



INFORME TECNICO Nº 11 – 2010

Metformina 1000mg tabletas

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	Metformina 500mg tableta Metformina 850mg tableta
ATC/DCI: ²	A10BA02 / Metformina
DDD: ²	2g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	Incluido en el grupo de otros antidiabéticos
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Diabetes Mellitus

1.2 INTRODUCCIÓN

- La diabetes *ês ia s* (DM) es definida como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos. La prevalencia mundial de la DM se ha incrementado en grado impresionante durante los dos últimos decenios. De manera similar, están aumentando también las tasas de prevalencia del trastorno de glucosa en ayunas (IFG). Aunque la prevalencia tanto de la DM de tipo 1 como de la DM de tipo 2 está aumentando en todo el mundo, cabe esperar que la del tipo 2 aumente con más rapidez en el futuro a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física.⁴
- La DM de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción, o ambas, generan el fenotipo común de la DM de tipo 2. Los diferentes procesos patógenos en esta última tienen implicaciones terapéuticas potenciales importantes, puesto que se dispone de agentes farmacológicos dirigidos contra trastornos metabólicos específicos. La DM de tipo 2 es precedida por un período de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired ês ia glucose*, IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose ês ia s*, IGT).⁴ Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen enfermedades

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2010.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2010. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2009. WHO Essential Drug List Nº 16. Medicamentos esenciales. 16 th edición (Marzo 2009)

⁴ Braunwald. et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª edición.. Parte XIV. Endocrinología y metabolismo. Capítulo 323. Diabetes Mellitus



microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía y macrovasculares como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la claudicación intermitente.⁵

- **Fisiopatología.** La diabetes de tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral es muy frecuente en esta forma de diabetes. La resistencia a la insulina que acompaña a la obesidad aumenta la resistencia a la insulina determinada genéticamente de la DM de tipo 2. Los *obesos* secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la insulina y el peso corporal, y pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina. A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Se desarrolla entonces IGT, caracterizado por grandes elevaciones de la glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células beta. A menudo están elevados los marcadores de la inflamación como IL-6 y proteína C reactiva en la DM tipo 2.⁵
- Factores de riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2
 - Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., progenitor o hermano con DM2)
 - Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²)
 - Inactividad física habitual
 - Raza o etnicidad (p. ej., afroestadounidense, hispanoestadounidense, etc)
 - IFG o IGT previamente identificados
 - Antecedentes de DM gestacional o nacimiento de un niño que pesa >4 kg
 - Hipertensión (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg)
 - Concentración de colesterol de HDL ≤ 35 mg/100 ml (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos ≥ 250 mg/100 ml (2.82 mmol/L) o ambas cosas
 - Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
 - Antecedentes de enfermedad vascular

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association, 2004.

- Se recomienda el empleo generalizado de la glucosa plasmática en ayunas (FPG) como prueba de detección de DM de tipo 2 porque: 1) gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que experimentan el trastorno, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM2 hasta durante un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) hasta 50% de los individuos con DM2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes en el momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM2 puede alterar favorablemente la evolución natural de esta enfermedad. La American Diabetes Association recomienda investigar a todos los individuos $>$ de 45 años cada tres años, y hacerlo con todos los que tienen factores adicionales de riesgo a edad más temprana. A diferencia de lo que sucede en la DM2, es raro que un

⁵ Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Monoterapia con metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2



individuo con DM1 tenga un período prolongado de hiperglucemia antes del diagnóstico.⁵

- El manejo tradicional de la hiperglicemia en DM2 incluye dieta y ejercicios, seguidos por agentes antihiperglicemiantes (metformina o sulfonilurea) y eventualmente administración de insulina. En la mayoría de pacientes, el uso de diferentes niveles de intervención está influido por el logro del objetivo metabólico, representado por una Hemoglobina glicosilada (HbA 1c) <7%, asimismo por niveles de glucemia en ayuna y pos-pandrial <100 y < 140 mg/dl respectivamente.⁶

1.3 FARMACOLOGIA

- La metformina es una biguanida derivada de la guanidina, utilizada para el tratamiento de la diabetes tipo II. La metformina actúa a través de tres mecanismos: (1) reducción de la producción basal de glucosa hepática; (2) reducción de la absorción intestinal de glucosa y (3) mejoramiento de la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica.⁷
- La metformina se diferencia de otros fármacos utilizados para tratar la diabetes tipo II en varios aspectos importantes. A diferencia de las sulfonilureas, metformina no aumenta la secreción de insulina y no se asocia con hipoglucemia a dosis terapéuticas, salvo en situaciones especiales. Algunos estudios también han demostrado efectos beneficiosos sobre los lípidos plasmáticos y lipoproteínas (Goo et al, 1996; Wu et al, 1990^a; Vigneri y Goldfine, 1987^a). A diferencia de las sulfonilureas e insulina, la metformina no causa aumento de peso (Goo et al, 1996).⁷
- La dosis usual de inicio es 500 mg dos veces al día ó 850mg una vez al día, dado con los alimentos, la dosis de inicio debe tomarse con las comidas más largas del paciente para prevenir los síntomas gastrointestinales. El incremento de dosis puede realizarse aumentando 500mg semanalmente o 850mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 a 2550 mg/día dividido en dosis. Los niveles de glicemia en ayunas empiezan a disminuir dentro de 3 a 5 días después de iniciada la terapia y alcanza el punto más bajo dentro de 1 a 2 semanas. La metformina puede utilizarse como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o insulina.^{7,10,8}
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)⁹ y la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)¹⁰ actualizada a Junio del 2010, Metformina está autorizada para el tratamiento de Diabetes mellitas tipo 2.
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 59¹¹ menciona que Metformina está indicada en el tratamiento de DM2, no es intercambiable con sulfonilureas y es el medicamento de elección en pacientes diabéticos con sobrepeso en quienes una

⁶ Giorgino F., et al. pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. Diabetes research and Clinical Practice 68S1(2005) S22-S29.

⁷ Micromedex® Healthcare Series. Metformina. DRUGDEX® Evaluations. Accesado : //www.thomsonhc.com. Junio 2010

⁸ Mc Cullock D. et al. Metformin in the treatment of diabetes mellitus. Last literature review version 17.2: May 2009 | This topic last updated: January 17, 2009

⁹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁰ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/home.htm>

¹¹ BNF 59 (2010) *British National Formulary*. 59th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain



dieta estricta ha fallado para controlar la diabetes, además es una opción apropiada en pacientes que no tienen sobrepeso.

- Metformina está incluida en el Petitorio Nacional Único de medicamentos Esenciales (PNUME) en las concentraciones de 500mg y 850mg en tabletas, pero no en la concentración de 1000mg.¹
- En el Perú, a Junio del 2010, el principio activo Metformina de 1000mg en tabletas cuenta con 4 registros sanitarios vigentes.¹²

1.4 EFICACIA

- La guía clínica par el manejo de diabetes del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. (SIGN) 2010. Recomienda que metformina debería ser considerado como tratamiento oral de primera línea para pacientes con diabetes mellitas tipo 2 que tiene sobrepeso.¹³
- La American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) publicaron una declaración de consenso 2006 para el manejo de la glicemia en diabetes tipo 2, el cual fue actualizado en el 2009. Mencionan que debido a la dificultad para lograr y mantener el control glucémico aceptable y la pérdida de peso significativa, el grupo de consenso concluyó que la terapia debe iniciarse con metformina simultáneamente con intervenciones en el estilo de vida en el momento del diagnóstico. Si ésta terapia inicial falla se adiciona un segundo agente oral o inyecciones de insulina. Independientemente de la respuesta inicial a la terapia, la historia natural de la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 es la concentración de glucosa en sangre y HbA1c que tienden a aumentar con el tiempo. Los pacientes con DM2 necesitan grandes dosis diarias de insulina (> 65 Unidades/día y a menudo mucho más). La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados con una o dos inyecciones diarias, a diferencia de los pacientes con diabetes tipo 1 para quienes se indica la terapia intensiva de insulina con múltiples inyecciones diarias.¹⁴
- *Metformin in the treatment of diabetes* és ia s UpToDate 2009. Metformina normalmente disminuye las concentraciones de HbA1c en aproximadamente 1,5 por ciento, no está asociada con aumento de peso, y es menos probable que cause hipoglucemia que las sulfonilureas e insulina. En ausencia de contraindicaciones específicas, se sugiere la metformina como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 (Grado 2B). La insulina también puede considerarse una terapia de primera línea para todos los pacientes con diabetes tipo 2, especialmente pacientes con HbA1C > 10 por ciento, la glucemia en ayunas > 250 mg / DI (13,9 mmol / L), glucosa al azar consistentemente > 300 mg / DI (16,7 mmol / L), o cetonuria. Los revisores sugieren iniciar con metformina en el momento del diagnóstico de la diabetes, junto con las consultas para la intervención del estilo de vida (Grado 2C). La dosis de metformina debe ajustarse a su dosis máxima efectiva (por lo general desde 2000 hasta 2550 mg por día en dosis divididas) durante uno o dos meses, según la tolerancia.⁸

¹² Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Consultado en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Junio 2010

¹³ Management of diabetes. A National Clinical Guidelines. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 2010

¹⁴ David K. et al. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. Last literature review version 17.2: May 2009 | This topic last updated: June 19, 2009



- Saenz A, et al. 2005. En una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la monoterapia con metformina en la mortalidad, la morbilidad, la calidad de vida, el control de la glucemia, el peso corporal, los niveles de lípidos, la presión arterial, la insulinemia y la albuminuria en pacientes con diabetes *ês ia s* tipo 2. Los autores concluyen que la metformina podría ser la primera opción terapéutica en la diabetes *ês ia s* tipo 2 acompañada de sobrepeso u obesidad, ya que puede prevenir algunas complicaciones vasculares y la mortalidad. La metformina produce cambios beneficiosos en el control de la glucemia; y cambios moderados en el control del peso, los lípidos, la insulinemia y la presión arterial diastólica. Las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, los tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no presentan mayores beneficios en el control de la glucemia, el peso corporal o los lípidos, que la metformina.⁵

1.5 SEGURIDAD

- Las reacciones adversas más frecuentes con metformina son gastrointestinales, como un sabor metálico en la boca, anorexia, náusea, malestar abdominal, y los movimientos suaves del intestino o la diarrea.⁸ Estos efectos adversos gastrointestinales ocurren en el 30% de pacientes tratados con metformina, sin embargo estos efectos son transitorios y resuelven con tratamiento continuo, se recomienda que para minimizar estos efectos, la terapia debe ser iniciada con bajas dosis e incrementar gradualmente la dosis por semana.⁷
- La acidosis láctica es un efecto secundario poco frecuente. Sin embargo, sigue siendo una preocupación debido a la alta tasa de letalidad. Por lo tanto, la metformina no debe administrarse a personas con factores predisponentes para el desarrollo de acidosis láctica.⁸
- En un metanálisis donde se evaluó la incidencia de la acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de la Metformina en comparación con el placebo y otros tratamientos que reducen la glucosa en pacientes con diabetes *ês ia s* tipo 2, los datos combinados de los 274 ensayos comparativos y los estudios de cohortes no revelaron casos de acidosis láctica fatal o no fatal en 59,321 pacientes tratados por año con Metformina, el límite superior para la verdadera incidencia de la acidosis láctica asociada a la Metformina fue 5.1 casos por cada 100 000 pacientes comparado con 5.8 en el grupo sin Metformina, entonces se concluyó que el uso de la Metformina probablemente no está vinculado al riesgo de la acidosis láctica, pues no hay pruebas en los ensayos comparativos prospectivos o en los estudios observacionales de cohortes de que la Metformina se asocie con un mayor riesgo de acidosis láctica o un aumento en los niveles del lactato, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes si se prescribe en las condiciones del estudio.¹⁵
- Metformina está contraindicado en falla cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico, especialmente inestable o agudo, porque se incrementa el riesgo de acidosis láctica. Además el deterioro de la función renal es una contraindicación importante ya que metformina tiene una alta excreción renal.^{7,8}

¹⁵ Salpeter S, et al. Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. (revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.



1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Metformina en pacientes con DM2 se considera el costo del tratamiento/día y el Costo del tratamiento/mensual. Esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación diaria definida (2000 mg), la dosificación diaria máxima (2550mg), el costo de Metformina 500mg y 850mg considerado en el PNUME y la diferencia de costos en comparación a Metformina 1000mg en pacientes adultos.

Medicamento	Dosis Diaria	Nº tabletas	Costo/unidad S/.	Costo Tratamiento/Día S/.	Costo Tratamiento/Mes S/.	Costo tratamiento/año S/.	Δ de costo:
Metformina 1000mg tabletas	2000mg	2	0.11 ¹⁶ - 0.60 ¹⁷ 0.36*	0.72	21.60	259.20	
Metformina 500mg tabletas	2000mg	4	0.20 ¹⁸	0.80	24.00	288.00	-28.80
Metformina 850mg tabletas	2550mg	3	0.05 ¹⁹	0.15	4.50	54.00	+ 205.20

*Costo promedio considerado de los datos obtenidos del Hospital Agurto Tello y del Instituto de Ciencia Neurológicas

- Como se observa en el análisis, para tratar a un paciente con DM2 el costo del tratamiento anual con metformina de 1000mg sería S/ 259.20, con metformina de 500mg S/288.00 y con metformina 850mg S/ 54.00. Por lo tanto el tratamiento con metformina de 850mg resulta ser más costo-efectiva que las otras presentaciones. Cabe mencionar que metformina de 500mg es un medicamento recientemente incluido en el PNUME lo que indica que los costos de ésta presentación van a disminuir con las compras nacionales.

2. CONCLUSIONES

- La Diabetes Mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno de la secreción de ésta y aumento de la producción de glucosa. Diversos mecanismos genéticos y metabólicos de la acción de la insulina, su secreción, o ambas, generan el fenotipo común de la DM de tipo 2. Los diferentes procesos patógenos en esta última tienen implicaciones terapéuticas potenciales importantes, puesto que se dispone de agentes farmacológicos dirigidos contra trastornos metabólicos específicos. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes incluyen enfermedades

¹⁶ Costo obtenido de la solicitud de adquisición efectuada por el Hospital Agurto Tello de Chosica en el período Enero- Diciembre 2009.

¹⁷ Costo obtenido de la base de datos SISMED. Adquisición de Metformina 1 g por el Instituto Ciencia Neurológicas. 2010

¹⁸ Costo obtenido de la base de datos SISMED. Adquisición de metformina 500mg por el Hospital hermilio Valdizán de Huanuco. 2010

¹⁹ MINSA- DIGEMID. Sistema Nacional de información de precios- Observatorio Peruano de productos farmacéuticos.

<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía y macrovasculares como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y la claudicación intermitente

- La metformina es una biguanida derivada de la guanidina, autorizada por la FDA, EMA y BNF para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. La metformina actúa a través de tres mecanismos: (1) reducción de la producción basal de glucosa hepática, (2) reducción de la absorción intestinal de glucosa, y (3) mejoramiento de la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica. Metformina es considerado el tratamiento de primera elección en DM2 con eficacia y seguridad comprobada. En el PNUME se encuentran incluidas las presentaciones de 500mg y 850mg en tabletas.
- La dosis usual de inicio es 500 mg dos veces al día ó 850mg una vez al día, dado con los alimentos. El incremento de dosis puede realizarse aumentando 500mg semanalmente o 850mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 a 2550 mg/día.
- Al comparar los costos de las tres presentaciones se observó que Metformina de 850mg alternativa considerada en el PNUME sería más costo-efectiva que las presentaciones de Metformina de 1000mg y 500mg.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición efectuada de Metformina 1000mg tableta, autorizada por el comité farmacoterapéutico del Hospital Agurto Tello no se encuentra justificada por las razones antes descritas.

Lima, 12 de Julio 2010

SVL/JGM/jgm