

Metformina y Síndrome Metabólico



SECRETARÍA DE
SALUD | SSA



Manual de Uso

COORDINADORES
Dr. Oscar Velázquez Monroy
Dr. Agustín Lara Esqueda
Dr. Roberto Tapia Conyer

Indice

Página

Introducción	3
Generalidades farmacológicas de la metformina	13
Uso de metformina en diabetes tipo 2.....	21
Uso de la metformina en la intolerancia a la glucosa	25
Uso de metformina en el síndrome de ovarios poliquísticos y resistencia a la insulina	28
Uso de metformina en obesidad.....	33
Manejo no farmacológico en el síndrome metabólico	37

Anexo:

Algoritmo del uso clínico de la metformina en el síndrome metabólico	45
---	----

Fichas Técnicas:

Alteraciones de la Glucosa	46
Alteraciones de Peso (Obesidad)	46
Poliquistosis Ovárica	47
Alteraciones en la Presión Arterial.....	47

Uso de Metformina en el Síndrome Metabólico

*Dr. Oscar Velázquez- Monroy MC
Dr. Agustín Lara- Esqueda ESP
Roberto Tapia Conyer MD, MPH, MSc*

Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud
Secretaría de Salud

Introducción

A diferencia de lo que ocurría hace algunas décadas, actualmente las personas adultas (20 años de edad y más) representan más de la mitad de la población y, las enfermedades que afectan a este grupo de edad, constituyen las primeras causas de muerte entre la población general.

Destacan las enfermedades del corazón, los tumores, los accidentes, la diabetes, la aterosclerosis, la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión arterial y la cirrosis hepática. Se trata de un vasto campo de la salud, que incluye una gran variedad de enfermedades con una compleja historia natural, que se están convirtiendo en el nuevo reto para la salud pública y los servicios de salud.

Aunado a lo anterior 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, tales como el sedentarismo y 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 describe en la literatura especializada que la hiperinsulinemia es el tronco común de estas enfermedades. Encontrar las causas nos remontaría a diversas hipótesis sobre los genes ahorradores (Thrifty), que favorecen el ahorro energético a través de una mayor cantidad de grasa, condicionados durante la vida del individuo².

La diabetes, al igual que otras enfermedades comunes como la hipertensión, la obesidad o la aterosclerosis, tienen un claro componente genético. Distintos genes identificados, confieren susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. En particular 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, 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. Su papel en la fisiopatología de la diabetes, se determinará a través de estudios en modelos animales.

Algunos científicos han llamado al trabajo de marcación, en un esfuerzo para encontrar genes involucrados con enfermedades comunes, tales como la cardiaca, esquizofrenia, hipertensión arterial y diabetes. Dicho trabajo puede llevarnos a una mejor comprensión de los padecimientos, y a una prevención y un tratamiento más eficaces.

Por otra parte, en la mayoría de los estudios realizados, el sobrepeso significó un factor de riesgo importante para padecer diabetes. Se ha estimado que del 60 al 85% de los pacientes presenta este factor en 1999. La evaluación de los grupos de ayuda mutua reportó una distribución del índice de masa corporal (IMC) en más de 6,000 pacientes donde el 17.2% fue menor de 25, el 30.0% mayor de 25 y menor de 27 y, el resto, mayor de 27, por lo que la prevalencia de sobrepeso y obesidad, son factores que determinan, conjuntamente con el resto de factores, la presencia de diabetes.^{5,6,7}

Asimismo, las evidencias científicas indican que la reducción de peso disminuye los valores de glucosa. El grado de reducción en miligramos de glucosa se relaciona directamente con el nivel de reducción del exceso de peso. Es importante sostener a largo plazo el control de peso, con el fin de conservar el efecto benéfico sobre los valores de glucosa en ayunas.

El mecanismo mediante el cual la actividad y el ejercicio físico contribuyen a la reducción de la glucosa, tiene que ver con el síndrome de resistencia a la insulina. Algunos estudios sugieren una acción mediadora de los niveles de la norepinefrina plasmática; es posible que intervenga una gran variedad de mecanismos fisiológicos, como son la acción del sistema nervioso simpático, la sensibilidad a la insulina, el balance electrolítico, los barorreceptores y la estructura vascular.

Cuando se ajusta el efecto del ejercicio y hay reducción de peso, a su vez la glucosa en sangre disminuye, de donde puede interpretarse que el ejercicio, al menos parcialmente, produce un efecto protector mediante acción sobre la composición corporal.^{8,9,10}

La información sobre sedentarismo y actividad física de la población general es muy escasa. En el estudio Validación del Cuestionario de Factores de Riesgo sobre Diabetes, se encontró una prevalencia de inactividad física de 50% en el sexo masculino y de 60% en el femenino.¹¹

Según los grupos de edad, la prevalencia de sedentarismo en México es de 54% y 66% en hombres y mujeres de 40 a 44 años de edad, respectivamente, y de 48% y 55% en el mismo orden, para el grupo de 45 a 64 años de edad.¹¹

Por lo anterior, se deben estimular las iniciativas para promover la actividad física, particularmente en las instituciones educativas y los sitios de trabajo, así como en todas las instituciones responsables en este campo. El público debe estar informado acerca de la importancia de mantenerse físicamente activo a lo largo de la vida.^{12,13,14}

Análisis de los padecimientos ligados al síndrome metabólico

Diabetes

En el mundo, el número de personas con diabetes se estima en unos 143 millones de personas, y se prevee, que esta cifra se eleve a 300 millones para el año 2025. La causa de este aumento es el envejecimiento de la población y la urbanización de las sociedades. En México se ha reportado una prevalencia del 10.9%, y se ha encontrado que una de cada cuatro personas desconoce que sufre la enfermedad. Este incremento en la prevalencia de diabetes ha motivado que sea considerada una verdadera epidemia.^{17,18,19}

En el ámbito internacional, aproximadamente el 20% de los diabéticos no han sido diagnosticados y, en algunos países, esta cifra alcanza hasta 50%. Tan alto número de personas que la padecen y permanecen sin diagnóstico y tratamiento los expone a severas complicaciones crónicas, como retinopatías, nefropatías, enfermedades cardiovasculares y pie diabético, lo cual significa que existe la necesidad de diagnosticar a estos individuos, a fin de incorporarlos al tratamiento.^{20, 21}

Según datos preliminares de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), existen alrededor de 5.1 millones de diabéticos y, alrededor de 9 millones padecen de tolerancia deficiente a la glucosa.

Actualmente en E.U. la Health and Human Services (HHS) y la American Diabetes Association (ADA) han introducido el término PREDIABETES para describir la condición de tener concentraciones de glucosa más elevadas de lo normal pero sin diabetes; este término resulta más sencillo que IGT/IFT para la población.

En nuestro país, el 90% de las personas con diabetes padece tipo 2. La incidencia de este tipo aumenta con la edad (un 10% más en la década de los 60 a 70 años, un 12% más entre los 70 y 80 años y un 17% más para los mayores de 80 años, en comparación con la población menor de 60); el incremento es un claro reflejo en el aumento del número de susceptibles, debido al envejecimiento progresivo de la población y a la urbanización que, a su vez, favorecen hábitos de vida poco saludables.^{1,22}

Las tres complicaciones principales a las que se encuentran expuestos los enfermos son: retinopatía que progresivamente ocasiona ceguera; nefropatía, conduce a insuficiencia renal; y vasculopatía periférica, principal causante de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y pié diabético. Estos padecimientos son, fundamentalmente, los responsables de la disminución en calidad de vida de estas personas.

En México, la mortalidad por este padecimiento y por sus complicaciones, se ha incrementado considerablemente en los últimos años. La tasa de mortalidad, en el año 1999, se situó en 46.5 por 100,000 habitantes, cifra, que ha supuesto un incremento de los años potenciales de vida perdidos (AVPP) por esta causa, los cuales se ubican en 306,558 en 1999, representando el 3.9% del total de los AVPP por todas las causas.²³

En México cerca del 23% de los individuos afectados por la diabetes ignora su padecimiento. Esto significa que existen aproximadamente cinco millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas. Hecho que impide a los individuos buscar tratamiento. Y los pacientes ya diagnosticados, sabiéndose enfermos, no acuden a los servicios de salud, o lo hacen de manera irregular.¹⁹

La diabetes es la causa más importante para la amputación de miembros inferiores de origen no traumático, así como de otras complicaciones como retinopatía e insuficiencia renal. También uno de los factores de riesgo más significativos por las enfermedades cardiovasculares. Los costos económicos asociados al tratamiento y sus complicaciones, representan una grave carga para los pacientes y para los servicios de salud.²²

Un elemento que ha favorecido la epidemia de diabetes, es el incremento demográfico que se derivó de la acelerada dinámica mostrada hasta los años sesenta. Actualmente se advierten dos claras tendencias; la primera, de la población infantil y juvenil de 0 a 14 años a la anciana, donde el decremento en los primeros se equipara casi al incremento entre quienes tienen de 65 a 75 años de edad; y, la segunda, donde las edades laborales (31 a 45 años) tienden a disminuir y ésta pérdida se refleja en el grupo de los ancianos.¹

Otro aspecto fundamental en la epidemiología de la diabetes en México, es la proporción de individuos (alrededor del 10%) que desarrollan diabetes tipo 2 antes de los 40 años de edad. Estos sujetos tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas ya que están expuestos a los efectos de la hiperglucemia por períodos mas prolongados, comparados con los sujetos que desarrollan

la enfermedad después de la quinta o la sexta década de la vida.²²

Motivo adicional de inquietud es que la diabetes suele presentarse casi siempre junta con problemas de obesidad o sobrepeso; en efecto el 85% de los diabéticos en México acusan tales características. Es en los factores de riesgo donde tendremos que intervenir para retrasar o prevenir la enfermedad en la población.^{22,24}

Ciertamente el mal debe atenderse cuando se presenta, pero esto no basta, ya que es necesario controlar los factores de riesgo modificables, como sedentarismo, tabaquismo, sobrepeso, consumo excesivo de sal y alcohol, los cuales son en su mayoría universales; sin embargo, no es fácil abordar estos problemas, ya que están relacionados con estilos de vida que dificultan lograr cambios.^{7,17}

Existen evidencias de que la buena alimentación y el ejercicio proporcionan un significativo decremento en la incidencia de diabetes tipo 2, en personas con intolerancia a la glucosa y, a su vez, mejora la sensibilidad de los receptores de la insulina. Aunque la mayoría de los informes sobre el aumento del riesgo de diabetes tipo 2 en sujetos físicamente inactivos, han sido de tipo transversal, se han hecho varios estudios longitudinales, incluyendo dos estudios a gran escala realizados en EUA.^{27, 28}

Otra investigación refiere que la hiperinsulinemia, así como la resistencia a la insulina pueden predecir la aparición de la diabetes 25 años antes.^{29,30,31} Se sabe muy bien que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, son obesos o lo fueron, y que la mayoría de los hipertensos lo son³², que la frecuencia de obesidad no asociada con diabetes e hipertensión es proporcionalmente baja, al igual que la hipertensión o la diabetes sin obesidad; y que la reducción de peso puede disminuir, tanto la hiperglucemia de los pacientes con diabetes, como la tensión arterial en los hipertensos³³. La circunferencia de la cintura y la proporción índice cintura-cadera mayor a 84 centímetros en mujeres y mayor a 93 en hombres, se correlaciona con el riesgo de enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular, así como a diabetes tipo 2.

Es importante saber que posteriormente a la ingestión de alimentos sobrevienen elevaciones de glucosa, de 120 a 140 mg/dl y, dos horas después, se regresa a valores de ayunas (posprandio). Este es un ejemplo del ajuste fisiológico constante, para conservar la concentración de glucosa en el organismo sin grandes cambios.³⁴

Por otra parte, la obesidad, como ya se ha mencionado, es un factor que independientemente puede desencadenar intolerancia a la glucosa (IG). Información reciente demuestra que de un 15% a un 25% de los sujetos con diabetes, tienen un IMC mayor a 35, porcentaje que se eleva si se está buscando IG, entendida esta como una predisposición a la diabetes. La obesidad afecta al 80% de los pacientes con diabetes y a 70% de los pacientes con enfermedad cardiovascular, y se asocia con litiasis vesicular, dislipidemia, hipertensión, apnea del sueño así como a enfermedades malignas. Una disminución de peso en 5 a 10% representa un avance considerable, ya que es suficiente para normalizar temporalmente la tolerancia a la glucosa en casi 30% de los casos.

El aumento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y sedentarismo, junto con el envejecimiento de la población en todos los países, ha ayudado a colocar a la diabetes en primer plano entre las preocupaciones en materia de salud pública en las Américas.⁷

Hipertensión arterial

Los resultados de estudios realizados en diversas épocas, aun cuando ostentan diferencias metodológicas, muestran en forma consistente un incremento en la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA).^{35,36} Como esta prevalencia oscila alrededor del 26.6% entre la población adulta (individuos

de 20 años de edad en adelante), se estima que en nuestro país existen alrededor de 15 millones de individuos con HTA.¹⁹

Además de su alta prevalencia, la hipertensión arterial se caracteriza por un incremento constante en cada década de la vida, la elevada proporción de los individuos que desconocen su enfermedad y, por ende, la baja utilización de los servicios de salud. Los datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC, 93) y otros estudios así lo confirman. Tal situación justifica la calificación de la presión arterial elevada, como “el asesino silencioso”; es decir, un gran número de los individuos que la padecen, no llega a darse cuenta de ello, y cuando así sucede no buscan el tratamiento adecuado, aún falta por determinar cuántos de los que reciben tratamiento logran un efectivo control de la presión arterial.

La distribución del padecimiento dentro de la población general indica que gran parte tiene hipertensión arterial o bien niveles próximos a la hipertensión; sólo alrededor de 30% de la población se encuentra en niveles óptimos. Esto significa que, en su mayoría, la población está expuesta a los factores de riesgo y que, por lo tanto, deben adoptarse medidas preventivas para evitar la aparición de la HTA, con la edad.

Es tan importante la exposición a los factores de riesgo, que a los 55 años de edad la mitad de los individuos ya sufre hipertensión arterial. La enfermedad isquémica del corazón, la enfermedad cerebrovascular y las nefropatías sobre las cuales la hipertensión arterial tienen una contribución muy importante ³⁷, figuran entre las primeras causas de muerte.

La alta prevalencia de la hipertensión arterial y su notable incremento en cada década de la vida, son indicativos de una elevada exposición de la población general a los factores de riesgo responsables de su aumento, agregando el excesivo consumo de sal, el elevado consumo de alcohol y la insuficiente ingesta de potasio. El programa para prevención de hipertensión, tiene como objetivo principal la reducción y el control de estos factores de riesgo dentro de la población.

El conocimiento acumulado hasta hoy, ha permitido identificar un conjunto de factores de riesgo que se traducen en intervenciones preventivas.

Sobrepeso y obesidad

Con base en los resultados de la Encuesta Nacional de Salud, en México la prevalencia de la obesidad (enfermedad que a su vez representa un factor de riesgo para la mayoría de los padecimientos crónico-degenerativos), considerando un punto de corte de IMC >27 fue de 46.3% y de sobrepeso (IMC de 25 a 26.9) de 16.1, es decir, el 62.4% de las personas adultas tiene este factor de riesgo tan importante.

En la mayor parte de los estudios realizados, el sobrepeso significó un riesgo de dos a seis veces mayor de llegar a sufrir hipertensión. Se ha estimado que, del 20 al 30 por ciento de la prevalencia de hipertensión, se debe a este factor.^{38, 39}

En la mayoría de los países, el consumo de sodio excede las necesidades fisiológicas⁴⁴. Estudios científicos demuestran de manera consistente una asociación directa entre consumo de sal y nivel de presión arterial;^{45,46} de tal manera que se acepta que la reducción del consumo de sal es un medio efectivo para la prevención primaria de la HTA. ^{47,48} En el estudio INTERSALT⁴⁹ se estudió a 10,079 individuos de ambos sexos en 52 centros de 32 países; la prevalencia promedio de hipertensión fue de 1.7% en los centros participantes con un bajo índice de masa corporal y bajo consu-

mo de sodio. En contraste, la prevalencia de hipertensión fue de 11.9% en los centros con bajo índice de masa corporal, pero elevado consumo de sodio. La prevalencia de hipertensión arterial en los centros con bajo consumo de alcohol y bajo consumo de sodio, en comparación con los centros de bajo consumo de alcohol y alto consumo de sodio, fue de 1.7% y 13.4%, respectivamente.

Inactividad física

La información sobre sedentarismo o nivel de actividad física de la población general, es muy escasa. En el estudio sobre validación del cuestionario de factores de riesgo en diabetes; se encontraron una prevalencias de inactividad física, de 50% para el sexo masculino y de 60% en el femenino. Según grupos de edad, la prevalencia de sedentarismo en México es de 54% y 66% en hombres y mujeres de 40 a 44 años de edad, respectivamente, y de 48% y 55%, en el mismo orden, para el grupo de 45 a 64 años de edad.

El proceso mediante el cual la actividad y el ejercicio físicos contribuyen a la reducción de la presión arterial no está bien establecido, pero es posible que se relacione con una disminución del gasto cardíaco o de la resistencia vascular periférica. Algunos estudios sugieren una acción mediadora de los niveles de norepinefrina plasmática, es posible que intervenga una gran variedad de mecanismos fisiológicos, como son la acción del sistema nervioso simpático, la sensibilidad a la insulina, el balance electrolítico, los barorreceptores y la estructura vascular.

Cuando se ajusta el efecto del ejercicio según el nivel de obesidad, disminuye la relación con el nivel de la presión arterial, de donde puede deducirse que el ejercicio, al menos parcialmente, produce un efecto protector mediante su acción sobre la composición corporal.³⁷

Diversos estudios han descubierto una relación inversa entre nivel de actividad física y presión arterial, en todos los grupos de edad, en ambos sexos, en diferentes grupos raciales, y tanto para normotensos como para hipertensos^{38,39}

En general, la reducción observada es aproximadamente 6-7 mmHg para la presión sistólica y diastólica. Se observa que todos los tipos de actividad física reducen la presión arterial y que la actividad física diariamente es más efectiva que si se practica tres días a la semana^{40,41}. Ejercicios de baja o moderada intensidad (40-60% de VO_2 max.) resultan tan efectivos como el ejercicio de alta intensidad para reducir la presión en pacientes con hipertensión arterial moderada.

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol en México es una práctica muy extendida. Tanto la ENEC como la Segunda Encuesta Nacional de Adicciones, reportan que alrededor del 66% de la población ingiere tal tipo de bebidas. La importancia de este factor de riesgo no se limita al abuso, sino a su consumo habitual. Es decir, el consumo de alcohol como práctica social es el factor asociado a la alta prevalencia de hipertensión, si se considera que el consumo de dos a tres copas diarias es el límite recomendable (30 ml. – 1 onza).

Se ha estimado que alrededor de un 5 a 7 por ciento de la prevalencia de hipertensión puede atribuirse al consumo de tres o más copas diarias. En los hombres, esta cifra puede llegar hasta un 11%.^{55, 56} De manera similar se ha demostrado que dejar de tomar o disminuir este consumo reduce la presión arterial.⁵⁷⁻⁵⁸ Como recomendación general, si se consume alcohol, no debe exceder de dos copas al día.

Los posibles mecanismos que explican la relación entre el alcohol y la presión arterial incluyen, des-

de un efecto presor directo sobre la pared arterial, una sensibilización de la resistencia vascular a sustancias presoras y la estimulación del sistema nervioso simpático, hasta un aumento en la producción de hormonas adrenocorticoideas.

En general, se admite que la administración de suplementos de potasio puede lograr un efecto favorable en la prevención de la hipertensión, aunque es poco probable que tenga una importancia similar al control de peso y a la reducción en la ingesta de sodio.^{59,60}

Existen otros factores, sin suficientes evidencias, para proponer el control del estrés, (suplemento dietético con aceite de pescado “n-3 PUFA”, consumo de calcio y fibras), como una estrategia útil para prevenir la hipertensión.

Obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, que se ha convertido en un problema serio de salud en todo el mundo. De hecho, es un determinante de muchas enfermedades no comunicadas, e induce a la diabetes no insulino dependiente, a la enfermedad cardíaca coronaria y al paro.

La baja mínima de peso produce beneficios significativos en la salud, aunque el mantenimiento de esté es muy difícil, y casi todos los pacientes tienden a recuperarlo. Este problema nos ha llevado al estudio de un tratamiento a largo plazo, que incluye, cierta terapia medicamentosa, asimilar a la prescrita para otras enfermedades crónicas.

La capacidad de almacenar la energía de los alimentos en forma de grasa ha proporcionado un valor importante a la sobrevivencia de los organismos vivos, en ambientes en que los alimentos son escasos o esporádicos. A diferencia del glucógeno o las proteínas, los triglicéridos no requieren agua ni electrolitos para su almacenamiento y pueden retenerse esencialmente como grasa pura. Si el almacenamiento de energía en el tejido adiposo es el adecuado para un individuo de peso normal, este podría sobrevivir alrededor de un mes consumiendo líquidos únicamente.

Sin embargo, la sociedad occidental generalmente no se caracteriza por recibir alimentación en forma periódica o insuficiente, sino más bien por una alimentación generosa y constante. Como consecuencia, la capacidad de almacenar grasas tiene en muchos casos un valor negativo para la sobrevivencia por, consumo excesivo de alimentos y, como consecuencia, la adiposidad.

La obesidad es una condición patológica seria, que debe ser considerada con la misma atención prestada a otras enfermedades crónicas. La meta principal del tratamiento consiste en mantener un peso sano a largo plazo, de acuerdo con el sexo, la edad y condición física, a fin de evitar factores de riesgo para la salud.

Los beneficios de la pérdida de peso han sido demostrados respecto a las comorbilidades asociadas a la obesidad. Sin embargo aun después de la pérdida de peso la mayoría tiende a recuperarlo. Así como en otras condiciones crónicas, han sido probados nuevos agentes farmacológicos para prolongar el éxito y lograr el mantenimiento de un peso reducido durante largo tiempo.

Se ha aceptado que la obesidad puede ser determinada usando como referencia el peso y la talla del sujeto. La forma de hacerlo es relacionar el peso con la estatura. Las tablas de peso saludable proporcionan información significativa, y están basadas en estimaciones reales que coinciden con el promedio normal de vida.

El término obesidad implica exceso de tejido adiposo. Debe tomarse en cuenta el diagnóstico de

obesidad como un riesgo para la salud. Framinham demostró que un sobrepeso de 20% sobre el peso saludable, es un riesgo. Con base en estos datos, del 20 al 30% de los hombres y del 30 al 40% de las mujeres presentan obesidad en los Estados Unidos.

Existen diversas definiciones sobre obesidad. Se define como desorden que implica un incremento en los niveles de triglicéridos circulantes, conjuntamente con aumento del colesterol de alta densidad, resistencia periférica a la acción de la insulina, mayor riesgo de hipertensión arterial y diabetes, que conducen finalmente a la aterosclerosis.

En la actualidad existe el consenso de que debe definirse en términos de que IMC igual o superior a 27.3 Kg/m² es obesidad para la mujer y, para el hombre, 27.7 Kg/m². Desde el punto de vista práctico, se puede considerar que toda persona que tiene un IMC igual o superior a 27 kg/m² es obesa.

En México, datos recientes señalan que uno de cada 10 mexicanos es obeso y que anualmente fallecen 30 mil mexicanos por esta causa, pese a que por cada muerte se registran otros siete casos.

En el siguiente cuadro se muestra la prevalencia de exceso de peso y de obesidad en mujeres de varios países de América Latina y El Caribe, con base en las encuestas de demografía y salud.

Epidemiología

Cuadro I. Prevalencia de exceso de peso y de obesidad en mujeres de 15 a 49 años de edad en países de América Latina y El Caribe.

País / Año	Tamaño de la Muestra	Exceso de peso (25-29.9 kg/m ²)	Obesidad (-30 Kg/m ²) %
Bolivia/ 1994	2347	26.2	7.6
Brasil / 1996	3158	25.0	9.7
Colombia / 1995	3319	31.4	9.2
Guatemala/1995	4978	26.2	8.0
Haití/ 1994-95	1896	8.9	2.6
Hoduras/1996	885	23.8	7.8
México / 1987	3681	23.1	10.4
R.Dom/ 1996	7356	26.0	12.1
Perú/ 1996	10747	35.5	9.4

En dos encuestas realizadas de 1994 a 1996 entre trabajadores del Hospital General de México, se registró un incremento en la prevalencia de la obesidad, ajustada por grupo de edad, de 26.9% a 37.4%. Tal incremento fue igual, tanto para el género femenino, como para el masculino.

La obesidad es un importante predictor de muerte cardiovascular y particularmente esta asociada a un incremento en la prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipidemias.⁴⁵

La incidencia de la obesidad y el sobrepeso están aumentando progresivamente en los países desarrollados. En 1980; en el Reino Unido el 33% de hombres y el 24% de mujeres tenían sobrepeso (definido como la presencia de un índice de masa corporal IMC de 25-30 Kg/m²).

En el Congreso de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Obesidad en París y justamente en

el Simposio Latinoamericano celebrado el 1° de Septiembre de 1998, se presentó el siguiente panorama epidemiológico:

Para México, algunos estudios hablan de 33% de obesidad en hombres y 39% en mujeres, por lo que se refiere población urbana. En Argentina, Jorge Braguinsky muestra una prevalencia de obesidad del 27% y un 32.5% de sobrepeso, es decir, una cifra global del 60%. En Uruguay Sonia Nigro indicó que la prevalencia de sobrepeso y la obesidad es de un 42% en varones y del 50% en mujeres (criterio de más de 110% peso actual/ideal), si se toma como parámetro el IMC de 30/27, es 13% masculino y 26% femenino, respectivamente.

Existen grandes controversias en este sentido, ya que algunos trabajos señalan que el índice cintura-cadera es el mejor predictor de riesgo cardiovascular, mayor aún que el Índice de Masa Corporal, pero que incluso el radio de cintura-cadera es todavía mejor predictor de riesgo cardiovascular que los dos anteriores.^{6,19}

Los resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas señalan que el 21.4 % de la población es obesa; sin embargo, para 1997 otro estudio revela que el 24.6% de la población presenta obesidad.

Una premisa fundamental, subyacente al surgimiento de la obesidad, es el desequilibrio entre ingesta, y gasto energético, con el almacenamiento ulterior de ésta como grasas en el tejido adiposo, por lo que el balance energético es indispensable para mantener un peso saludable.

Bibliografía

- 1.-La diabetes: un problema de salud pública en México. Foro Silanes. 4,9: 20-23, 2000.
- 2.-Neel, J.V.: Diabetes Mellitus: a Thrifty genotype rendered detrimental by "progress". Am. J. Hum. Genet. 1962;14:353-62
- 3.-Permutt MA, Hattersley AT. Searching for type 2 diabetes genes in the post-genome era. Trends in Endocrinology and Metabolism 2000 11:383-393.
- 4.-Horikawa Y, Oda N, Cox N, et al: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. Nature Genetics 2000 26: 163-175.
- 5.-National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity. Health Implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development. Ann Intern Med. 1985;103:981-1077.
- 6.-National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health implications of Obesity. Health implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development. Ann Intern Med. 1985;103:981-1077.
- 7.-Pollock ML, Miller hs Jr, Janeway R, Linnerud AC, Robertson B, Valentino R. Effects of walking on body composition and cardiovascular function of middle-aged men. Jappt Physiol. 1971; 30:126-130.
- 8.-Gutiérrez A.H., Lara E.A., Guadalupe G.R., Sánchez M.J.C. y cols. Estudio comparativo de tres métodos de detección de diabetes tipo 2. México. Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Coord. de Vigilancia Epidemiológica. SSA, 1997
- 9.-Crow RS, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al., for the Multiple Risk Factor Intervención Trial Researchs Group Risk factors, exercise fitness and electrocardiographic response to exercise in 12,866 men at high risk of symptomatic coronary heart disease. Am J Cardiol 1986;57:1075-1082.
- 10.-Taller de Prevención y Control de la Diabetes. Mesa de Prevención Primaria de la Diabetes. México 14 de Noviembre del 2000. (Por publicarse)
- 11.-González Ch. A. y Col. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. Rev. Mex. Card. 10(1), 3-18. México 1999
- 12.-Estimaciones de Diabetes en el Mundo 1995-2025. 1999WHO(WHO/OMS, 2000) ncdinfo@who.int
- 13.-Tapia-Conyer R. et. al. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. INNSZ-Secretaría de Salud, México 1993
- 14.-Velázquez O.M., Lara A. E. La detección como instrumento para vincular la prevención primaria y la vigilancia epidemiológica de los factores de riesgo. Foro Silanes, 4,9: 20-23, 2000.
- 15.-Gutiérrez A.H., Lara E.A., Guadalupe G.R., Sánchez M.J.C. y cols. Estudio comparativo de tres métodos de detección de diabetes tipo 2. México. Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Coord. de Vigilancia Epidemiológica. SSA, 1997
- 16.-Información para el Paciente Diabético. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Educación para la Salud. Funsalud-Silanes. México. 1999.
- 17.-Sistema Estadístico Defunciones. México SSA (SEED.1999).
- 18.-Obesity. Health Implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development. Ann Intern Med. 1985; 103:981-1077.
- 19.-Aguilar-Salinas CA, Francisco J. Gómez Pérez, J. A. Rull. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa. Rev Invest Clínica 2000; 52:177-184.
- 20.-Comunicación y perspectiva de audiencias: una investigación cualitativa para la diabetes. Endocrinología y Nutrición. (8) 1: 5-13. México. 2000
- 21.-Helmrich; S. P; Ragland, D.R; Leung, R. W; Paffenbarger, R.S. Physical Activity and incidence of Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1991: 325 147-52.
- 22.-Manson, J.E.; Rimm, E.B; Stampfer. M.J. Colditz, G.A; Willet., W.C; Krolewsky, A.S. et al Physical Activity and incidence of Non-Dependent Diabetes Mellitus in Women. Lancet. 1991; 38:774-78.
- 23.-Aguilar-Salinas C, Reyes-Rodríguez E, Ordóñez-Sánchez M.L. et al. Early-onset type 2 diabetes: Metabolic and genetic characterization in the Mexican population. J Clin Endo Metab 2001; 86:220-26
- 24.-Del Bosque L., García-García E, Ramírez-Jiménez S, et al. Analysis of the glucokinase gene in Mexican families displaying early-onset non-insulin dependent diabetes mellitus including MODY families. Am J Med. Genet 1997 72: 387-393.
- 25.-Horikawa Y, Oda N, Cox N, et al: Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. Nature Genetics

- 2000 26: 163-175.
- 26.-Rubio A. Concepto y Clasificación de la hipertensión arterial esencial. En: Ramiro M, Saita-Kamino O, (Eds).Temas de Medicina Interna. Hipertensión arterial. México: Editorial Interamericana Mc. Graw Hill, 1995:tomo 1. 3-6.
- 27.-Islas, Andrade. Diabetes Mellitus. Segunda Edición, Editorial Mc Graw Hill. Interamericana. Junio 1999, México: 114 – 115
- 28.-Cárdenas L, Chávez D, Salas S, Huerta D, Hurtado L: Aspectos actuales de la hipertensión Arterial. Gaceta Médica de México 119 (6):235-254. 1983.
- 29.-Schote DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. Arch Intern Med 1990;159:1701-1704.
- 30.-Stamler R, Stamler J, Gosch FC, et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. JAMA. 1989;262:1801-1807.
- 31.-Stamler R, Stamler J, Grimm R. et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four-year randomized controlled trial-the Hypertension Control Program. JAMA. 1987;257:1484-1491.
- 32.-National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993; 153:186-208.
- 33.-Staessen-JA; Lijnen-P; Thijs-L; Fagard-R Salt and blood pressure in community-based intervention trials. Am-J-Clin-Nutr. 1997 Feb; 65(2 Suppl): 661S-670S.
- 34.-Law MR, Fros CD, Wald NJ., By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analysis of data from trials of salt reduction BMJ 1991;302:819-824.
- 35.-Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion. Br Med J. 1988;297:319-328.
- 36.-Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I-analysis of observational data among populations. Br Med J. 1991; 302:811-815.
- 37.-Gordon-NF; Scott-CB; Levine-BD Comparison of single versus multiple life style interventions: are the antihypertensive effects of exercise training and diet-induced weight loss additive? Am-J-Cardiol997 Mar 15; 79(6): 763-7.
- 38.-World Hypertension League. Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the World Hypertension League. J Hypertens 1991;9:283-287.
- 39.-Tuomilehto, J. Marti B, Salonen JT Virtala E. Lahti T. Puska P. Leisure time physical activity is inversely related to risk factors for coronary heart disease in middle-aged finnish men. Eur Heart J. 1987;8:1047-1055.
- 40.-Arroll B, Beaglehole R. Does physical activity lower blood pressure: critical review of the clinical trials. J. Clin Epidemiol. 1992;45:439-447.
- 41.-King AC, Haskell WL., Taylor CB, Kraemer HC, DeBusk RF, Group -vs home-based exercise training in healthy older men and women. A community-based clinical trial. JAM 1991;266:1535-1542.
- 42.-Treasure J, Ploth D. Role of dietary potassium in the treatment of hypertension. Hypertension. 1983;5:864-872.
- 43.-Whelton-PK; He-J; Cutler-JA; Brancati-FL et al. Effects of oral potassium in blood pressure, Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997 May 28; 277 (20): 1624-32
- 44.-La Obesidad en la Pobreza. Manuel Peña y Jorge Bacallo. Organización Panamericana de la Salud. Publicación científica no. 576 pág. 5
- 45.-Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple antropometric indexes in Hong Kong Chinese. International Journal of Obesity. 1999 23, 1136-1142.

Generalidades Farmacológicas de la Metformina

Dr. Miguel Peniche Flores

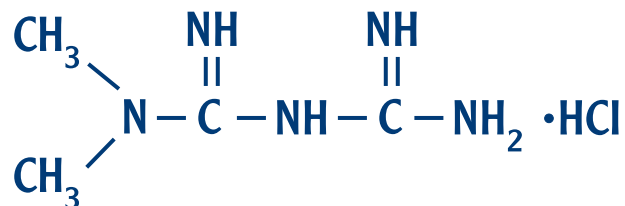
Médico Endocrinólogo
Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas

Las biguanidas se emplean en la terapia médica, desde hace más de 45 años, principalmente en Europa, Canadá y México y desde 1995 en los Estados Unidos de América.²

Actualmente se encuentra bien establecido que las biguanidas son fármacos que, usados en forma adecuada resultan seguros y eficaces. Fundamentalmente, son dos las biguanidas que han tenido uso clínico significativo: fenformina y metformina; de ellas, la que más se emplea es la metformina, por sus ventajas farmacológicas.¹⁵

La metformina fue introducida como medicamento antihiperoglucémico a principios de los sesentas, sin embargo, en esa época la mas usada era la fenformina, fue retirada del mercado en 1977. En nuestro país, la fenformina nunca salio del mercado y, a partir de 1993 se empezó a utilizar la metformina.^{5, 15}

La metformina, por tener dos grupos metilo (CH₃) unidos a un nitrógeno (N) del núcleo biguanida, no ligarse a las proteínas, no requerir ser metabolizada por el hígado, tener vida media corta y eliminarse por vía renal, es la mejor tolerada; y es 10 veces menos inductora de acidosis láctica que la fenformina, por lo cual hoy se le prefiere como fármaco de primera elección preventivo y antihiperoglucémico en el diabético tipo 2, con sobrepeso u obeso, así como en el síndrome dismetabólico.^{2, 21, 29, 37, 39, 55, 57}



Farmacocinética

Esta se resume en la siguiente tabla:

Tabla N° 1

PARÁMETRO	RESULTADO
Absorción. ^{41,37,42}	1 a 3 hrs, pudiendo llegar a 6 horas
Biodisponibilidad. ^{5,15,20}	50- 60 %
Cmax con 500 mg cada 12 horas un día o 1 g dosis única. ^{37,42,54}	3.25 mcg/ml*
Tmax. ^{37,42,54}	2.1 y 3 horas.
t _{1/2} plasmática. ^{32,37,41,54,57}	1.5 a 6.2 horas **
t _{1/2} sanguínea. ^{37,42}	17 a 17.6 horas
Unión proteínas. ^{42,54,57}	Casi nula
Volumen de distribución. ^{42,54,57}	9.9 litros
Metabolismo. ^{37,42,57}	Nulo
Excreción. ^{37,41,42,54}	Renal 90%
Duración acción. ^{5,15,20,23}	3 a 4 semanas
Eliminación media.	4 a 8 hrs

* La administración de dosis en el rango de 0.5 y 1.5 g presenta relación inversa entre dosis ingerida y absorción, lo que supone la existencia de un proceso de absorción activo y saturable.

** La diferencia entre t_{1/2} plasmática (1.5 a 6.2 horas) y t_{1/2} sanguínea (17.6 horas), sugiere que la metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. ^{32,37,41,54,57}

Farmacodinamia

A pesar del tiempo que tiene este fármaco de estar en el mercado, su mecanismo de acción, no está del todo aclarado. Lo que se conoce y se ha demostrado son los siguientes aspectos:

- Es 10 veces menos productora de acidosis láctica.^{15, 20}
- No estimula la secreción de insulina; por ello se le considera un antihiper glucémico. ^{1,3,14,20,24,34,43,57,58}
- Disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal.^{3,16,43,58}
- Disminuye la producción hepática de glucosa. ^{8,15,20,43,47,54}
- Tiene una duración de acción de tres a cuatro semanas. ^{5,15,20}
- Aumenta la captación y utilización de la glucosa por los tejidos músculo-esquelético y adiposo. ^{1,15,16,34,58}
- Potencializa la insulina endógena, lo que conlleva a aumentar la síntesis de glucógeno en el tejido músculo-esquelético, sin modificar la síntesis de glucógeno hepático. ^{1,34,58}

- Aumenta la oxidación de glucosa en el tejido músculo-esquelético.³
- Aumenta la afinidad de la insulina por su receptor.^{3,4,17,57,58}
- Reduce la glucemia en ayuno y postprandial.^{3 a 5}
- Disminuye la hiperinsulinemia y mejora la resistencia a la insulina.^{3,4,5,20,58}
- Disminuye la oxidación de los ácidos grasos, colesterol total, LDL y triglicéridos.^{11,15,18,20,57,59}
- No provoca aumento de peso corporal, si favorece su reducción y una vez logrado lo mantiene en ese peso.^{15,25,58}
- Aumenta la actividad fibrinolítica por disminución del activador plasminógeno inhibidor 1 (PAL-1) y disminuye la adhesividad plaquetaria.^{3,4,5,56}
- Mejora la función endotelial.³³
- Útil en la prevención o retardo para el desarrollo de la diabetes tipo 2.¹⁹
- Los niveles terapéuticos después de la ingestión de alimentos son de 1 a 2 mcg/ml, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre 24 y 48 horas y se mantienen en alrededor de 1 mcg/ml. Los niveles plasmáticos máximos no exceden los 5 mcg/ml aún a dosis máximas de 3000 mg.⁵

La evidencia actual indica que la metformina baja la glucosa sanguínea elevada, mediante los mecanismos siguientes:

- Disminuye la velocidad de producción de glucosa hepática.⁴⁷
- Disminuye la gluconeogénesis.⁴⁷
- Disminuye la glucogenólisis.⁴⁷
- Incrementa la ligadura de insulina a sus receptores.^{5,15}
- Potencializa la acción de ella a nivel celular.^{27,57}

La baja de la glucosa sanguínea con metformina, sólo se observa en personas diabéticas y con resistencia a la insulina, no tiene efecto alguno sobre las personas sanas, salvo en aquéllas sometidas a ayuno prolongado.^{34,57}

Indicaciones

La metformina es un efectivo antihiper glucémico oral, usado como coadyuvante en:

- La prevención de diabetes tipo 2 en personas de 20 a más años de edad, con riesgo de padecerla, en base que tenga uno a mas factores de riesgo.
- En el control glucémico de la diabetes tipo 2, tanto del adulto como del niño (de 10 o más años de edad) y del adolescente.
- La poliquistosis ovárica, siempre asociado con el cambio del estilo de vida.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina.
- Enfermedad o disfunción renal (creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl en varones y ≥ 1.4 mg/dl en mujeres o depuración de creatina < 70 ml/min).
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetosis diabética, con o sin estado de coma.
- Alcoholismo.
- Diabetes tipo 1
- Hepatopatías que cursen con elevación de las transaminosas como máximo hasta 3 veces por arriba del límite normal alto.
- En todos aquellos casos en los que se presente hipoxia, o se acentúe ésta como: edad avanzada (80 o mas años), alteraciones cardiovasculares, respiratorias, infecciones intercurrentes, septicemias,

bacteriemias, infecciones urinarias, patologías agudas que cursen con deshidratación severa (diarrea y vómito), neumopatías e insuficiencia suprarrenal, ya que todas son factores que pueden inducir una lacto-acidosis.

Precauciones

Las biguanidas están relacionadas con el desencadenamiento de acidosis-láctica y metformina por ser una biguanida se debe tener presente este hecho, aunque diversos estudios han revelado que la metformina tiene un muy bajo índice de desarrollo de este tipo de complicación (es de 0.24 por cada 10,000 pacientes tratados). Para evitar tal contratiempo se habrán de tener presentes las contraindicaciones, precauciones, y dosis máxima prescrita al día (3,000 mg).

En pacientes con insuficiencia hepática renal, se recomienda sin importar su grado de gravedad, efectuar pruebas funcionales con frecuencia.

Si el fármaco esta siendo administrado a mujeres embarazadas o en época de lactancia, debe vigilarse estrechamente, para prevenir lactoacidosis.

En pacientes con mucosa gástrica sensible, se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas (425 ó 500 mg) e ir incrementándolas cada dos a tres semanas, administrando siempre la dosis con los alimentos o inmediatamente después de ellos.

Las biguanidas impiden a largo plazo la absorción de vitamina B12 y ácido fólico, por ello se recomienda emplear terapia complementaria de estas vitaminas y descartar anemias macrocíticas, por lo menos cada 12 meses.

En pacientes que están bajo tratamiento con metformina, que van a ser sometidos a estudios radiológicos en los que se empleen medios de contraste iodados, se aconseja discontinuar la metformina 48 horas antes del estudio y reanudarla 48 horas después de haber finalizado el estudio, a fin de prevenir una lactoacidosis.

En casos de cirugía planeada, suspender la administración de metformina el día de la intervención e instaurar terapia insulínica. Cuando el paciente esté ya en condiciones de deglutir y no haya contraindicaciones posquirúrgicas, se restituirá la terapia con metformina, de acuerdo con el plan dietético y las condiciones metabólicas, para, posteriormente, ajustar la dosis a lo mínimo necesario para el control metabólico de la glucosa.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Los estudios preclínicos no demostraron efectos teratogénicos ni mutagénicos, a pesar de ello por seguridad, no se recomienda administrar este medicamento durante el embarazo principalmente durante el primer trimestre, salvo mejor criterio médico basado en un análisis de riesgo-beneficio para la madre y el producto.

Existen evidencias de que el mal control metabólico en la mujer diabética embarazada está asociado a que el producto presente anomalías congénitas; por lo tanto los expertos recomiendan el empleo de insulina como fármaco para el control de la glucemia.

Si el criterio del médico es emplear la metformina durante el embarazo, y aunque no produce estados hipoglucémicos en sujetos sanos es recomendable suspenderla por lo menos dos semanas antes de la fecha probable del parto, para evitar una posible hipoglucemia en el recién nacido.

Durante la lactancia, a pesar de que la absorción del producto es escasa, es de esperarse que se eli-

mine en muy pequeñas cantidades por la leche materna y aunque no produce estados hipoglucémicos en sujetos sanos, es recomendable no administrarlo durante la lactancia salvo criterio médico y bajo su supervisión.

Reacciones secundarias y adversas

La metformina es un medicamento con buena tolerancia, solo el 5% de los pacientes no la toleran, las reacciones adversas mas frecuentemente reportadas, son las siguientes:

Gastrointestinales: los efectos secundarios más frecuentes en esta área son: diarrea, náusea, vómito, flatulencia, astenia, malestar abdominal, anorexia, cefalea y sabor amargo o metálico en la boca. Para reducir estos efectos se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y, gradualmente (cada dos a tres semanas), ir aumentando las dosis hasta llegar a la mínima necesaria. La anorexia que se presenta con la metformina es coadyuvante del efecto reductor del peso corporal; como resultado de ello, se considera benéfica esta reacción indeseable en el tratamiento de los pacientes diabéticos obesos o con sobrepeso, así como en los obesos con resistencia a la insulina. Además, se sabe sobre este mecanismo que la metformina impide la absorción de glucosa a nivel intestinal, que actúa directamente sobre el centro de la saciedad, y que disminuye la hiperinsulinemia. Al conjuntarse estos mecanismos, se presenta la disminución del peso corporal. ^{11,12,14,31,36,38,52,57}

Hematológicos: descenso del tiempo de coagulación en pacientes diabéticos tipo II, con dosis de metformina de 700 mg al día durante seis semanas; este efecto probablemente se debe a una disminución de la agregación plaquetaria.³⁰

Metabólicos: La metformina es la que tiene el menor índice productor de lactoacidosis.

El cuadro premonitorio de una lactoacidosis se caracteriza por dolores musculares, abdominal y es lactacidemia por arriba de 5 mmol/L, así como elevación de creatinemia. Ante tal cuadro, suspender el medicamento y vigilar al paciente.

El cuadro clínico franco de lactoacidosis se caracteriza por los síntomas y signos del cuadro premonitorio, acompañado de hiperventilación, hipotermia, colapso cardiovascular y coma.

El laboratorio demuestra disminución del pH sanguíneo (menor de 7.2), lactacidemia superior a 5 mmol/L, creatinemia y elevación de la relación lactato/piruvato; ante tal cuadro se requiere hospitalizar al paciente, suspender el medicamento, corregir la acidosis y hemodializar al paciente.

La metformina a dosis terapéuticas, no provoca accidentes hipoglucémicos.^{4,5,34,57}

Defectos de absorción de elementos nutricionales: durante la terapia prolongada con metformina, se han reportado efectos de mala absorción de aminoácidos, vitamina B12 y ácido fólico, sin repercusión clínica. Se sugiere que cada 12 meses se evalúe la posible presencia de anemia megaloblástica, en aquellos pacientes que esten sujetos a terapia prolongada con metformina, ya sea sola o combinada con sulfonilureas o insulina. ^{6,7,11,51,53,56}

Interacciones farmacológicas y de laboratorio

La asociación de metformina con inhibidores de la ECA, puede provocar accidentes hipoglucémicos, por lo que se recomienda vigilancia estrecha.⁴⁶

La cimetidina reduce significativamente la eliminación renal de la metformina, lo que conduce a un aumento de su concentración en plasma; debe reducirse su dosis, para evitar posibles hipoglucemias.⁵⁰

Pacientes que están recibiendo insulina o agentes hipoglucemiantes orales, y con necesidad de que se les administren hormonas tiroideas, deben ser vigilados de cerca, ya que se presentan hiperglucemias por inhibición del efecto farmacológico de los agentes hipoglucemiantes o de la insulina, a través de un mecanismo no aclarado del todo.

Algunos fármacos, como las tiazidas, corticoesteroides, fenotiazidas, hormonas tiroideas, estróge-

nos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canales de calcio e isoniacida, tienden a provocar hiperglucemia (per se), causando en el diabético una falta de control glucémico; por ello deben ser vigilados de cerca y manejar las dosis adecuadas de metformina, que generalmente tienden a ser más altas de lo normal, pero sin sobrepasar los 3,000 mg.

Los antimicóticos de tipo azol, como: itraconazol, miconazol y fluconazol, potencializan el efecto de la metformina.

La insulina y los agentes hipoglucemiantes sulfoniluréicos potencializan su efecto, al asociarlos a la metformina.

La metformina potencializa a los anticoagulantes y fibrinolíticos.

Fármacos como amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamterene, trimetropin o vancomicina, así como otros que se eliminan por secreción tubular renal, compiten con la metformina por el mismo sistema de eliminación, alterando la eliminación de la metformina y predisponiendo a una lactoacidosis.

La metformina, al no unirse a las proteínas plasmáticas (a diferencia de las sulfonilureas), no interactúa con los salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol y probenecid.

No hay interacciones alimentarias.

A nivel de pruebas de laboratorio, sólo hay reportes de descenso del tiempo de coagulación.

Dosificación y modo de empleo

El uso de metformina no exime del cumplimiento de los cambios de estilo de vida (dieta y el ejercicio).

La metformina no es substituta de la insulina.

Siempre deberán administrarse las tabletas de metformina juntas a alimentos o inmediatamente después de ellos.

Dosis máxima por día 3,000 mg; dosis mayores aumentan el riesgo de desencadenar lactoacidosis. En niños y jóvenes de 10 a 16 años, la máxima al día es de 2000 mg.

Dosis superiores a 850 ó 1,000 mg, se administrarán de manera fraccionada, de preferencia en dos tomas al día. Se puede administrar la dosis total del día en dos a tres tomas, siempre inmediatamente despuse del alimento.

No hay un esquema fijo de dosificación, por lo que ésta se debe individualizar, con base en la respuesta obtenida y la tolerancia, **CUIDANDO DE NO EXCEDER LA DOSIS MÁXIMA DIARIA.**

La dosis inicial es de 425 a 500 mg cada 12 horas y los incrementos se harán con base en 425 ó 500 mg cada dos semanas.

En diabéticos tipo I o II con insulinoterapia.

La metformina no substituye a la insulina.

La administración conjunta de metformina e insulina, permite reducir la dosis diaria de ambas, y así, obtener un mejor control metabólico de la glucosa. La dosis de insulina se continua y se añaden 425 ó 500 mg una vez al día; de no haber respuesta después de una semana, añadir 425 ó 500 mg cada semana sin rebasar la dosis máxima diaria; y la de insulina se disminuirá 10 a 25%, cuando la glucemia descienda a por lo menos 120 mg/dl.²²

Referencias

- 1.- Abbasi F. et al: Further evidence for central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of Metformin. *Diabetes Care* 1998, (8): 1301 – 1305.
- 2.-Assan R, Heuclin C, Ganeval D et al: Metformin-induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure. *Diabetologia* 1977; 13:211-217.
- 3.-Bailey CJ: The antihyperglycaemic action of metformin. *R. Soc. Med. Int. Congr. Symp. Ser.* 1985 (79):1-26
- 4.-Bailey C: Metformin revisited: its actions and indications for use. *Diabetic Med* 1988; 5:315-320.
- 5.-Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N.Engl. J. Med.* 1996;334:574-579.)
- 6.-Berchtold P, Dahlquist A, Gustafson A et al: Effects of a biguanide (metformin) on vitamin B12 and folic acid absorption and intestinal enzyme activities. *Scand J gastroenterol* 1971; 6:751-754
- 7.-Callaghan TS, Hadden DR & Tomkin GH: Megaloblastic anemia due to vitamin B12 malabsorption associated with longterm metformin treatment. *Br Med J* 1980; 280:1214-1215.
- 8.-Campbell IW: Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Hormone Metab Res* 1985; 15:105-111.
- 9.-Campbell PJ. Et al.: Quantification of the relative impairment in actions on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in noninsulindependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988 (37): 15 – 21.
- 10.-Clarke BF & Campbell IW: Comparison of metformin and chlorpropamide in nonobese, maturityonset diabetics uncontrolled by diet. *Br Med J* 1977; 2:15761578.
- 11.-Clarke BF & Duncan LJP: Biguanide treatment in the management of insulin independent (maturityonset) diabetes: clinical experience with metformin. *Res Clin Forums* 1979; 1:53-63
- 12.-Clarke BF & Duncan LPI: Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and bloodglucose response of uncontrolled obese diabetics. *Lancet* 1968; 1:123-126.
- 13.-Coscelli C, Palmari V, Saccardi F et al: Evidence that metformin to insulin induces an amelioration of glycaemic profile in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp* 1984; 35:1058-1064.
- 14.-Dandona P, Fonseca V, Mier A et al: Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983; 6:472-474.
- 15.-DeFronzo RA.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131 (4):281-303.
- 16.-Díaz-Salazar J.: Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Int. Mex.* 1998;14 (6):270-80.
- 17.-Di Paolo S: Metformin ameliorates extreme insulin resistance in a patient with antiinsulin receptor antibodies: description of insulin receptor and postreceptor effects in vivo and in vitro. *Acta Endocrinologica* 1992; 126:117-123.
- 18.-Fanhanel G. Et al.: Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care* 1996, (11): 1185-1189.
- 19.-Fontbonne A. Et al.: The effect of Metformin on the metabolic abnormalities associated with upperbody fat distribution. (BIGROP 1). *Diabetes Care* 1996, 19: 919-926.
- 20.-García GE.: Biguanidas capítulo 32, Tratado de diabetología.
- 21.-Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (Eds): Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed. MacMillan Publishing Company, New York, 1985.
- 22.-Gin H, Messerschmitt C, Brottier E et al: Metformin improved insulin resistance in type I, insulindependent, diabetic patients. *Metabolism* 1985; 34:923-925.
- 23.-Harrigan RA et al.: Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology, toxicity and treatment, *Annals of Emergency Medicine*, July 2001;38:68-78.
- 24.-Hermann LS: Metabolic effects of metformin in relation to clinical effects and side effects. (*Int Cong Symp Series, Biguanide Therapy Today*) *R Soc Med* 1984; 48:3-13.
- 25.-Hermann LS.: Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabetes Metab. Rev.* 1979, (5): 233 – 245.
- 26.-Higginbotham L & Martin FIR: Doubleblind trial of metformin in the therapy of nonketotic diabetes. *Med J Aust* 1979; 2:154-156.
- 27.-Holle A, Mangels W, Dreyer M et al: Biguanide treatment increases the number of insulinreceptor sites on human erythrocytes. *N Engl J Med* 1981; 305:563566.
- 28.-HotherNielsen O, Schmitz O, Andersen PH et al: Metformin improves peripheral but not hepatic insulin action in obese patients with type II diabetes. *Acta Endocrinol* 1989; 120:257-265.
- 29.-Hutchison SMW & Catterall JR: Metformin and lactic acidosis a reminder. *Br J Clin Pract* 1987; 41:673674.
- 30.-Janssen M, Rillaerts E & De Leeuw I: Effects of metformin on haemorheology, lipid parameters and insulin resistance in insulindependent diabetic patients (IDDM). *Biomed Pharmacother* 1991; 45:363-367.
- 31.-Josephkutty S & Potter JM: Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7:510-514.
- 32.-Karttunen P, Uusitupa M & Lamminsivu U: The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapidrelease and a sustainedrelease preparation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21:31-36.
- 33.-Kieren J. et al.: Mejora de la función endotelial con metformina en la diabetes mellitus tipo 2. *JACC (ed. MX.)* 2001, 10, 5, sept. oct.
- 34.-Klip A & Leiter LA: Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990; 13:696-704.
- 35.-Lalor BC, Bhatnagar D, Winocour PH et al: Placebocontrolled trial of the effects of guar gum and metformin on fasting blood glucose and serum lipids in obese, type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7:242-245.
- 36.-Lim P & Khoo OT: Metformin compared with tolbutamide in the treatment of maturityonset diabetes mellitus. *Med J Aust* 1970; 1:271-273.
- 37.-Lucis OJ: The status of metformin in Canada. *Can Med Assoc J* 1983; 128:24-26.
- 38.-Menzies DG, Campbell IW, McBain A et al: Metformin efficacy and tolerance in obese noninsulin dependent diabetics: a comparison of two dosage schedules. *Curr Med Res Opin* 1989; 11:273-278.
- 39.-Misbin RI: Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977; 87:591-595.
- 40.-Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q et al: Metformin reduces insulin requirement in type 1 (insulindependent) diabetes. *Diabetologia* 1983; 24:351-354.
- 41.-Pentikainen PJ: Bioavailability of metformin. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24:213-220.

- 42.-Pentikainen PJ, Neuvonen PJ & Penttilä A: Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16:195-202.
- 43.-Periello G et al.: Mecanismo antihiperglucémico agudo de la metformina en la DMNID. *Diabetes* 1994, (43), 920 – 928. Postgraduate Institute for Medicine, New York City. *Managing Type 2 Diabetes*. July 24, 2000. *MedscapeWire*.
- 44.-Rains SGH, Wilson GA, Richmond W et al: The reduction of low density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with longterm therapy. *J. R. Soc Med* 1989 82:93-94.
- 45.-Rett K, Wicklmayr M & Dietze GJ: Hypoglycemia in hypertensive diabetic patients treated with sulfonylureas, biguanides and captopril. *N Engl J Med* 1988; 319:1609.
- 46.-Ripudaman HS et al.: Mechanism by which metformin reduces glucose production on type 2 diabetes. *Diabetes* 2000 (49):2063 – 2069.
- 47.-Shenfield GM, Bhalla IP, Steel JM et al: Metformin in the treatment of obese diabetics. *Practitioner* 1977; 219:745-749.
- Sittonen O, Aro A, Huttunen JK et al: Effect of discontinuation of biguanide therapy on metabolic control in maturityonset diabetics. *Lancet* 1980; 1:217-220.
- 48.-Somogyi A, Stockley C, Keal J et al: Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:545-551.
- 49.-Sterne J & Junien JL: Metformin: pharmacological mechanisms of the antidiabetic and antilipidic effects and clinical consequences. (*Int Cong Symp Series, Biguanide Therapy Today*) *R Soc Med* 1984; 48:3-13.
- 50.-Stowers JM & Borthwick LJ: Oral hypoglycaemic drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 14:41-47.
- 51.-Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA et al: VitaminB12 status of patients on longterm metformin therapy. *Br Med J* 1971; 2:685-687.
- 52.-Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al: Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:235-246.
- 53.-Tymms DJ & Leatherdale BA: Lactic acidosis due to metformin therapy in a low risk patient. *Postgrad Med J* 1988; 64:230231.
- 54.-Vague P. et al.: Metformin decrease the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma, insulin and triglyceride levels in nondiabeticobese subjects. *Thrombosis Haemostasis*, 1987 (57): 326 – 328.
- 55.-Vigneri R & Goldfine ID: Role of metformin in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10:118-122.
- 56.-Wiernsperger NF et al: The antihyperglycaemic mechanism. *Drugs* 1999 (58) suppl 1: 31 – 39, discussion 75 - 82
- 57.-WuzMS, Johnston P, Sheu WHH et al: Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13:1-8.

Uso de metformina en diabetes tipo 2

Dr. Rafael M. Violante Ortíz

Endocrinólogo-Internista
Hospital General Regional No.6, Cd.Madero, Tamps
Instituto Mexicano del Seguro Social

La historia de las biguanidas se desplaza hasta los tempranos tiempos medievales, cuando la leguminosa "*Galega Officinalis*" fue usada como un agente hipoglucemiante oral en Europa. El ingrediente activo de este antecesor del metformín fue la *galegina* ó *guanidina isoamilina*. Sin embargo, no fue sino hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa. Subsecuentemente, tres derivados de la guanidina fueron identificados: Mono-guanidinas (*galegina*), Diguanidinas (*Sintalin-A*) y Biguanidas (dos moléculas de guanidina juntas). En la siguiente década se demostró la toxicidad de la *galegina* y el uso clínico para *Sintalín-A*. Entre 1957 y 1960 se tornaron disponibles para uso médico tres agentes: fenetilbiguanida ó fenformín, N1,N1-dimetilbiguanida ó metformín y butilbiguanida o buformín.

Si bien su mecanismo de acción no fue bien entendido, fenformín se volvió muy popular en los 1960-70's, hasta que por los reportes de acidosis láctica, fue suspendido en los Estados Unidos de America, Canadá, Escandinavia y Alemania entre 1976 y 1978.

El metformín, causa de su diferente estructura química, probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años. Sin embargo, no fue sino hasta 1995 que fue introducido en el mercado de los Estados Unidos y aprobado por la FDA.

Durante todo este tiempo, se realizaron avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus, y la descripción del síndrome de resistencia a la insulina, hoy llamado plurimetabólico, así como una relación de éste con la mortalidad cardiovascular que hoy es reconocida como la causa más importante de muerte en el paciente diabético lo que hizo ver la necesidad de contar con medicamentos que actuaran directamente contra esta resistencia.

El estudio UKPDS (United Kindom Prospective Diabetes Study) terminado en 1991, demostró entre otras cosas que la metformina es igualmente efectiva que las sulfonilureas y la insulina para lograr el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2, pero con la ventaja de no incrementar el peso, la menor incidencia de hipoglucemias y una menor concentración de insulina basal, además de que sólo aquellos pacientes que utilizaron metformín tuvieron menor frecuencia de eventos finales y muertes, relacionados con diabetes, mortalidad por todas las causas, por infarto agudo del miocardio, y evento vascular cerebral.

Esto situó a la metformina como un medicamento ideal y de primera línea para aquellos pacientes, en su mayoría obesos, en los que se diagnostican datos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, por su capacidad para:

- 1.- Estimulación de la captación de glucosa en músculo mediada por insulina.
- 2.- Reducción de la producción hepática de glucosa.
- 3.- Inhibición de la lipólisis y de la liberación de ácidos grasos libres.
- 4.- Reducción del apetito y del peso corporal.
- 5.- Mejoría del perfil de lípidos y del perfil aterogénico.

La metformina puede ser útil como monoterapia, sobre todo en el paciente obeso, sin mucha hiperglucemia de ayuno, o combinada con cualquier otro de los medicamentos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la diabetes. Existe desde hace muchos años amplia experiencia en su uso combinado con glibenclamida, y también resulta muy beneficioso su utilización con insulina. Menos experiencia hay en su combinación con acarbosa y las novedosas glininas. Reportes muy recientes hablan favorablemente de su utilización conjunta con las glitazonas.

Es muy importante aclarar que la metformina debe ser prescrita en dosis divididas, dos y hasta tres veces al día, inmediatamente después de las comidas principales, con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales que se presentan hasta en el 20% de los pacientes.

La diarrea es el efecto más frecuente, seguida de náuseas y, ocasionalmente, vómito, molestia abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia. Afortunadamente, sólo el 5% es incapaz de tolerar el fármaco.

Su uso a largo plazo se ha visto relacionado con una disminución en la absorción de Vit B 12 y Ac-fólico, por lo que se recomienda la suplementación de ambos, después de un año de tratamiento.

Es recomendable iniciar con la dosis nocturna de 500mgs, e incrementar las dosis cada 2 semanas, hasta un máximo de 2,000 a 2550mg/dl.

Las contraindicaciones para su uso son:

- 1.- Función renal deteriorada: Creatinina sérica >1.5mg/dl. ó una depuración de creatinina <70ml/min.
- 2.- Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática que requiera tratamiento farmacológico.
- 3.- Hepatopatía crónica con transaminasas >3 veces arriba de lo normal.
- 4.- Ancianos mayores de 80 años de edad.
- 5.- Embarazo y lactancia.
- 6.- Diabetes tipo 1.
- 7.- Abuso de alcohol ó historia de excesiva ingesta.

Uso de metformina en el anciano

De manera arbitraria se define a la diabetes mellitus del anciano como aquella que se presenta después de los 65 años de edad.

Según cálculos de la Secretaría de Salud de México en el año 2050 un 25% de todos los mexicanos serán mayores de 60 años y esto requerirá un enfoque distinto en el tratamiento de la diabetes para este grupo de edad.

La pérdida de la tolerancia a la glucosa es un fenómeno común con la edad.

Entre los 65 y los 75 años de edad se reporta presente en un 18%, aumentando a >40% en mayores de 80 años. La mitad de ellos, tiene diabetes no diagnosticada.

La mayoría de los pacientes no presenta los síntomas clásicos de la enfermedad, sino que los hay más atípicos, como fatiga, anorexia, incontinencia, alteración del patrón del sueño y disfunción cognoscitiva, aunque es cierto que a veces se suele abrir la enfermedad con un estado grave de descontrol metabólico, como lo es un estado hiperosmolar no cetósico. Es frecuente también que se presenten de inicio signos y síntomas clásicos de complicaciones crónicas, como los de neuropatía periférica, disfunción sexual, retinopatía e incluso enfermedad cardiovascular.

La diabetes mellitus en pacientes de la tercera edad, conlleva mayores riesgos de hipoglucemia. El desarrollo de varias patologías crónicas en este grupo de edad, facilita que el enfermo requiera de multifarmacia; otros factores, como pobre ingesta función renal deteriorada, coadyuvan a aumentar este riesgo.

Por otro lado, los peligros de la hipoglucemia son mayores al no desarrollar síntomas adrenérgicos previos, sino que se pasa rápidamente a los neuroglucopénicos más severos. Así mismo, los cuadros

de hipoglucemia pueden presentarse sin historia de control estricto ó episodios de hipoglucemia de repetición, y pueden llevar al paciente a presentar un infarto agudo del miocardio, o evento vascular cerebral, durante el episodio de hipoglucemia.

Si bien todos los medicamentos conocidos para el manejo y control de la diabetes mellitus, pueden utilizarse a esta edad, la metformina presenta ventajas por su mecanismo de acción y que resultan de ser más un antihiperglucemiante que un hipoglucemiante “per se”, lo que se traduce en un menor riesgo de hipoglucemia, menor aumento de peso y mejoría de los componentes del síndrome metabólico en general. Haber demostrado en el UKPDS, reducción de las complicaciones cardiovasculares y de mortalidad en general, parecen ser otra buena razón para su uso seguro en este grupo de pacientes.

Uso de metformina en adolescentes

La diabetes tipo 2 es ya una enfermedad presente en edades tempranas. Durante los últimos 10 años ha aparecido una gran variedad de reportes que hablan de, que en ciertas minorías de los Estados Unidos como son los afroamericanos y los mexicoamericanos, puede llegar a representar hasta el 40% de los nuevos casos de diabetes en este grupo de edad.

No cabe duda de que existe relación entre la epidemia de obesidad que están desarrollando los niños y esta transformación epidemiológica de la diabetes tipo 2, que ha dejado de ser llamada solo “Diabetes del Adulto”.

Cambios en el estilo de vida y el consumo de alimentos han producido un incremento dramático en la presencia de la diabetes no insulino dependiente que se presenta en niños y adolescentes.

Los factores de riesgo para desarrollarla son los mismos ya conocidos en el paciente adulto. Por tanto, resulta fácil identificar aquellos niños o jóvenes con alto riesgo de desarrollar diabetes: la mayoría presenta obesidad (95%), pertenece a un grupo étnico de alto riesgo como los arriba mencionados, tiene una historia familiar de diabetes (95%) que a veces puede abarcar a varias líneas, y se pueden encontrar datos de resistencia a la insulina, como son la acantosis nigricans (60-90%), los triglicéridos altos y, a veces, cifras de tensión arterial inadecuadas; en niñas, las alteraciones menstruales e hirsutismo se ven con frecuencia.

La edad promedio, al momento del diagnóstico son los 13.5 años, con una relación a favor del sexo femenino, de 1.6 hasta 3.1 x 1.

Hay reportes indicativos de que el 65% de los niños obesos entre los 5 y 10 años, ya tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular y que, en el 25%, tienen hasta dos de estos factores.

Considerando la clara presencia de datos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico resulta racional pensar que el uso de sensibilizadores a la insulina, como la metformina, podría ser útil. Si bien no hay demasiada experiencia en este campo, ya hay reportes que aprueban la utilización de este fármaco a edades tempranas, con la misma eficacia y tolerabilidad que la reportada en el paciente adulto obeso con diabetes tipo 2.

Hacen falta aún más estudios, sobre todo en nuestro país, que nos den la base para utilizar, la metformina en un futuro no muy lejano como un fármaco de primer nivel en la diabetes tipo 2, presente en esta temprana edad.

Aún más importante, es, por supuesto, desarrollar estrategias para atacar y prevenir la obesidad y la diabetes tipo 2 en los niños, lo cual requiere de un mejor conocimiento acerca de la patogénesis, clasificación, manera de realizar un diagnóstico más temprano, y el tratamiento de este grupo de edad.

Cualquiera que sea la estrategia elegida, se precisará de un esfuerzo que nos involucre a todos: Gobierno, Secretarías de Salud y de Educación Pública, profesionales de la salud en toda su extensión

y, ante todo, la familia misma.

Referencias

- 1.-Cusi K. De Fronzo R. Metformin: A review of its metabolic effects: *Diabetes Review* 1998, 6, 89-131
- 2.-Scheen A. Lefebvre P. Management of the obese diabetic patient: *Diabetes Review* 1999, 7, 77-93.
- 3.-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1988; 352: 854-65
- 4.-Balfour J.A. Clissold S. Defining the role of Metformin in the management of non- insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Disease Management & Health Outcomes* 1997, 1:49-59.
- 5.-De Fronzo R. Barzilai N. Simonson D. Mechanism of Metformin action in obese and lean non-insulin diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1294-1301, 1991.
- 6.-De Fronzo R. Goodman A. Efficacy of Metformin in patients with non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 1995; 333: 541-49.
- 7.-Stumvoll M. Nurjhan N. Perriello G. Metabolic effects of Metformin in Non-Insulin- Dependent Diabetes Mellitus. *N.Engl. J Med* 1995; 333: 550-54.
- 8.-Crofford O. Metformin. *Ed. N.Engl. J Med* 1995; 333: 588-89.
- 9.-Bloomgarden Z. Metformin. *Diabetes Care* 1995; 18:1078-82.
- 10.-Perriello G. Misericordia P. Santucci A. Acute Antihyperglycemic Mechanisms of Metformin in the Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1994; 43:920-28.
- 11.-Morley J. Diabetes Mellitus in the Elderly Patients. Is it Different ? *Am. J. Med.* 1987, 83: 533-544.
- 12.-Nathan D.Singer D. Non-Insulin-Dependent Diabetes in Older Patients. Complications and Risk Factors. *Am. J. Med.* 1986, 81: 837-841.
- 13.-Genuth S. Management of the Adult Onset Diabetic in the thirth age. *Endocr.Metab.Clin. N.Am.* 1992, 21:351-370.
- 14.-Shim M.L. Geffner M. Insulin Resistance in Children. *The Endocrinologist* 1999;9: 270-76.
- 15.-Fagot-Campagna A. Type 2 Diabetes in Children. Exemplifies the growing problem of chronic disease. *BMJ* 2001; 322: 377-78.
- 16.-Yanovski J.A. Intensive Therapies for Pediatric Obesity. *Pediatric Clinics of North America.* 2001; 48: 123-34.
- 17.-Wolpert A.H. Young Adults with Diabetes. Need for a new treatment paradigm. *Diabetes Care* Ed. 2001; 24:1513-14.
- 18.-Hansen J. Fulop M. Hunter M. Type 2 Diabetes Mellitus in Youth: A Growing Challenge. *Clinical Diabetes* 2000; 18: 52-56.
- 19.-Fagot-Campagna, Pettit D. Engelgau M. Type 2 Diabetes among North American Children and Adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *J.Pediatr* 2000; 136:664-672.
- 20.-Kenneth L.J. Arslanian S. Effect of Metformin in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 89-94

Uso de metformina en la intolerancia a la glucosa

*Dr. en C. Manuel González-Ortiz
Dra. en C. Esperanza Martínez-Abundis*

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal, México

Los términos glucosa de ayuno anormal e intolerancia a la glucosa se refieren a un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes mellitus.

El término glucosa de ayuno anormal fue acuñado hace más de una década y se refería a la glucosa de ayuno >110 mg/dl (6.1 mmol/l), pero <140 mg/dl (7.8 mmol/l). Actualmente, la Asociación Americana de Diabetes con los nuevos criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus, utiliza una definición similar, pero con un valor más bajo para la concentración superior de glucosa; es decir, un individuo con glucosa de ayuno anormal es aquel que tiene una concentración ≥ 110 mg/dl (6.1 mmol/l), pero <126 mg/dl (7.0 mmol/l). La glucosa de ayuno de 109 mg/dl (6.1 mmol/l) fue elegida como el límite superior "normal", aunque se reconoce que esta decisión es arbitraria, se acerca al nivel con el cual la secreción de la fase aguda de insulina se pierde en respuesta a la administración de glucosa, y está fuertemente asociada con un riesgo progresivamente mayor del desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes.

Por otra parte, la intolerancia a la glucosa se caracteriza por una concentración de glucosa ≥ 140 mg/dl (7.8 mmol/l), pero <200 mg/dl (11.1 mmol/l) a las 2 horas de la ingesta de 75 g de dextrosa, bajo un proceso estandarizado, denominado curva de tolerancia oral a la glucosa. Además, los individuos deberán presentar una glucosa de ayuno <126 mg/dl (7.0 mmol/l). Es de hacer notar que muchos individuos con intolerancia a la glucosa tienen una glucosa de ayuno normal, con una concentración de hemoglobina glucosilada normal o cercana a lo normal, y que sólo manifiestan alteraciones del metabolismo de la glucosa cuando son estimulados con la carga oral de glucosa utilizada en la curva de tolerancia oral a la glucosa o con una dieta de características similares.

La prevalencia y la incidencia de la glucosa de ayuno anormal no se conocen con exactitud, sin embargo, la Encuesta Nacional de Salud llevada a cabo en la Unión Americana, de 1988 a 1994, mostró que la intolerancia a la glucosa se encuentra en alrededor del 7% de la población general adulta, con una mayor afectación para los grupos hispanos y un significativo aumento en el porcentaje, conforme se incrementa la edad. La tasa de conversión por año, de intolerancia a la glucosa, a diabetes, varía del 3 al 7 por ciento; esta última cifra, encontrada en población México-americana.

En ausencia de embarazo, la glucosa de ayuno anormal y la intolerancia a la glucosa no son entidades clínicas por sí mismas, pero sí factores de riesgo para diabetes futura y enfermedad cardiovascular. Y pueden ser observadas como etapas intermedias de algunos tipos de diabetes.

La glucosa de ayuno anormal y la intolerancia a la glucosa están asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina (conocido como síndrome X o síndrome metabólico), que consiste, principalmente, en resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria para mantener la homeostasis de la glucosa, obesidad, especialmente abdominal o visceral, dislipidemia con elevación de triglicéridos y baja concentración del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad e hipertensión arte-

rial. La resistencia a la insulina, caracterizada como una disminución del efecto de la insulina en tejido adiposo, muscular e hígado, está directamente relacionada con la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2.

La glucosa de ayuno anormal y la intolerancia a la glucosa aparecen como factores de riesgo para la diabetes tipo 2, al menos en parte por su correlación con la resistencia a la insulina.

En contraste, la explicación del por qué la glucosa de ayuno anormal y la intolerancia a la glucosa, son también factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, es menos clara. El síndrome de resistencia a la insulina incluye factores de riesgo cardiovascular bien reconocidos, como baja concentración del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad e hipertensión arterial, además de hipertrigliceridemia, la cual está altamente correlacionada con elevadas concentraciones de las partículas densas del colesterol de la lipoproteínas de baja densidad, y con elevación del inhibidor 1 de activador del plasminógeno. Lo primero que debe pensarse es que el incremento de la aterogenicidad es resultado de la gran vulnerabilidad a la oxidación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. Por otra parte, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno es un factor de riesgo cardiovascular, probablemente porque inhibe la fibrinólisis. Así, el síndrome de resistencia a la insulina contiene muchas características que incrementan el riesgo cardiovascular. La glucosa de ayuno anormal y la intolerancia a la glucosa, quizá no estén por sí mismas directamente relacionadas con la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, sino solo asociadas estadísticamente por su correlación con aquellos elementos del síndrome de resistencia a la insulina que son factores de riesgo cardiovascular.

Se han realizado diversos esfuerzos en los últimos años, con el propósito de prevenir la aparición de la diabetes y de disminuir las enfermedades cardiovasculares en los individuos de alto riesgo. Hasta el momento existe una fuerte evidencia de que el cambio en el estilo de vida, específicamente el orientado a llevar una dieta saludable, con disminución de peso y ejercicio físico permanente, son de gran importancia para lograr esos objetivos y constituyen, sin lugar a dudas, la primera indicación médica para este tipo de individuos.

Con relación a medidas farmacológicas que pudieran ayudar a prevenir la conversión de intolerancia a la glucosa en diabetes mellitus, cuentan actualmente los resultados preliminares del Programa de Prevención de Diabetes (DPP), que se refiere a un ensayo clínico multicéntrico, al azar, con grupos de placebo control, llevado a cabo durante tres años por 27 centros de investigación en la Unión Americana, con el objetivo de prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo con glucosa de ayuno elevada (95 a 125 mg/dl) e intolerancia a la glucosa. En dicho estudio se asignaron 3,234 individuos con un promedio de 50 años y un índice de masa corporal de 34 kg/m² a tres diferentes tipos de intervención: a) cambio en su estilo de vida, que consistió en una modificación nutricional para disminuir el peso en un 7% y la realización de 150 minutos de ejercicio por semana (700 calorías de gasto energético); b) metformina a 850 mg c/12 horas; y c) placebo. Al final del período de observación, la incidencia acumulada de diabetes para los distintos grupos fue: de 14% para el de cambio en los estilos de vida (disminución del riesgo de 58%); de 22% para el de metformina (disminución del riesgo de 31%); y de 29% para el placebo. Así, se concluyó que los cambios en el estilo de vida y el manejo farmacológico utilizado previnieron la aparición de la diabetes.

Por lo anteriormente mencionado, hasta el momento actual, además del cambio en el estilo de vida, la metformina puede considerarse el agente farmacológico de primera línea en la prevención de la diabetes, ya que, aparte de haber comprobado su utilidad en estos casos, tiene otros efectos benéficos que fundamentan la presente afirmación y que son la disminución de la glucosa de ayuno, de la insulina, del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad, de los ácidos grasos libres, del factor Von Willebrand, del inhibidor 1 de activador del plasminógeno y del peso corporal, además

de la buena tolerabilidad que presenta sin causar eventos hipoglucémicos y de mejorar la fibrinólisis.

Se realizan otras investigaciones, para acrecentar el acervo de opciones terapéuticas orientadas a la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, y de las cuales debemos estar pendiente de los resultados.

Referencias

- 1.-The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24: S5-S20.
- 2.-Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 475-476.
- 3.-Harris MI. Impaired glucose tolerance-prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med* 1996; 13: S9-S11.
- 4.-The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*.
- 5.-Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.
- 6.-Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
- 7.-Haller H. The clinical importance of postprandial glucose. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: S43-S49.
- 8.-Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 929-945.
- 9.-Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 10.-The Diabetes Prevention Program Research Group. The diabetes prevention program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 623-634.
- 11.-The Diabetes Prevention Program Research Group. The diabetes prevention program. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000; 23: 1619-1629.
- 12.-The Diabetes Prevention Program Research Group. The diabetes prevention program. Preliminary results. *EASD Congress. Glasgow* 2001.
- 13.-Charles MA, Eschwege E. Prevention of type 2 diabetes: role of metformin. *Drugs* 1999; 58: S71-S73, S75-S82.

Uso de metformina en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos y Resistencia a la Insulina

Dr. Fausto Coronel Cruz

Médico Ginecobstetra Perinatólogo
Coordinador del Área de Perinatología
Hospital General de México O.D.

En 1844, Cheréau describió la existencia de cambios escleroquísticos en el ovario humano. La primera correlación entre niveles de andrógenos y resistencia a la insulina, fue publicada en 1921 por Acherd y Thiers, llamándola “diabetes de la mujer barbuda”. En 1928 Irving Stein llamó la atención sobre un grupo de pacientes con hirsutismo, esterilidad, obesidad y oligomenorreas. En 1935 se le nomina “síndrome de Stein-Levental”, determinándose como disfunción ovárica. La existencia de niveles elevados de LH fue comunicada en 1958, fijando criterios para el diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos (SOPS). En 1971, con el uso de radioinmunoensayos se estimula el diagnóstico bioquímico. En 1976, el concepto de ovario poliquístico con niveles normales de LH es aceptado; el mismo año, Kahn reporta seis pacientes con resistencia a la insulina acantosis nigricans e hiperandrogenismo. Swanson, en 1981, describe por primera vez los hallazgos ecográficos del ovario poliquístico; hasta 1985, Adams define los criterios diagnósticos sonográficos, siendo aceptado. Solo el 50% de mujeres con evidencia clínica y bioquímica de SOPS, muestran alteraciones por ultrasonido.²

Fisiopatología

El ovario poliquístico es una consecuencia de la pérdida de la ovulación, y la adquisición de un estado sostenido de anovulación persistente.¹

En el ciclo menstrual normal hay niveles fluctuantes de estradiol; en la anovulación persistente hay un estado sostenido de la función tónica de gonadotropina y estrógeno. Esto se evidencia en valores circulantes de testosterona y androstenediona más elevados, así como de estrógenos, especialmente la estrona derivada de la conversión periférica de la androstenediona. Presenta niveles altos de L.H. con F.S.H. baja o subnormal. La estrona elevada provoca aumento en la sensibilidad hipofisaria al efecto de GnRH, aumentando la secreción de L.H. Los niveles bajos de F.S.H. representan la respuesta a la concentración alta de estrona, por retroalimentación negativa; que estimulan continuamente el crecimiento folicular sin llegar a la ovulación y la madurez completa. Estos folículos están rodeados por células tecales hiperplásicas, comúnmente luteinizadas por L.H. elevada. El tejido folicular en diversas fases de desarrollo provoca una producción esteróidica constante, por acción gonadotropínica. Cuando los folículos sufren atresia, son reemplazados por otros de similares características.^{1,2}

El tejido derivado de la atresia folicular forma parte del estroma ovárico que secreta androstenediona y testosterona. La L.H. elevada aumenta los andrógenos, que se convierten extraglandularmente en estrógenos (principalmente estrona); a su vez, estos niveles altos de andrógenos favorecen la atresia folicular prematura.¹

Se dice que la glándula suprarrenal interviene en esa entidad, debido a los valores elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona.³

Presencia de insulina y del receptor para la insulina en el ovario

En modelos animales y humanos, los receptores de insulina son distribuidos a través de todo el compartimiento ovárico incluyendo tejido de la granulosa, estromal y teal; los receptores ováricos de insulina tienen la misma estructura heterotetramérica A_2b_2 que otros órganos, con actividad tirosina-kinasa y capacidad para la generación de inositolglicano.²

La insulina es el mayor regulador de receptores ováricos en la mujer postmenopáusicas. En la premenopáusicas, las gonadotropinas o esteroides sexuales, factores de crecimiento similares a la insulina o sus receptores, están involucrados en la regulación de los receptores de insulina.²

El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1), puede mediar los efectos de la hiperinsulinemia en el ovario.²

Acción de la insulina en el ovario

* Esteroidogénesis.- Aumento en la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona por su acción tanto en las células de teca, como en la granulosa; se requiere de concentración suprafisiológica de insulina.³

* Interacción con gonadotropinas.- Potencia la esteroidogénesis en respuesta a gonadotropinas. En las células de la granulosa, este efecto puede ser mediado por aumento en el número de receptores para LH; la insulina, conjuntamente con F.S.H., aumenta la capacidad de unión del ovario a L.H. La insulina también actúa en hipófisis, incrementando la sensibilidad a GnRH.³

* Crecimiento ovárico y formación de quistes.- Una interacción sinérgica entre LH/hCG e insulina en el ovario se efectúa en estados de hiperinsulinemia, aumentando la formación de quistes y el crecimiento ovárico; esta acción es vista, a pesar del tratamiento con antagonistas GnRH, sugiriendo un efecto directo en ovario como condicionante del crecimiento.⁴

* Producción de SHBG.- La insulina inhibe la producción hepática de SHBG, y esta proteína se correlaciona negativamente con los niveles insulínicos.⁴

* Producción de receptor para el IGF (IGFBP-1).- La insulina inhibe, tanto la producción hepática, como la ovárica, a nivel de las células de la granulosa de IGFBP-1.⁴

* Interacción entre insulina y leptinas.- Las leptinas son proteínas producidas por células adiposas y sus niveles circulantes son estimulados por estrógenos e inhibidas por andrógenos, siendo directamente proporcionales a la cantidad de tejido adiposo. En el ovario hay receptores de leptinas y, tanto su capacidad funcional como su papel fisiológico, no están bien establecidos; se habla sobre su capacidad de inhibir la producción de progesterona y estradiol inducidas por insulina en las células de la granulosa, reduce el sinergismo entre ESH e IGF-1 sobre la producción de estradiol en células de la granulosa, y estimula el efecto de la 17 α -hidroxilasa en ovario. No está bien determinado si el exceso de leptinas provoca hiperandrogenismo en conjunto con hiperinsulinemia.⁴

* Efectos sobre la expresión de receptores tipo IGF-1 en el ovario.- La hiperinsulinemia incrementa la afinidad del ovario al IGF-1, aumentando la estimulación en la esteroidogénesis ovárica y el desarrollo folicular, favoreciendo el crecimiento ovárico.⁴

Resistencia a la insulina

Esta situación ocurre en una variedad de estados fisiológicos y fisiopatológicos, incluyendo obesidad, diabetes mellitus no insulino dependiente, síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome metabólico o X. En los últimos 20 años, ha sido descrito un número de raros pero muy interesantes síndromes caracterizados por extrema resistencia a la insulina.⁵

Resistencia a la insulina en SOPs

En el síndrome de ovario poliquístico, la etiología se desconoce; cuenta con características clínicas y endocrinológicas heterogéneas, incluyendo anovulación crónica de inicio en la pubertad, obesidad, hirsutismo, hiperandrogenismo ovárico e hipersecreción de LH. Cerca de la mitad de estas mujeres son obesas, y algunas tienen diabetes mellitus. Las anomalías bioquímicas más importantes son: disminución de la concentración sérica de SHBG, e incremento de LH e hiperinsulinemia.

La anomalía fundamental en la mujer con ovario poliquístico, es el aumento de la producción ovárica de andrógenos, especialmente testosterona, la cual provoca atresia folicular prematura y anovulación.⁵

Los andrógenos pueden tener una acción directa o indirecta en la alteración del metabolismo de glucosa y causar hiperinsulinemia, inhibiendo la acción de la insulina a nivel periférico y hepático. La testosterona se asocia con la disminución de las proteínas transportadoras de glucosa, en particular la de tipo 4, que es responsable de la captación de glucosa a través de la insulina en músculo y grasa.⁶

La hiperinsulinemia declara una disfunción ovárica

Las mutaciones del gen para el receptor de la insulina o la autoinmunidad dirigida para su receptor, pueden causar resistencia severa a la insulina en el PCOS. En la mayoría de las mujeres con PCOS, la causa de hiperinsulinemia suele ser multifactorial.^{3,4}

Se ha comprobado que existe un polimorfismo en la región reguladora del gen de la insulina, que podría ser un marcador para las mujeres anovulatorias con PCOS. Las mujeres que tienen un alelo III para el gen de la insulina, resultaron más obesas e hiperinsulinémicas que las que tenían una clase II.^{3,4}

La insulina puede estimularse directamente de la producción de andrógenos por las células del estroma ovárico.⁷

De acuerdo con Rosenfield, la mayor parte de los casos de PCOS se originan por una hiperproducción ovárica de andrógenos, consecuencia de la desregulación del citocromo P450c17a ovárico, enzima bifuncional clave en la biosíntesis de andrógenos ováricos.⁷

En las células de la teca, la P450c17a convierte la progesterona en 17a-hidroxiprogesterona por efecto de la 17a-hidroxilasa. La conversión de 17a-hidroxiprogesterona a androstenediona es posible por efecto de la 17-20 LYASA. Este citocromo P450c17a regula las actividades enzimáticas referidas y se encuentra codificado por el mismo gen de la suprarrenal y el ovario. Muchas mujeres con PCOS muestran incrementada la actividad de la citocromo P450c17a.⁸

Aspectos Clínicos

La combinación de insuficiencia ovulatoria (infertilidad), hirsutismo, obesidad y ovarios poliquísticos bilaterales no es exclusiva del síndrome de ovarios poliquísticos; se asocia también con múltiples disfunciones endócrinas de etiología diversa, encontrándose entre ellas el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío, tumores ováricos y suprarrenales virilizantes, la hiperprolactinemia, hiper e hipotiroidismo.⁸

La gran variabilidad complica el diagnóstico, debiendo descartarse las anormalidades endócrinas secundarias a trastornos específicos.⁸

El comienzo peripuberal de las irregularidades menstruales, el mayor crecimiento del pelo y el exceso de peso además de la presencia de esterilidad posteriormente caracterizan el entorno clínico de estas pacientes. Cronológicamente es frecuente que los síntomas inicien alrededor de la pubertad.^{8,9}

Frecuencia de manifestaciones clínicas en el síndrome de ovarios poliquísticos.⁹

Síntomas	Porcentaje
Obesidad	
Hirsutismo	69
Virilización	21
Amenorrea	51
Esterilidad	74
Hemorragia disfuncional.	29
Temperatura basal bifásica	15
Cuerpo lúteo en la operación	22

Propiedades farmacocinéticas de Metformín en Síndrome de Ovario Poliquístico

- ↓L.H., andrógenos y 17a-hidroxiprogesterona
- ↓Actividad de la citocromo P450c17a ovárica
- ↑F.S.H. y S.H.B.G.
- ↓Insulina
- Restablece ciclos menstruales regulares
- ↑Fertilidad

Pacientes con PCOS tratadas por infertilidad esterilidad, pueden ser refractarias a inducción con citrato de clomifeno.¹¹

Investigaciones recientes sugieren que el metformin puede aumentar el número de ciclos ovulatorios, aun más cuando se asocia a citrato de clomifeno. El metformín, aplicado individualmente a una dosis de 500 mgs c/8 hrs., presenta como respuesta índices de ovulación del 34%, en comparación con el 4% del grupo control.¹¹

Al aplicar metformin y citrato de clomifeno juntos este último iniciado con 50 mgs c/24 hrs., incrementando 50 mgs. en cada ciclo menstrual hasta llegar a 250 mgs, a partir del 5° día del ciclo, por 5 días, el índice de ovulación fue de 90%, en comparación con el 8% del grupo que sólo recibe citrato de clomifeno. La aplicación de ambos medicamentos debe efectuarse cuando menos por tres meses.^{10,11}

Metformin y Embarazo

Embriones expuestos a dosis, de 500 a 2550 mgs día, no han demostrado efectos teratogénicos, adegénicos o trofogénicos.

Palabras Clave

L.H.	Hormona luteinizante
SPOS	Síndrome de ovarios poliquísticos
IGE-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
hcG	Gonodotrofina corriónica humana
S.H.B.G.	Globulina transportadora de hormonas sexuales
IGFBP-1	Receptor del I.G.F-1
F.S.H.	Hormona foliculo estimulante

Referencias

- 1.- Speroff L. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Ed. Toray 2ª edición, 1993,122-133.
- 2.- Chávez C.; Tlapanco B.: Resistencia a al insulina y metformin. Revista de Perinatología, vol. 16, 2001, 33-36.
- 3.- Gómez A., Gorozpe C.: Síndrome de ovarios poliquísticos. Revisión y estado actual. Ginecología 2001.6. 33-36.
- 4.- Ibrahim Sozen: Hyperinsulinisun and its interaction with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Surv 200, 55:321-7.
- 5.- Moller D.: Insuline resistance mechanisms syndromes and implications. N Engl J Med. 1991; 325:938-48.
- 6.- Pellicer A.: Cuadernos de medicina reproductiva: Ovario poliquístico. 1998, 4.
- 7.- Morris D.: The etiology of hyperandrogenism in women. Curr Op Obstet Gynecol. 1995,7:224-227.
- 8.- Yen S., Jaffe R. Endocrinología de la reproducción. Ed. Panamericana. Tercera edición. 1993,603-57.
- 9.- Ciaraldi T.: Celular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1992,75:577-583.
- 10.- Dunn CJ: Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non insulin dependent diabetes mellitus. Drug. 1995,49:721-49.
- 11.- Velázquez E.M., Acosta A.: Menstrual ciclycity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1997,90:392-5.

Uso de metformina en obesidad

Dr. Antonio González Chávez

Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna
Hospital General de México, O.D.

La evidencia mostrada al través de diversos estudios^{1,2,3,4}, de que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, ha motivado el surgimiento de un nuevo enfoque en el estudio y tratamiento del paciente obeso.

El conocimiento actual de que la obesidad sobre todo la central que es la predominante en la población mexicana, es un componente del Síndrome Metabólico ha establecido la estrecha relación fisiopatológica^{5,6} entre la obesidad y la resistencia a la insulina (figura 1), cuya expresión se traduce en una menor sensibilidad de los tejidos, sobre todo muscular y adiposo, a la acción de la insulina (figura 2). La hiperinsulinemia resultante es en sí un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y aterosclerosis, ya que condiciona en el paciente obeso diversos trastornos metabólicos, entre ellos hiperleptinemia, desregulación del adipocito con un incremento en la síntesis de triglicéridos, incremento de LDL-colesterol y del Factor inhibidor del activador del plasminogeno -1 (PAI-1), y disminución del HDL-colesterol.^{7,16}

Diversos agentes farmacológicos han sido utilizados en el paciente obeso (figura 3), en combinación con una modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio) para producir pérdida de peso al través de diferentes mecanismos de acción.^{17,20}

Con base en las evidencias del mecanismo fisiopatológico antes descrito y de que el abordaje terapéutico debe hacerse bajo el enfoque del síndrome metabólico, recientemente se han incorporado los agentes sensibilizadores a la insulina, como la metformina, al tratamiento farmacológico del paciente obeso.^{21,24}

Se ha comprobado ampliamente que la metformina induce una pérdida de peso en el sujeto con diabetes tipo 2^{25,29} y en mujeres obesas no diabéticas con síndrome de ovarios poliquísticos,^{30,33} evidenciándose además en estas últimas pacientes la disminución de los niveles de insulina y leptina a nivel sérico.

En el UKPDS²⁶, la metformina en los pacientes obesos diabéticos redujo significativamente las complicaciones micro y macrovasculares, estableciéndose que probablemente el mecanismo por el cual se redujeron las complicaciones macrovasculares, es que la metformina reduce los factores aterogénicos de la hiperinsulinemia y del PAI-1.

Diversos estudios en obesos no diabéticos han demostrado que la metformina reduce el peso, el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, los niveles séricos de insulina y leptina, y que mejora el perfil de lípidos con disminución de las LDL-colesterol, así como las cifras de presión arterial (figura 4), observándose sólo leves trastornos gastrointestinales como efectos colaterales, pero sin inducir hipoglucemia.^{4,23,24,34}

Las recomendaciones terapéuticas, para el uso de metformina en el paciente obeso no diabético, es-

tán contenidas en el ANEXO, cuadro 3.

Actualmente se acepta que el metformin es un medicamento eficaz y seguro, no sólo para bajar de peso, sino que puede ser útil en la prevención primaria y secundaria de la diabetes tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular en los individuos obesos, no diabéticos e hiperinsulinémicos con intolerancia a la glucosa o sin ella.

Referencias

- 1.-Gloria Lena Vega PhD. Obesity, The Metabolic Syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-16.
- 2.-Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HH., et al: Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41:715-722,1992.
- 3.-Laakso M: How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 137:959-965, 1993.
- 4.-Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, et al: Etiology of the metabolic syndrome: Potential role of insulin resistance, leptin resistance and other player. *Ann NY Acad Sci* 892:25-44, 1999.
- 5.-Despres J: Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-459.
- 6.-Abate N, Gary A, Peshock. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96: 88-98.
- 7.-Shehan M, Jensen M, Metabolic Complications of obesity. *Medical Clinics of North America* 2000; 84 (2): 354-64.
- 8.-Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al: Risk factor for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance test. *N Engl J Med* 320:703-706,1989
- 9.-Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al: Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: The Paris Prospective Study, 15 years follow-up. *Diabetologia* 34:356-361. 1991.
- 10.-Folsom AR, Szklo M, Stevens J, et al: A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 209:935-942, 1997
- 11.-Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD. Et al: Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 18:450-457,1998
- 12.-Bonora E, Williet J, Kichl S, et al: Relationship between insulin and carotid atherosclerosis in the general population. The Bruneck Study. *Stroke* 28:1147-1152,1997.
- 13.-Glueck CJ, Lang Je, Tracy T, et al: Contribution of fasting hyperinsulinemia to prediction of atherosclerotic cardiovascular disease status in 293 hyperlipidemic patients. *Metabolism* 11:1437 1444.1999.
- 14.-Bao W, Srinivasan SR, Berenson Gs: Persistent elevation of plasma insulin levels in associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 93:54-59.1996.
- 15.-Jeppesen J, Fachini FS, Reaven GM: individuals with high total cholesterol/HDL cholesterol ratio are insulin resistant. *J. Intern Med* 243:293-8.1998
- 16.-Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J. Med* 339:229-234. 1998.
- 17.-National Task Force on the prevention and treatment of obesity: Long term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276: 1907-1915
- 18.-Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of over-weight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:899-917.
- 19.-National Institutes of Health, Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51-2095.
- 20.-Hauner H: The impact of pharmacotherapy in weight management in Type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:S12-S17,1999 (suppl 7).
- 21.-Panarotto D, Ardilouze JL, Tessier D, et al: The degree of hiperinsulinemia and impaired glucose tolerance predicts plasma leptin concentrations in women only: A new exploratory paradigm. *Metabolism* 49:1055-62,2000.
- 22.-Munro JF, MacCuish AC, Marshall A, et al: Weight-reducing effect of biguanides in obese non-diabetic women. *BMJ* 2:13-15,1969.
- 23.-Tounian P, Frelut ML, Parlier G, et al: Weight loss and changes in energy metabolism in massively obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:830-837,1999.
- 24.-Jacka Yanovsky MD, pHd. Intensive Therapies For Pediatric Obesity. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48 (4): 1-12
- 25.-Stumvoll M, Nurjihan N, Perriello G, et al. Metabolics Effects of Metformin in Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med* 1995; 333:550-554.
- 26.-UK Prospective Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865. 1998.
- 27.-Stumvoll M, Nurjihan N, Perriello G, et al: Metabolic effects of merformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:550-554, 1995 Abstract
- 28.-Lee A Morley JE: Merformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin dependent diabetes. *Obes Res* 6:47-53, 1998.
- 29.-Geriche JE: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: Impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 19:491-503,1998.
- 30.-Mogheeti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic Profiles, and Insulin Sensitivity in Polycystic Ovary Syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled 6 month tRial, followed by open, long term Clinical evaluation *J. Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 139-146.
- 31.-Velazquez E, Mendoza SG, Wang P, et al: Metformin therapy is associated with decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1.lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 46:454-457.1997.
- 32.-Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al: Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen andinsulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2767-2774,2000.
- 33.-Landinkk, Teng born 2, Smith V; Treating insulin resistance in hipertensión with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J. Intern Med.* 229: 181-187
- 34.-Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, et al Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density Lipoprotein Cholesterol in nondiabetic, Morbidly obese subjects with Body Mass Index Greater than 30. *Metabolism* 2001; 50 (7): 856-861.

Figura 1

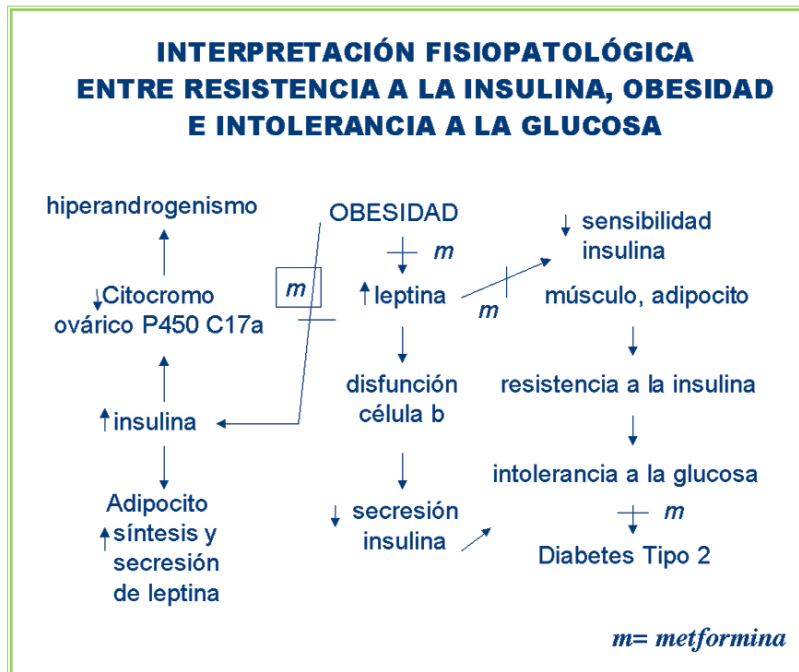


Figura 2

**FISIOPATOLOGIA
RESISTENCIA A LA INSULINA Y OBESIDAD**

- Alteración del transporte de glucosa a nivel pre-receptor, del receptor o pos-receptor.
- En el individuo obeso, la resistencia ocurre a nivel de pos-receptor por falta de la activación de la tirosina cinasa.
- La falla en el transporte de insulina conlleva inicialmente a hiperinsulinemia para mantener la euglucemia.

Figura 3

CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS CONTRA LA OBESIDAD	
Tipo Fármaco	Ejemplo
Antagonistas de lipasa	ORLISTAT
Agonistas de noradrenalina	FENTERMINA, DIETIL PROPION
Inhibidores de recaptación de Serotonina	SERTRALINA
Inhibidores de recaptación de norepinefrina y serotonina.	SIBUTRAMINA
Antihiperglucemiantes	METFORMINA

Figura 4

EFFECTOS DE LA METFORMINA EN INDIVIDUOS OBESOS CON RIESGO DE DIABETES TIPO 2				
Condición de riesgo				
Metformina	Hipertensión	Dislipidemia	Obesidad Central	Homeostasia Glucosa
Metformina	↓ presión arterial	↓ LDL ↓ TG ↓ Oxidación AG	↓ Peso ↓ Índice cintura-cadera ↓ PAI-1 ↓ Fibrinógeno ↓ Leptina	↓ Resistencia insulina ↓ Insulina ↓ Niveles glucosa ↓ Activación tirosina cinasa
	↓ Resistencia a la insulina ↓ Complicaciones macrovasculares		↓ Peso	↓ Progresividad Diabetes Tipo 2

Manejo no farmacológico en el síndrome metabólico

*Dr. Oscar Velázquez- Monroy MC
Dr. Agustín Lara- Esqueda ESP
LN Juan Carrillo Toscano*

Programa de Salud del Adulto y el Anciano
Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica
Secretaría de Salud

Manejo dietético

El término Intolerancia a la Glucosa como parte del Síndrome Metabólico, se usó por primera vez en 1979 y sustituye a los términos: “Diabetes Limítrofe, Prediabetes, Diabetes Latente y Diabetes Química”. Las concentraciones de glucosa constantemente suben y bajan en la sangre. Se elevan cuando ingerimos HC y disminuyen a medida que la insulina los distribuye a los tejidos periféricos. En los adultos sanos, el páncreas responde rápidamente con una fase precoz de liberación de insulina. En la Diabetes tipo 2, esta fase precoz de respuesta insulínica se pierde, lo cual hace que aparezcan picos posprandiales. Las personas con picos de glucosa aislados (como los IG) en un evento poscarga, tienen el mismo riesgo elevado de muerte que los pacientes con DM tipo 2.

En estudios como el DPP se ha demostrado que la intervención no farmacológica puede reducir el riesgo de desarrollar la diabetes, de un 30% al 50%; sin embargo resulta lógico pensar que es difícil para un individuo cambiar su estilo de vida de mucho tiempo para adaptarse a otro y en caso de que se logre, mantenerlo a lo largo de su vida.

Una vez detectado el paciente con Intolerancia a la Glucosa, al igual que el que tiene diabetes se debe buscar una modificación, tanto en la alimentación, como en su estilo de vida. Existen evidencias de que más que calcular como puede mantenerse el balance entre HC y grasa, debemos controlar la energía de la ingesta diaria.

Es necesario entender a la IG como una entidad propia para el tratamiento nutricional, para así fijar claramente los esquemas de tratamiento.

Los siguientes puntos se consideran prioritarios:

- Retardar o evitar la progresión a DM
- Mantener o lograr un peso recomendable para la talla (IMC 18.9-24.9) y una circunferencia de cintura < 85 para mujeres y < 95 para hombres.
- Concentraciones de glucosa en ayuno < 100 mg/dl en sangre capilar o < 110 en sangre venosa. 2 horas posprandial < 140 mg/dl.
- Mantener o lograr concentraciones de TG < 150mg y de colesterol < 200mg.
- Propiciar buenos hábitos nutricionales.

Dieta para quien padece intolerancia a la glucosa

Se precisa comenzar restringiendo el consumo de grasa y azúcares. Se deben incluir colaciones (comidas intermedias) para mitigar el hambre entre las comidas principales. En caso de que existan sobrepeso y obesidad, proporcionar plan dietético hipocalórico durante 3 meses y repetir la prueba de glucosa. Evaluar el apego dietético durante el proceso.

La manera de iniciar un plan dietético hipocalórico, consiste en una reducción de 500 Kcal. al requerimiento actual del paciente, manteniendo el siguiente balance:

- 55-60 % de Carbohidratos*
- 25-30 % de Grasa*
- 15-20 % de Proteína*

Si tomamos como ejemplo una dieta de 2000 Kcal; tendremos:

1500 Kcal

*Esta proporción es la que se mantiene, independientemente de la cantidad de calorías que se consuman en el día.

Al igual que en la diabetes, es necesario considerar las siguientes pautas para la administración de los nutrimentos.

Carbohidratos

Máximo, 20% de carbohidratos simples (azúcar, fruta, jugos de fruta, refrescos, dulces, etc.); que el 80 % restante provenga de cereales, leguminosas y verduras que son carbohidratos complejos, los cuales, además, suelen contener una cantidad de fibra dietética suficiente. Otro factor a considerar, es el Índice Glucémico.

Para el manejo dietético de la Intolerancia a la Glucosa, se prefieren alimentos con índice glucémico menor a 50. Por ejemplo:

- **Leguminosas:** 1/2 taza
- **Verduras 1 taza:** (excepto zanahoria, cebolla, betabel, berenjenas, alcachofas, poro y huauzontle).
- **Frutas con alto contenido de fibra como:** 1 taza de fresas, 2 tunas, 1 taza de zarzamoras, 1 pera, 2 guayabas chicas, 1 granada.
- **Cereales con alto contenido de fibra:** 1 rebanada de pan integral, 3 galletas integrales, avena 3/4 de taza, salvado, productos panificados integrales (sin adición de azúcar).
- Tendrán restricción, los productos los de origen animal y las grasas, pero no por su índice glucémico (que es casi nulo) sino por otras razones.

Grasas

La ingesta de grasa se mantiene de la siguiente forma:

30-40% AG Polinsaturados: aceites vegetales, de girasol, maíz, cártamo.

30-40% AG Monoinsaturados: Nueces, aceite de olivo, de canola.

30% AG Saturados: grasas animales, mantequilla, manteca, tocino y algunas grasas vegetales, como el aceite de palma de coco.

Cabe destacar en este rubro la utilidad y el efecto positivo de los AG Omega 3 y 6, por sus características angioprotectoras. Estos AG indispensables se encuentran:

- Aceites de pescados, como trucha, ó salmón.
- Aceite Vegetal, como el aceite oliva.
- Alimentos procesados con adición de leche ó yogurt.

Proteínas

La ingesta de proteínas, a diferencia de la DM, puede ser de 1 gramo por kilogramo de peso, o bien del 15 al 20% del total de la dieta. Debe recordarse que en algunos productos de origen animal existe una cantidad considerable de grasa, por lo que es necesario ser muy selectivos, tanto al escogerlos como en la forma de prepararlos.

Las leguminosas son una buena fuente de proteínas, al igual que la leche y el yogurt.

La carne de res, pollo, pescado, cerdo, vísceras y mariscos, son de consumo común en nuestra población.

Se recomienda no exceder más de 150 gramos (5 raciones) por día, y dividirla en: 1 ó 2 raciones en desayuno 2 ó 3 en comida y 0 ó 1 en la cena. La ingesta en un solo tiempo de comida de toda la proteína puede retardar la digestión y causar sensación temprana de plenitud, lo cual no permitirá la ingesta de alimentos de los demás grupos.

Al igual que en el caso del paciente con Tolerancia Normal a la Glucosa, la recomendación de vitaminas y minerales se hará de acuerdo con las necesidades particulares del individuo.

El consumo de agua deberá ser de acuerdo con las necesidades fisiológicas del paciente como son: actividad física, clima, edad, etc. Se sabe que un buen consumo de este líquido lo constituye 1 ml/Kcal, aproximadamente, 2 litros por día.

Ejercicio

Múltiples investigaciones realizadas durante los últimos 30 años en el campo de la Medicina y en el de la actividad física, muestran que el sedentarismo está asociado estrechamente con padecimientos crónico-degenerativos, como afecciones cardiovasculares, hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, hiperlipidemia, osteoporosis y osteoartritis, entre otros. La intervención en lo que respecta a cambios en el estilo de vida, está fundamentada en la premisa de que los cambios dietéticos a largo plazo y la realización de ejercicio, junto con una motivación sostenida para perdurarlos, traerán como consecuencia una disminución en el riesgo de desarrollar diabetes Tipo 2 en el futuro, además de otras complicaciones relacionadas con el sobrepeso y la obesidad.

El desarrollo de los “cambios en el estilo de vida”, comprende programas de ejercicio diseñados para cada grupo de edad, de acuerdo con sus necesidades particulares.

La intervención de los estilos de vida, en el aspecto de la actividad física, tiene los siguientes objetivos:

- Valorar el estado de salud y factores de riesgo que puedan contraindicar la práctica del

ejercicio.

- Determinar la capacidad física de las personas que se inician en el ejercicio y como método de control en la progresión de los programas de ejercicio.
- Lograr un gasto de 700 Kcal por semana mínimo.

Procedimientos.

Todas las personas que hayan contestado afirmativamente algunas de las preguntas del cuestionario “Detección rápida de impedimentos para hacer ejercicio” (anexo 1), es decir, que tengan algún problema o impedimento, deberán ser supervisadas por el médico, para realizar el ejercicio adecuado.

Se sugiere que la evaluación se realice a toda persona antes de comenzar el programa de ejercicios.

El médico hará la historia clínica del interesado, detectando los factores de riesgo que limiten la práctica del ejercicio (obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, antecedentes coronarios directos de familiares, diabetes mellitus, tabaquismo) entre otros, y se asegurará de que no tenga impedimentos físicos para realizarlo.

El médico solicitará, en su caso, los exámenes de laboratorio (glucosa y colesterol, como básicos) para integrar la historia clínica.

Pruebas físicas que complementan la evaluación previa a un programa de ejercicios.

Adaptación Cardiovascular al Ejercicio de Ruffier–Dickson (anexo 2).

Recomendaciones especiales para la realización de ejercicio

- Usar ropa adecuada para la práctica (tenis, shorts ó pants, calcetas de algodón, etc.)
- No prescribir ejercicio en pacientes con presión diastólica > 110
- En personas con HTA que se recomienda: Caminar, pedalear en bicicleta y nadar. No se recomiendan ejercicios isométricos (fuerza) de inicio.
- Controlar las variables que influyen negativamente en la HTA (restricción de sal, supresión de grasas, medicación, relajación psíquica).
- Para las personas que van a empezar el programa es importante que el médico tome en cuenta tanto los síntomas de una enfermedad coronaria como se presenta en el (cuadro A), como los factores de riesgo primario coronario de referencia, ya que si el paciente presenta alguno de ellos, no podrá hacer ejercicio y deberá ser valorado primero por el especialista.

Cuadro A

Principales síntomas o signos de una enfermedad coronaria

- Dolor o molestia en el pecho o áreas cercanas.
- Acortamiento de la respiración o esfuerzos para respirar.
- Mareos o síncope.
- Ortopnea / hipertensión nocturna, disnea.
- Edema angioneurótico en el tobillo.
- Palpitaciones o taquicardia.
- Claudicación.
- Murmullo cardíaco.
- Otros.

Las personas que presenten dos o más factores de riesgo primario coronario (cuadro B), controlando estos factores podrán ir avanzando, siempre bajo supervisión médica

Cuadro B

Factores de riesgo primario coronario

- Hipertensión diagnosticada o presión sanguínea sistólica $>$ a 160 o presión diastólica $>$ 90 mm de Hg, en cuando menos dos ocasiones diferentes, o medicamento contra la hipertensión.
- Colesterol $>$ 6.2 mmol/L $>$ 240 mg/dl.
- Fumador.
- Diabetes mellitus.
- Historial familiar con problemas de muerte por enfermedad coronaria, por cualquier arteroesclerosis o por ataques en personas alrededor de los 55 años de edad.

Tipo de ejercicio

Los ejercicios que se recomiendan son de tipo aeróbico, como: caminar, nadar y ciclismo, con intensidad de leve a moderado y frecuencia de acuerdo con la edad, salud y condición física de cada persona.

Ejemplos de ejercicios recomendados

ACTIVIDAD	CALORÍAS GASTADAS EN 30 MINUTOS
Caminar a paso moderado	.155
Correr rápido Trotar 268	.352
Bicicleta (21 Km/Hr)	.265
Gimnasia con Aparatos	.146
Subir escaleras	.435
Trabajo de oficina	.74
Aeróbics sin parar	.328
Squash	.340

Referencias

- 1.-Del Pratos. Metabolic Control in Type 2 Diabetes. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes SI-6. 1999.
- 2.-The DECODE Study Group. Lancet 1999. 354: 617-621. 1999.
- 3.-EASD, Glasgow, 2001
- 4.- www.niddk.nih.gov/.
- 5.-The Diabetes Prevention Program. Design and Methods for a Clinical Trial in Prevention of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1999; 22 : 623-634.
- 6.-Guía Técnica para Capacitar al Paciente con Diabetes. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud . Programa : Esta es una enfermedad con el azúcar al revés...Adivina qué es. Secretaría de Salud, 2001.
- 7.-The Diabetes Prevention Program. N Eng J Med. Vol. 346 No. 6, February 7, 2002.
- 8.-Guía de la Clínica Mayo sobre Peso Saludable. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2001
- 9.-Astrand, Per Olof., Rodahl, Kaare. Fisiología del Trabajo Físico. Panamericana, Buenos, Aires, 2a. ed. 1985, 474p.
- 10.-Bove, A. Alfred, Lowenthal T. Medicina del Ejercicio. El Ateneo, Buenos Aires, 1987, 360p.
- 11.-Clínicas de Medicina Deportiva. Problemas Médicos. Interamericana. 1992, 244p.
- 12.-Dirección General de Promoción de la Salud. Dirección de Ejercicios para el Cuidado de la Salud. Guía de Ejercicios para la Prevención y Control de la Diabetes e Hipertensión Arterial. México, 1999.
- 13.-M. Stewart, Michael, N. Rudell Richard. Prevención de la Cardiopatía Coronaria. Guía práctica para el Clínico. Científica PLM, S.A., 1985
- 14.-Serra Grama, José Ricardo. Prescripción del Ejercicio Físico para la Salud. Paidotribo, 407p.
- 15.-Análisis De la Composición del Cuerpo por Futrex. Copyright Futrex Inc. 1996.

Anexo 1: Detección rápida de impedimentos para hacer ejercicio.

Este es un cuestionario utilizado por la Organización Mundial de la Salud para detectar en forma rápida la presencia de condiciones que pudieran agravarse si se realiza ejercicio sin cuidado médico.

Por favor, lea cuidadosamente las preguntas y conteste honestamente, SI o NO ,a cada una:

¿Alguna vez le han diagnosticado problemas cardiacos?

SI ()

NO ()

¿Sufre dolores en el pecho cuando realiza actividad física?

SI ()

NO ()

¿En los últimos 30 días ha tenido dolor de pecho sin haber realizado ejercicio?

SI ()

NO ()

¿Pierde el equilibrio por mareo o alguna vez ha perdido el conocimiento?

SI ()

NO ()

¿Tiene malestares en huesos y articulaciones, tales como artritis, que puedan verse agravados por el ejercicio?

SI ()

NO ()

¿Está tomando medicamentos para controlar su presión arterial o por problemas cardiacos?

SI ()

NO ()

¿Considera que existe alguna razón, no mencionada aquí, por la cual no pueda iniciar un programa de ejercicio?

SI ()

NO ()

Si contestó alguna de las preguntas con un **SI**, será necesario que se realice una valoración médica antes de iniciar cualquier tipo de actividad física. Si contestó **NO** a todas las preguntas, puede empezar a ejercitarse, de acuerdo con el programa que le corresponda.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

Anexo 2: Prueba de adaptación cardiovascular al ejercicio (Ruffier-Dickson).

• Objetivo

Valorar la adaptación cardiovascular de una persona, mediante ejercicio de baja intensidad.

• Recomendación

Esta prueba es idónea para personas con más de 30 años de edad sanas, sedentarias y que no tengan problemas al realizar flexiones (sentadillas), debiendo tomar en consideración que pueden ser medias sentadillas en los casos de que se les dificulte realizarlas completas.

• Material y equipo

- Reloj con segundero o cronómetro.
- Formato para el registro de datos de adaptación cardiovascular.
- Tabla de interpretación de resultados.

• Procedimiento

Antes de iniciar la prueba, anotar en el formato para el registro de datos de adaptación cardiovascular:

- Nombre completo.
- Edad.
- Talla.
- Peso.

Esta prueba consiste en realizar treinta flexiones de piernas, de ser posible completas (sentadillas), durante cuarenta y cinco segundos, en las que se procurará que los glúteos toquen los talones, sin inclinar el tronco.

La valoración se realizará tomando en consideración el número de flexiones y el tiempo en el que pueda hacer cada una recordando que no deben significar malestar o problema alguno.

Siga los pasos siguientes:

- Tome la frecuencia cardiaca durante 15 segundos y multiplique por 4 (P0), antes de iniciar la prueba. La persona debe estar sentada; anote el resultado.
- Inicie el ejercicio y empiece a tomar el tiempo.
- Indique a la persona que cuente en voz alta el número de sentadillas.
- A los 30 segundos, indique que faltan 15 segundos para concluir la prueba.
- Al concluir los 45 segundos, detenga el ejercicio.
- Tome la frecuencia cardiaca inmediatamente después de terminar el ejercicio, durante 15 segundos (P1). Anote el resultado y multiplíquelo por 4.
- Un minuto después, vuelva a tomar la frecuencia cardiaca durante 15 segundos (P2). Anote el resultado.

Para obtener el índice de Ruffier (IR), multiplique cada resultado obtenido por cuatro y aplique la siguiente fórmula:

Ejemplo: $P1 \times 4 = FC$ en un minuto. Aplique la siguiente fórmula.

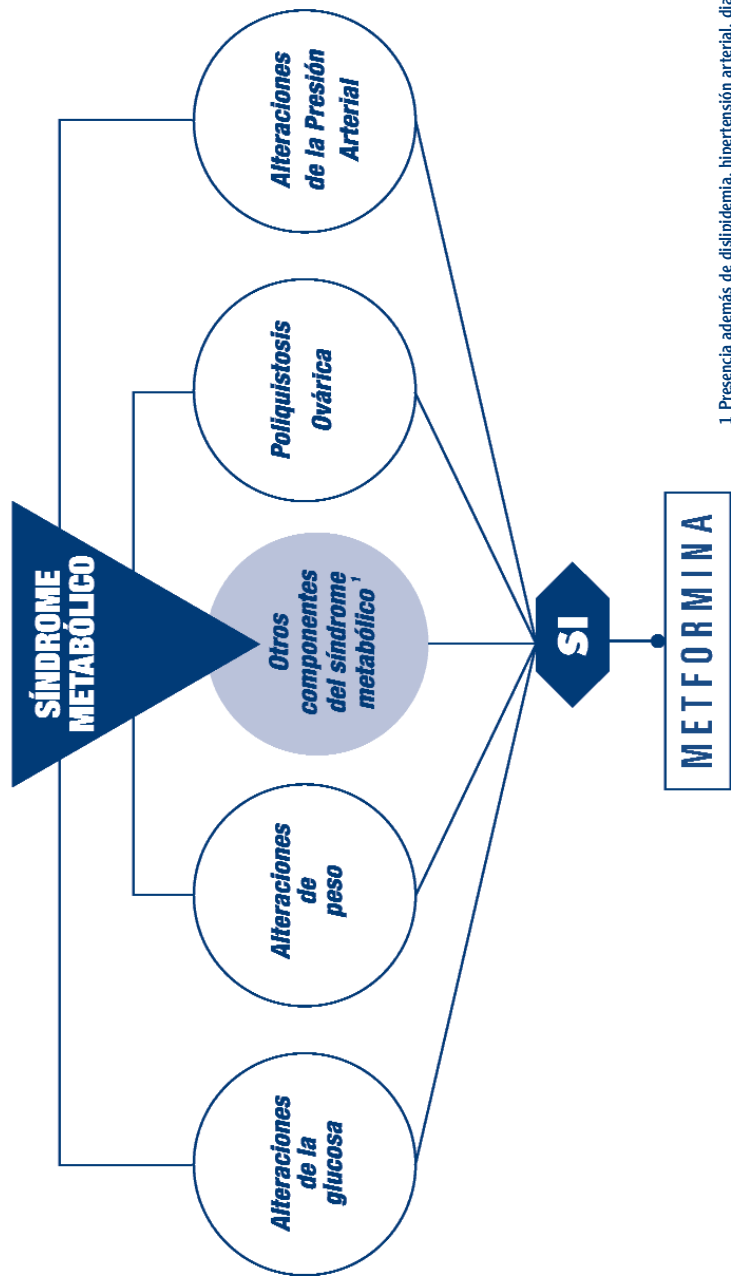
$$IR = \frac{(P0 + P1 + P2) - 200}{10} =$$

Es decir deberá multiplicar cada resultado por 4

$$IR = \frac{(P0 \times 4 + P1 \times 4 + P2 \times 4) - 200}{10} = 10$$

ANEXO

Cuadro 1
ALGORITMO USO CLINICO DE METFORMINA
EN EL SINDROME METABOLICO



1 Presencia además de dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes tipo 2

FICHAS TÉCNICAS

Recomendaciones de uso de la Metformina

Cuadro 2

Alteraciones de la Glucosa

Caracterización:

Glucosa en ayuno anormal (≥ 110 a 125 mg/dL) asociado a otro factor de riesgo.

Glucosa posprandial de 2 hrs (≥ 140 a 199 mg/dL).

Intolerancia a la glucosa.

Tx No Farmacológico:

Cambios de estilo de vida

Tx Farmacológico:

Metformina 850 a 1000mg c/12 hrs.

Iniciar con 425 a 500mg c/12 hrs. y agregar de 425 a 500mg cada dos semanas.

Duración del Tx:

6 meses

Monitoreo:

Se alcanzó glucosa posprandial < 140 mg/dL, entonces suspender tx farmacológico y continuar con cambios de estilo de vida.

Si no se alcanza meta, continuar esquema semestral hasta 3 años, de no responder, enviar con especialista.

Cuadro 3

Alteraciones de Peso (Obesidad)

Caracterización:

IMC > 27 y cintura en mujeres 85 cm y en hombres 95 cm.

Tx No farmacológico:

Cambios de estilo de vida.

Tx Farmacológico:

Metformina 850 a 1000mg c/12 hrs

Iniciar con 425 a 500mg c/12 hrs. y agregar de 425 a 500mg cada dos semanas.

Duración del Tx:

6 meses

Monitoreo:

Se alcanzó la meta de IMC < 27 y cintura mujeres < 85 , hombres < 95 .

Suspensión de tratamiento farmacológico y continuar con tratamiento no farmacológico.

En caso de no alcanzar meta, repetir esquema semestral hasta 3 años de no responder, enviar al especialista .

Cuadro 4

Poliquistosis Ovárica

Caracterización:
Amenorrea* u Oligomenorrea, Hirsutismo y Obesidad con o sin Esterilidad.

Tx No farmacológico:
Cambios de estilo de vida.

Tx Farmacológico: Combinado.
Citrato de Clomifeno del 5o. Al 10o. Día del ciclo menstrual, iniciando con 50 mg, incrementando 50mg c/ciclo hasta 250 mg.
Metformina 425 a 500mg diarios c/8 hrs todo el ciclo.
(*En caso de amenorrea antes de iniciar tx inducir sangrado menstrual con progestágenos).

Duración del Tx:
3 meses.

Monitoreo:
Regularización de Ciclo menstrual.
Disminución de obesidad.
No respuesta o recurrencia de síntomas: enviar al especialista.

Cuadro 5

Alteraciones de la Presión Arterial

Caracterización:
Presión arterial $\geq 135/85$ mm/Hg con otro factor de riesgo metabólico (alteraciones de peso y alteraciones de glucosa).

Tx No Farmacológico:
Cambios de estilo de vida.

Tx Farmacológico:
Metformina 850 a 1000mg c/12 hrs
Iniciar con 425 a 500mg c/12 hrs. y agregar de 425 a 500mg cada dos semanas.

Duración del Tx:
6 meses.

Monitoreo:
Se alcanzaron niveles de presión arterial < de 135/85, entonces suspender tx farmacológico y continuar con cambios de estilo de vida.
Si no se alcanza meta, continuar esquema semestral hasta 3 años, de no responder, enviar con especialista.