

Seguimiento de la utilización de metformina en la población de riesgo

S. Redondo Capafons, M. R. Garriga Biosca, R. Pla Poblador

Servicio de Farmacia. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona

Resumen

Objetivo: Realizar un seguimiento de utilización de metformina para comprobar la adecuada prescripción del medicamento en la población con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas.

Método: Se ha realizado un seguimiento prospectivo de utilización de metformina durante un periodo de cuatro meses. En los pacientes seleccionados se ha registrado: edad, sexo, peso y talla, motivo del ingreso, perfil farmacoterapéutico, origen de la prescripción (anterior al ingreso o durante la estancia hospitalaria), glucemia, función renal, efectos adversos y el motivo de interrupción del tratamiento, si procede.

Resultados: La media diaria de pacientes ingresados durante este periodo fue de 352 (desviación estándar \pm 36,8), la edad media fue de 73 años (33-102), el total de pacientes estudiados fue de 135, siendo un 46% hombres.

La prescripción de metformina está contraindicada en pacientes con valores de creatinina superiores a 0,132 mMol/L, por ello se controló la función renal. Con los datos de 20 pacientes, se realizaron seis intervenciones farmacéuticas para aconsejar la suspensión del tratamiento, aceptadas en un 83% de los casos. También se registraron efectos adversos y glucemia.

Conclusiones: Durante el periodo de seguimiento no hemos observado ningún efecto adverso grave como la acidosis láctica asociada, aunque en ocasiones la prescripción de metformina se ha realizado en pacientes en los que no estaría recomendada. Sin embargo, consideramos interesante el seguimiento de estos pacientes puesto que hemos observado efectos adversos (diarrea) que han requerido la disminución de la dosis de metformina.

Redondo Capafons S, Garriga Biosca MR, Pla Poblador R. Seguimiento de la utilización de metformina en la población de riesgo. Farm Hosp 2005; 29: 364-366.

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como comunicación en forma de póster en el XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Madrid, 2003.

Recibido: 28-07-2005

Aceptado: 02-11-2005

Correspondencia: Susana Redondo Capafons. Hospital Mútua de Terrassa. Plaza Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa, Barcelona. e-mail: farmacia@mutua-terrassa.es

Palabras clave: Metformina. Utilización. Seguimiento

Summary

Objective: To perform a follow-up of the use of metformin in order to ensure the appropriate prescription of the drug among the population with the highest risk of adverse reactions.

Method: A prospective follow-up was conducted of the use of metformin during a four-month period. In the patients recruited for the study, the following data were recorded: age, sex, weight and height, cause of hospitalization, pharmacotherapeutic profile, origin of the prescription (prior to hospitalization or during the hospital stay), glycemia, renal function, side effects and cause of the discontinuation of the treatment, if appropriate.

Results: The mean number of patients hospitalized each day during the study period was 352 (standard deviation \pm 36,8), the mean age was 73 years (33-102) and the total number of patients studied was 135, with 46% of males.

Since prescription of metformin is contraindicated in patients with creatinine values $>$ 0.132 mMol/L, renal function was monitored. Based on the data of 20 patients, six pharmaceutical interventions were performed in order to recommend the discontinuation of the treatment, which was accepted in 83% of the cases. Side effects and glycemia were also recorded.

Conclusions: During the follow-up period, we did not observe any severe side effects such as associated lactic acidosis, although in some cases metformin was prescribed to patients in which it was not recommended. However, the follow-up of patients is important, since we have observed side effects (diarrhea) that require reduction of the dose of metformin.

Key words: Metformin. Use. Follow-up.

INTRODUCCIÓN

La metformina es el antidiabético de elección en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso¹, por sus ventajas sobre el resto de fármacos orales al inhibir la producción hepática de glucosa y mejorar la sensibilidad a insulina sin aumentar el peso².

Sus efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales (5-30%)³.

El efecto adverso más grave es la acidosis láctica que, aunque infrecuente, puede ser mortal (mortalidad aproximada del 50%)³. La literatura contiene numerosos casos publicados de acidosis láctica asociada a metformina³⁻⁵.

En estudios poblacionales se han descrito frecuencias de dos a nueve casos de acidosis láctica por 100.000 personas-año entre pacientes tratados con metformina, mayoritariamente en pacientes con problemas agudos graves, como insuficiencia renal⁶.

La ficha técnica de metformina contraindica su prescripción en pacientes con valores de creatinina plasmática superiores a 0,132 mMol/L⁷.

Un metanálisis reciente concluye que no existe un aumento del riesgo de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina⁸, coincidiendo con los resultados obtenidos por Salpeter^{9,10} previamente.

En este trabajo se ha realizado un seguimiento de la utilización de metformina con los objetivos siguientes:

1. Revisar su adecuada prescripción en los pacientes con insuficiencia renal.
2. Realizar intervenciones farmacéuticas (IF) para disminuir el riesgo de acidosis láctica en los pacientes con insuficiencia renal.
3. Registrar la aparición de efectos adversos.
4. Comparar los resultados obtenidos con otros trabajos publicados.

MÉTODO

Se ha realizado un estudio prospectivo de la utilización de metformina y una evaluación de las recomendaciones del servicio de farmacia a los médicos prescriptores, durante cuatro meses en un hospital universitario con 500 camas, en 325 de las cuales se dispensan los medicamentos por el sistema de dosis unitarias.

Para el cálculo de la muestra hemos considerado que en cuatro meses ingresan en el centro unos 5.000 pacientes, de los cuales, menos de un 10% serían diabéticos obesos hipotéticamente tributarios de recibir metformina. Esta población estaría aproximadamente representada por 135 sujetos considerando una confianza del 95% ($\alpha = 0,05$) y una $D = \pm 5\%$. Esto implica que la proporción de cualquier evento observado (insuficiencia renal y/o efectos adversos) oscilará en un $\pm 5\%$.

A través del programa *Land Tools*[®] de dispensación de medicamentos en dosis unitaria se seleccionaron diariamente los pacientes con prescripción de metformina registrándose: edad, sexo, peso y talla [cálculo del índice de masa corporal (IMC) para observar si existe sobrepeso], motivo del ingreso hospitalario, perfil farmacoterapéutico, origen de la prescripción (anterior o durante el ingreso), glucemia, función renal, efectos adversos y en caso de interrupción del tratamiento, motivo que lo ha ocasionado.

De la evaluación de estos datos se ha identificado:

—La población con valores de creatinina plasmática superiores a 0,132 mMol/L.

—Aparición de efectos adversos.

A partir de esta información se han realizado IF aconsejando a los médicos prescriptores la modificación de la dosis, la suspensión del fármaco o la prescripción de alternativas terapéuticas.

RESULTADOS

Se ha realizado el seguimiento de 135 pacientes, de los cuales un 46% eran hombres (63). La media diaria de pacientes ingresados durante este periodo fue de 352 (desviación estándar $\pm 36,8$). La duración media del ingreso fue diez días (intervalo 2-79). La edad media fue 73 años (intervalo 33-102). La clasificación en función del IMC fue normal en un 21% (27 pacientes), obesidad de primer grado en un 50% (68), de segundo grado en un 21% (28), de tercer grado en un 7% (9) y mórbida en un 1% (1). No se calculó el IMC en dos pacientes por falta de datos.

Los tratamientos eran previos al ingreso en un 87% (117), mientras que un 13% (18) se iniciaron en el hospital: seis tratamientos (33%) por un especialista de medicina interna, dos (11%) por un neurólogo, nueve (50%) por un endocrino y uno (6%) por un digestólogo.

En los controles de función renal se obtuvieron los siguientes resultados: un 61% (83) de los pacientes tenía la función renal normal y un 15% (20) tenía valores de creatinina superiores a 0,132 mMol/L. A un 24% (32) no se le solicitó analítica durante la estancia hospitalaria.

A partir de los datos de los 20 pacientes con creatinina superior a 0,132 mMol/L se realizaron seis IF para aconsejar la suspensión del tratamiento, aceptadas por los médicos responsables en el 100% de los casos. No se pudieron realizar las 14 IF restantes debido a la corta duración de la estancia hospitalaria.

Se observó en diez pacientes un mal control glucémico: ocho casos de hipoglucemia y dos casos de hiperglucemia. En estos pacientes se recomendó la modificación del tratamiento. En seis de los pacientes con hipoglucemia se suspendió la administración de metformina y en otro paciente se cambió a insulina. En el paciente restante no se aceptó la recomendación. En los dos pacientes con hiperglucemia se cambió el tratamiento a insulina.

Dos pacientes presentaron diarrea. Se realizaron dos IF, aunque el médico decidió la continuación del tratamiento por el carácter autolimitado de este efecto adverso, aceptando la modificación de la dosis si no remitía en un periodo breve de tiempo. Finalmente se disminuyó la dosis de metformina en ambos.

Un 88% (119) de los pacientes se fue de alta con el mismo tratamiento previo al ingreso y al 12% restante se le modificó: seis (4%) se suspendieron por hipoglucemia, cuatro (3%) por empeoramiento de la patología de base motivo del ingreso, dos (2%) por diarrea y cuatro (3%) fueron sustituidos por insulina debido al mal control glucémico.

DISCUSIÓN

Se ha observado la prescripción de metformina en pacientes con IMC normal en un 21%. Esto puede parecer una prescripción errónea, ya que aunque la metformina podría ser el fármaco de primera elección en estos pacientes, no existen estudios a largo plazo¹. El motivo de este 21% es que la metformina se añade cuando no existe un buen control con sulfonilureas o secretagogos rápidos².

La prescripción de metformina en pacientes con creatinina plasmática superior a 0,132 mMol/L no se ha relacionado con la aparición de acidosis láctica. Esto coincide con los últimos metanálisis⁸⁻¹⁰ publicados, donde aparece como un fármaco eficaz y seguro, aunque consideramos necesario realizar un seguimiento de la población con riesgo potencial de aparición de efectos adversos e informar a los especialistas cuando sea necesario realizar un seguimiento más estrecho.

En total se han realizado 18 IF para recomendar la modificación del tratamiento que han sido aceptadas en un 94% (17). Esto significa que los médicos prescriptores responden positivamente a las recomendaciones del servicio de farmacia reconociendo la importancia del farmacéutico en el seguimiento del perfil farmacoterapéutico de los pacientes. Es importante destacar que no se han realizado 14 IF a causa de la corta estancia hospitalaria de los pacientes y que estas podrían modificar el número de IF aceptadas y el número de efectos adversos registrados.

Se observaron dos pacientes con efectos adversos gastrointestinales (diarrea) que se corresponde con un 16% (2). Esta cifra coincide con la encontrada en la bibliografía revisada³.

Referente al mal control de la glucemia se recomendó incrementar la dosis de metformina o asociar una sulfonilurea² (glibenclamida o glicazida por estar incluidas en la guía farmacológica del hospital) en los casos de hiperglucemia y disminuir la dosis, suspender el medicamento o sustituirlo, en casos de hipoglucemia. En los casos de

hiperglucemia se cambió el tratamiento a insulina sin mantener la administración de metformina, que es lo recomendado en el algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2². Esto puede ser debido a un mejor control de las glucemias con insulina que con modificaciones de dosis de metformina o añadiendo otro hipoglucemiante.

En uno de los casos de hipoglucemia también se cambió el tratamiento a insulina, pensamos que por la facilidad en el control de los niveles de glucosa.

En los restantes pacientes, a excepción de un caso en que no se modificó el tratamiento (IF no aceptada), la metformina se suspendió sin ser sustituida por otro hipoglucemiante a causa de que estos pacientes estaban correctamente controlados con dieta y ejercicio sin ser necesario el tratamiento farmacológico. En algún caso, la agudización de la patología motivo del ingreso causó también la suspensión del tratamiento.

Los resultados obtenidos referentes a los efectos adversos son similares a los obtenidos en la bibliografía revisada, especialmente en las publicaciones más recientes que presentan a la metformina como el fármaco de primera elección en pacientes con diabetes tipo 2 con sobrepeso y sin riesgo de acidosis láctica⁸. Sin embargo, consideramos interesante el seguimiento de estos pacientes puesto que hemos observado efectos adversos (diarrea) que han requerido la disminución de la dosis.

En referencia a las IF, el grado de aceptación ha sido elevado, aunque hay que tener en cuenta que no se han realizado en su totalidad por la corta estancia hospitalaria de algunos pacientes y por falta de analítica en algunos casos. Esto podría modificar los resultados obtenidos en cualquier dirección.

Consideramos que podría ser interesante ampliar este trabajo con un mayor periodo de seguimiento y teniendo en cuenta más factores de riesgo como la medicación concomitante y las patologías asociadas para observar cómo afectan estos factores en la aparición de efectos adversos.

Bibliografía

1. Turner RC, Holman RR, Stratton IM, Cull CA, Matthews DR, Manley SE, et al, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
2. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin* 2004; 123: 187-97.
3. Khan JK, Pallaki M, Tolbert SR, Hornick TR. Lactic acidemia associated with metformin. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 66-9.
4. Solano Remírez M, González Arencibia C, Álvarez Frías M, Llorente Díaz B, Echegaray Agara M. Acidosis láctica en paciente tratado con metformina. *An Med Interna* 2004; 21: 288-90.
5. Dawson D, Conlon C. Case study: metformin associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2471-2.
6. Fernández Fernández I. La rehabilitación de la metformina. *Aten Primaria* 2005; 36: 183-93.
7. Metformina. Ficha técnica.
8. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metanálisis. *Aten Primaria* 2005; 36: 183-93.
9. 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* 2002; (2): CD002967.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-602.