

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL.**



**“PRESCRIPCIÓN DE METFORMINA EN PACIENTES ANCIANOS  
HOSPITALIZADOS CON CONTRAINDICACIÓN PARA LA MISMA, EN EL CENTRO  
MEDICO ISSEMyM DE ENERO DEL AÑO 2009 A ENERO DEL 2012”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DE ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS.  
CENTRO MEDICO ISSEMYM**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA:**

**M.C. DOMINGO BORJA CORONEL**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**E. EN GER. LUIS C. GARCÍA FABELA**

**REVISORES DE TESIS**

**E. EN M.I. MARIA CARMEN GARCIA ALCALA.  
M EN I.C. JESUS DUARTE MOTE.  
E. EN GER. LIZETH VEGA MONDRAGON  
M. EN I.C. HÉCTOR L. OCAÑA SERVIN**

**TOLUCA MÉXICO. 2013.**

**TITULO:**

**PRESCRIPCIÓN DE METFORMINA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS  
HOSPITALIZADOS CON CONTRAINDICACIÓN PARA LA MISMA, EN EL CENTRO MÉDICO  
ISSEMyM DE ENERO DEL AÑO 2009 A ENERO DEL 2012.**

## ÍNDICE

Marco teórico .....	4
a) Metformina.....	5
b) Revisión de la epidemiología de la prescripción inadecuada de la metformina.....	7
c) Contraindicaciones de la prescripción de la terapia con la Metformina.....	9
Planteamiento del problema.....	15
Justificaciones.....	16
Objetivos:	
a) General.....	16
b) Específicos .....	16
Método:	
a) Tipo de estudio.....	17
b) Diseño de estudio.....	17
c) Variables y métodos de medición.....	18
d) Población.....	19
e) Muestra.....	19
f) Límite de espacio.....	19
g) Material.....	20
i) Criterios de inclusión.....	20
j) Criterios de exclusión.....	20
k) Criterios de eliminación.....	20
Análisis estadístico.....	21
Implicaciones éticas.....	21
Organización.....	21
Resultados.....	22
Discusion.....	29
Conclusiones.....	30
Bibliografía .....	32
Anexo- 1.....	34

## **MARCO TEÓRICO**

**A) METFORMINA**

**B) EPIDEMIOLOGÍA DE LA PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE LA METFORMINA**

**C) CONTRAINDICACIONES DE LA PRESCRIPCIÓN DE METFORMINA**

## METFORMINA

La metformina es un fármaco que pertenece al grupo de las biguanidas y su efecto principal es la reducción de la resistencia a la insulina. Las biguanidas se introdujeron en el decenio de 1950; la metformina se introdujo en Francia en 1957. Su actividad anti hiperglucémica se debe principalmente al mecanismo de acción en los sitios extrapancreáticos; potencializa los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos e incrementa el transporte de glucosa al interior de la célula (aumenta la oxidación e incorporación de glucógeno). En el hígado, también por incremento de la sensibilidad a la insulina, la metformina inhibe la gluconeogénesis y reduce la hiperglucemia postprandial al retardar la absorción de la glucosa en el sistema gastrointestinal, además de reducir las concentraciones plasmáticas de glucagon. Estas propiedades significan que la acción del fármaco depende de la coexistencia de insulina plasmática. La metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los ácidos grasos por sus efectos antihiperglucémicos, los triglicéridos y el colesterol también se reducen, disminuye el peso corporal y la concentración de insulina y proinsulina de los pacientes. La metformina reduce la insulinemia basal y postprandial, reflejo de la sensibilidad aumentada a la insulina y de la ausencia de un efecto directo sobre la célula beta pancreática. En el tejido adiposo aumenta la captación y oxidación de glucosa y la lipogénesis. (1, 2)

In vitro se ha observado efecto directo en el funcionamiento de las células y reducción de la gluconeogénesis hepática. Aunque se sabe que la metformina no actúa directamente estimulando la función de las células beta pancreáticas, puede tener un efecto indirecto a través de reducir los ácidos grasos libres (AGL), que en concentraciones elevadas deterioran la función pancreática. Además, los ácidos grasos libres en concentraciones elevadas disminuyen el aclaramiento (degradación) hepático de la insulina, mecanismo que contribuye a la hiperinsulinemia; al reducir los ácidos grasos libres, la metformina puede indirectamente mejorar el aclaramiento hepático, reducir la hiperinsulinemia y mejorar de esta manera también la función pancreática. Se concluye que gran parte del efecto antidiabético de la metformina se ejerce vía ácidos grasos libres, sustratos cuyos niveles elevados desencadenan toda una serie de alteraciones fisiopatológicas que conducen a la intolerancia a la glucosa y a diabetes mellitus tipo 2. (1,3)

En adición la metformina ha demostrado mejoría en la función ovulatoria en pacientes con resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico, así como disminuye la progresión en estas pacientes de intolerancia a los carbohidratos hacia diabetes mellitus tipo2 (DM2). (4)

En los tratamientos a largo plazo, sobre todo en pacientes con hiperglucemia grave, la metformina reduce en un 10-20% los niveles de triglicéridos plasmáticos, al disminuir la síntesis de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). También se ha observado una disminución del 10-15% y del 5-10% del colesterol-LDL (lipoproteínas de baja densidad) y del colesterol total plasmáticos, respectivamente, y una pequeña elevación del colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad). Puede disminuir las concentraciones plasmáticas del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y aumentar la actividad fibrinolítica. La mayoría de estudios ha demostrado una modesta pérdida de peso de aproximadamente 2-3 Kg. La metformina también causa una pérdida significativa de peso en sujetos no diabéticos con obesidad de tipo androide. El UKPDS demostró que el tratamiento intensivo con metformina es el único que disminuye el riesgo de complicaciones macrovasculares en diabéticos tipo 2. (2,4)

Se absorbe principalmente de forma rápida en el intestino delgado y se elimina fundamentalmente por vía renal como compuesto activo, no se biotransforma, ni se une a las proteínas del plasma y tiene una vida media de 1.5 a 3 horas. (2)

Reduce la glucemia basal aproximadamente 60-70 mg/dl(miligramos por decilitro), y la HbA1c (hemoglobina glucosilada) 1.5-2 puntos. Estos efectos son independientes de la edad, raza, duración de la diabetes mellitus e índice de masa corporal. Aproximadamente el 25% de los diabéticos tipo 2 tratados con metformina en monoterapia con metformina conseguirán un buen control glucémico (glucemia basal inferior a 140 mg/dl y HbA1c menor del 7%). El descenso de

la glucemia basal se correlaciona de forma estrecha con la glucemia basal del paciente, de manera que la acción hipoglucémica de la metformina aumenta linealmente. (2)

El tratamiento con metformina mejora ambos la resistencia a la insulina y la función endotelial (al estimular el flujo con estímulo de la acetilcolina), esto soporta el concepto central que tiene la resistencia de la insulina en la patogénesis de la disfunción endotelial en los pacientes diabéticos tipo 2. (5).

Los principales efectos adversos de la terapia con metformina incluye alteraciones gastrointestinales (hasta en un 50% de los pacientes) tales como dolor abdominal, náuseas, diarrea, están relacionados con la dosis y tienden a desarrollarse al inicio del tratamiento con frecuencia son transitorios y en ocasiones se suspende por éstos motivos hasta en un 3 a 5% de los pacientes. El tratamiento a largo plazo deberá considerarse determinar niveles de vitamina B-12, ya que se ha demostrado que la metformina incrementa el riesgo de deficiencia de vitamina B-12 y por consiguiente aumento de niveles de la homocisteína. (3,6)

Debe ser evitada y/o vigilancia estricta en aquellos pacientes que cuenten con riesgo de presentar acidosis láctica, así como en presencia de falla renal, falla cardíaca, falla hepática, cualquier estado de hipoxemia, deshidratación, acidosis metabólica. (7)

La dosis inicial es de 500-850 mg (miligramos) en el desayuno, o 500 mg en el desayuno y en la cena. La dosis debe incrementarse lentamente, a intervalos de 1-2 semanas. La dosis máxima es de hasta 2.550 mg/día fraccionada en 2-3 tomas. La glucemia basal comienza a disminuir a los 3-5 días de iniciar el tratamiento y el nadir se alcanza en 1-2 semanas, aunque el efecto puede no ser evidente hasta la segunda o tercera semana. La dosis debería incrementarse en 500 mg/día cada 2 semanas hasta alcanzar el objetivo terapéutico. (2)

Después de 5 a 8 días de iniciar metformina si no se ha presentado intolerancia gastrointestinal podrá elevarse la dosis hasta 2000mg y si aparecen efectos adversos tendrá que disminuirse nuevamente la dosis por 1 o 2 semanas nuevamente e intentar posteriormente aumento de las dosis en caso no tener control adecuado de los niveles de glucosa. (8)

En un estudio de 3334 pacientes no diabéticos y con factores de riesgo para desarrollar DM tipo 2 se concluyó que el modificar el estilo de vida y el uso de metformina reducían la incidencia de diabetes mellitus en éstas personas con alto riesgo de desarrollarla, la primera redujo la incidencia en el 58%, la metformina redujo la incidencia hasta en un 31%, esto en comparación a placebo. (9)

La monoterapia con metformina en el estudio UKPDS demostró que los pacientes con ésta terapia presentaron menos cuadros de hipoglucemia y menor ganancia de peso en comparación al uso de sulfonilureas y/o de insulina. Los pacientes sometidos a terapia con metformina presentaron menor riesgo de muerte por todas las causas en un 36%, así como disminución del riesgo de muerte por IAM (infarto agudo del miocardio) hasta en un 39%. Demostró además efectos benéficos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. (7,8)

Basados en los estudios de la eficacia de la metformina, las consideraciones generales son que es una terapia de primera elección junto al cambio de estilo de vida en pacientes con DM tipo 2. (8)

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LA PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE LA METFORMINA**

Las biguanidas están relacionadas con el aumento del riesgo de presentar acidosis láctica, presentándose según reportes un caso por cada 4600 pacientes por año, sin embargo cabe mencionar que una vez que se presenta la mortalidad asociada es mayor del 57 %.(10,11, 12)

La metformina se relaciona farmacológicamente con la fenformina, la cual fue suspendida del mercado en 1976 por la alta incidencia de acidosis láctica, sin embargo la farmacocinética y la estructura de la metformina no es la misma, por lo que la incidencia de acidosis láctica con ésta terapia es 20 veces menor. La metformina incrementa la producción de lactato intestinal contribuyendo así a la hiperlactatemia vista en pacientes en quienes se acumula el efecto de la metformina con eventos de hipoxia por defectos en la eliminación del lactato por ejemplo en falla hepática o falla renal. (10)

Efectos adversos de la terapia con metformina se han descrito; los más frecuentes al inicio del tratamiento son las molestias gastrointestinales, pero la de mayor importancia es el posible riesgo asociado de presentar acidosis láctica, ya que aunque su incidencia es rara, se relaciona con una tasa de mortalidad elevada (por arriba del 50%). (12)

Muchos pacientes son tratados con metformina a pesar de que tienen alguna condición clínica que les aumenta el riesgo de desarrollar acidosis láctica, por lo que para disminuir este riesgo es importante previo al inicio del uso de ésta biguanida se deberá etiquetar las condiciones clínicas del paciente que le incrementa el riesgo de dicha complicación. (10)

En un estudio europeo se determinó que el 73% de los pacientes que recibían terapia con metformina como pacientes externos tenían por lo menos una contraindicación para su uso al momento de ingresar a una área de hospitalización, 91% de los casos ocurría por que tenían patologías previas que aumentaban su riesgo de presentar acidosis láctica, tales como insuficiencia cardíaca, renal, hepática, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o cualquier condición que generara hipoxia crónica, además que de los pacientes que durante la hospitalización presentaron una entidad que generaba contraindicación para su uso, 41% no la descontinuaron durante el resto de la hospitalización, y 47% de los pacientes que presentaron acidosis láctica murieron durante la hospitalización. (10)

De acuerdo a guías y consensos del ADA (asociación americana de diabetes mellitus) y estudios europeos, se determinaron condiciones que contraindican de forma relativa o absoluta la terapia con metformina:

### **CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA TRATAMIENTO CON METFORMINA:**

- Falla renal con creatinina mayor a 1.5mg-dl en hombres o 1.4mg-dl en mujeres
- Falla cardíaca que requiera tratamiento farmacológico con diuréticos
- Acidosis metabólica aguda o crónica
- Al utilizar medio de contraste deberá suspenderse 48hrs previo y 48hrs posterior al medio de contraste o hasta que la función renal se reporte normal.
- Insuficiencia hepática aguda

### **CONDICIONES DONDE DEBERÁ TOMARSE PRECAUCIÓN DE LA METFORMINA:**

- Edad mayor a 80 años
- Evidencia por laboratorios de falla hepática sea aguda o crónica con transaminasemia mayor a 100u-ml
- Alguna condición donde haya hipoxia desde EPOC, IAM, deshidratación, sepsis
- Ingesta de alcohol, intoxicación aguda por alcohol
- Insuficiencia hepática crónica (Child Pugh C)
- En el posquirúrgico hasta que el paciente tenga vía oral adecuada y si su función renal sea normal. (10)

En un estudio de 847 pacientes hospitalizados se reportó que a su ingreso el 24.5% de los pacientes tenían contraindicación para la prescripción de metformina, y de éstos 3.5% fue por

cardiopatía isquémica, 4.2% por falla cardíaca descompensada, de los cuales 21% recibió esta biguanida en conjunto con diurético de asa, 4.8% ingreso con falla renal aguda, y 2.8% con falla hepática, y de éstos pacientes solo en un 17% se suspendió durante la hospitalización, el resto continuo con dicha terapia. (11)

Otros estudios farmacológicos identificaron a 241 pacientes con 2 o más contraindicaciones para la prescripción de metformina a un ingreso hospitalario, 22% presentaba falla cardíaca que requería tratamiento con algún diurético y/o falla renal. En los primeros 14 meses después de aprobarse en los estados unidos de Norteamérica por la FDA, se reportaron 47 casos confirmados de acidosis láctica asociado a la metformina, con una tasa de mortalidad del 42% esto en 1957. (13)

Durante la admisión de pacientes hospitalizados 73% se encontró con contraindicación para la terapia con la metformina. Como principal condición clínica se presento la falla renal aguda o crónica agudizada y falla cardíaca. (14)

En otro estudio de pacientes también hospitalizados se reporto que al ingreso de un total de 314 pacientes estudiados 38% presentaban alguna contraindicación de la terapia con metformina, y la dosis promedio al ingreso fue de 1.250mg por día, las principales causas falla cardíaca y enfermedad renal hasta en un 74%. (15)

En análisis canadiense se vigilo a 204 pacientes por 6 meses, y reporto que en más del 50% de éstos pacientes existía una contraindicación absoluta para la terapia con metformina, y la incidencia de acidosis láctica asociada ha sido reportada en 1 a 15 casos por 100,000 personas por año. (16)

En un total de 1630 pacientes externos con el diagnostico de DM tipo2 fueron identificados en un 19.3% con al menos una contraindicación para el uso de metformina, siendo la principal enfermedad renal (78% de los casos). (17)

De 272 pacientes con el diagnóstico de diabetes tipo 2 y terapia con metformina se identifico 60% con al menos una contraindicaron para su uso, y coincide con los reportes en la literatura internacional que la falla cardíaca y la enfermedad renal son las principales causas de contraindicación. (18)

Por lo que se ha concluido que al prescribir metformina deberá realizarse un análisis cuidadoso de si el paciente presenta alguna condición que lo catalogue como contraindicación absoluto o relativa, y tomar las precauciones necesarias, para evitar efectos adversos con alta mortalidad. (19).



## **CONTRAINDICACIONES DE LA PRESCRIPCIÓN DE METFORMINA.**

Se han incluido comorbilidades tales como insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar o hepática, edad mayor de 80 años, como principales patologías para contraindicar o utilizar con precaución la biguanida, por lo que en los pacientes que se prescribe metformina con la coexistencia de alguna de ésta, el beneficio del uso de la biguanida está claramente limitado por algún riesgo potencial de complicación, principalmente acidosis láctica que aunque los reportes de su incidencia son bajos, no así la tasa de mortalidad la cual es elevada una vez presente ésta complicación (mayor al 50%). (20)

El paciente ideal para iniciar un tratamiento con metformina es aquel obeso con diabetes tipo 2 quien cuenta con una función renal normal (una depuración de creatinina mayor a 30ml/min.) sin que existan comorbilidades que condiciones hipoxia tales como falla cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, ya que estas condiciones predisponen a desarrollar acidosis láctica por incrementan la producción del ácido láctico o disminuir el metabolismo del ácido láctico. (21)

Las recomendaciones actuales para metformina son 250 a 850mg 2 veces por día para condiciones de prevención de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes menores de 60 años con un índice de masa muscular mayor a 30, glucosa anormal en ayuno mayor a 110mg/dl en quienes no se tiene ninguna contraindicación para su uso, o como hipoglucemiante oral de primera elección en pacientes diabéticos tipo 2 obesos. (22)

Olstein et al analizaron a 308 pacientes diabéticos consecutivos tratados ambulatoriamente con metformina, e ingresados en un hospital general por una enfermedad aguda o para optimizar el tratamiento antidiabético, y encontraron que el 73% de éstos tenía al ingreso contraindicaciones, factores de riesgo o enfermedades intercurrentes que exigían la retirada de la metformina. También Calabrese et al publicaron un estudio sobre 263 hospitalizaciones correspondientes a 204 pacientes que recibieron al menos una dosis de metformina durante su estancia hospitalaria. Los pacientes tuvieron al menos una contraindicación absoluta para recibir metformina en 71 ingresos (27%) y en 29 (41%) de ellos no se suspendió su administración. Por la mortalidad asociada a estados hipoxicos, en combinación a la terapia con la metformina, en cuanto se sospecha la presencia de ésta deberá ser descontinuada. (20)

En un reporte 91% de los pacientes quienes desarrollaron acidosis láctica se había prescrito metformina al tener alguna condición predisponente tal como falla cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, falla hepática crónica, o edad mayor a 80 años. Por lo que deberá realizarse una evaluación cuidadosa al prescribir metformina. (21)

Los hipoglucemiantes orales son frecuentemente contraindicados cuando el paciente ingresa a hospitalización, por lo que la metformina debe ser reevaluada al ingreso si se cuenta con alguna condición que aumente riesgo para acidosis láctica tal como ya se menciono: infecciones, falla renal aguda, falla cardíaca, falla hepática, deshidratación, enfermedad pulmonar crónica descompensada. (23)

### **ACIDOSIS LÁCTICA EN FALLA RENAL CON METFORMINA**

La acidosis láctica se caracteriza por una elevada concentración de lactato sanguíneo (> 45 mg/dl o 5 mmol/l) asociada a una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado, y cuya etiología se debe a un aumento de la producción (tipo A) o a una disminución de la utilización (tipo B) del ácido láctico. La acidosis láctica tipo A se produce cuando existe un déficit de oxígeno, usualmente debido a una alteración de la oxigenación/perfusión (shock, infarto de miocardio, inhalación de monóxido de carbono, etc.), mientras que la acidosis tipo B se observa cuando se compromete el metabolismo del lactato en ausencia de hipoxia, habitualmente causada por una acumulación de fármacos o drogas (metformina, etanol, salicilatos, etilenglicol, etc.). La acidosis láctica que aparece durante el tratamiento con metformina tiene una incidencia baja (8 casos por 100.000 pacientes tratados por año), una mortalidad elevada (del 42 al 50%), un comienzo sutil y unos síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, disnea, somnolencia o molestias abdominales (diarrea, náuseas, vómitos y distensión o

calambres abdominales). Se cree que las biguanidas reducen la gluconeogénesis de la alanina, el piruvato y el lactato, lo cual lleva a que los niveles del ácido láctico se acumulen en ciertas circunstancias. Esta marcada acidosis metabólica en ausencia de hipoxemia sugirió que existía una acidosis láctica tipo B, El tratamiento de la acidosis láctica asociada a la utilización de metformina consiste en suspender la administración del fármaco, tratar los procesos subyacentes (principalmente la afectación renal) y, puesto que la metformina es dializable, realizar una hemofiltración continua o hemodiálisis prolongadas con bicarbonato que permiten eliminar el tóxico y corregir también los desequilibrios hidroelectrolíticos (hiperpotasemia e hiperlactacidemia). (24, 25)

La acidosis láctica inducida por metformina puede ocurrir aun en pacientes jóvenes con función renal normal, por lo que al presentarse síntomas de enfermedad interrecurrente que afecta la perfusión renal, la metformina debe discontinuarse, casi siempre es ante una enfermedad crítica infecciosa. (25)

#### METFORMINA EN PACIENTES GERIATRICOS.

Con los años se producen cambios sustanciales en la función de las células beta y en la acción de la insulina que favorecen la mayor presentación de diabetes en estos pacientes. También cambios en la composición corporal, que incluyen un aumento en la adiposidad global, pero especialmente en el tejido adiposo visceral que parecen ser los principales factores responsables en el aumento de la resistencia a la acción de la insulina. Este efecto al menos en parte, es mediado por los ácidos grasos libres y péptidos producidos en el tejido graso (adiponectina, TNF-alfa, leptina). Se produce reducción de la masa muscular esquelética (sarcopenia) e infiltración de grasa en el tejido muscular, lo que también contribuye a alterar la captación de glucosa. Además existe una deficiente inhibición de la producción hepática de glucosa. Se observa disminución de la primera y segunda fase de la secreción de insulina, incluso en condiciones normales de envejecimiento. (26)

La metformina puede ser un buen medicamento para usar en pacientes ancianos debido al bajo riesgo de hipoglicemias, sin embargo debe ser indicado con precaución por el riesgo de presentar acidosis láctica, considerando que los pacientes geriátricos suelen tener alteración de la función renal con concentraciones aparentemente normales de creatinina sérica, siendo aconsejable calcular la depuración de creatinina por fórmula, de Cockcroft Gault, para tener una estimación más cercana de la función renal. Además tienen riesgo aumentado para desarrollar otras condiciones que reducen la función renal o causan acidosis láctica. Ejemplo: infarto al miocardio, accidentes vasculares, insuficiencia cardiaca, neumonía, cuadros gastrointestinales. No debe indicarse a pacientes con bajo peso y debe tenerse presente los efectos colaterales gastrointestinales. Por lo anterior, debe ser usada con precaución en pacientes ancianos. (11,13, 26)

#### METFORMINA Y MEDIO DE CONTRASTE

Metformina es excretada sin cambios por vía renal, probablemente porque su excreción por filtración y por vía tubular renal, es de aproximadamente en el 90% dentro de las siguientes 24hrs después de su absorción, con una vida media de 2-4 horas cuando la función renal es normal, de lo contrario la metformina se acumula y produce aumento del lactato serico, el riesgo de nefrotoxicidad del medio de contraste tiene un pico de 24 a 48hrs después de la administración por lo que se deberá monitorizar durante ese periodo los niveles séricos de creatinina. La administración de medio de contraste iodado intravenoso en pacientes que toman metformina les aumenta el riesgo de presentar acidosis láctica durante su utilización, se han reportado alrededor del mundo entre 1968 y 1991, 7 de 110 pacientes que recibieron medio de contraste iodado. La falla renal o la reducción de la depuración renal fue causa de acumulación de la metformina y consecuentemente de acidosis láctica. (27)

La frecuencia de nefropatia asociada a medio de contraste es estimada en un rango de 0.1-13%, donde el daño renal previo es el factor determinante para ésta complicación. No se reconoce por si sola la prescripción de metformina y uso de medio de contraste como factor de

riesgo, más bien la asociación de falla renal con acumulación de metformina y uso de medio de contraste se presenta mayor riesgo para acidosis láctica. Por lo que antes de aplicar medio de contraste intravenoso deberá medirse los niveles sericos de creatinina en todos aquellos pacientes diabéticos con uso de biguanidas, si los niveles de creatinina son normales, el estudio radiológico podrá efectuarse al mismo tiempo que se suspende la toma de metformina y se reinicia 48hrs posteriores a la aplicación del medio de contraste siempre y cuando los niveles sericos de creatinina sean normales. (28)

Por si mismo el medio de contraste no es un factor de riesgo independiente para acidosis láctica junto con la prescripción de metformina, sin embargo existen condiciones como disminución de la depuración renal o decremento en el metabolismo del acido láctico o incremento de metabolismo anaeróbico que aumenta el riesgo de presentar dicha complicación. (27, 28)

En pacientes con función renal normal y o que se desconoce con comorbilidades que generen hipoxemia no es necesario discontinuar la metformina, sin embargo se tendrá que vigilar los niveles de creatinina serica por 48hrs, en pacientes con múltiples comorbilidades con aparente función renal normal deberá ser discontinuada al tiempo de administrarse medios de contraste iodado y no se restaurará hasta las 48hrs posteriores siempre y cuando los niveles de creatinina permanezcan en valores normales. Si el paciente tiene función renal normal de base y no tiene factores de riesgo para daño renal interrecurrente (por ejemplo tratamiento con aminoglucósidos, cirugía mayor, falla cardiaca, sepsis, repetición del medio de contraste) la metformina se restaurará hasta que se repitan niveles de creatinina sérica. En pacientes que toman metformina que se conocen con disfunción renal, la metformina deberá suspenderse al tiempo de la administración del medio de contraste y dar seguimiento de la función renal hasta se tenga la seguridad de que no se agudizo la falla renal. (27)

Si la función renal es anormal, la metformina deberá suspenderse y deberá evaluarse cuidadosamente el riesgo beneficio del uso de medios de contraste en esta situación y se tomará las siguientes precauciones: el paciente deberá hidratarse con un ingreso mínimo de 100ml/hr antes y posterior a la aplicación del medio de contraste y deberán monitorizarse los niveles de creatinina, pH, niveles de lactato sérico, solo se reanudara 48hr posterior si los niveles de creatinina permanecen en los mismos rangos, sin embargo se reevaluara el cambio algún otro hipoglucemiente oral y/o insulina para sustituir la biguanida en éstos pacientes. (11, 28)

#### METFORMINA Y FALLA CARDIACA.

Diabetes mellitus comúnmente coexiste con falla cardiaca, con el incremento en la prevalencia de la obesidad también incrementa la falla cardiaca, según el cohorte de Framingham fue de 12% en mujeres y 6% en hombres. En los pacientes con incidencia de falla cardiaca en Minnesota de 1979 al 2000, la prevalencia de diabetes concomitante fue del 24%, en adición la alta prevalencia de diabetes en falla cardiaca, pone a éstos pacientes como factor de riesgo para progresión de la falla cardiaca. Se han realizado varios estudios donde se ha identificado a la diabetes como un importante predictor de mortalidad en falla cardiaca. Estas observaciones enfatizan la necesidad de aplicación apropiada de las intervenciones que mejoren los riesgos de éstos pacientes. Diabetes mellitus también es caracterizada por anomalías metabólicas que han implicado posibles mecanismos de falla cardiaca, incluyendo la hiperglucemia por si misma. (29)

La importancia de la falla cardiaca como causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos es ahora muy evidente, ya que en éstos pacientes la prevalencia de falla cardiaca es el doble del resto de la población. Los pacientes con falla cardiaca a menudo coexisten con falla renal, por lo que es de esperarse que al ser frecuentemente hospitalizados los niveles sericos de lactato son de esperarse mas elevados del limite normal. Además éstos individuos son comúnmente tratados con diuréticos de asa los cuales requieren del cuidado del la restricción de líquidos y por lo tanto disminución del flujo renal. (11, 30)

Sin embargo muchos pacientes diabéticos con falla cardíaca preservan la función sistólica, pero con disfunción en la relajación del ventrículo izquierdo( disfunción diastólica) que junto a otros factores tales como hipertensión, daño de la micro circulación, estrés oxidativo, hiperglucemia, resistencia a la insulina o mediadores inflamatorios, factores de crecimiento, alteración en la función endotelial y el sistema renina angiotensina, favorecen a la obtención de energía de forma anaeróbica y por lo tanto a mayor riesgo de aumento de los niveles séricos de lactato, por lo que la metformina está contraindicada en falla cardíaca avanzada y en aquellos con descompensación de la misma.(29,30)

En un nivel fundamental, la contracción del músculo cardíaco se elabora de la energía del metabolismo de ácidos grasos no esterificados y adaptación de la agudización de la resistencia a la insulina que incrementa la disponibilidad de éste sustrato para más energía. En adición la estimulación del AMPc activado por proteínas cinasas en el corazón puede aumentar la energía en el ciclo cardíaco, sin embargo la metformina presenta un efecto contrario al disminuir los niveles de los ácidos grasos en la circulación y por ende menor energía para la contracción cardíaca. (30)

La terapia mejor soportada es la evidencia clínica de limitar crecimiento del septum y ventrículo izquierdo y antagonizar el sistema neurohormonal activado en falla cardíaca crónica ya que se asocia a progresión de la falla cardíaca con resultados clínicos adversos. Estos pacientes deben ser tratados en lo posible con drogas para controlar la actividad neurohormonal activada en la falla cardíaca crónica tales como IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), bloqueadores de la angiotensina II( ARA-II). (29)

La metformina es una biguanida, que tiene muchos beneficios cardiovasculares, sin embargo tiene consideraciones en aquellos pacientes con falla cardíaca crónica, por el aumento del riesgo de acidosis láctica por el estado hipoxico crónico, además de que en estos pacientes se requiere terapia farmacológica que aumenta el riesgo de estados hipoxicos, los pacientes con mayor predisposición son aquellos con disfunción de bomba (falla sistólica), anasarca u otras condiciones que alteren el flujo renal, sin embargo hay reportes de estudios donde los pacientes diabéticos con falla cardíaca no avanzada disminuyeron la mortalidad aun con metformina no así en falla cardíaca avanzada. Aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con falla cardíaca crónica con disfunción ventricular presenta cambios particulares ya mencionados, los cuales limitan el uso de hipoglucemiantes orales tales como tiazolidinediones y biguanidas.(29,30)

Efectivamente en un meta análisis reciente se sugirió que en aquellos pacientes diabéticos que presentan como comorbilidad falla cardíaca crónica el uso de metformina no se asocia a daño, sin embargo también se evidenció que hasta en un 50% de éstos pacientes utilizan dosis altas de metformina (mayor a 1500mg por día) y de acuerdo a la evidencia epidemiológica éstos pacientes debería ser reevaluado el hipoglucemiante oral y/o llevar su prescripción con precaución. (31)

Se puede concluir que el uso de metformina en pacientes con falla cardíaca crónica estable es controversial, existen análisis retrospectivos que mostraron que la metformina tuvo beneficio en éstos pacientes, sin embargo no hay estudios prospectivos de las mismas características que soporten esto a largo plazo o en pacientes con falla cardíaca descompensada. Sin embargo lo único claro y ya evidenciado es el soporte de mejorar la sintomatología y disminuir la progresión de la falla cardíaca en pacientes diabéticos con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II. (29, 31)

## METFORMINA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Existe en la literatura la evidencia de prescripción de metformina con precaución en pacientes con enfermedad hepática, ésta recomendación es tomada desde varios puntos de vista pues hay reportes donde se inclinan que a largo plazo de utilizar hipoglucemiante oral del tipo biguanida puede empeorar el daño hepático, otras tendencias son hacia el incremento del riesgo de producir acidosis láctica, sin embargo aun no es bien entendido el mecanismo por el

cual existen esta empeoramiento de la función hepática y secundariamente acidosis láctica. (18, 32)

No parece que metformina exacerbe el daño hepático cuando la causa de la enfermedad es por hígado graso no alcohólico, sin embargo frecuentemente presentan elevación de transaminasas, por lo que deben monitorizarse durante el tratamiento con biguanida, y no deberá considerarse contraindicación si éstas se encuentran elevadas de forma leve a moderada (2 a 3 veces sobre el valor normal). (18, 19, 32)

La evidencia de enfermedad hepática asociada con metformina ha mostrado incremento de acidosis metabólica en varios reportes de casos, sobretodo en aquellos pacientes con cirrosis en clase Child Pugh C y en aquellos que continúan con la ingesta de alcohol independientemente del grado de falla hepática en que se encuentren clasificados por la escala Child Pugh modificada, particularmente pacientes con cirrosis y complicaciones como son encefalopatía hepática, hipoxemia arterial, ya que incrementan el riesgo de presentación de acidosis láctica por alteraciones en el metabolismo del lactato, por ésta razón, es importante identificar a éstos pacientes antes de prescribir metformina, porque la cirrosis puede existir aun con transaminasemia leve o transaminasas normales, sin embargo ya que la metformina no se considera como hepatotóxico intrínseco, no se ha evidenciado disminución de complicaciones con la monitorización de transaminasas de forma rutinaria antes y durante la prescripción de metformina con niveles de transaminasas con elevación de forma leve, pero durante el mantenimiento de metformina con insuficiencia hepática Child Pugh B o transaminasemia moderada a severa deberá considerarse la suspensión de la biguanida, sin embargo aun faltan estudios a largo plazo para estandarizar este punto. (20,32).

#### PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS.

El término de medicamentos potencialmente inapropiados describe aquellos que no se tiene claro su indicación basada en evidencia, llevando consigo substancialmente alto riesgo de presentar efectos secundarios, por lo que se han llevado a cabo estrategias para minimizar la prescripción de éstos medicamentos, a través de criterio implícito y explícito, el primero se refiere a evaluar cada medicamento prescrito después de considerarlo como el indicado, evaluando la efectividad, dosis, costo, y otra información clínica requerida para catalogarlo como apropiado a juicio del que prescribe, el segundo se refiere a los consensos de expertos al crear una lista de medicamentos entre los pacientes geriátricos o en general ante la presencia de comorbilidades específicas. (33, 34)

Dentro de los consensos explícitos se mencionan entre los más utilizados en pacientes mayores de 65 años, existen los llamados "Criterios de Beers", donde establece 48 medicamentos que hay que evitar en éste grupo de pacientes independientemente de comorbilidades, así como 20 enfermedades concomitantes en las cuales los medicamentos deben evitarse para disminuir interacción fármaco- enfermedad y fármaco-fármaco, Los "criterios de McLeod" donde se incluyen 16 medicamentos los cuales deben ser evitados, 11 deben evaluarse por las interacciones fármaco- comorbilidad, y 11 más deben evaluarse por las interacciones fármaco- fármaco, "STOPP" es otro consenso que se usa para detectar medicamentos potencialmente inapropiados; así como "START", que es utilizado para detectar omisiones en la prescripción de la droga indicada, entre otros consensos, sin embargo aunque ninguno incluye a la metformina dentro de este grupo de medicamentos es importante recordar que deberá evaluarse de forma implícita y explícita cualquier droga en el paciente geriátrico incluyendo la metformina, para disminuir el riesgo de efectos adversos en el paciente.(33)

Además se han realizado evaluaciones para enseñar al personal de salud que esta en contacto con éste grupo de pacientes y que prescribe medicamentos, y que se pueden manejar en forma conjunta con los consensos mencionados previamente y así disminuir el riesgo de prescribir la metformina de forma inapropiada. Así tenemos por ejemplo al MSQ (The Medication Screening Questionnaire) donde se realizan los siguientes cuestionamientos antes de prescribir cualquier medicamento y no sólo los potencialmente inapropiados en los pacientes geriátricos: ¿conoce el problema médico del paciente y sabe si existe alguna otra comorbilidad crónica? , ¿Sabe el mecanismo de acción del medicamento a prescribir?, ¿cuál es la depuración de creatinina del paciente calculada por el método de Cockcroft-Gault?, ¿la dosis indicada es apropiada para el paciente de acuerdo a su edad, función renal y a su función hepática?, ¿existe potencial riesgo sobre complicaciones por las interacciones del fármaco a

prescribir con medicamentos que ya toma el paciente o con otras enfermedades del paciente?, ¿conoce la vida media del fármaco, la duración recomendada del tratamiento, su vía de administración, así como sus efectos secundarios?, y por último ¿ el tratamiento puede ser simplificado?, si se analizan estas preguntas y se revisan los listas de los medicamentos recomendados por los consensos antes de prescribir la metformina podría mejorarse la prescripción racional de ésta biguanida. (34, 35)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de metformina ha sido asociado con el desarrollo de acidosis láctica, la cual aumenta su incidencia ante la presencia de ciertos factores de riesgo, éstos son considerados como contraindicados para el uso de la metformina, sin embargo se ha descrito la prescripción inadecuada de la metformina frecuentemente en pacientes que tienen alguna de éstas contraindicaciones. Aunque la incidencia de ésta complicación es baja, tiene una alta tasa de mortalidad, por lo que al prescribir metformina deberá individualizarse en cada paciente según las guías de recomendaciones y precauciones de este hipoglucemiante oral, sin embargo la presencia de múltiples comorbilidades en los ancianos como lo son Enfermedad pulmonar obstructiva Crónica, Insuficiencia Renal Crónica, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Insuficiencia arterial lo que hace que el tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales requiera la consideración de interacciones fármaco-enfermedad y fármaco-fármaco. Se han reportado hasta mayor a un 20% la prescripción inadecuada de metformina en este grupo de pacientes.

Por lo anterior se deriva el siguiente cuestionamiento dentro de nuestra población:

¿Cuál es la proporción de prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 65 años de edad, que cuentan con contraindicación para su uso, hospitalizados en el Centro Médico ISSEMyM ( CMI) del período comprendido de enero del año 2009 a enero del año 2012

## JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad que aumenta en frecuencia con la edad. La coexistencia de múltiples enfermedades en los ancianos hace que el tratamiento farmacológico de las enfermedades requiera la consideración de interacciones fármaco-enfermedad y fármaco-fármaco. Las biguanidas son medicamentos ampliamente utilizados para el control de la glucosa sin embargo están descritas varios estados patológicos frecuentes en ancianos como contraindicaciones para su empleo. (10,11) Existen reportes europeos, estadounidenses, canadienses, de que a pesar de dicha descripción, el empleo de metformina de forma inadecuada es frecuente. (12) Las hospitalizaciones a consecuencia de eventos adversos asociados a medicamentos en ancianos son un problema frecuente y causa misma de hospitalizaciones.(13) El presente estudio pretende hacer una descripción del empleo de metformina en pacientes ancianos hospitalizados que pudieran tener contraindicación para su empleo y que repercuta en la calidad del servicio otorgado en esta institución.



## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

- Determinar la proporción de la prescripción de metformina en pacientes con contraindicación para su uso, con Diabetes mellitus tipo 2 mayores de 65 años de edad, hospitalizados en el CMI del período comprendido de enero del año 2009 a enero del año 2012.

### **ESPECÍFICOS:**

- Describir cuales son las contraindicaciones que no se tomaron en cuenta para la prescripción de metformina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 mayores de 65 años, hospitalizados en el CMI, en el período previamente mencionado.
- Conocer la frecuencia de las comorbilidades asociadas a la Diabetes mellitus tipo 2 y a la prescripción inadecuada de metformina en padecimientos coexistentes como Insuficiencia hepática, Insuficiencia Renal, Insuficiencia Cardíaca, insuficiencia Arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Conocer en qué porcentaje se abandonó el tratamiento con la metformina en pacientes que al ingreso hospitalario tenían contraindicación para la misma.

## **VARIABLES Y MÉTODOS DE MEDICIÓN:**

### **Definición de variables:**

- **Tratamiento con metformina** (variable dependiente cualitativa nominal, excluyente):

Definición conceptual: Paciente con diabetes mellitus tipo 2 que recibe tratamiento hipoglucemiante con metformina

Definición operacional: Paciente que recibe tratamiento hipoglucemiante con metformina a su ingreso a hospitalización.

- **Tratamiento inapropiado con metformina** (variable dependiente cualitativa nominal, excluyente):

Definición conceptual: paciente con diabetes mellitus tipo2 que recibe tratamiento hipoglucemiante con metformina y que cuenta con alguna contraindicación para su uso.

Definición operacional: paciente que se le haya prescrito como tratamiento antidiabético metformina previo a su ingreso hospitalario y que cuente con alguna de las siguientes contraindicaciones:

1. falla cardíaca sistólica
2. falla cardíaca diastólica
3. falla renal crónica
4. enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- **Insuficiencia cardíaca sistólica** (variable dependiente nominal)

Definición conceptual: Incapacidad del corazón para proveer el aporte normal de nutrientes a los diferentes órganos del cuerpo con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Definición operacional: Pacientes con auto reporte de padecer insuficiencia cardíaca y que toman medicamentos para su tratamiento (digitálicos, diuréticos), o que cuentan con ecocardiograma transtorácico previo en expediente con fracción de eyección menor de 45%.

- **Insuficiencia cardíaca diastólica** (variable dependiente nominal)

Definición conceptual: Incapacidad del corazón para proveer el aporte normal de nutrientes a los diferentes órganos del cuerpo con conservación de la fracción de eyección.

Definición operacional: Pacientes con autoreporte de padecer insuficiencia cardíaca y que toman medicamentos para su tratamiento (digitálicos, diuréticos, bloqueadores beta), o que cuentan con reporte previo de ecocardiograma transtorácico en expediente con tiempo de relajación isovolumétrica mayor de 100 milisegundos o relación E/A invertida.

- **Enfermedad renal crónica** (variable dependiente nominal):

Definición conceptual: Daño renal o deterioro en la función renal (disminución de la tasa de filtración glomerular) por 3 o más meses.

Definición operacional: autoreporte del paciente de cursar con enfermedad renal, o creatinina al ingreso igual o mayor de 1.5miligramos/decilitro; o depuración calculada de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault menor de 30 mililitros/minuto.

- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica** (variable dependiente nominal):

Definición conceptual: patología pulmonar caracterizada por el desarrollo progresivo de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible.

Definición operacional: autoreporte de paciente de ser portador de enfermedad pulmonar obstructiva y que este en tratamiento con broncodilatadores en aerosol o en polvo, empleo de

metilxantinas u oxígeno domiciliario; o espirometría con una relación de capacidad forzada/volumen espiratorio forzado en el primer segundo igual o menor a 0.7.

- **Enfermedad hepática crónica Child Pugh C:** (variable dependiente nominal):

Definición conceptual: patología hepática de cualquier causa caracterizada por alteraciones de las funciones del hígado se encuentran alteradas de forma parcial o total, que no es reversible.

Definición operacional: paciente portador de insuficiencia hepática crónica que pueda clasificarse de acuerdo a la escala de Child Pugh modificado en clase C (cuenta con un puntaje mayor a 10 puntos con ascitis moderada a severa, bilirrubinas totales mayor o igual a 3mg/dl, albumina menor a 2.8 gr/dl, INR mayor a 2.3 o tiempo de protrombina mayor a 6 segundos del control, y/o encefalopatía hepática grado 3 o 4.)

- **Paciente con diabetes tipo2 mayor de 65 años de edad, hospitalizado con contraindicación para uso de metformina:** (variable independiente nominal, dicotómica, excluyente).

Definición conceptual: paciente con el diagnóstico de ingreso de diabetes mellitus tipo 2, que emplea metformina sola o en combinación a otros agentes como medicación antidiabética al ingreso hospitalario.

Definición operacional: paciente con autoreporte de diabetes mellitus tipo 2 o que este descrito en el expediente con diagnóstico previo del mismo, que emplean como terapia antidiabética metformina, mayor de 65 años de edad, hospitalizados en el CMI en el período comprendido de enero del año 2009 a enero del año 2010.

#### **POBLACIÓN:**

- Adultos mayores de 65 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 a los que se prescribió metformina y que hayan sido hospitalizados en los servicios de Medicina Interna o Geriátrica del CMI en el período comprendido de Enero del año 2009 a Enero del año del 2012.

#### **MUESTRA:**

- La población necesaria con una proporción esperada de 20% es de 600 expedientes, con una probabilidad de error del 5%. Esto basado en la fórmula de proporciones en estudios epidemiológicos en los que se espera un evento en un grupo de individuos a estudiar.

#### **LÍMITE DE ESPACIO:**

- El área de archivo del CMI, donde de obtuvieron los expedientes clínicos de los pacientes mayores de 65 años con diabetes tipo 2 hospitalizados en los servicios de geriatría y medicina interna en el período comprendido de enero del año 2009 a enero del año 2012, según información contenida en el área de epidemiología del mismo hospital.

## **MATERIAL:**

- Se realizó una hoja de recolección de datos para lo cual se requirió de hojas de papel bond tamaño carta para copias de la misma, ( 650 copias),
- Material de cómputo, impresiones del protocolo de tesis durante su evaluación (8 juegos) y engargolados de los mismos.
- 2 lápices, 2 plumas, 2 correctores, Goma y Sacapuntas.
- Impresiones de la tesis concluida (10 juegos) y engargolados de los mismos.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Paciente de género masculino o femenino mayor de 65 años, con diagnóstico de ingreso asociado a diabetes mellitus tipo 2, que emplea metformina sola o en combinación a otros agentes como medicación antidiabética al ingreso hospitalario.
- Pacientes que además de lo previamente mencionado cuenten en el expediente clínico con registro de peso y talla y uno o más estudio de laboratorio e imagen para poder determinar si el paciente presentaba una o más contraindicaciones para el uso de metformina, como lo son:

1. Creatinina sérica
2. Espirometría
3. Ecocardiograma transtorácico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes que a su ingreso no esté documentado en la historia clínica o en la nota de ingreso el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 con el uso de metformina.
- Paciente de género masculino o femenino mayor de 65 años, portador de diabetes mellitus tipo 2, con empleo de metformina como medicación antidiabética al ingreso hospitalario pero que no cuenta con Paraclínicos (laboratorio y gabinete) para determinar la presencia o ausencia de comorbilidades que contraindiquen el empleo de metformina.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes con terapia sustitutiva de la falla renal.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

- Se realizará la revisión de los expedientes de pacientes hospitalizados en el período de estudio. En aquellos portadores de diabetes mellitus tipo 2 que en nota de ingreso a hospitalización se refiera el empleo de metformina, se revisará si cuenta en expediente con resultados de laboratorio y gabinete para determinar la presencia de comorbilidades que contraindiquen el empleo de metformina. La información obtenida será registrada en una hoja de recolección de datos (anexo 1) y analizada en una hoja de trabajo para el programa Statistical Package for Social Sciences para Windows Versión 13, Numbers para Ipad, Excel para Windows y expresados en proporciones, y el análisis respecto a edad se expresará como media.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

- Según lo estipulado en la Ley General de Salud, este protocolo de tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, artículo 17, Sección I, “investigación sin riesgo”, por lo que no requiere de consentimiento informado. Si bien el anonimato de la información clínica será mantenido y la ausencia de alguna intervención experimental deja libre de riesgo a este estudio, ya que se realiza con fines solo estadísticos.

## **ORGANIZACIÓN**

- Tesista: Domingo Borja Coronel, residente de cuarto año de medicina interna del CMI
- Director de tesis: Dr. Luis C. García Fabela, médico adscrito al servicio de geriatría en el CMI.

## RESULTADOS

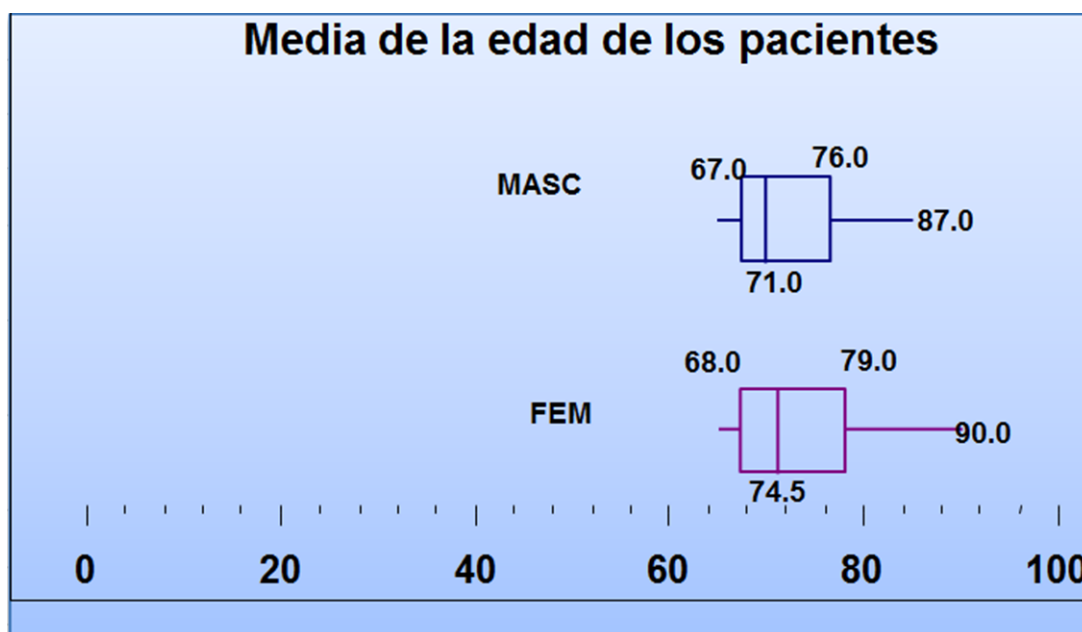
Se encuentran durante el periodo de enero del 2009 enero se revisaron 625 expedientes y se obtuvieron 249 pacientes con uso de metformina de los cuales 149 tenían por lo menos una contraindicación para su uso. Arrojándonos los siguientes valores en cada una de las tablas y gráficas para su interpretación y análisis.

CUADRO No.1

La media de edad entre los hombres fue de 72.54 años (65 a 83 años) y para las mujeres la edad media fue de 74.22 años (65 a 90 años) de los 149 pacientes que se usó metformina con mínimo alguna contraindicación. La media de edad para el grupo en estudio en general fue de 73.58 años con un rango de 65 a 90 años. En la siguiente tabla se resumen la mediana, cuartiles y valores máximos.

	Q1	Mediana	Q3	Máximo
<b>Femenino</b>	68	74,5	79	90
<b>masculino</b>	67	71	76	87
<b>Total</b>	67	74	78	90

Fuente: Cuadro No.1



GRÁFICA No .1  
Fuente: Cuadro No.1

## CUADRO No. 2

Comparación entre la edad, género y mortalidad intrahospitalaria entre los que utilizaron metformina contraindicada y el resto del grupo en este periodo de tiempo en el Centro Medico Issemym.

Variable	Utilización de Metformina Contraindicada, media (±DE)	Resto del grupo, media (±DE)	Significancia p
Edad	73.58 (±6.45)	73.38 (±6.14)	0.44351154
	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	
Género (mujer)	61.7% (92)	66.6% (66)	0.30292975
Mortalidad	83.3% (10)	66.6% (6)	0.166829128

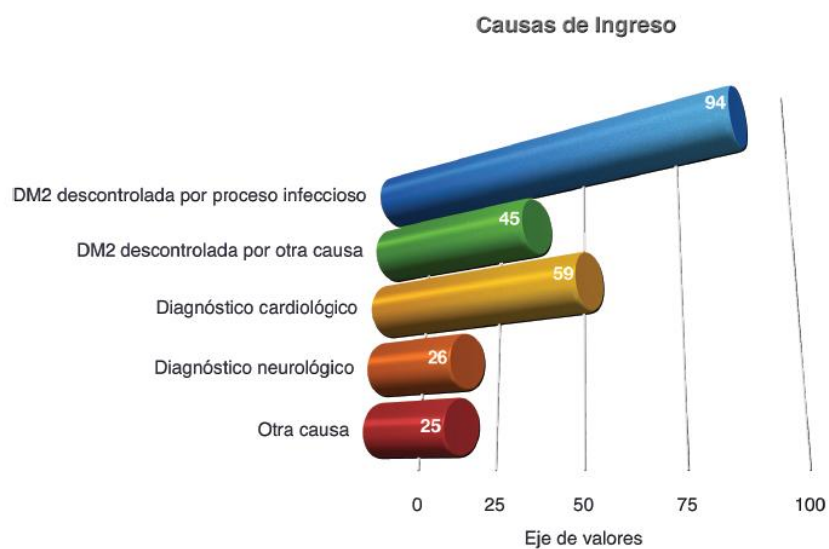
Fuente: Cuadro No.2

## CUADRO No. 3

Diagnóstico de ingresos de los pacientes en el tiempo estudiado, de los cuales se menciona diabetes mellitus tipo 2 descompensada por causas infecciosas ( se incluyeron infecciones de vías urinarias, infecciones respiratorias, gastrointestinales, meníngeas, tejidos blandos), otra causa de descompensación (se incluyeron donde la causa se atribuyo a trasgresión dietética, farmacológica, hipoglucemias sin evidencia de infección), causa cardiológica (se incluyeron cardiopatía isquémica, trastornos de la conducción, crisis hipertensiva y falla cardiaca), causa neurológica (se incluyeron eventos cerebrales vasculares isquémicos, hemorrágicos, cefalea, síncope, crisis convulsivas), otras causas( las cuales se incluyeron sangrado de tubo digestivo, síndrome de consumo, causa hematológica, supresión etílica, hepatopatía).

DIAGNÓSTICO DE INGRESO	DE	NUMERO	%
DM2 descontrolada por proceso infeccioso		94	37,75%
DM2 descontrolada por otra causa		45	18,07%
Diagnóstico cardiológico		59	23,69%
Diagnóstico neurológico		26	10,44%
Otra causa		25	10,04%
<b>TOTAL</b>		<b>249</b>	<b>100%</b>

Fuente: Cuadro No. 3



GRÁFICA No.2  
Fuente: Cuadro No. 3

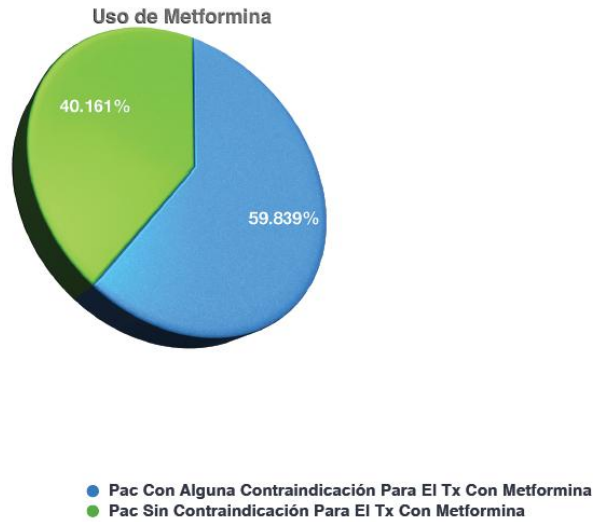
**CUADRO No. 4**

Pacientes que ingresaron en el tiempo estudiado en los servicios de hospitalización mencionados con diagnóstico asociado a Diabetes mellitus tipo 2 y que al ingreso contaban con alguna condición referida como contraindicación para el empleo de metformina en el CMI.

<b>PAC QUE UTILIZABAN METFORMINA</b>	<b>NUMERO (n)</b>	<b>%</b>
<b>Pac. Con Alguna Contraindicación Para El Tx Con Metformina</b>	149	59.83%
<b>Pac Sin Contraindicación Para El Tx Con Metformina</b>	100	40.16%
<b>TOTAL</b>	249	100%

Fuente: Cuadro No. 4





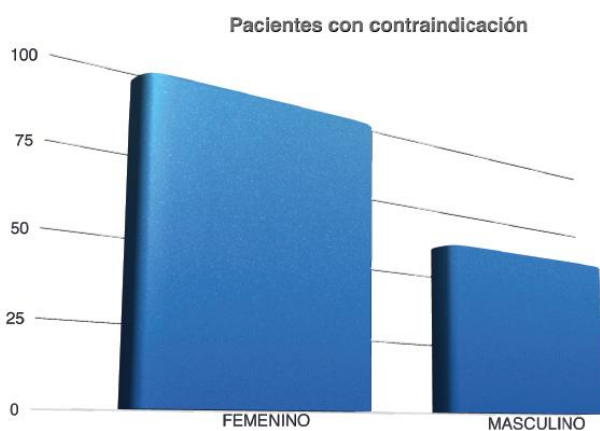
GRÁFICA No.3  
Fuente: Cuadro No. 4

**CUADRO No. 5**

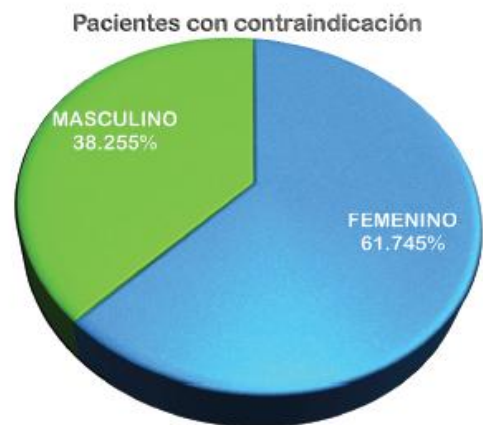
Género de los pacientes que ingresaron en el tiempo estudiado en los servicios de hospitalización mencionados con diagnóstico asociado a Diabetes mellitus tipo 2 y que al ingreso contaban con alguna condición referida como contraindicación para el empleo de metformina en el CMI.

<b>PACIENTES CON CONTRAINDICACION</b>		
	Núm.	%
<b>FEMENINO</b>	92	61.7%
<b>MASCULINO</b>	57	38.2%
<b>TOTAL</b>	149	100%

Fuente: Cuadro No. 5



Fuente: Cuadro No. 5



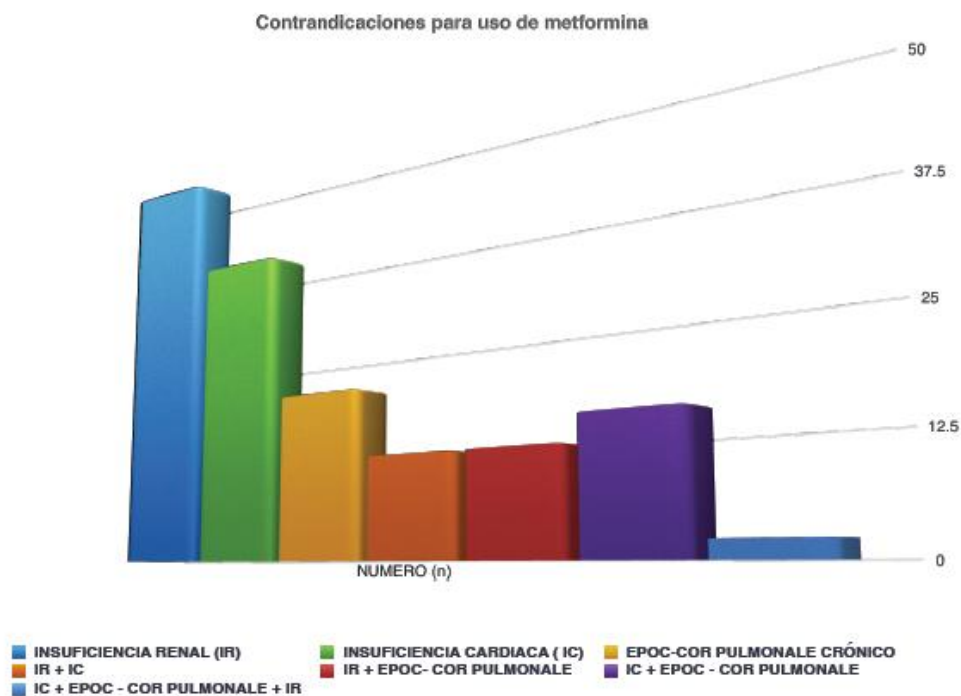
GRÁFICA No.4

### CUADRO No 6

Condiciones patológicas que son referidas como causa de contraindicación para el empleo de la metformina en los pacientes ingresados en el tiempo estudiado en los servicios de hospitalización mencionados con diagnóstico asociado a Diabetes mellitus en el CMI.

CONTRAINDICACIONES VALIDADAS PARA EL EMPLEO DE METFORMINA	NUMERO (n)	%
INSUFICIENCIA RENAL (IR)	55	36.9%%
INSUFICIENCIA CARDIACA ( IC)	30	20.1%
EPOC-COR PULMONALE CRÓNICO	15	10.06%
IR + IC	7	4.69%
IR + EPOC- COR PULMONALE	5	6%
IC + EPOC - COR PULMONALE	6	3.3%
IC + EPOC - COR PULMONALE + IR	2	1.34%
TOTAL	149	100%

Fuente: Cuadro No. 6



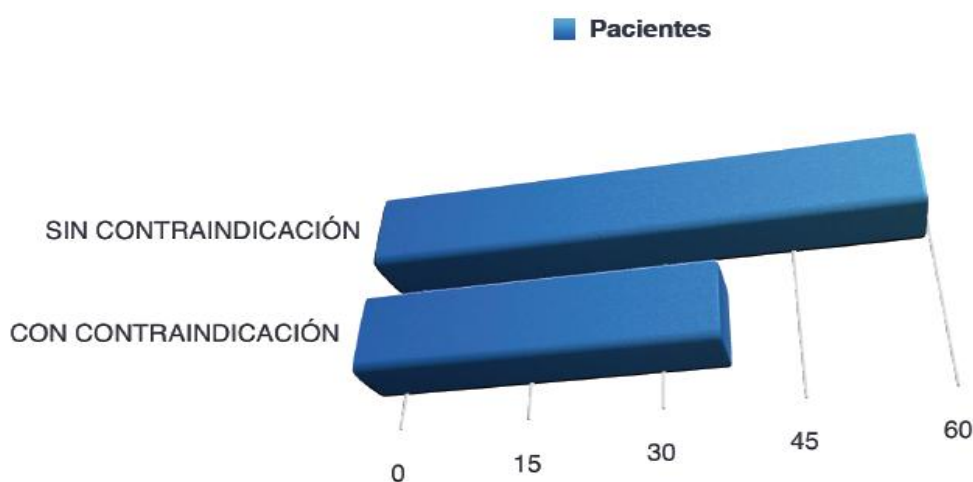
GRÁFICA No. 5

Fuente: Cuadro No. 6

### CUADRO No. 7

De los pacientes ingresados en el período estudiado 69 de los 249, recibieron tratamiento con metformina durante la hospitalización (27.7%), y de los 69 paciente que recibieron tratamiento con metformina durante su hospitalización hubo 22 pacientes (31.8%) que contaba con alguna contraindicación para su empleo por las condiciones referidas en la siguiente tabla.

PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON METFORMINA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN		NUMERO	%
SIN CONTRAINDICACIÓN		59	60.80%
CON CONTRAINDICACIÓN		38	39.10%
TOTAL		97	100%



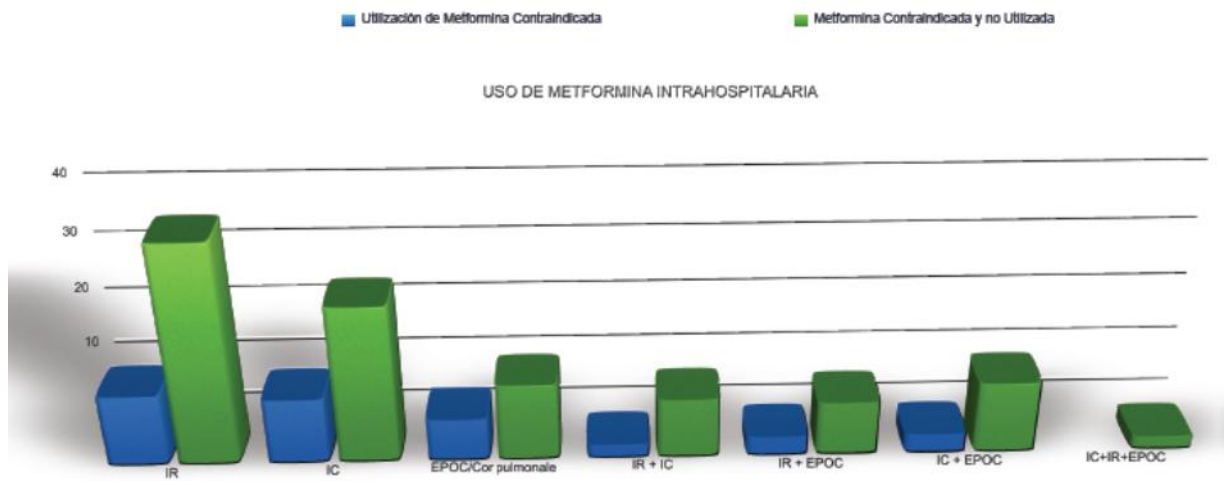
Grafica No. 6  
Fuente: Cuadro No. 7

### CUADRO No. 8

Causas de contraindicación entre los que usaron metformina y los que no durante la hospitalización.

Variable	Utilización de Metformina Contraindicada	Metformina Contraindicada y no Utilizada
IR	12	38
IC	11	27
EPOC/Cor pulmonale	7	13
IR + IC	2	10
IR + EPOC	3	9
IC + EPOC	3	12
IC+IR+EPOC	0	2
	38	111

Fuente: Cuadro No. 8



GRÁFICA No. 6  
Fuente: Cuadro No. 8

## DISCUSIÓN

Con el envejecimiento se producen una serie de modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos, que condiciona una mayor sensibilidad a éstos y un aumento en la presentación de reacciones adversas y riesgo de toxicidad. Dentro de los cambios en la susceptibilidad de los ancianos tenemos : a) cambios en la composición corporal, que provocan alteración en el volumen de distribución, modificando la vida media plasmática del fármaco, que va a estar íntimamente relacionada con el aclaramiento plasmático de dicho fármaco; b) disminución del agua corporal total, por lo que los fármacos muy hidrosolubles sufrirán un acortamiento de su vida media plasmática secundaria a la disminución de su volumen de distribución, a la vez que alcanzan mayores concentraciones plasmáticas, c) aumento de la grasa corporal, lo que conlleva a un incremento del volumen de distribución y de la vida media de fármacos liposolubles con un posible aumento de su efecto y su toxicidad, y de forma muy importante, recordar que la creatinina sérica no se modifica debido a la disminución de la masa muscular que conlleva a menor producción de creatinina, ésta circunstancia enmascara la situación funcional renal por lo que hay que realizar recuento de creatinina en orina de 24 horas o calcular el aclaramiento de creatinina. En el presente estudio se evidenció de forma importante que de los pacientes ingresados en el período estudiado, el 59.83% ( n=149) presentaba por lo menos una condición patológica que contraindicaba su uso, y al igual varios estudios publicados como el UK basados en la prescripción de medicamento en Diabetes, donde la principales causas de contraindicación son la insuficiencia renal crónica seguida de falla cardíaca, donde es este estudio se encuentra la falla renal con contraindicación en 55 casos (36.9%), en otros estudios realizado por Pongwecharakn y Sweileh donde se encontraron que el contraindicaciones siendo la principal de hasta la 73% en el caso de falla renal en segundo lugar ocupándose falla cardíaca, coincidiendo con nuestro estudio, por lo que a la hora de elegir y administrar un fármaco hay que conocer en profundidad la farmacología y la función renal, las peculiaridades de dicho fármaco ante los cambios ocasionados por el envejecimiento y las alteraciones debidas a las enfermedades del paciente (otras enfermedades, medicación concomitante, etc.), asegurándose de que el fármaco elegido es el más adecuado y seguro para el anciano, y sin olvidar la posibilidad de reacciones adversas e interacciones farmacológicas con otras sustancias dentro del contexto del paciente con multipatología.

Se reportaron además de la insuficiencia renal, otras condiciones patológicas que causaban contraindicación para el uso de metformina como la insuficiencia cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica- Cor Pulmonale crónico con 30 casos respectivamente y en 15 casos se encontró más de una condición para el uso de la misma, además es importante el porcentaje de los pacientes en los que se continuó o reinició durante la hospitalización a pesar de contar al ingreso con alguna condición que la contraindicaba, siendo nuevamente la insuficiencia renal la causa de la contraindicación,

Cabe mencionar que se registraron 23 muertes en la población ingresada por diabetes mellitus tipo 2, de las cuales 14 se presentaron dentro del grupo con contraindicaciones para metformina, sin observar algún predominio de las insuficiencias orgánicas revisadas. Se registraron del total de paciente, como causas de defunción la patología infecciosa en tracto respiratorio (7 casos), urinaria (5 casos) y de tejidos blandos (1 caso) y neuroinfección 2 casos. Hubo tres casos de enfermedad cerebrovascular (ECV), dos casos por EPOC descompensada y falla cardíaca 4 pacientes. Los pacientes que murieron y que cursaban con una contraindicación para metformina fueron 14 por ECV, neumonía adquirida en la comunidad, angina inestable, necrobiosis diabética y por EPOC descompensada.

Los resultados obtenidos concuerdan con respecto a las publicaciones internacionales, siendo la Insuficiencia Renal la principal causa de contraindicación. Dado los resultados, podemos asegurar que la población diabética mayor de 65 años de edad, como es muy conocido es un grupo de edad vulnerable a efectos adverso, por lo que se debe orientar como clínico la atención a estos pacientes y no exponerlos al riesgo debido a la multipatología que los acompaña y medicación simultánea.

## CONCLUSIONES

Respecto al estudio de prescripción de metformina en pacientes con diagnóstico asociado a diabetes mellitus tipo 2 mayores de 65 años de edad hospitalizados con contraindicación para su uso, en el CMI del período comprendido de enero del año 2009 a enero del año 2012 podemos concluir lo siguiente:

- Ingresaron un total de 249 pacientes y de éstos la proporción del empleo de metformina con contraindicación para la misma, definida como el porcentaje de la población estudiada que la empleaba a su ingreso hospitalario y que cursaba con algún padecimiento que contraindicaba su prescripción fue del 50.7% (n=67).
- Del grupo de personas con alguna contraindicación para empleo de metformina, 57 fueron varones (38.2%) y 92 (61.7%) fueron mujeres. La media de edad entre los hombres fue de 72.54 años (65 a 87 años) y para las mujeres la edad media fue de 74.22 (65 a 90 años). La media de edad para el grupo en estudio en general fue de 73.58 años con un rango de 65 a 90 años
- La condición patológica más frecuentemente encontrada fue la insuficiencia renal en un 52% de los casos (n=55); seguido de la insuficiencia cardiaca y la EPOC/Cor pulmonale con 30 (20.1%) y 15 (10.06%) casos respectivamente. 18 pacientes mostraban dos contraindicaciones diferentes en forma simultánea y solamente en dos de los casos el paciente presentaba las tres insuficiencias orgánicas para el empleo de metformina.
- Se dio tratamiento con metformina durante la hospitalización a 97 pacientes (38.95%) de los 249 hospitalizados, de los cuales, aquellos pacientes con alguna condición referida como contraindicación, y que continuaron su tratamiento establecido con metformina o se reinició dicho tratamiento durante la hospitalización correspondió a 38 (15.26%).
- Nuestro estudio muestra la necesidad de mejorar la valoración de una forma integral a la hora de prescribir la biguanida en éste grupo de pacientes, por lo que deberá enfatizarse respecto a las interacciones fármaco-enfermedad así como fármaco-fármaco a todo el personal médico que prescribe medicamentos a éste grupo de pacientes.

## SUGERENCIAS

- Si a criterio del médico el paciente es candidato a recibir metformina como hipoglucemiante oral solicitar de forma rutinaria previa a la prescripción de ésta niveles de azoados incluyendo urea, creatinina, realizar de forma inicial depuración de creatinina calculada e idealmente depuración de creatinina de orina de 24hrs. Se puede utilizar la fórmula de Crockcroft-Gault a partir de la creatinina sérica ( $\text{Acl.Creat.ml/min} = 140 - \text{edad (años)} \times \text{peso kg} / 72 \times \text{Creatinina sérica mg/dl}$ , en las mujeres el aclaramiento será el 80% del resultado), basándose en la literatura revisada y con un nivel de evidencia elevado, la correlación encontrada entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la formula de Cockcroft-Gault fue de hasta 0.88 con  $p < 0.05$ , con sensibilidad de 90.6 por ciento y la especificidad de más del 80 por ciento, se concluye que la fórmula propuesta de Cockcroft-Gault es útil como predictor del grado de filtración glomerular en el paciente geriátrico, sin olvidar que de acuerdo a consensos internacionales todo paciente diabético deberá tener por lo menos una vez por año medición de la depuración de creatinina de 24hrs con medición de albuminuria, por lo que no existe ninguna justificación para que previo al inicio de la metformina se realice por lo menos una depuración de creatinina calculada por el método comentado.
- Así mismo en caso de contar con factores de riesgo o datos clínicos para sospechar enfermedad pulmonar crónica e incluso apoyo con la exploración física de datos de Cor pulmonale crónico y/o falla cardiaca diastólica y/o sistólica deberá realizarse pruebas de función respiratoria, en el Instituto se cuenta con espirometría, por lo que se sugiere solicitarla previa a la prescripción de metformina así como radiografía de tórax como complementación diagnóstica y/o ecocardiograma transtorácico.
- En aquellos pacientes los cuales cuentan con terapia farmacológica con diuréticos, inotrópicos, deberá considerarse discontinuación de la metformina, para no aumentar el riesgo de mortalidad en episodios de estrés agudo, el riesgo de falla renal por el desequilibrio electrolítico, nefrotoxicidad, y por los cambios secundarios al envejecimiento ya comentados, que repercute en este tipo de medicamentos (que se eliminan por vía renal)
- Es imprescindible, la realización de pruebas de función hepática y realizar el cálculo según la escala de Child Pugh en aquellos que se sospeche de hepatopatía crónica y que pudieran ser un factor condicionante para reacciones indeseables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. A. Sabido Siglher, et cols. La metformina y los ácidos grasos libres. *Rev Med IMSS* 2004; 42(3): 285-292.
2. M. Calvo, E. Lima. Fármacos insulino-sensibilizadores en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; *Rev Cubana Med Gen Integr* 2002; 18 (1): 1123-34.
3. S. Inzucchi, Et cols. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
4. Bailey C, J. Path, Turner Rc. Metfomin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-579.
5. C. Sanchez ,L. Newby et cols. Diabetes-Related Knowledge, Atherosclerotic Risk Factor Control, and Outcomes In Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 37(5):1344-1350.
6. J. Jager, A. kooy. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin b-12 deficiency. *BMJ* 2010; 340: 2181-89.
7. Lasser D. et al. Adherence to black box warnings for prescription medications in out patients. *Arch Intern Med* 2004; 166: 338-344.
8. D. Nathan, J. Buse, P. Mayer, et cols. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes; *Diabetes care* 2006; 29 (8): 193-203
9. W. C. Knowler, E. Barrett, S. E. Fowler, et cols. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformina. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 1829-30.
10. A. T. Calabrese, Pharm D;C. Coley, Stacey et cols. Evaluation of Prescribing Practices Risk of Lactic Acidosis With Metformin Therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:434-432.
11. A. Emslie-Smith, D. Boyle, J. M. Evans, F. Sullivan and A. Morris. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetes UK. Diabetic Med* 2001; 18: 483-488.
12. -J. Almirall, M. Bricullé and J. Gonzalez, et cols. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dialysis Transpl* 2008; 23(7):2436-2438.
13. -C. Horlen, Marlone R., et cols. Frequency of Inappropriate Metformin Prescriptions. *JAMA* 2002; 287:2504-2505.
14. A. Holstein, D. Nahrwold, S. Hinze and E. Egberts. Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Journal compilation 2010 Diabetes UK*; 24:2001- 2010.
15. R. Clement r. et al. Metformin Use Frequent in Hospitalized Patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-571.
16. M. Hasnai, Khandwala. The Prevalence of Contraindications to the Use of Metformin. *Can J Diabetes* 2004 ;28(4):380-384.
17. J. Pongwecharak, N. Tengmeesri. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm World Sci* 2009; 481-6.
18. - Sweileh WM. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci.* 2007; 29(6):587-92.
19. Al Awadhi, R. M. Clifford, V. Sunderland. Do contraindications to metformin therapy deprive type 2 diabetic patients of its benefits. *Int J Diabetes Metab* 2008; 16: 81-84.
20. J. McCormack, K. Johns, H. Tildesley. Metformin's contraindications should be contraindicated. *JAMC* 2005; 30: 502-505.
21. D. Kirpichnikov, M. Samy, I. McFarlane, and R. Sowers. Metformin: An Update; *Ann Intern Med.* 2002;137:25-33.
22. L. Blonde, FACP. Current Antihyperglycemic Treatment Guidelines and Algorithms for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2010; 123 (3A): S12-18.
23. W. Donner, M. Kristin, M. Flammer. Diabetes Management in the Hospital. *Med Clin N Am* 2008; 92 (2): 407–425.
24. J. Ortega, A. Ambrós checa, C. Martín, F. Ruiz. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda, Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General de Ciudad Real. España. *Med Intensiva.* 2007; 31(9):521-5.
25. L. Bruijstens. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *N Engl J Med* 2008; 66(5): 185-90.
26. M. Sanzana. Diabetes Therapy In The Elderly; *Rev Med Clin Condes* 2009; 20(5): 635 – 638.
27. C. J. Dunn, Peters. Manual on Contrast Media. American College Of Radiology 2010; 7: 33-37.



28. W. Chui. Hospital Authority, Hong Kong. Metformin and Contrast Media; Use of intravascular contrast medium in persons under treatment with metformin. *Em Radiol* 2006; 12(5): 2010-15.
29. F.A. Masoudi. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Mechanisms, and Pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007; 99 (4A):113B-132B.
30. Inzucchi, et. Col. Metformin and Heart Failure. *Diabetes Care* 2005, 28 (10): 2585-7.
31. D. Eurich, R. Tsuyuki, S. Majumdar. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Johnson Trials* 2009; 10: 10-17.
32. C. Brackett, Et. Cols. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc* 2010; 50(3): 407-10.
33. C. Chang, D. Cheng. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010; 27 (12): 947-957.
34. P. Olivier, L. Bertrand, M. Tubery, et col. Hospitalizations because of Adverse Drug Reactions in Elderly Patients Admitted through the Emergency Department. *Drugs Aging* 2009; 26 (6): 475-482.
35. J. Claudene, RPh, and L. G. Jacobs. Geriatrics Medication Management Rounds: A Novel Approach to Teaching Rational Prescribing with the Use of the Medication Screening Questionnaire. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (1): 138-42.

### ANEXO 1

Expediente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_

Diagnóstico de ingreso \_\_\_\_\_

Egreso: Mejoría \_\_\_\_\_ Defunción \_\_\_\_\_

Comorbilidad

Insuf. Cardíaca Si No

EPOC Si No

Insuficiencia renal Si No

Insuficiencia hepática Si No

Otras \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FEV1 \_\_\_\_\_ VELOCIDAD DE RELAJACIÓN POR ECOTT \_\_\_\_\_

RELACIÓN. E/A \_\_\_\_\_

FEV1: \_\_\_\_\_ FEV1/FVC \_\_\_\_\_

Medicamentos

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_ Leu \_\_\_\_\_ Plaqs \_\_\_\_\_  
Gluc \_\_\_\_\_ Creat \_\_\_\_\_ Na \_\_\_\_\_ K \_\_\_\_\_  
Ph \_\_\_\_\_ pCO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ pO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ HCO<sub>3</sub> \_\_\_\_\_ Lac \_\_\_\_\_  
Alb \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ BT \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ INR \_\_\_\_\_

Depuración de creatinina calculada \_\_\_\_\_ ml/min