supuesto, se superponen), con medias de 166 y 154 mg/dL respectivamente.

Para el Índice de Masa Corporal la base queda reducida a 50 pacientes, con una media de 32,09 en la primera medición y 31,71 en la segunda.

Si bien estos valores marcan una tendencia al descenso, no presentan significación estadística.

## 5.DISCUSIÓN

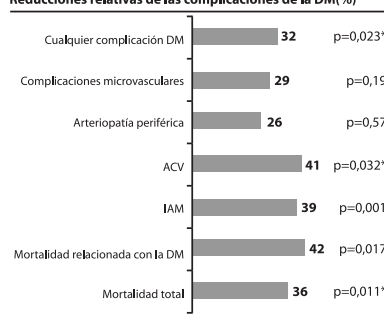
La metformina es en la actualidad uno de los agentes orales más utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>15,17,19,26,36,43</sup>

En 1998 se publicaron los resultados del mayor estudio

de intervención realizado en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares, aunque únicamente en el subgrupo de pacientes con sobrepeso tratados con metformina, la morbimortalidad cardiovascular. (Fig. 1)

También demostraron que el tratamiento con metformina se asocia a una reducción en la mortalidad total en comparación con otros tratamientos con drogas orales.<sup>13,15,16,19,26,30,47</sup>

FIGURA 1  
Reducciones relativas de las complicaciones de la DM(%)



Beneficios del tratamiento con metformina en el estudio UKPDS. 1.704 pacientes con sobrepeso fueron aleatorizados a tratamiento convencional (411) o tratamiento intensivo: metformina (342), sulfonilureas (542) o insulina (409). ACV: accidente cerebrovascular, DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio. \*Diferencias significativas respecto de insulina y sulfonilureas.<sup>47</sup>

La publicación de estos resultados relanzó el uso de este fármaco, que ha pasado de estar limitado a constituir la base del tratamiento de esta enfermedad, tal como preconizan las guías de práctica clínica más

recientes y el estándar para comparar los nuevos fármacos y las estrategias terapéuticas.<sup>37</sup>

Además, es el fármaco de mayor accesibilidad en todos los medios socio-económicos.

Tiene efecto antihiper glucemiante a través de acciones extra-pancreáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentando la sensibilidad a la insulina en el tejido hepático: disminución de la gluconeólisis (liberación hepática de glucosa) y neogluco génesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol).<sup>13,15,17,18,19</sup>

También aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (principalmente en el músculo), en forma directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia).<sup>13,15,16</sup>

La metformina no tiene un efecto directo sobre la célula beta. Tiene otros efectos no bien conocidos por los que ejerce su acción antihiper glucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa).<sup>11,14,15</sup>

Además, actúa en forma favorable sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y sobre el control ponderal (en la mayor parte de los estudios se observa una ligera pérdida de peso).

Otros potenciales beneficios están asociados con una pérdida de peso y con ausencia de producción de hipoglucemia.<sup>15</sup>

Los efectos adversos más frecuentes observados con la metformina son de naturaleza gastrointestinal y tienen lugar en el 5 al 20% de los casos.<sup>12,13,15,18,45,47,48</sup>

La diarrea es el síntoma más frecuente, seguida por vómitos, dolor abdominal y sabor metálico.<sup>13</sup> Estos últimos suelen ser transitorios al inicio del tratamiento y ceden después de algunas semanas.<sup>11,15,47,48</sup>

Con objeto de minimizar los efectos gastrointestinales de la metformina, es aconsejable iniciar el tratamiento con las dosis más bajas (500 mg) e ir incrementándolas en forma gradual hasta un máximo de 2.500 mg/día.<sup>15,47,48</sup>

Los incrementos en las dosis se deben hacer semanalmente ya que este tiempo es el necesario para que se alcance el estado de equilibrio plasmático ("steady state").

El tratamiento crónico con metformina puede alterar la absorción gastrointestinal de vitamina B12,13, 14 y ácido fólico,<sup>13,42</sup> lo que puede ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína. Sin embargo, esto no ha sido siempre observado y, en cualquier caso, puede ser contrarrestado por la administración de ácido fólico.<sup>15, 42</sup>

El efecto adverso más grave es la acidosis láctica.<sup>12,13,15,18,19,21,22,26,31,45</sup>

Este efecto fue determinante para obligar a retirar la fenformina del mercado, pero no parece encontrarse

el mismo problema con la metformina.<sup>15</sup>

A diferencia de la primera, la metformina no altera el metabolismo del lactato, probablemente debido a que no es metabolizada por el hígado sino que se excreta mayoritariamente por vía renal.

Sin embargo, se la considera contraindicada en pacientes con patologías hipoxémicas crónicas que se asocian con este tipo de acidosis, como la enfermedad cardiovascular, renal, hepática y pulmonar.<sup>15,19,26</sup>

En general se aconseja discontinuar el tratamiento con metformina si el paciente debe ser sometido a un examen radiológico con un medio de contraste yodado.<sup>19,20</sup>

También se conoce la interacción de esta droga con el alcohol, donde por una acción sinérgica se incrementa el riesgo de acidosis láctica.<sup>15</sup>

Algunos trabajos incluyen dentro de las contraindicaciones para su uso la edad avanzada, refieren que no debería administrarse en pacientes mayores de 80 años porque inferen que la función renal esta disminuida.<sup>8,19,23,26</sup>

Por el contrario, hay otros trabajos que consideran efectivo su uso en ancianos obesos que no presenten fallo renal, hepático o cardíaco.<sup>3,8,26</sup>

En nuestra serie, todos los pacientes presentaron sobrepeso y más del 70% tenía alguna comorbilidad; sin embargo ninguno desarrolló acidosis láctica.

La frecuencia de esta complicación se estima entre el 0,05 al 0,09 por 1.000 pacientes/año<sup>15,18,19,21,22,26,31,34,35</sup>, con una mortalidad del 50 por ciento.<sup>10,19,21</sup>

Muchos de los casos han tenido lugar en pacientes en los que el fármaco estaba contraindicado por padecer alguna condición grave adicional (sepsis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etcétera).<sup>26</sup>

No parece, por tanto, que la metformina sea un factor independiente de inducción de acidosis láctica.<sup>11,26,38,45</sup>

En una revisión del año 2003 de la Colaboración Cochrane que incluye 206 ensayos clínicos comparativos y estudios de cohortes desde 1959 (47.846 pacientes-año tratados con metformina y 38.221 pacientes-año de los grupos control)<sup>13,39,40,47</sup> y en el estudio canadiense llevado a cabo desde 1980 hasta 1995,<sup>26,34</sup> no se encuentran diferencias entre la incidencia de acidosis láctica en diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con otros fármacos hipoglucemiantes orales.

Para algunos investigadores, esta cifra es similar a la de los enfermos que no reciben metformina.<sup>10,11,35,49</sup>

En 2002, Calabrese y colaboradores informan que el 62% de 204 pacientes que tomaban metformina presentaban al menos 1 contraindicación (falla renal, falla cardíaca congestiva, edad mayor a los 80 años, exposición a un medio de contraste, exceso de alcohol, o cirugía). El 14% tenía creatinina elevada y el 10% eran mayores de 80, pese a ello, ninguno desarrolló acidosis láctica.<sup>26,27</sup>

TABLA A  
**Casos de acidosis láctica en estudios observacionales en pacientes con alguna contraindicación a metformina**

Estudio	Pacientes con metformina (n)	Duración	Pacientes con contraindicación	Casos de acidosis láctica
Sulkin et al, 1997	89	3 meses	54%	0
Holstein et al, 1999	308	3,5 años	73%	0
Emslie-Smith et al, 2000	1.847	2,5 años	24,5%	1*
Calabrese et al, 2002	204	6 meses	44%	0
Eurich et al, 2003	1.160	5 años	100% (insuficiencia cardíaca)	0
Massoudi et al, 2005	1.861	3 años	100% (insuficiencia cardíaca)	0
Cryer et al, 2005	7.227	1 año	0% (creatinina > 1,4 o 1,5 mg/ml)	0

\* 1 paciente con infarto de miocardio + insuficiencia renal.

Elaborado por Mata Cases M<sup>(47)</sup>, a partir de los estudios de Misbin<sup>(11)</sup> y Tahrani<sup>(50)</sup>

En otro estudio en pacientes alemanes, se observó que el 73% de 308 pacientes que recibían este hipoglucemiante tenían al menos 1 contraindicación, y tampoco ninguno presentó acidosis láctica.<sup>26,28</sup>

Un estudio escocés que involucró 1847 pacientes que recibían esta droga informó que el 24,5% de los mismos tenía algún tipo de contraindicación para recibirla, sin embargo solo uno de ellos presentó acidosis láctica en 30 meses y la esta se debió a una falla cardíaca secundaria.<sup>26,29</sup>

Existen más estudios observacionales que han revelado que la metformina se utiliza en pacientes en los que teóricamente está contraindicada, sin que se haya observado un aumento en la incidencia de acidosis láctica; mostramos algunos resumidos en la TABLA A. Así, el porcentaje de pacientes con alguna contraindicación oscila entre el 25 y el 75%.<sup>38,47,49</sup>

Cuando se analizan juntos los 79 casos de acidosis láctica que aparecen en la literatura, se observa que los niveles de metformina en la sangre no se correlacionan con los de lactato, por lo que se plantea si realmente la metformina es el factor causal de esta complicación.<sup>26,32,33,38</sup>

Asimismo, la acidosis láctica se asoció con eventos agudos como infarto de miocardio o falla cardíaca congestiva, insuficiencia renal aguda y sepsis.<sup>26,32,33,38</sup> Estos 79 casos surgen luego de analizar 1.1 millones de pacientes que utilizan metformina, donde un 37% presenta alguna afección cardíaca, un 24% alteración renal aguda, 8% afección hepática aguda y 4% sepsis.<sup>26,32,33,38</sup>

Por lo tanto, todos los pacientes presentaban condiciones que por sí mismas pueden causar acidosis láctica, motivo por el cual es difícil identificar hasta qué grado la metformina es la responsable.<sup>26,32,33,38</sup>

Para algunos investigadores, esta grave complicación podría estar relacionada con dosis elevadas del fármaco, superiores a los 2,5 gramos/día,<sup>10,37,41,44,46</sup> situación que no se encontró en nuestro grupo.

La causa de suspensión de esta biguanida en nuestros pacientes fue la intolerancia digestiva en el 3,6% de los casos.

La intensidad y duración de los síntomas determinaron la suspensión del fármaco.

Nuestras cifras coinciden con las de la bibliografía que son de 4-5% los casos que debieron discontinuar el tratamiento debido a este efecto secundario.

## 6. CONCLUSIONES

En nuestro trabajo los pacientes presentaron múltiples patologías asociadas, la mayoría relacionadas con su senectud, ya que todos eran mayores de 60 años.

A pesar de ello y de que un bajo porcentaje presentó criterios leves de insuficiencia renal y respiratoria (patologías que contraindican el uso de la droga), ninguno presentó acidosis láctica como efecto adverso atribuible a la metformina.

El número de casos de acidosis láctica asociada a metformina es bajo considerando el amplio uso que se está haciendo de este fármaco actualmente en el mundo.

Coincidimos con los ensayos comparativos prospectivos y/o estudios observacionales de cohortes que indican que no hay pruebas suficientes para determinar que la metformina se asocie a un mayor riesgo de acidosis láctica o a un aumento en los niveles del lactato en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes.<sup>2,26</sup>

La metformina constituye una medicación efectiva y accesible, siendo la primera opción en las recomendaciones internacionales.<sup>26</sup>

Es el único fármaco para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 que hasta el momento ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular.<sup>12,13,26,38,45</sup>

Nuestra serie contribuye a la base de datos sobre este particular grupo de edad en la cual, por el aumento de

la prevalencia de la diabetes y la disminución del ingreso económico, la metformina constituye una valiosa herramienta terapéutica.<sup>26,35,38</sup>

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lunt H. Diabetes mellitus in older patients. Is tight blood glucose control warranted? *Drugs Aging*. 1996 Jun; 8(6):401-7
- 2- Dominguez LJ, Sowers JR. Metabolic syndrome therapy: prevention of vascular injury by antidiabetic agents. *Curr Hypertens Rep*. 2005 Apr;7(2):110-6.
- 3- Jennings PE. Oral antihyperglycaemics. Considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 1997 May; 10(5):323-31
- 4- Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine*. 2005 March; 142(5): 323-332
- 5- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19; 142(8):611-9.
- 6- Lardinois CK. Type 2 diabetes: glycemic targets and oral therapies for older patients. *Geriatrics*. 1998 Nov; 53 (11): 22-3, 27-8, and 33-4
- 7- Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003 Oct; 111(7):405-14.
- 8- Morley JE. The elderly Type 2 diabetic patient: special considerations. *Diabet Med*. 1998; 15 Suppl 4:S41-6.
- 9- Lynch T. Medication costs as a primary cause of nonadherence in the elderly. *Consult Pharm*. 2006 Feb; 21(2):143-6.
- 10- Joana Silvestre, Susana Carvalho, Vitor Mendes, Luis Coelho, Camila Tapadinhas, Pedro Ferreira, Pedro Povoia, Fatima Ceia. Acidosis láctica inducida por metformina: descripción de dos casos *Journal of Medical Case Reports* 1(126), 2007. Editora Médica Digital
- 11- Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jul; 27(7):1791-3
- 12- Grupo Diabetes SAMFyC. Diabetes en el anciano. GUIA CLINICA DE DIABETES (DIAP-SAMFyC). <http://www.cica.es/aliens/samfyc/diabanc.htm>
- 13- Grupo Diabetes SAMFyC. Antidiabeticos Orales. GUIA CLINICA DE DIABETES (DIAP-SAMFyC) <http://www.cica.es/aliens/samfyc/hipogl-1.htm>
- 14- Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing*. 2006 Mar; 35(2):200-1.
- 15- Fernández Fernández. Actualización en antidiabéticos orales I. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud- Vol. 25 N°2-2001 <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
- 16- UKPDS. Effect of intensive controle with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352: 854-865
- 17- Johansen K Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22:33-37
- 18- Barba Boada M, Mas Frigola R, y col. Ficha Farmacol: Antidiabéticos Orales. *Rev. Mult. Gerontol* 2004; 14(3): 179-182-.
- 19- Janelle C Nisbet, Joanna M Sturtevant and Johannes B Prins Metformin and serious adverse effects. *MJA* 2004; 180 (2): 53-54
- 20- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol* 1999; 9: 738-740.
- 21- Brown JB, Pedula MS, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-1663.
- 22- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.



- 23- American Diabetes Association, (2008). Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 31: 512-554
- 24- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA (1c): analysis of glucose profiles and HbA (1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25:275–278, 2002
- 25- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000
- 26- McCormack J, Johns K, Tildesley H. (2005). Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173: 502-504
- 27- Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162:434-7.
- 28- Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16:692-6.
- 29- Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes — a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18:483-8.
- 30- McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000; 320:1720-3.
- 31- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163:2594-602
- 32- Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, et al. Role of Metformin Accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18:779-84.
- 33- Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003; 326:4-5.
- 34- Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22:925-7.
- 35- Holstein A, Egberts EH. Traditional contraindications to the use of metformin -- more harmful than beneficial? *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 Jan 20; 131(3):105-10
- 36- Horlen C, Malone R, Bryant B, Dennis B, Carey T, Pignone M., Rothman, R. (2002). Frequency of Inappropriate Metformin Prescriptions. *JAMA* 287: 2504-2505
- 37- Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, LaCroix C: Consequences of metformin intoxication (Letter). *Diabetes Care* 21:2036–2037, 1998
- 38- Rachmani R, Slavachevski I, Levy Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M: Metformin in patients with type 2 diabetes: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 13:428–433, 2002
- 39- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002967, 2003
- 40- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E: Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 163:2294–2602, 2003
- 41- Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia.* 1998 Jul; 53(7):698-701.
- 42- Aarsand AK, Carlsen SM. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med* 1998 Aug 244:2 169-74
- 43- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H-C., Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass E B, Brancati F. L. (2007). Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *ANN INTERN MED* 147: 386-399
- 44- Spiller HA. Management of antidiabetic medications in overdose. *Drug Saf.* 1998 Nov; 19(5):411-24.
- 45- Fantus, I. G. (2005). Metformin's contraindications: needed for now. *CMAJ* 173: 505-507
- 46- Holanda P, Suberviola C., Gonzalez C., Marco M., Ugarte P. Acidosis lactic grave asociada a intoxicacion por metformina. *Nutr Hosp.* 2007 Jan-Feb; 22(1):124-5.
- 47- Mata Cases M. Metformin and Type-2 Diabetes Mellitus. *Aten Primaria* 2008; 40: 147 – 153
- 48- Mata Cases M, Franch Nadal J, Goday Arno A. Tratamiento oral con Metformina en la diabetes mellitus tipo 2: monoterapia y tratamiento oral combinado. *Med Clin (Barc).* 2004; 5:14-8.
- 49- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia.* 2005; 8:2454-9.
- 50- Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ.* 2007; 335:508-12.
- 51- Sereyday M, Gonzalez C, De Loreda: Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes & Metabolism* 2004; 30: 335 – 9.