



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE METFORMINA EN
MEXICANOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

MED. CIR. LINA MARCELA BARRANCO GARDUÑO

DIRECTORES DE TESIS:

DR. FRANCISCO JAVIER FLORES MURRIETA
DRA. MIRIAM DEL CARMEN CARRASCO PORTUGAL

MÉXICO, D.F., MAYO 2009

ÍNDICE

Lista de figuras	I
Lista de tablas	III
Lista de abreviaturas	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
1.- ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO)	1
2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
3.-JUSTIFICACIÓN	30
4.-OBJETIVOS	31
4.1.-GENERAL	
4.2.-PARTICULARES	
5.- DISEÑO DEL ESTUDIO	31
6.- MATERIAL Y MÉTODOS	32
6.1 POBLACIÓN	
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
6.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	
6.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
6.5 PROCEDIMIENTO	
6.6 REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS	
7.-ANÁLISIS	34
7.1 DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE METFORMINA	
7.2 ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO Y ESTADÍSTICO	
8.-CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
9.-RESULTADOS	36
10. DISCUSIÓN	57
11.-CONCLUSIONES	67
212.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

Lista de Figuras

- Figura 1** Encuesta Nacional de Salud 2000. Distribución porcentual de la Diabetes mellitus por grupos de edad y género.
- Figura 2** Algoritmo para el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2.
- Figura 3** Mecanismo de acción de la metformina.
- Figura 4** Efecto de la metformina en diversos tejidos.
- Figura 5** Algoritmo de un modelo poblacional. Parámetros farmacocinéticos poblacionales para obtener los parámetros individuales estimados.
- Figura 6** Variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.
- Figura 7** Variabilidad residual o intraindividual en un modelo poblacional.
- Figura 8** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de metformina en 49 voluntarios sanos, y en 58 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Figura 9** Modelo abierto de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden.
- Figura 10.1** Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las predicciones medias poblacionales y las observaciones individuales.
- Figura 10.2** Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las predicciones individuales y las observaciones.
- Figura 10.3** Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las residuales ponderales poblacionales y el tiempo.
- Figura 11.1** Relación del género con la CL/F.
- Figura 11.2** Relación inversa de la edad con respecto a la CL/F.



- Figura 11.3** Relación del peso con respecto a la CL/F.
- Figura 11.4** Relación inversa del IMC con respecto a la CL/F.
- Figura 12.1** Relación del género con la k_a .
- Figura 12.2** Relación de la edad con la k_a .
- Figura 12.3** Relación del peso corporal con la k_a .
- Figura 12.4** Relación del IMC con la k_a .
- Figura 13.1** Relación del género con el Vd/F.
- Figura 13.2** Relación de la edad con el Vd/F.
- Figura 13.3** Relación del peso con el Vd/F.
- Figura 13.4** Relación del IMC con el Vd/F.
- Figura 14** Valor de AIC en relación a la constante de absorción.
- Figura 15** Resultados GAM para la constante de absorción.
- Figura 16** Valor de AIC en relación al volumen de distribución.
- Figura 17** Resultados GAM para el volumen de distribución.
- Figura 18** Valor de AIC en relación a la depuración.
- Figura 19** Resultados del GAM para la depuración.



Lista de tablas

- Tabla 1** Parámetros farmacocinéticos de la metformina en individuos sanos.
- Tabla 2** Parámetros farmacocinéticos en la administración de dosis única o de dosis múltiples de metformina.
- Tabla 3** Estadística descriptiva de las variables demográficas.
- Tabla 4** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la metformina en población mexicana.
- Tabla 5** Influencia de las covariables sobre los parámetros farmacocinéticos de metformina en la población mexicana.
- Tabla 6** Modelos proporcionados por Xpose 2 y probados en NONMEM para explorar la disminución de la función objetivo (F_{OBJ}).
- Tabla 7** Valores mínimos de la función objetivo (F_{OBJ}).
- Tabla 8** Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la metformina en población mexicana con influencia de la covariable peso.
- Tabla 9** Comparación de los resultados proporcionados por el modelo farmacocinético poblacional básico y final en la población mexicana.
- Tabla 10** Parámetros farmacocinéticos de diferentes estudios.



Lista de Abreviaturas

BUN:	Nitrógeno ureico en sangre	Cmax:	Concentración máxima
BT:	Bilirrubina total	ATP:	Adenosin trifosfato
TGO:	Transaminasa oxaloacética	AMP/	Índice monofosfato de
		ATP:	adenosina/trifosfato de
			adenosina
LDH:	Deshidrogenasa láctica	K _{ATP} :	Potasio dependiente de
			trifosfato de adenosina
CPK:	Creatininfosfocinasa	SOP:	Síndrome de ovario
			poliquístico
HDL-C:	Colesterol de alta densidad	IMSS:	Instituto Mexicano del
			Seguro Social
Tmax:	Tiempo al que se alcanza la	ISSSTE:	Instituto de Seguridad y
	concentración máxima		Servicios Sociales de los
			Trabajadores del Estado
APOB:	Apolipoproteína B	OPS:	Organización Panamericana
			de la Salud
FDA:	Food and Drug Administration	INSP:	Instituto Nacional de Salud
			Pública
DM 2:	Diabetes mellitus tipo 2	UI =	Unidades Internacionales
DM 1:	Diabetes mellitus tipo 1	L =	Litro
HbA1c:	Hemoglobina glucosilada	dL =	decilitro = 0.1 litro
Hb:	Hemoglobina	g/dL =	gramos por decilitro
LDL:	Colesterol de baja densidad	mg =	miligramos
ABC:	Área bajo la curva	Cl _{cr} =	Depuración de creatinina
h:	hora	t _{1/2} =	Tiempo de vida media
F:	Biodisponibilidad	Vd/F:	Volumen de distribución
Cl/F:	Depuración	k _a :	Constante de absorción
Cl _r =	Depuración renal	Cl _t =	Depuración total
UKPDS:	United Kindom Prospective	NONME	NONlinear Mixed Effects
	Diabetes Study	M	Modeling



RESUMEN

La diabetes mellitus es la principal causa de atención médica en consulta externa y hospitalización. México ocupa el noveno lugar en prevalencia a nivel mundial. La metformina es un pilar en el tratamiento de la diabetes para el control de la glucemia y además favorece la pérdida de peso corporal en pacientes obesos. La variabilidad en la cinética de la metformina no permite establecer una dosis "estándar" en los pacientes, lo que obliga a optimizar el régimen de dosificación y a realizar un monitoreo farmacocinético basado en las características específicas de cada paciente y así mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento. La farmacocinética poblacional es una herramienta que permite individualizar los tratamientos, con base en la variabilidad intra e interindividual. El objetivo de este estudio fue caracterizar la farmacocinética poblacional de metformina en mexicanos, para establecer que variables contribuyen en la modificación de los parámetros farmacocinéticos. Éstos se obtuvieron con el programa "Modelo de efectos mixtos no lineales" (NONMEM), mediante el método estándar en dos etapas y la estimación de los parámetros individuales se realizó por ajuste al modelo de un compartimento con una cinética de absorción y de eliminación lineal de primer orden. Se incluyeron 58 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 49 voluntarios sanos. Se evaluó la influencia del género, el peso, la edad, la talla y el IMC en los voluntarios sanos y pacientes, obteniendo los siguientes parámetros poblacionales; Cl/F de 37.9 ± 3.34 L/h, k_a de $1.44 \pm 0.127h^{-1}$ y Vd/F de 266 ± 22.8 L, con una variación interindividual de 169%, 59% y 88% respectivamente, el peso influyó linealmente en el Vd/F y una variabilidad residual de 4.9%. Con este abordaje el peso corporal es una covariable que influye en el volumen de distribución al incrementar la variabilidad interindividual en la farmacocinética poblacional de la metformina en mexicanos.



ABSTRACT

Diabetes mellitus is the leading cause of outpatient medical care and hospitalization. Mexico ranks ninth in prevalence worldwide. Metformin is a mainstay in the treatment of diabetes to control glucose and promotes weight loss in obese patients. The variability in the kinetics of metformin does not allow to establish a standard dose for all patients, therefore it is necessary to optimize the dosage regimen based on monitoring pharmacokinetic characteristics of each patient and thus improve the efficacy and safety of treatment. Population pharmacokinetics is a tool that allows to individualize treatment, based on intra and interindividual variability. The aim of this study was to characterize the population pharmacokinetics of metformin in Mexicans, in order to establish which variables contribute to the modification of the pharmacokinetic parameters. These were obtained with the "Nonlinear of mixed effects model" (NONMEM), using the standard method in two phases and the estimation of individual parameters was performed by fitting to one compartment model with a first order absorption and elimination kinetics. We included 58 patients with type 2 diabetes mellitus and 49 healthy volunteers. The influence of gender, weight, age, height and BMI in healthy volunteers and patients was evaluated. The following population parameters Cl/F 37.9 ± 3.34 L/h, K_a $1.44 \pm 0.127h^{-1}$ y Vd/F 266 ± 22.8 L, were estimated with an interindividual variation of 169 %, 59 % and 88 % respectively. It was determined that weight influences the Vd/F in Mexican population. The population approach of metformin allowed the identification of a covariate that significantly affects the pharmacokinetic parameters in Mexican population.



1. ANTECEDENTES

Marco teórico

Actualmente en México hay tres tipos de enfermedades que concentran más del 33% de las muertes en mujeres y más del 26% de las muertes en hombres: la diabetes mellitus, las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares; lo que representa un reto para la salud pública y los servicios de salud, dado que en las etapas productivas del hombre entre 15 a 64 años conforman más de la mitad de la población. Estas enfermedades comparten algunos factores de riesgo, dentro de los que destacan el sobrepeso y la obesidad que afectan a un 70% de la población de 20 años o más ([González-Caamaño y cols, 1986](#)).

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en individuos mayores de 20 años de edad, aumentó de 6.7% a 7.5% entre el año 1993 al 2000, ([Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, 1993](#)) y se calcula que podrá llegar a 12.3% (11.7 millones) para el 2025 ([King y cols, 1998](#)).

La cantidad de personas con diabetes, fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años), de los cuales dos millones de personas no han sido diagnosticadas. El 90% de las personas que padecen diabetes mellitus presentan el tipo 2 de la enfermedad. La prevalencia varía con la edad de los individuos, la más alta se encuentra en los sujetos de edades entre 70 y 79 años (22.4%) y la más baja en los de 20 a 39 años (2.3%). En la figura 1 se puede observar la tendencia creciente de la prevalencia de diabetes en los primeros cinco grupos decenales de edad, en ambos géneros; a partir de los 50 años la presencia de esta enfermedad es mayor en las mujeres que en hombres (7.8% y 7.2%, respectivamente). México ocupa el noveno lugar de diabetes mellitus en el mundo y tiende a incrementarse aún más de acuerdo al incremento en el número de individuos obesos en el país y a su relación con la diabetes.



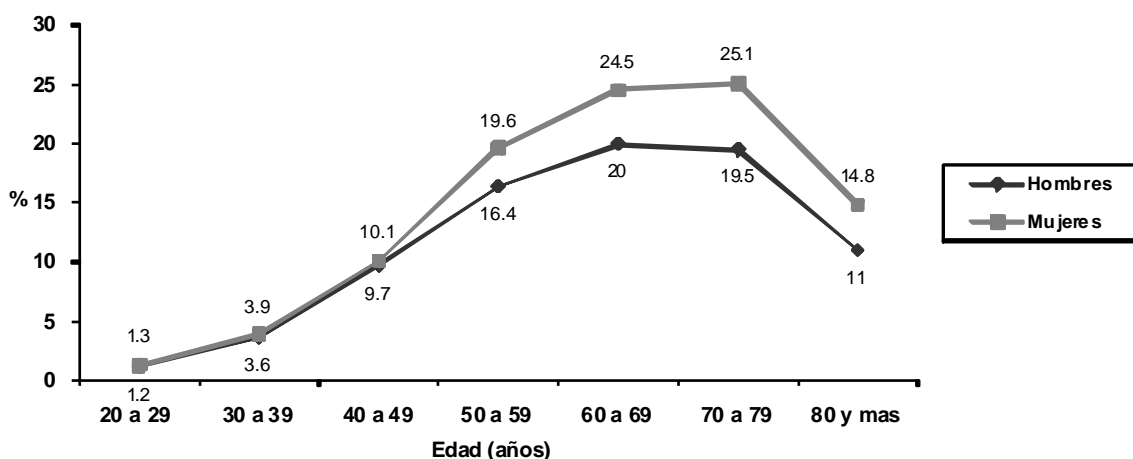


Figura 1. Encuesta Nacional de Salud 2000. Distribución porcentual de la Diabetes mellitus por grupos de edad y género.

De acuerdo al Sistema Nacional de Información en Salud, 13 de cada 100 defunciones en México son provocadas por la diabetes, siendo la primera causa de mortalidad. El grupo de edad más afectado se ubica entre los 40 y los 55 años. En personas de 40-59 años, uno de cada cuatro fallecimientos se debe a complicaciones de la diabetes. En 2004 murieron 15 mil personas más que en el año 2000 a consecuencia de las complicaciones de la diabetes como reflejo de los problemas ocasionados por el envejecimiento poblacional y la falta de un diagnóstico oportuno (Aguilar-Salinas y cols, 2000 y 2003).

Así mismo, la diabetes mellitus es la principal causa de demanda de atención médica en consulta externa y en hospitalización; y la enfermedad a la que se le asigna el mayor porcentaje del gasto de las Instituciones públicas. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) señala que en el año 2000 los costos indirectos por incapacidad y muerte anticipada fueron de más de 13 mil millones de pesos para México. El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de México, estima que el gasto anual por diabetes es de 320 millones de dólares lo que equivale al 4.7% del gasto público de la Secretaría de Salud (38 millones de dólares), 6.5% del gasto para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el



Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) (103 millones de dólares) ([ENSA 2000](#); [Alberti y Zimmet, 1998](#)).

Problemas relacionados con la Diabetes mellitus en México

México ocupa el 2° lugar de obesidad en el mundo (24.4% prevalencia). La obesidad disminuye hasta 8 años la esperanza de vida en una persona con diabetes. Se estima que 2 de cada 3 personas mayores de 20 años en México tienen sobrepeso. Cada kilogramo de exceso de peso en la población aumenta un 5% la prevalencia de diabetes. Los niños y adolescentes con sobrepeso tienen una probabilidad del 70% de mantenerse obesos en su edad adulta.

A pesar de que la diabetes puede ser diagnosticada fácilmente y de que existen cada vez más tratamientos disponibles para ayudar a las personas con diabetes a mantener bajo control sus niveles de glucosa, las consecuencias de un mal control y la mortalidad por diabetes continúan en aumento.

La diabetes es la primera causa de ceguera adquirida en edad productiva; así como de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y de insuficiencia renal crónica. Aunque ésta es una de las pocas enfermedades que afectan más al género femenino, en promedio los hombres con diabetes mueren a una edad más temprana que las mujeres (67 versus 70 años respectivamente) y sólo el 20% de los hombres que han desarrollado este padecimiento viven más de 75 años, contra el 26% en el caso de las mujeres. Se estima que en los próximos años México podría ocupar el 7° lugar de los países con diabetes ([Aguilar-Salinas y cols, 2003](#), [Arredondo y Zuñiga, 2004](#); [Fundación Mexicana para la Salud, 2006](#); [Instituto Nacional de Salud Pública, 2006](#), [NIHCD, 1985](#); [SEED, 1999](#)).

Tratamiento farmacológico para la Diabetes Mellitus

En el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2, la dieta y el ejercicio son fundamentales.

El tratamiento farmacológico, tiene las siguientes opciones:



- Fármacos insulíntrópicos como sulfonilureas y glinidas (incrementan la secreción pancreática de insulina).
- Fármacos que inhiben los procesos hepáticos como las biguanidas.
- Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal, como la acarbosa que disminuye la absorción intestinal de glucosa.
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV: incrementan la secreción de insulina, disminuyen la producción hepática de glucosa, retardan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito.
- Fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran la captación de glucosa en el músculo estriado, como las tiazolidinedionas ([American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007, Ariza y Alvarez, 2008](#)).

La metformina ha sido desde hace varios años uno de los pilares del tratamiento de la diabetes mellitus ya que contribuye a lograr un adecuado control glucémico en muchos pacientes, a la vez que estimula el descenso del peso corporal en diabéticos obesos ([Clement, 2004](#)). En años recientes la metformina se ha utilizado en pacientes no diabéticos, principalmente aquellos con síndrome metabólico, intolerantes a la glucosa y mujeres que buscan un embarazo y padecen del síndrome de ovario poliquístico ([Lord y cols, 2003; Smith y LeRoith, 2004](#)).

El algoritmo para el manejo farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2, consiste en reforzar la modificación del estilo de vida en cada consulta, evaluar la hemoglobina glucosilada (HbA1C) cada tres meses verificando que sea <7%, lo cual se puede observar en la Figura 2.



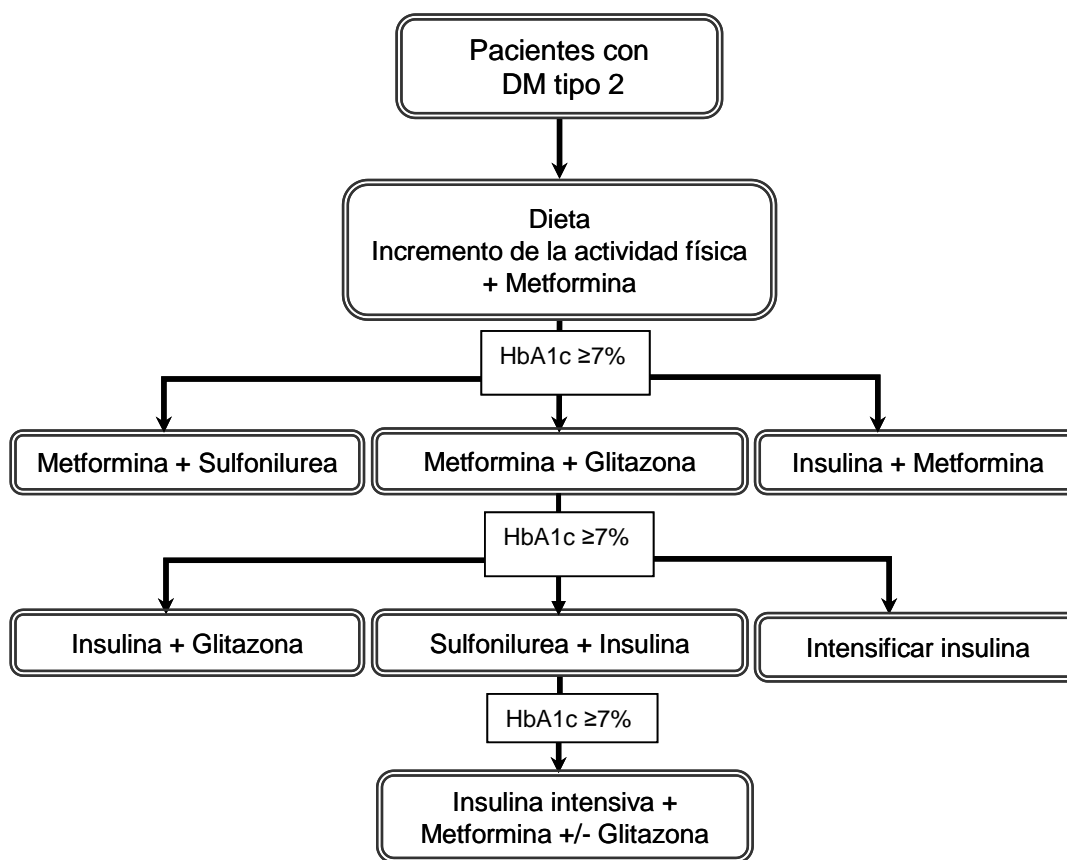


Figura 2. Algoritmo para el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2

[American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007](#)

Metformina (biguanidas)

Historia

La historia de las biguanidas data de los tiempos medievales, cuando la leguminosa “*Galega officinalis*” fue usada como un agente hipoglucemiante oral en Europa. El ingrediente activo de este antecesor de la metformina fue la galegina ó guanidina isoamilina. Sin embargo, no fue sino hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa. Subsecuentemente, tres derivados de la guanidina fueron identificados: Monoguanidinas (galegina), Diguanidinas (Sintalin-A) y Biguanidas (dos moléculas de guanidina juntas). En la siguiente década se demostró la toxicidad de la galegina y el uso clínico para Sintalín-A. Entre 1957 y 1960 se tornaron disponibles para uso médico tres agentes: fenetilbiguanida ó fenformina N1,N1-dimetilbiguanida ó metformina y butilbiguanida o buformina. Si bien su mecanismo



de acción no fue bien entendido, la fenformina se volvió muy popular en los 1960-70's, hasta que por los reportes de acidosis láctica fue retirado del mercado en los Estados Unidos de América, Canadá, Escandinavia y Alemania entre 1976 y 1978. La metformina, probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años. Sin embargo, no fue sino hasta 1995 que se introdujo en el mercado de los Estados Unidos y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration).

Durante todo este tiempo, se realizaron avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus y la descripción del síndrome de resistencia a la insulina, hoy llamado plurimetabólico; así como, una relación de éste con la mortalidad cardiovascular que hoy es reconocida como la causa más importante de muerte en el paciente diabético, lo que produjo la necesidad de contar con medicamentos que actuaran directamente contra esta resistencia (Cusi y De Fronzo, 1998).

La metformina es una Biguanida utilizada por más de 40 años y es un antihiper glucémico oral efectivo y bien tolerado, que mejora la tolerancia a la glucosa, disminuyendo la glucosa plasmática basal y post-prandial, prescrito como tratamiento de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, (Kirpichnikov y cols, 2002). Esta biguanida no produce hipoglucemia en pacientes no diabéticos y no ocasiona hiperinsulinemia; en pacientes diabéticos (excepto en circunstancias especiales) en raras ocasiones se asocia a hipoglucemia, por lo que una mejor denominación sería "euglucemiante" en lugar de hipoglucemiante. La metformina es bien conocida en el ámbito europeo desde 1957; a finales de la década de los 90s su uso se extendió con éxito al mercado norteamericano, avalado por su eficacia en estudios de renombre como el UKPDS (UKPDS 34). En 1996 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la metformina o dimetilbiguanida (Bell y Hadden, 1997; Scheen, 1996) para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como terapia combinada con sulfonilureas, inhibidores de la α glucosidasa o insulina. Las tabletas de liberación regular fueron aprobadas para uso en niños menores o igual a 10 años, en enero del 2001. Una solución



oral (Riomet TM) fue aprobada en septiembre de 2003. Tres formulaciones de liberación prolongada han sido aprobadas: Glucophage® XR en octubre 2000, Fortamet® en abril del 2004, y Glumetza® TM en junio 2005. Las formulaciones de liberación prolongada tienen similar control glucémico con respecto a la metformina de liberación regular, aunque tienen la ventaja en el tiempo de administración ([Blonde y cols, 2004](#); [Fujioka y cols, 2003](#); [Wagstaff y Figgitt 2004](#),).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La metformina de liberación regular se absorbe principalmente en intestino delgado en un tiempo de 0.9 a 2.6 h, y se mantiene hasta por 7 horas. Tiene una biodisponibilidad oral promedio de 52 ± 5 (40-55%).

([Brunton y cols, 2006](#); [Harrower, 1996](#); [Scheen, 1996](#)).

Distribución

Su distribución es muy rápida en el tejido periférico y en fluidos, no así en eritrocitos que es lenta. La mayor concentración de metformina se presenta en el tracto gastrointestinal y la menor concentración en el riñón, hígado y glándulas salivales. El Vd/F es de 1.12 ± 0.08 (0.9-3.94 L/kg). La metformina no se une a proteínas plasmáticas y en estudios realizados en animales y humanos se ha determinado que no se metaboliza ([Brunton y cols, 2006](#); [Harrower, 1996](#); [Scheen, 1996](#)).

Eliminación

Excreción urinaria $99.9 \pm 0.5\%$ (79-100%). La depuración renal es de 7.62 ± 0.30 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (6.3-10.1 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Ésta es 3.5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de la metformina. El tiempo de vida media de eliminación plasmática es de 1.74 ± 0.20 (1.5-4.5) h en pacientes con función renal normal y el tiempo de vida media en sangre es alrededor de 17.6 h ([Brunton y cols, 2006](#); [Harrower, 1996](#); [Scheen, 1996](#)).



En dosis clínicas usuales, el estado estable de la concentración plasmática se alcanza de 24 a 48 horas y es generalmente $<1 \mu\text{g/ml}$. Las concentraciones máximas de metformina plasmática no han excedido la concentración de $5 \mu\text{g/ml}$. Los parámetros farmacocinéticos de la metformina son los siguientes: T_{max} postdosis 500 mg = $1.9 \pm 0.4 \text{ h}$ (1.5-3.5h), $C_{\text{max}} = 1.6 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ (1.0-3.1 $\mu\text{g/ml}$) (Brunton y cols, 2006; Harrower, 1996; Scheen, 1996).

En la tabla 1, se comparan los parámetros farmacocinéticos de metformina en voluntarios sanos, posterior a la ingesta por vía oral de dosis única de tabletas de metformina de liberación regular.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la metformina en individuos sanos

Parámetro	Pentikäinen y cols, 1979	Karttunen y cols, 1983	Arafat y cols, 1994	Pentikäinen 1986	Tucker y cols, 1981	
					500	1500
Dosis (mg)	500	500	850*	1000	500	1500
N	5	8	12	6	4	4
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1.55 ± 0.24	1.00 ± 0.11	1.50 ± 0.13	1.58 ± 0.07	1.02 ± 0.17	3.10 ± 0.46
T_{max} (h)	1.9 ± 0.4	3	3.3 ± 0.3	2.25 ± 0.44	2.2 ± 0.2	1.5 ± 0.2
$t_{1/2}$ (h)	2.63 ± 0.18	2	2.39 ± 0.08	2.21 ± 0.22	5.43 ± 0.73	5.98 ± 0.75
Cl_r (L/h)	26.6 ± 1.4			32.5 ± 4.7	31.5 ± 3.7	31.1 ± 8.3
Cl_t (L/h)			111.0 ± 12.7		79.1 ± 11.8	93.1 ± 1.4
Vd (L)			380 ± 40			
F	51.6 ± 5.2	40		33	55 ± 8	50 ± 10

* Tableta de liberación prolongada



FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción de la metformina no es muy claro, se ha descrito que disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo y en la grasa. Se reporta que actúa a nivel de la mitocondria del hepatocito disminuyendo el consumo de oxígeno, al inhibir el complejo 1 de la cadena respiratoria. Se postula que se une de forma competitiva a cationes divalentes orgánicos interfiriendo en el manejo del calcio iónico intracelular, el cual se comporta como un potente activador de la respiración mitocondrial (Ver figura 3).

Publicaciones recientes apuntan a dos blancos celulares: 1) inhibición del complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial y 2) estimulación de la protein-kinasa activada por AMP.

Las dos vías pueden ser interrelacionadas porque la inhibición del complejo 1 puede reducir la producción de ATP y un incremento en el índice intracelular AMP/ATP es un estímulo bien conocido para la protein-kinasa activada por AMP. El incremento del índice AMP/ATP es también un estimulador para abrir los canales de K_{ATP} . La apertura de éstos contribuye a restaurar el índice AMP/ATP para reducir el flujo de calcio a través de canales dependientes de voltaje y de tal modo reducir el uso de ATP.

La glibenclamida es un bloqueador de los canales de K_{ATP} , lo que podría incrementar el índice AMP/ATP inducido por metformina ([Owen y cols, 2000](#); [Smits y Tack, 2002](#); [Zhou y cols, 2001](#)).



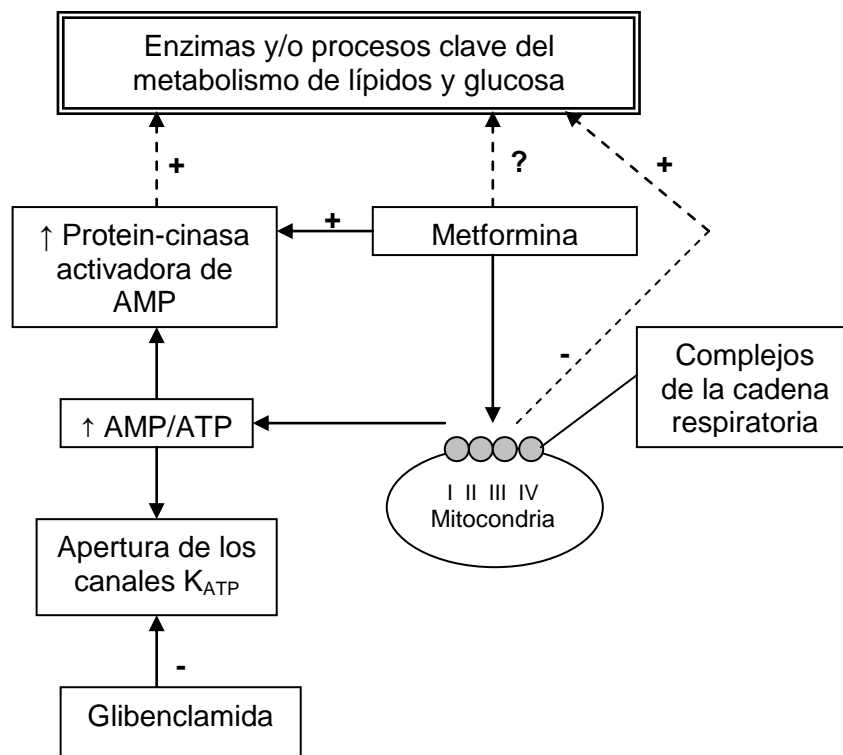


Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina
(Owen y cols, 2000; Smits y Tack, 2002; Zhou y cols, 2001).

Mediante ese mecanismo, bajan los niveles de glucosa plasmática al disminuir la absorción de la glucosa desde el intestino, disminuye la oxidación de lípidos, y la concentración plasmática de ácidos grasos libres; aumenta la utilización de la glucosa intestinal inhibiendo la gluconeogénesis hepática, incrementa la producción de lactato intestinal y la liberación de glucosa periférica, como se puede observar en la Figura 4 (Hundal e Inzucchi, 2003; Owen y cols, 2000; Rodríguez y cols, 2005; Zhou y cols, 2001;). Los mecanismos a través de los cuales la metformina disminuye la gluconeogénesis son el aumento de la actividad de la enzima proteína-quinasa activada por AMP celular y la inhibición de la respiración mitocondrial, que inducen a su vez la expresión de transportadores de glucosa. La disminución de ácidos grasos libres circulantes, la actividad de la glucosa 6-fosfato y la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF), podrían contribuir a la reducción en la producción hepática de glucosa (Fernández y cols, 2004).



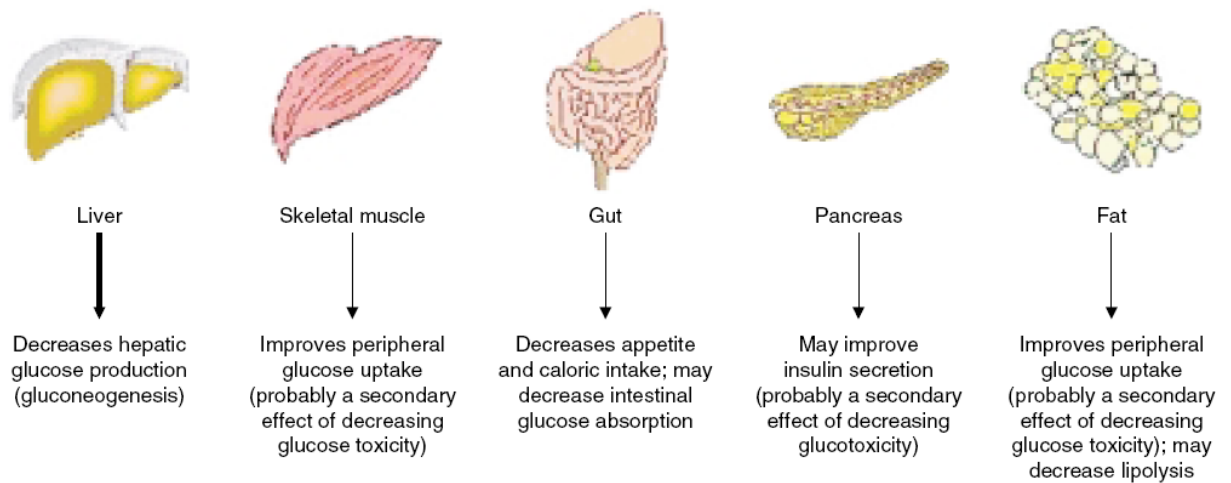


Figura 4. Efecto de la metformina en diversos tejidos
(Hundal e Inzucchi, 2003).

La metformina reduce la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis; se ha comprobado que en monoterapia aumenta la captación hepática de glucosa mediada por insulina, así mismo, facilita la supresión de la gluconeogénesis inducida por insulina; a partir de diferentes sustratos, como el lactato, el piruvato, el glicerol y los aminoácidos. En menor medida afecta la glucogenólisis. Todos estos efectos determinan una disminución de las concentraciones de glucosa en ayunas de un 25 a un 30% (Fernández y cols, 2004).

La metformina requiere la presencia de insulina para ejercer sus efectos sobre los tejidos periféricos insulinosensibles.

La metformina también incrementa el uso y la oxidación de la glucosa por el tejido adiposo, como: la lipogénesis. Sin embargo, para que la metformina tenga efecto en tejidos periféricos in vitro requiere altas concentraciones y es más lenta. In vivo, la metformina incrementa la unión a sus receptores de insulina, aumenta la fosforilación y la actividad de la tirosincinasa de los receptores de la insulina.

La metformina incrementa la translocación de las isoformas del GLUT-1 y del GLUT-4 de los transportadores de glucosa en diferentes tipos celulares, y previene



la resistencia a la insulina en cultivos de hepatocitos y adipositos expuestos por largos periodos a altas concentraciones de insulina (Koska y Holman, 1993).

La metformina disminuye la oxidación de los ácidos grasos en 10 a 20%, ello reduce, en su oportunidad, las concentraciones de glucosa en la sangre al mediar el ciclo de la glucosa-ácidos grasos. La calorimetría indirecta indica que la metformina tiene poco efecto en el metabolismo oxidativo (apenas produce la disminución en la oxidación de ácidos grasos y el incremento no significativo en la oxidación de la glucosa), ello implica la formación de glucógeno como parte importante de la disposición de glucosa. La metformina parece no tener efecto en tejidos insensibles a la insulina (por ejemplo, cerebro, médula renal, piel, etc.) (Bailey y Turner, 1996).

El tratamiento con metformina produce un incremento apenas perceptible en las concentraciones de lactato sanguíneo basal y postprandial por la conversión de glucosa a lactato por la mucosa intestinal. El lactato entra en la circulación portal y se depura por el hígado; es útil como sustrato gluconeogénico (Bailey y Turner, 1996).

El tratamiento prolongado con metformina, particularmente en pacientes con hiperglucemia grave, reduce en forma moderada (10 a 20%) la concentración plasmática de triglicéridos al disminuir la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (Alastair y cols, 1996).

Algunos estudios han reportado disminuciones del 5 al 10% en el colesterol plasmático total y pequeños incrementos en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Bailey y Turner, 1996).

Experiencia clínica en el uso de metformina

La metformina tiene efectos anti-hiperglucémicos en pacientes con DM tipo 2, disminuye las cifras de glucosa plasmática entre 3.3–3.9 mmol/L (60–70 mg/dL) y la HbA1c en un 1-2%. En un estudio prospectivo de UKPDS, el 25% de pacientes de recién diagnóstico con DM tipo 2 fueron capaces de mantener <7% de HbA1c después de 9 años de monoterapia (Hundal e Inzucchi, 2003).



Es el único hipoglucemiante oral que independientemente del control glucémico, conduce a una reducción significativa de los episodios cardiovasculares en pacientes con DM2 (Fernández y cols, 2004).

Tanto la diabetes mellitus como la intolerancia a la glucosa son factores de riesgo de la morbi-mortalidad cardiovascular, la metformina parece útil para disminuir dicho riesgo, al menos a mediano plazo (Coutinho y cols, 1999; Smith y LeRoith, 2004; The DECODE Study Group, 1999). La disminución del riesgo de desarrollo de diabetes conlleva a una baja del riesgo de eventos cardiovasculares, pero hacen falta estudios que lo demuestren en forma contundente, ya que el síndrome metabólico es reconocido en la comunidad médica (Diabetes Prevention Research Group, 2002).

En los pacientes con intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico (síndrome de insulinoresistencia, o diabetes mellitus asociada a por lo menos dos de los siguientes desórdenes: hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad central con índice cintura/cadera ≥ 0.9 en los hombres y ≥ 0.85 en las mujeres y microalbuminuria $\geq 30 \mu\text{g}/\text{min}$, (Smith y LeRoith, 2004) la metformina se prescribe asociada a un régimen alimentario y ejercicio físico, en dosis de 1000 a 2550 mg. Se pueden utilizar de 2 a 3 comprimidos por día de 500 mg o de 2 a 3 comprimidos diarios de 850 mg. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, por lo que se aconseja ingerir la metformina con las comidas y dosificarla según la tolerancia; no indicarla en pacientes con úlcera péptica activa (Fernández y cols, 2004).

Reportes de la literatura, señalan que la metformina mejora la actividad tirosinasa del receptor insulínico y la síntesis de glucógeno, incrementa la actividad y el reclutamiento de los transportadores de glucosa GLUT 4, así como el metabolismo no oxidativo de la glucosa, favoreciendo la síntesis de glucógeno. De hecho, la metformina aumenta la captación periférica de la glucosa mediada por insulina a nivel del músculo en un 20% (Fernández y cols, 2004; Lee, 1996).

En un estudio reciente realizado en pacientes con DM2 con una HbA1c de 6.9%, la metformina (500 mg/12 h durante 2 semanas, seguida de 1 g/12 h hasta la semana 26) no contribuyó a cambios significativos en la sensibilidad a la insulina o en la captación de glucosa en el músculo en reposo o tras ejercicio. En otro



estudio con HbA1c inicial media de 8.6% la dosis de metformina de 2550 mg/día durante 32 semanas tampoco contribuyó a mejorar significativamente la insulinemia en pacientes con DM2. No obstante, la metformina disminuyó la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos con hipertensión o con síndrome de ovario poliquístico ([Fernández y cols, 2004](#)).

El uso de la terapia antirretroviral en pacientes con VIH, está asociado con anomalías de la homeostasis de la glucosa, incluyendo resistencia a la insulina, alteración en la tolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia y disminución de colesterol HDL; el grupo de inhibidores de la proteasa disminuyen la sensibilidad a la insulina e inhiben el GLUT-4. En un estudio de 26 pacientes con diagnóstico de VIH, sin DM, con obesidad central y con alteraciones de la glucosa a una prueba de tolerancia, se indicó terapia con metformina en tabletas de 500mg cada 12 h por día durante 3 meses, observándose disminución tanto en los niveles de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa, así como del peso corporal, la presión diastólica y la grasa abdominal visceral ([Hadigan y cols, 2000](#)).

Estudios clínicos han documentado que la monoterapia con metformina en pacientes con DM2 disminuye los niveles de glucosa en ayuno entre 60 a 70 mg/dl y el valor de HbA1c entre 1.5 a 2.0%, baja los niveles de TG y colesterol LDL de 10 a 15%, reduciendo la hiperlipidemia posprandial; así mismo, disminuye los niveles y la oxidación de ácidos grasos libres ([Hundal e Inzucchi, 2003](#)).

En un estudio realizado en 1998 por el United Kindom Prospective Diabetes Study demostró que pacientes con sobrepeso tratados con metformina tienen una reducción significativa de todas las complicaciones finales de la diabetes mellitus, en un 42% la mortalidad asociada, 39% riesgo de infarto agudo al miocardio y 41% de accidente cerebro-vascular.

En 2001, Freemark y Bursey, realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en 29 adolescentes obesos de 12 a 19 años con factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus; todos los sujetos con IMC mayor a 30



kg/m², concentración de insulina mayor a 15 micro unidades/ml y familiares de primer o segundo grado con DM2, recibieron 500 mg de metformina o placebo dos veces al día durante 6 meses. Los resultados del estudio mostraron que las concentraciones de glucosa disminuyeron a 110 mg/dl y la HbA1c fue menor de 6%.

Uso de la metformina en diferentes edades

En 2002, Jones y cols, en un estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 82 niños de edades entre 8 y 16 años, con DM2, recibieron una dosis inicial de metformina de 500 mg dos veces al día, hasta un máximo de 2000 mg/día basado en la respuesta clínica, durante 16 semanas. Al final del estudio la disminución de la glucosa basal en ayuno fue de 42.9 mg/dl para el grupo tratado con metformina, en comparación al aumento de 21.4 mg/dl en el grupo placebo; mientras que la HbA1c fue menor en el grupo de metformina (7.5%) que el placebo (8.6%). Los autores concluyeron que la metformina es un fármaco efectivo en adolescentes con DM2.

La metformina ha sido estudiada como tratamiento adjunto en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. En 2002, Gómez, y cols, evaluaron 10 adolescentes con DM tipo 1 durante 6 meses, la metformina se inicio a dosis baja (250 mg dos veces al día) y se incrementó a un máximo de 2500 mg/día; 7 pacientes mostraron un decremento significativo en las concentraciones de hemoglobina A1c.

Así mismo, la metformina ha sido estudiada en adolescentes y adultos normoglicémicos, como tratamiento en el control de peso, reducción significativa en la grasa corporal, leptinas plasmáticas, colesterol, triglicéridos y niveles de ácidos grasos libres (Kay y cols, 2001).

Uso de metformina en otros padecimientos

Recientemente la metformina ha sido estudiada como terapia adyacente en pacientes que reciben psicotrópicos, principalmente antipsicóticos atípicos cuyo



efecto secundario es el aumento de peso. Morrison y cols en el 2002, estudiaron los efectos de metformina en 19 adolescentes entre 10 y 18 años que recibían olanzapina, risperidona, quetiapina o valproato. Durante 12 semanas los pacientes recibieron 500 mg de metformina, 3 veces al día. Al final del estudio, 15 pacientes presentaron pérdida de peso, 3 ganaron peso y sólo uno no presentó cambio alguno. En promedio se presentó una disminución de 2.3 kg de peso y 2.22 kg/m² en el IMC.

En un estudio realizado en 18 adolescentes no obesas con síndrome de ovario poliquístico por Ibañez y cols en el 2001, las pacientes recibieron metformina en un máximo de 1275 mg/día durante 6 meses, observando al final de ese período la regularización del ciclo menstrual.

La metformina es efectiva para inducir la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), que afecta del 5-10% de las mujeres en edad fértil y se caracteriza por anovulación con infertilidad y signos de hiperandrogenismo, además de insulinoresistencia y factores relacionados al síndrome metabólico (Lord y cols, 2003). Estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa. La combinación de la metformina con el clomifeno, tiene mayor efecto para inducir ovulación que la administración del clomifeno solo. Si bien estos resultados son promisorios, cabe destacar que la tasa de gestación no se describe como punto final primario en los estudios incluidos en este meta-análisis (Lord y cols, 2003). La metformina está indicada en pacientes con SOP con deseo de embarazo, luego de un período de cambios en el estilo de vida (cese de consumo de tabaco y disminución de peso), ya que esos cambios favorecen por sí mismos la ovulación. Si éstos no resultan luego de un período de 4-6 meses, puede indicarse metformina en dosis crecientes hasta llegar a los 2 g diarios si son bien tolerados (Kein y cols, 2006; Lord y cols, 2003,). Si es efectivo, se aconseja continuar el tratamiento por 6 a 12 meses, suspendiendo tan pronto como se sospeche embarazo. Si no se logra la ovulación en ese período, puede intentarse la asociación con clomifeno.



En la tabla 2 se reportan estudios farmacocinéticos de metformina en poblaciones especiales:

- Pacientes con DM tipo 2. No hay diferencias farmacocinéticas entre pacientes con una función renal normal y voluntarios sanos posterior a la administración de una o múltiples dosis de metformina, tampoco hay evidencia de acumulación de metformina a dosis clínicas usuales ([Dunn y Peters, 1995](#); [Lee, 2004](#)).

- Pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con función renal disminuida, se prolonga la vida media sanguínea y plasmática de la metformina y la depuración renal disminuye en proporción a la disminución de la depuración de creatinina ([Harrower, 1996](#); [Sambol y cols, 1995](#)).

- Pacientes con insuficiencia hepática. No hay estudios farmacocinéticos de metformina en esta población.

- Población geriátrica. Existen datos de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos ancianos sanos que sugieren que la depuración de metformina esta disminuida, la vida media prolongada y la Cmax incrementada, comparada con voluntarios sanos jóvenes. En el envejecimiento el cambio de la farmacocinética de la metformina es causado principalmente por un cambio en la función renal. El tratamiento con metformina no debe iniciarse en pacientes mayores de 80 años de edad, aunque la medición de la depuración renal de creatinina no esté disminuida ([Sambol y cols, 1995](#)).

- Población pediátrica. Después de la administración de dosis única de 500 mg de metformina la Cmax y el ABC difieren menos del 5% entre la población pediátrica con DM tipo 2 (12-16 años) y adultos sanos (25-45 años) de características similares en género y peso, todos con función renal normal ([Morrison y cols, 2002](#)).

- Género. Los parámetros farmacocinéticos de la metformina no muestran diferencias significativas entre sujetos sanos y pacientes con DM tipo 2 (hombres n=19, mujeres n=16). Estudios clínicos controlados muestran que el efecto antihiper glucémico de la metformina en hombres y mujeres no tiene diferencias significativas.

- Raza. Se realizaron estudios clínicos controlados en pacientes con DM tipo 2 de acuerdo al efecto antihiper glucémico en blancos (n=249), negros (n=51) e



hispanos (n=24). Sin embargo no se han comparado estudios de parámetros farmacocinéticos (Cheng y cols, 2004).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en la administración de dosis única o múltiples dosis de metformina.

Dosis de metformina (n= número de sujetos)	Cmax (µg/mL) EE	Tmax (h) EE	Depuración renal (mL/min) EE
<i>Adultos sanos no diabéticos</i>			
500 mg (n=24) *	1.03 ±0.33	2.75 ±0.81	600 ±132
850 mg (n=74) (23-59 años) *	1.60 ±0.38	2.64 ±0.82	552 ± 139
19 dosis de 850 mg c/8h (n=9)	2.01 ±0.42	1.79 ±0.94	642 ±173
<i>Pacientes adultos con DM tipo 2</i>			
850 mg (n=23) *	1.48 ±0.5	3.32 ±1.08	491 ±138
19 dosis de 850 mg c/8h (n=9)	1.90 ±0.62	2.01 ±1.22	550 ±160
<i>Ancianos sanos no diabéticos (65-81 años)</i>			
850 mg (n=12) *	2.45 ±0.70	2.71±1.05	412 ±98
<i>Adultos con falla renal (850 mg *) Clcr calculada por superficie corporal de 1.73 m²</i>			
Leve Clcr 61-90 mL/min (5)	1.86 ±0.52	3.20 ±0.45	384 ±122
Moderada Clcr 61-90 mL/min (4)	4.12 ±1.83	3.75 ±0.50	108 ±57
Severa Clcr 61-90 mL/min (6)	3.93 ±0.92	4.01 ±1.10	130 ±90

*Dosis única

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas son: dolor abdominal, vómito y diarrea se presentan del 20 al 30% de los pacientes. Menos del 4 al 5% de los pacientes no toleran la terapia con metformina.

Los efectos clínicos secundarios son resultado de una acidosis láctica profunda, incluyendo agitación, confusión, letargia y coma (Rodríguez y cols, 2005; Zhou y cols, 2001).

El uso en el embarazo tiene un factor de riesgo "D", en el que existen pruebas de riesgo para el feto humano. Puede aceptarse el riesgo cuando la prescripción intrínseca es racional, a lo que se agrega en forma ligada, un problema de salud específico e individual.



Contraindicaciones

- Insuficiencia renal, creatinina >1.4 mg/dl en mujeres y >1.5 mg/dl en hombres.
- Insuficiencia hepática.
- Estados clínicos que conlleven hipoxemia como Insuficiencia Cardíaca Congestiva y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- Insuficiencia cardíaca debido a que la disminución de la perfusión renal y tasa de filtración glomerular (TFG) pueden deteriorar la excreción de metformina.
- La metformina debe suspenderse temporalmente en pacientes que se sometan a estudios radiológicos que involucren la administración intravascular de materiales de contraste ionizado, ya que el uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal.
- Hipersensibilidad conocida a metformina.
- La acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. El diabético con cetoacidosis debe tratarse con insulina.
- Alcoholismo crónico.
- Embarazo, aunque no se ha descrito teratogénesis asociada.
- Diabéticos con más de 65 años, mal estado general o desnutrición.
- En estudios que utilicen contraste endovenoso debe suspenderse por lo menos 24 h antes, para evitar el riesgo de desencadenar acidosis láctica. (Diabetes Prevention Research Group, 2002; Rodríguez y cols, 2005; Spiller y Sawyer 2006; Zhou y cols, 2001).

Farmacocinética poblacional

La teoría biológica y la práctica clínica muestran que no hay dos seres exactamente iguales. En farmacología básica, con el uso de modelos experimentales se puede comprobar la variabilidad cuantitativa de la intensidad de la respuesta, tras la administración de dosis o concentraciones iguales de un fármaco determinado. En la terapéutica también es frecuente que tras la



administración de una misma dosis "habitual" de medicamento, algunos pacientes presenten la respuesta esperada, otros respondan de manera excesiva, y otros muestren una respuesta farmacológica insuficiente o incluso nula. Así por ejemplo, tras cuatro o cinco días de tratamiento con una dosis "inicial" de un anticoagulante oral, una proporción de los pacientes presentan un alargamiento del tiempo de protrombina dentro de los límites deseados, otra por debajo con lo que estarán en riesgo de tromboembolismo y otra por encima con el riesgo de hemorragia; dado que estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho; es decir, que existe poca diferencia entre las concentraciones plasmáticas que dan lugar a un efecto terapéutico y las que producen toxicidad. Debido a ello, es necesario individualizar su dosificación sobre la base de los resultados de las sucesivas determinaciones del tiempo de protrombina, que además deberán ser relativamente frecuentes (Brunton y cols, 2006; Dot y cols, 1992; Fattinger y cols, 1996; Keifer y Glass, 1999; Reidenberg, 1985).

La farmacocinética poblacional es una herramienta que reduce en cierta medida la problemática de la farmacocinética tradicional y se define como el estudio de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de un fármaco, así como de los parámetros que las condicionan cuando se administran en condiciones estandarizadas en un grupo de población con características definidas.

La farmacocinética poblacional tiene la finalidad de diseñar, ejecutar y analizar los estudios farmacocinéticos que presentan datos escasos, sin embargo, la técnica de análisis de datos puede ser aplicada para obtener estudios farmacocinéticos de forma convencional.

La farmacocinética tradicional utiliza numerosas muestras de productos biológicos por sujeto, para caracterizar completamente cada perfil farmacocinético de los individuos, mientras que la farmacocinética poblacional, obtiene un escaso número de muestras por individuo, pero la limitación para caracterizar los perfiles, es superada empleando en el estudio un gran número de pacientes.

La aplicación clínica de la farmacocinética poblacional es diseñar regímenes de dosis para pacientes individuales o grupos de pacientes de acuerdo a sus



condiciones clínicas, teniendo la ventaja de manejar datos observacionales, es decir, los que proceden de la monitorización rutinaria que incluye individuos con un solo dato de nivel sérico, lo que permite estimar simultáneamente todos los parámetros del modelo, evaluando su precisión y límites de confianza (Dodge y cols, 1993).

La variabilidad intraindividual está así mismo relacionada con las variables independientes y en consecuencia, cuantificada mediante el modelo farmacocinético y también con una variabilidad residual, no atribuible o predicha por el modelo farmacocinético, procedente de distintas fuentes de error conocidas o no, tales como el error de la técnica analítica, la inexactitud del modelo estructural, el error en la obtención de la muestras. Estos errores se engloban en una variable aleatoria intraindividual, que por definición se distribuye normalmente con una media de cero y una varianza.

Por ello, se debe determinar la fuente de variabilidad farmacocinética en una población de pacientes, así como, la magnitud de la variabilidad, para determinar el régimen de dosis que tenga en cuenta las características individuales de los pacientes. La variabilidad farmacocinética se relaciona con la edad, peso, género, empleo de medicamentos concomitantes, estado nutricional, polimorfismo genético, etc. Este conocimiento se puede usar para diseñar regímenes de dosis individuales o ajustadas a diferentes subgrupos de población que tengan determinadas características clínicas. Esta aproximación es en el caso de fármacos con índices terapéuticos reducidos, especialmente aquellos que muestran alta variabilidad interindividual, sobre todo en pacientes de poblaciones aparentemente homogéneas.

Factores importantes para determinar la variabilidad interindividual

- Demográficas: Edad, peso corporal o superficie corporal, género, raza.
- Genéticas: CYP2D6, CYP2C19.
- Ambientales: Tabaquismo, dieta.
- Fisiológicas/Fisiopatológicas: Insuficiencia renal (depuración de creatinina), insuficiencia hepática.



- Medicación concomitante.
- Causas de variabilidad por el medicamento: formas farmacéuticas, vías de administración, interacciones farmacológicas.
- Otros factores: Variación circadiana.

La variabilidad en la respuesta a los fármacos también puede ser de causa farmacodinámica es decir, relacionada específicamente con la interacción fármaco-receptor y de modo más general con la naturaleza de la enfermedad tratada. Así, por ejemplo, ciertas formas de epilepsia responden mejor al tratamiento farmacológico que otras que comparten mecanismos fisiopatológicos básicos con las primeras. La variabilidad farmacodinámica puede ser consecuencia directa de la influencia de factores genéticos (por ej., déficit en glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa), pero más a menudo lo es de factores ambientales (por ej., ingesta de sal, temperatura, etc.) y con frecuencia de factores patológicos (fase de evolución de la enfermedad tratada, presencia de comorbilidad, etc.) (Brunton y cols, 2006; Rawlins, 2003).

En contraste con la evaluación tradicional de la farmacocinética, el método de farmacocinética poblacional, incluye las siguientes características:

- Información farmacocinética en pacientes que representan la población de interés que va a ser tratada con el fármaco.
- Identificación de la variabilidad como factores demográficos, fisiopatológicos, ambientales, interacciones con otros fármacos que puede alterar el comportamiento farmacocinético de ese fármaco.
- Estimación cuantitativa de la magnitud de la variabilidad inexplicable en la población de pacientes (Brunton y cols, 2006; Dot y cols, 1992; Fattinger y cols, 1996; Keifer y Glass, 1999; Reidenberg, 1985).

El beneficio de los estudios farmacocinéticos es indudable, permiten establecer las pautas de administración de los fármacos, identificar factores de riesgo, ineficacia y toxicidad, así como establecer pautas de administración especiales para conseguir un tratamiento más eficaz y seguro. Sin embargo, estudios



farmacocinéticos realizados de manera tradicional suelen requerir numerosas extracciones de sangre, lo que causa molestia a los pacientes o voluntarios sanos, incluso puede considerarse un riesgo.

Estimación de los parámetros en farmacocinética poblacional

Como es sabido, los estados de enfermedad pueden alterar los procesos fisiológicos, que a su vez pueden influir sobre el destino y efecto de los fármacos administrados a cada paciente. Si como es habitual, la estimación de las características básicas de la disposición de fármacos se ha hecho en individuos sanos que forman parte de subgrupos demográficos de una población, en muchos casos, esta estimación se aproximará poco a las características reales de la disposición en individuos bajo diferentes procesos de enfermedad y/o pertenecientes a diferentes categorías demográficas.

El primer paso es realizar un ajuste de las concentraciones de cada individuo en función del tiempo estableciendo los parámetros farmacocinéticos individuales, cuando éste es aplicable puede dar estimaciones adecuadas de las características poblacionales.

Un abordaje poblacional está constituido por un modelo farmacocinético y un modelo de regresión. El modelo farmacocinético suele ser convencional habitualmente compartimental. La regresión correlaciona los parámetros del modelo farmacocinético (depuración, volumen de distribución, etc.) con variables continuas como son: edad, peso y depuración de creatinina; y/o categóricas como: género y diagnóstico, identificadas en el análisis de población. Para establecer un modelo de regresión es necesario tener definidas las variables que se correlacionan en un intervalo amplio (variables continuas) o en una proporción suficiente (variables categóricas) (Aarons, 1991). Otro componente fundamental es la varianza, dicho modelo cuantifica la variabilidad farmacocinética interindividual (parámetros farmacocinéticos) y residual (concentraciones) (Martínez, 2003).



Aunque se han desarrollado diferentes métodos matemáticos para la construcción de un modelo poblacional, los más utilizados en la estimación de parámetros de población son los siguientes:

Método en dos fases: En la primera fase se analiza por separado la cinética de cada individuo, ajustando por regresión no lineal la curva de concentración/tiempo al modelo cinético seleccionado, utilizando un programa convencional de regresión no lineal mediante mínimos cuadrados ponderados. En la segunda fase se analizan estadísticamente el conjunto de los parámetros individuales obtenidos en la primera fase, con el objeto de estimar valores medios de los parámetros (efectos fijos) y sus correspondientes varianzas (efectos aleatorios).

Modelos de efectos mixtos: En éstos la resolución del modelo se lleva a cabo en una sola etapa; son métodos computacionales que utilizan programas específicos; calculan simultáneamente el conjunto de los parámetros de efectos fijos (parámetros farmacocinéticos) y aleatorios (variabilidad interindividual y residual) que tienen mayor probabilidad de producirse (Aarons, 1991; Vozech y cols, 1996). En la figura 5 se observa el algoritmo de un modelo poblacional.



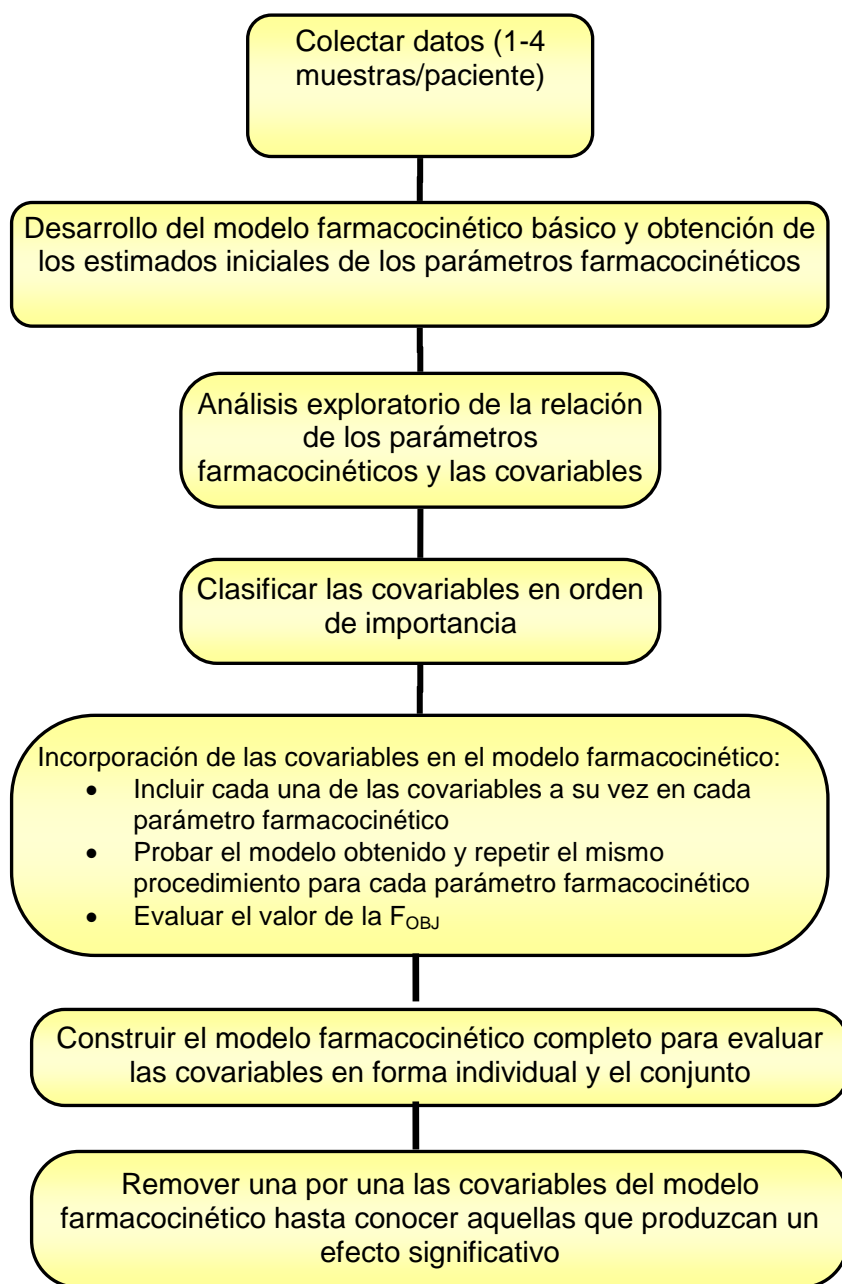


Figura 5. Algoritmo de un modelo poblacional. Parámetros farmacocinéticos poblacionales para obtener los parámetros individuales estimados (Debord y cols, 1997; FDA, 1999).

El modelo estructural

Es el modelo farmacocinético compartimental que mejor se ajusta a los datos de los niveles del fármaco en los individuos de la población. Una vez seleccionado éste, se estiman los parámetros farmacocinéticos iniciales del sujeto, calculados a partir de las representaciones gráficas o de datos de la literatura (Mangues y cols, 2001).



Parámetros de efectos fijos: Cuantifican los parámetros cinéticos del fármaco para toda la población, del estudio.

Parámetros de efectos aleatorios interindividuales: Cuantifican la magnitud típica de la variabilidad cinética entre los individuos de una población, es decir, describen la distribución de los valores de los parámetros individuales con respecto al valor típico (medio) poblacional (Figura 6), η es la diferencia entre el parámetro para un individuo y el valor típico de este parámetros para la población. La distribución de η para todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución ω^2 . Estos parámetros quedan definidos por las varianzas de dichas distribuciones.

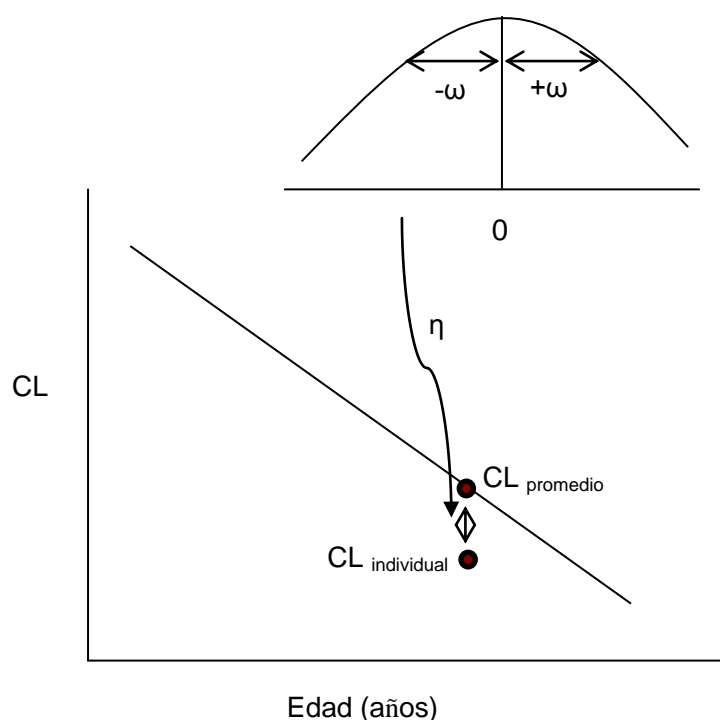


Figura 6. Variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos. (Grasela y Sheiner, 1991).

Parámetros de los efectos aleatorios intraindividuales: Estos cuantifican la magnitud de la variabilidad residual incluyendo la variabilidad cinética intraindividual, el error de la técnica analítica, el error de especificación del modelo, entre otros. Estos componentes de la varianza residual no se pueden



estimar fácilmente por separado, ya que para ello necesitan un número elevado de datos clínicos suficientemente detallados y completos.

En el análisis poblacional de efectos mixtos, todos los datos de todos los pacientes que integran el estudio se analizan de forma simultánea aunque preservando su individualidad. Es decir, se estiman los parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de la población (modelo estructural), la forma en que distintos factores afectan o no los niveles de un fármaco, tales como los fijos (demográficos, fisiopatológicos, modelo de covariables), así como los valores de variabilidad interindividual y de variabilidad residual, como se observa en la Figura 7. Las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas por el modelo son definidas por ϵ . La distribución de ϵ para todas las concentraciones en todos los individuos dentro de la población puede ser descrita por el valor medio (cero) y la varianza de la distribución σ^2 .

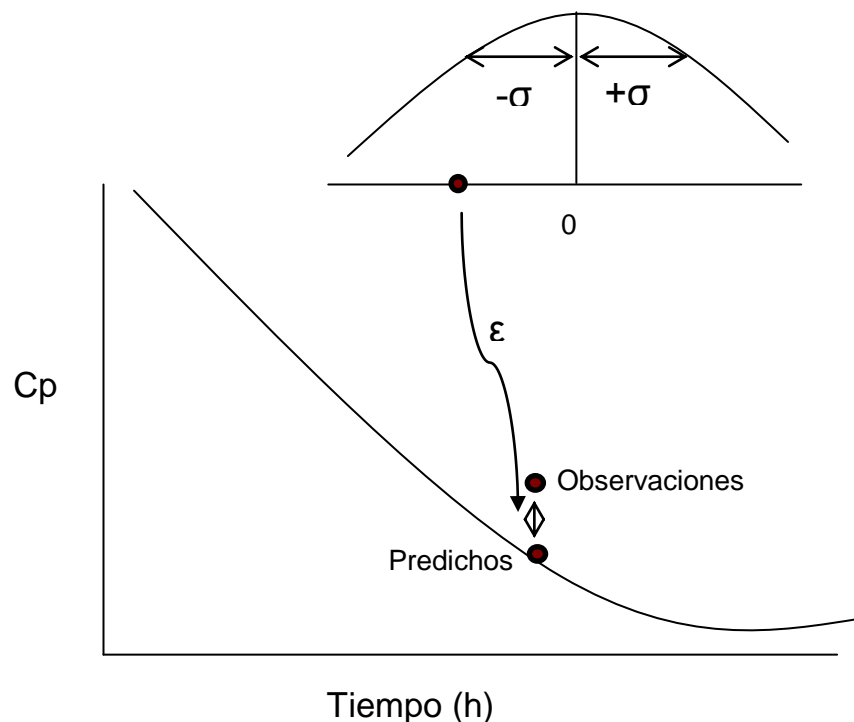


Figura 7. Variabilidad residual o intraindividual en un modelo poblacional. (Grasela y Sheiner, 1991).

El objetivo del análisis poblacional es la estimación de los parámetros P , Ω y σ^2 . Los cuales son indicadores del valor típico de los parámetros de la población (P),



así como de su variabilidad interindividual (σ^2 y Ω). La estimación de la mejor combinación de los parámetros farmacocinéticos se alcanza cuando la función objetivo (F_{OBJ}), que determina la mínima distancia (residual) entre las predicciones y las observaciones de todos los sujetos, alcanza su mínimo valor.

Una vez estimados los parámetros farmacocinéticos individuales y cuantificada la variabilidad interindividual, el siguiente paso corresponde al estudio de las covariables. El objetivo último es identificar aquellas covariables capaces de explicar parte de la variabilidad interindividual de un parámetro farmacocinético dado. Se dice que la variabilidad interindividual y la residual disminuirán siempre que una covariable tenga un efecto importante sobre el comportamiento farmacocinéticos global, es decir cuando la F_{OBJ} disminuya su valor. Por tanto, cuanto mayor sea el número de covariables en el modelo se espera que la variabilidad residual sea menor, sin embargo, lo anterior tiene un límite práctico basado en el principio de parsimonia, es decir siempre se buscará aquel modelo que tenga la mejor capacidad predictiva y que incluya el menor número de covariables (FDA, 1999).

Una vez que se seleccionan las covariables que guardan cierta clase de relación con los parámetros individuales obtenidos, se procede a la construcción del modelo de las covariables. Este modelo se construye añadiendo una por una las covariables relacionadas con el parámetro correspondiente hasta agotarlas, de este modo se obtiene el modelo poblacional completo. Finalmente, la importancia de cada covariable en el modelo se evalúa de forma inversa, por eliminación de una covariable a la vez a partir del modelo “completo”; el cambio en F_{OBJ} decide que el modelo “final” corresponde con aquel que tuviera el menor número de covariables significativas (FDA, 1999).

Existe una forma de abreviar la fase de estudio de las covariables, y es la utilización de paquetes estadísticos que nos identifiquen de forma rápida aquellas covariables cuyos efectos sobre los parámetros farmacocinéticos resulten significativos. De esta manera, se reduce el número de covariables a introducir en el archivo control de NONMEM para su estudio de los cambios en el valor de la



función objetivo (Mandema y cols, 1992). El análisis GAM resulta útil ya que permite la detección de relaciones tanto lineales como no lineales entre covariables y parámetros farmacocinéticos (Jonson y Karlsson, 1999).

Para realizar la selección del mejor modelo deben tomarse en cuenta los siguientes criterios.

1. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el programa deben tener sentido fisiológico y ser similares a los publicados previamente en la literatura. La variabilidad interindividual (ω), expresada en forma de coeficiente de variación, no debe exceder de un 100% (Calvo y cols, 2003).
2. Función Objetivo. Entre dos modelos, se elegirá aquel que presente un menor valor de la función objetivo, siempre y cuando el resto de los criterios de discriminación sean equivalentes (Calvo y cols, 2003).
3. Error estándar de los estimados. La obtención del error estándar de cada parámetro, tanto estructural como estadístico, es de vital importancia puesto que da la idea de la significancia estadística de los estimados. Se rechazará, en principio, aquel modelo que no consiga proporcionar errores estándar o aquel que los obtenga pero no resulten válidos ($CV \geq 50\%$) (Calvo y cols, 2003). Gráficas. Se llevará a cabo un examen visual de las siguientes representaciones gráficas (Calvo y cols, 2003):

- Concentración observada vs concentración predicha
- Residuales ponderados vs tiempo
- Residuales ponderados vs concentración predicha

Discriminación de los modelos de covariables en NONMEM. Para evaluar la significancia estadística entre los modelos de covariables, se utiliza la diferencia en el valor de la F_{OBJ} , proporcionada por NONMEM; entre dos modelos incluyendo o no a una determinada covariable. La elección entre dos posibles modelos se basa en que las diferencias en F_{OBJ} se distribuyen según la función chi-cuadrada (χ^2), con un número de grados de libertad igual a la diferencia que existe en el número de parámetros de los dos modelos que se desean discriminar. De esta



forma, la adición de una covariable que produzca una disminución en F_{OBJ} de 3.8 unidades se considera significativa a un nivel $p < 0.05$. Este proceso continúa hasta incluir todas las posibles covariables significativas (“modelo completo”). Finalmente, para eliminar una covariable a partir del modelo “completo”, el criterio es más estricto, ya que para alcanzar significancia estadística, la eliminación debe traducirse en una reducción de F_{OBJ} superior a 10 puntos ($p < 0.01$) (Martínez, 2003).

La farmacocinética poblacional basada en la teoría del óptimo momento de obtención de las muestras, permite estimar constantes farmacocinéticas, su variabilidad inter e intraindividual y la influencia de múltiples factores cuando sólo se dispone de datos escasos, tanto en poblaciones homogéneas como heterogéneas. Ésta utiliza métodos no lineales paramétricos como el NONMEM (Nonlinear mixed-effects modeling), que permite estimar las constantes farmacocinéticas, su variabilidad inter e intra-individual y la influencia de múltiples factores (Smith, 2004).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que los parámetros farmacocinéticos de la metformina tienen una gran variabilidad, es importante realizar un abordaje poblacional que permita conocer las características inter e intraindividuales que puedan asociarse a su variabilidad.

3. JUSTIFICACIÓN

Para superar los inconvenientes derivados de los estudios cinéticos clásicos, se cuenta con una herramienta que permite estimar parámetros farmacocinéticos basados en modelos poblacionales, los cuales analizan información clínica y farmacocinética procedente de un amplio número de individuos incluso cuando el número de datos de concentración disponibles por cada individuo es reducido (Grasela, 1986; Sheiner y Grasela, 1991). Esta información puede ser la obtenida en el curso de la monitorización por lo que, al ser generada como parte del cuidado del paciente, no supone un costo adicional y la población de interés está



mejor representada que en los estudios tradicionales. Una revisión referente a la farmacocinética de la metformina en distintas bases de datos pone de manifiesto el escaso número de estudios dirigidos a establecer su farmacocinética poblacional. Debido a que la metformina muestra una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos y, a la fecha no se ha realizado ningún análisis para tratar de explicar tal situación; es nuestro interés de realizar un estudio que determine cuales son las características inter e intra-individuales que modifican la farmacocinética en los pacientes mexicanos; ya que, los criterios farmacocinéticos utilizados para la metformina están basados en los parámetros obtenidos mediante estudios tradicionales llevados a cabo en otros países y, como consecuencia, en poblaciones que pueden no ser representativas con respecto a nuestra población. Esta situación pone de manifiesto la importancia de caracterizar la farmacocinética poblacional de metformina en mexicanos.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

4.1.1 Caracterizar la farmacocinética poblacional de la metformina en mexicanos.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Establecer el modelo de farmacocinética poblacional de la metformina en mexicanos.

4.2.2 Evaluar la influencia de las covariables (edad, género, peso, talla e índice de masa corporal) en los parámetros farmacocinéticos de la metformina.

4.2.3 Determinar las covariables que influyen directamente en la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales K_a , Cl/F y Vd/F .

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Descriptivo
- Experimental
- Prospectivo
- Longitudinal



6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Población

En este estudio se incluyeron 107 sujetos de ambos géneros que cumplieron con los criterios de selección. De los participantes 49 fueron voluntarios sanos y 58 con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

6.2 Criterios de inclusión

- Voluntarios sanos o pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- Forma de consentimiento informado firmado. El consentimiento contiene los criterios reglamentarios establecidos por la Secretaría de Salud.

6.3 Criterios de no inclusión

- Historia de enfermedad cardíaca grave
- Historia de daño renal severo
- Falla hepática
- Pancreatitis
- Pacientes con enfermedad psiquiátrica
- Historia o propensión a desórdenes convulsivos

6.4 Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten cualquier sintomatología que ponga en riesgo su salud.
- Cualquier criterio que a juicio del investigador ponga al sujeto bajo riesgo o comprometa los resultados del estudio.

6.5 Procedimiento

Se realizó un examen físico inicial y final a toda la población que participó en el estudio.

Los pacientes con diabetes mellitus fueron citados a las 8:00 am en la Unidad de Síndrome Metabólico del INER, para la toma de medidas antropométricas (edad,



peso, talla) y muestras de sangre para realizarles estudios de laboratorios, con un periodo de ayuno de 10 horas.

Posterior a la toma de muestra de los laboratorios clínicos, se les administró por vía oral la dosis de metformina de acuerdo al esquema terapéutico que tenía asignado cada sujeto (el intervalo de dosis es de 500 a 2500 mg/día).

Media hora posterior a la toma del medicamento, el sujeto recibió alimento.

Se generó una tabla de números aleatorios para asignar la hora de toma de las muestras sanguíneas de cada paciente; la primera muestra fue entre las 0.16 y 4 horas posteriores a la toma de metformina y la segunda se realizó entre las 4 y 8 horas.

Por otra parte, los voluntarios sanos fueron citados a las 8:00 am con 10 horas de ayuno, se les realizó toma de medidas antropométricas. Se les proporcionó dosis única de 850 mg de metformina y se tomaron muestras sanguíneas a los siguientes tiempos: 0, 0.33, 0.66, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 30 h. Dos horas después de la toma del medicamento los voluntarios recibieron sus alimentos. Las muestras se colectaron por venopunción usando jeringas desechables o tubos vacutainer con adaptadores, la cantidad de sangre no fue mayor a 10 ml por toma.

Variable dependiente

Concentraciones plasmáticas de metformina ($\mu\text{g/ml}$)

Variable independiente

Tiempo (h)

Covariables continuas para realizar el modelo farmacocinético

Edad (años)

Peso (kg)

Talla (m)

Índice de masa corporal (kg/m^2)

Dosis

Covariable categórica para realizar el modelo farmacocinético

Género



6.6 Reporte de Eventos Adversos

Todos los eventos adversos que ocurrieron durante el curso del estudio, se registraron en la forma de reporte de caso, incluyendo la fecha, la hora de inicio y la de término de cada evento con una estimación de su severidad.

7. ANÁLISIS

7.1 Determinación de las concentraciones plasmáticas de metformina

Las concentraciones plasmáticas de la metformina se determinaron por una técnica de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) previamente validado, basado en el método descrito por Cheng y Chou, 2001. En tubos cónicos de 15 ml con tapón de rosca se colocaron 0.5 ml de plasma (plasma libre de fármacos o plasma al que se le añadieron concentraciones conocidas de metformina), 50 μ l de ácido clorhídrico 1 M, 1.5 ml de acetonitrilo, se taparon los tubos y se agitaron a máxima velocidad en un Vortex por 30 segundos. Posteriormente se sometieron a centrifugación a 4500 rpm durante 6 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a otro tubo al cual se le añadieron 1.5 ml de diclorometano. Se volvieron a tapar y a agitar los tubos por 30 segundos en vortex. Después se centrifugaron a 4500 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a viales de los cuales se inyectaron alícuotas de 50 μ l al sistema cromatográfico.

El sistema cromatográfico fue Waters (Waters Assoc., Milford, MA, EUA) y estuvo formado por una bomba modelo 515, un automuestreador modelo 717, un detector de absorbencia UV modelo 2487 y el registro de los cromatogramas se llevó a cabo usando un sistema Empower 2. La separación de los compuestos se realizó en una columna de Sílica Resolve de 150 mm de longitud x 3.9 mm de diámetro interno y tamaño de partícula de 5 μ m. La fase móvil empleada fue una mezcla de fosfato monobásico de sodio 0.03 M (ajustado a pH 7.0 con ácido ortofosfórico) y acetonitrilo en proporción 60:40 (v/v). El flujo se mantuvo constante a 1 ml/min y la detección se llevó a una longitud de onda de 234 nm.

Se evaluaron los diferentes parámetros establecidos en la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998 que incluyeron linealidad, exactitud, precisión, selectividad, entre otros. Las concentraciones empleadas para ello estuvieron en un intervalo



de 0.05 y 1.5 $\mu\text{g/ml}$ de metformina. Cuando las concentraciones fueron mayores a 1.5, las muestras se diluyeron en la proporción adecuada. Bajo las condiciones antes mencionadas, el método fue selectivo (ya que no aparecieron interferencias que pudieran interferir con la cuantificación de la metformina), fue lineal, exacto y preciso ya que cumplió con los criterios establecidos en la norma antes mencionada, lo que lo hace adecuado para la realización de estudios farmacocinéticos de la metformina.

7.2 Análisis Farmacocinético y Estadístico

Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtuvieron mediante un modelo de un compartimento, se graficó la curva poblacional de la metformina y se calcularon; la depuración (Cl/F), la constante de absorción (K_a), y el volumen de distribución (Vd/F). Todo el análisis farmacocinético poblacional se realizó con el programa NONMEM versión VI nivel 1.0; desarrollado y programado por Beal y Sheiner en 1989.

El modelo no lineal describe los cambios a través de medidas repetidas (tiempo, concentración, dosis, etc.). Incluye las fuentes de variabilidad inter e intra sujeto y este modelo es el que mejor se ajusta en el análisis poblacional.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio tiene un riesgo mayor al mínimo y de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud los participantes firmaron en forma voluntaria una carta de consentimiento informado. Así mismo, se cumplió con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y Las Buenas Prácticas Clínicas.



9. RESULTADOS

Participaron 107 sujetos, 62 del género masculino y 45 del femenino, de edad entre 18 a 77 años. La estadística descriptiva de los sujetos incluidos en la construcción del modelo farmacocinético se enlistan en la tabla 3.

Tabla 3. Estadística descriptiva de las variables demográficas.

Variables	Edad	Peso	Talla	IMC
Media	43.374	70.296	1.6203738	27.09801
Moda	56	65	1.67	23.30668
Mediana	46	68.5	1.63	26.72287
Desv. Std.	19.069	9.5124	0.112568	5.014623
Max	77	106	1.85	43.0652
Min	18	50.5	1.39	19.1358

Caracterización de las propiedades farmacocinéticas de la metformina

Con el fin de estimar los siguientes parámetros farmacocinéticos, constante de absorción (k_a), volumen de distribución (V_d/F) y depuración (CL/F) se analizaron los datos del curso temporal de las concentraciones plasmáticas de toda la población.

En la figura 8 se observa la variabilidad del curso temporal de las concentraciones plasmáticas de la metformina, posterior a la administración oral de 850 mg en 49 voluntarios sanos y la variabilidad de 58 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en estado estable con dosis que varían entre 500 a 2500 mg/día, la gráfica muestra una gran variación interindividual en ambos grupos. El modelo FC que mejor describió el comportamiento de la concentración de metformina fue un modelo abierto de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden.



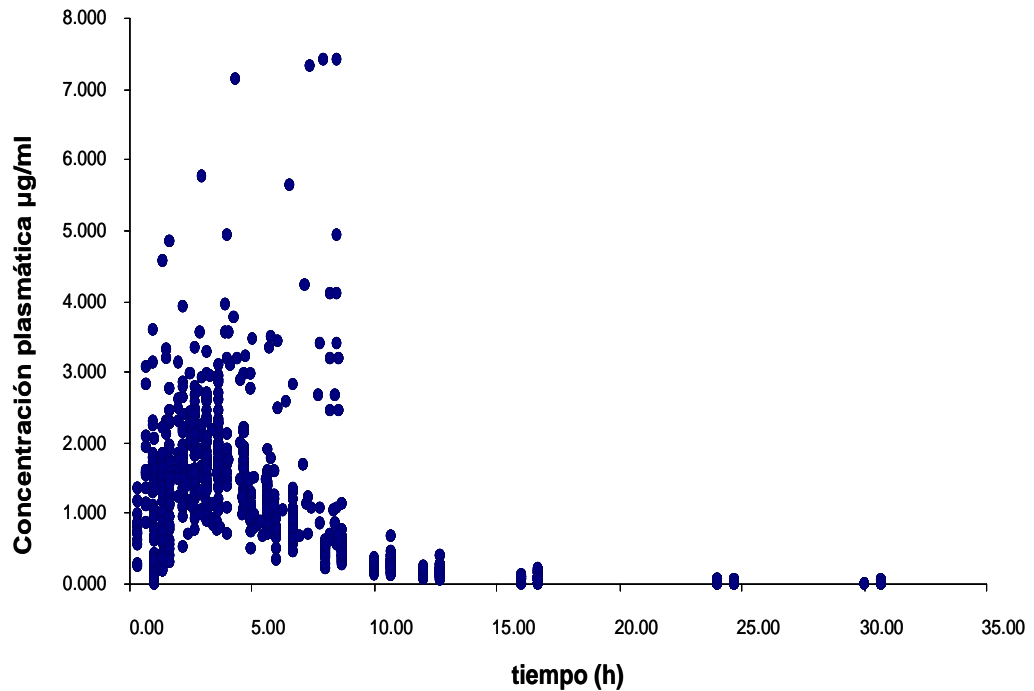


Figura 8. Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de metformina en 49 voluntarios sanos, y en 58 pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Modelo poblacional básico en pacientes.

En esta primera etapa se determinó que el mejor modelo que describió el curso temporal de las concentraciones plasmáticas de la metformina fue un modelo abierto de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden, ver figura 9. La subrutina que se utilizó fue ADVAN 2 TRANS2 del programa NONMEM y los parámetros a estimar fueron Cl/F , Vd/F y K_a .

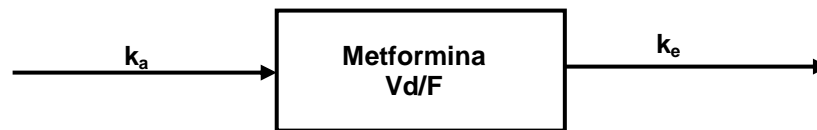


Figura 9. Modelo abierto de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden.

Primera Etapa: Modelo Poblacional Básico

Inicialmente se construyó el modelo poblacional básico sin covariables.

En la tabla 4 se indican los valores de los parámetros farmacocinéticos promedios obtenidos con el modelo básico: Cl de 37.9 L/h, Vd de 266 L y k_a de 1.44 h^{-1} y, la



variación interindividual de cada uno de los parámetros fue de 169% para Cl/F, 88% para el Vd/F y 59% para k_a ; con una variabilidad residual (intraindividual) del 16%.

La eficiencia predictiva de nuestro modelo poblacional final se evaluó por el método de Sheiner y Beal, descrito en 1981. Según este método la precisión de las predicciones se evalúan calculando el error de predicción absoluto porcentualizado (EPA %). La precisión de los parámetros se determinó por la siguiente ecuación: $EE/Parámetro\ poblacional\ medio * 100$; valores inferiores al 30% indican que la precisión del modelo es adecuado. El valor de la F_{OBJ} en este modelo básico fue de -512.926.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la metformina en la población mexicana.			
Parámetros	Parámetros estimados \pm Error estándar	Precisión de los parámetros	Variabilidad interindividual (%)
Cl/F (L/h)	37.9 \pm 3.34	8.7 %	169 %
Vd/F (L)	266 \pm 22.8	8.5 %	88 %
K_a (h^{-1})	1.44 \pm 0.127	8.8 %	59 %

Variabilidad residual (intraindividual) 16 %.

En la figura 10.1 se muestran las predicciones típicas poblacionales contra las observaciones individuales, donde las concentraciones bajas se ajustan en la línea de la unidad, mientras que en las altas no sucede, lo cual se confirma en la figura 10.2 cuando se correlacionan las predicciones individuales con las observaciones. El modelo estructural tiende a sobrestimar las concentraciones observadas a lo largo del tiempo, en la figura 10.3 se observa que los residuales ponderados poblacionales se ubican muy cerca del cero.



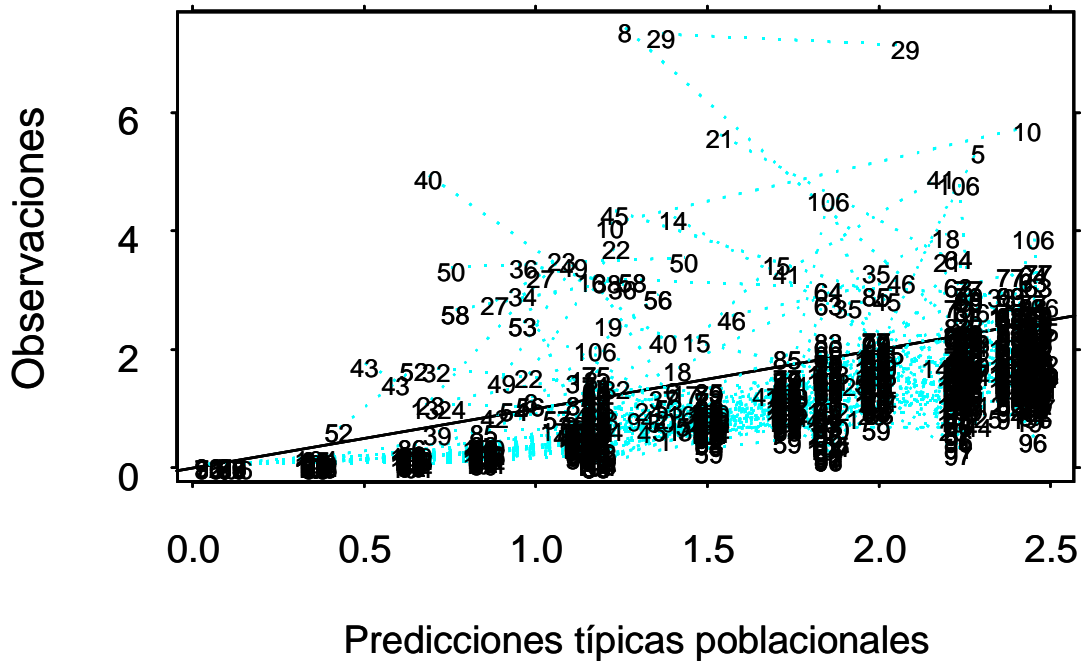


Figura 10.1 Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las predicciones medias poblacionales y las observaciones individuales.

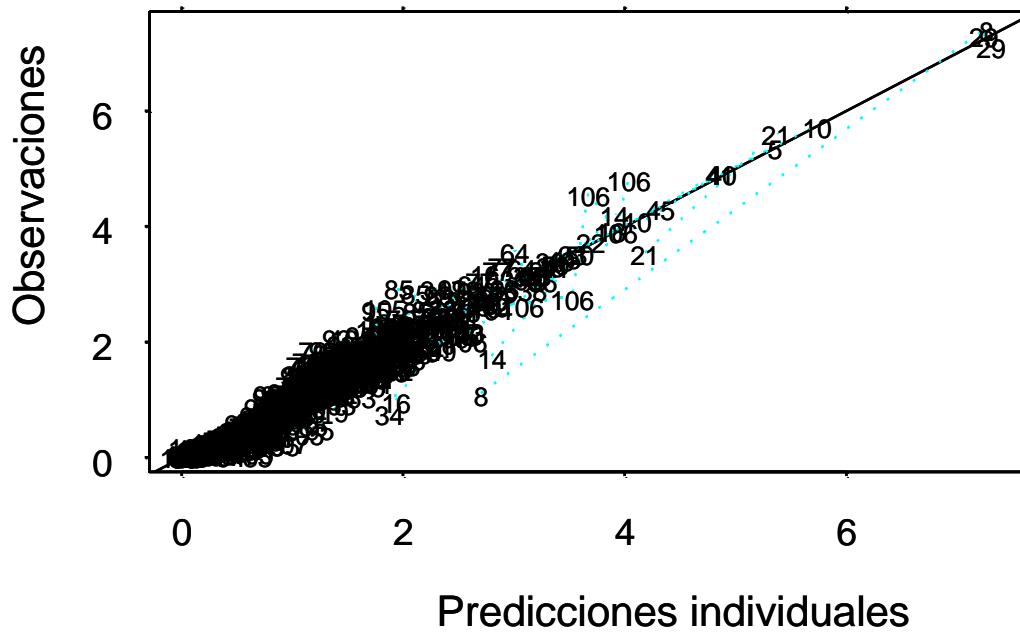


Figura 10.2 Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las predicciones individuales y las observaciones.



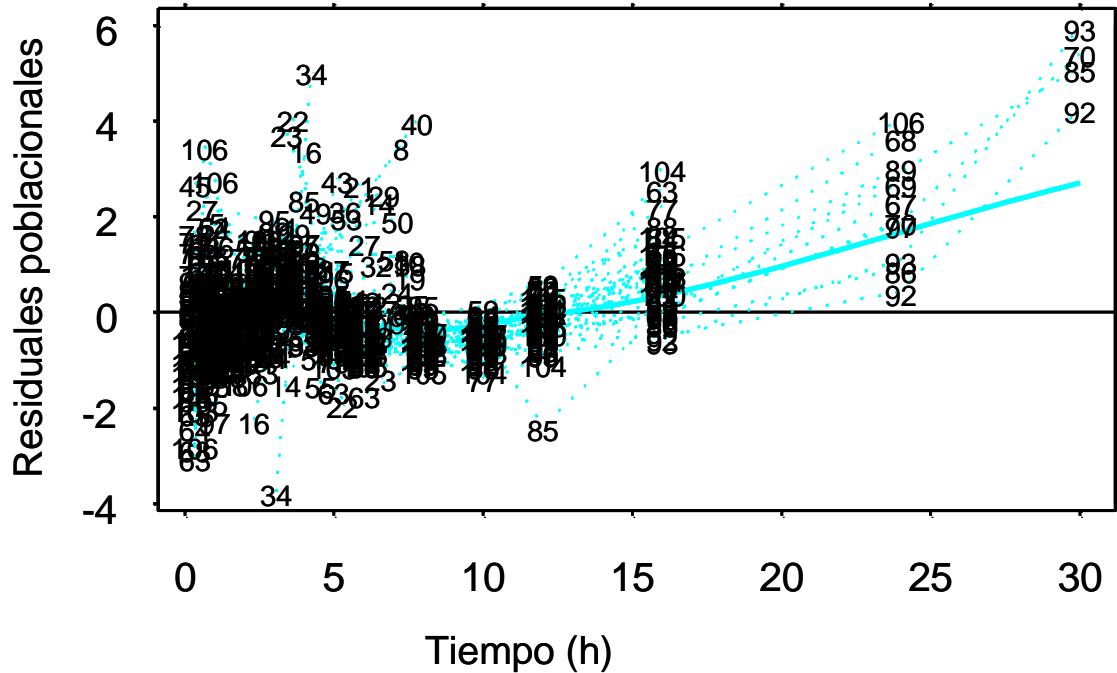


Figura 10.3 Gráfica de la bondad de ajuste que muestra la relación entre las residuales ponderales poblacionales y el tiempo.

En este tipo de análisis, los datos de los sujetos que integran el estudio fueron analizados de manera simultánea aunque preservando su individualidad, se estimaron los parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de la población, así como los valores de variabilidad interindividual y variabilidad residual (intraindividual).

Segunda etapa: Selección de las variables predictoras o covariables

Se evaluó de forma simultánea la relación de las variables categóricas (género) y continuas (edad, peso corporal, talla, IMC) sobre los parámetros farmacocinéticos poblacionales estimados CL/F , Vd/F y K_a , en busca de las covariables significativas que explican la variabilidad interindividual.

La incorporación de las variables se llevó a cabo de forma progresiva a partir del modelo básico para desarrollar el modelo intermedio con la incorporación de las covariables continuas. En éste se mostró la influencia sobre los parámetros



farmacocinéticos, utilizando criterios estadísticos más restrictivos que los utilizados en la construcción del modelo completo.

La influencia real de cada covarible sobre los parámetros estimados se evaluó por el modelo aditivo generalizado (GAM por sus siglas en inglés); este abordaje permitió desplegar de manera sencilla el papel de las covariables analizadas utilizando un método de adición/delección gradual, éste fue perfeccionado por el criterio de información Akaike (AIC por sus siglas en inglés) (Akaike, 1974), el cual encontró el valor mínimo que determinó que la variable correlacionó linealmente con los parámetros farmacocinéticos.

Análisis gráfico de las covariables o variables predictoras en relación a los parámetros farmacocinéticos.

Se evaluó la relación de un total de 5 covariables con los parámetros poblacionales estimados en el modelo básico, en busca de covariables significativas que permitieron explicar la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales previamente estimados (CL/F, Vd/F y K_a).

La media poblacional de la depuración de la metformina estimada fue de 37.9 L/h, en la figura 11.1 se observa que el género masculino tuvo una cifra de depuración entre 60 a 80 L/h; mientras que en el género femenino fue entre 20 a 30 L/h. En esta gráfica del análisis GAM se muestra que las mujeres tuvieron menor depuración de la metformina con respecto a los hombres.

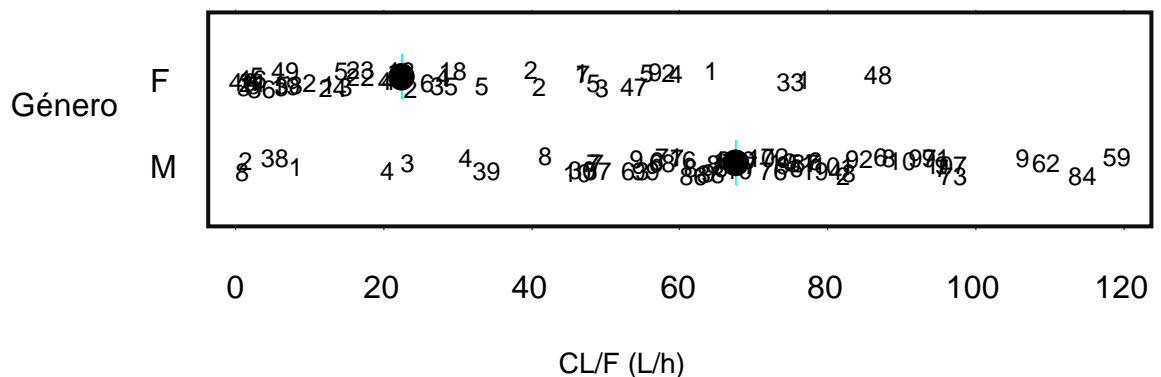


Figura 11.1 Relación del género con la CL/F.



En la figura 11.2 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre la edad y la depuración. Se observa que en edades entre 20 a 30 años la depuración es mayor, mientras que a partir de los 40 años, ésta tiende a disminuir. Por lo que, a mayor edad menor depuración de la metformina.

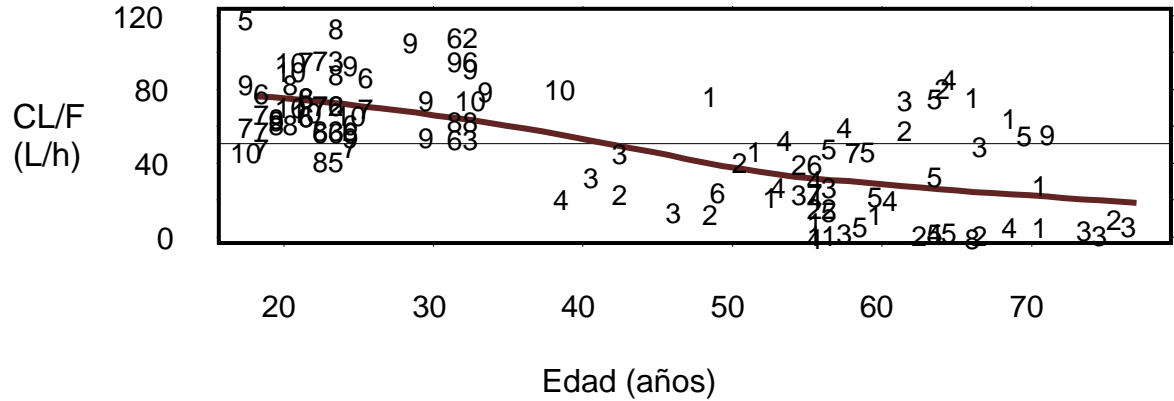


Figura 11. 2 Relación inversa de la edad con respecto a la CL/F.

En la figura 11.3 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el peso corporal y la depuración de metformina. Se observa que esta covariable no influye en este parámetro farmacocinético; ya que la población se concentra alrededor de la media estimada.

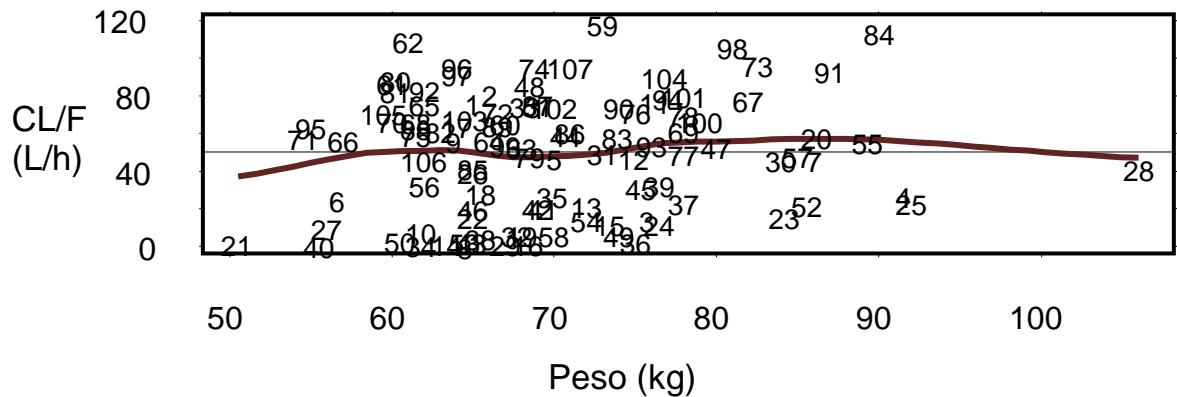


Figura 11.3 Relación del peso con respecto a la CL/F.

En la figura 11.4 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el IMC y la depuración. Se observa que población con IMC menor de 25 kg/m² tuvieron mayor depuración; mientras que los sujetos con sobrepeso y obesidad tuvieron



menor cifra de depuración de metformina. Por lo que, a mayor IMC menor depuración de la metformina.

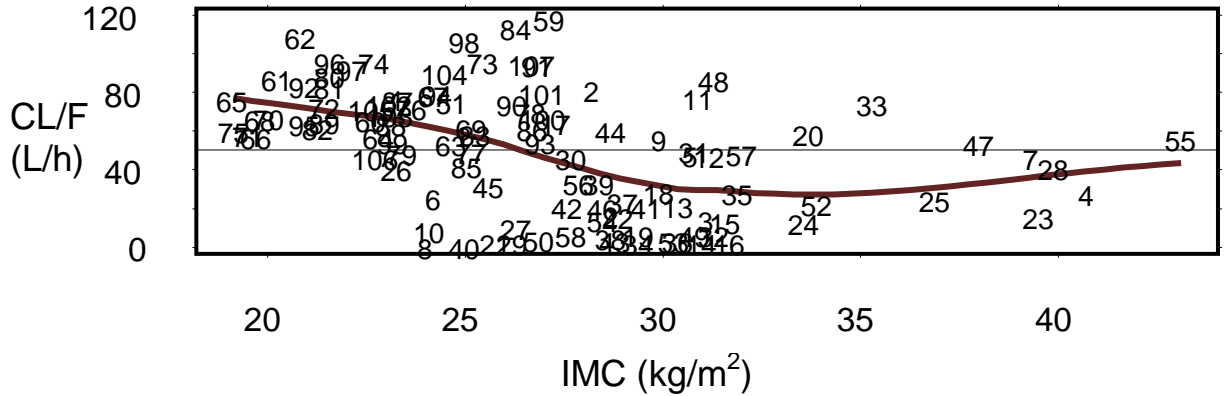


Figura 11.4 Relación inversa del IMC con respecto a la CL/F.

La media poblacional de la constante de absorción de la metformina estimada fue de 1.44 h^{-1} , en la figura 12.1 se observa que el género masculino tuvo una cifra de $k_a < 1.5 \text{ h}^{-1}$; mientras que en el género femenino fue de aproximadamente 1.0 h^{-1} . En esta gráfica del análisis GAM se muestra que las mujeres tuvieron menor valor de k_a con respecto al estimado y al género masculino.

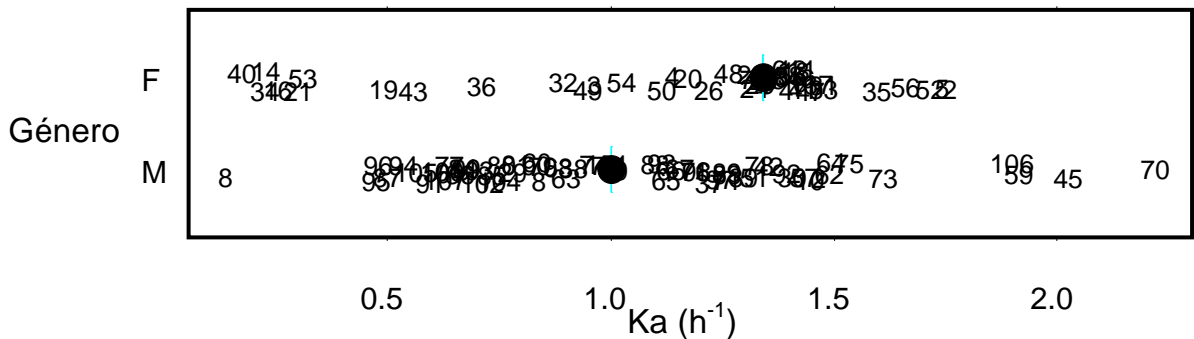


Figura 12.1 Relación del género con la k_a .

En la figura 12.2 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre la edad y la constante de absorción. Se observa que esta covariable no influye en este parámetro farmacocinético; ya que la población se concentra alrededor de la media estimada.



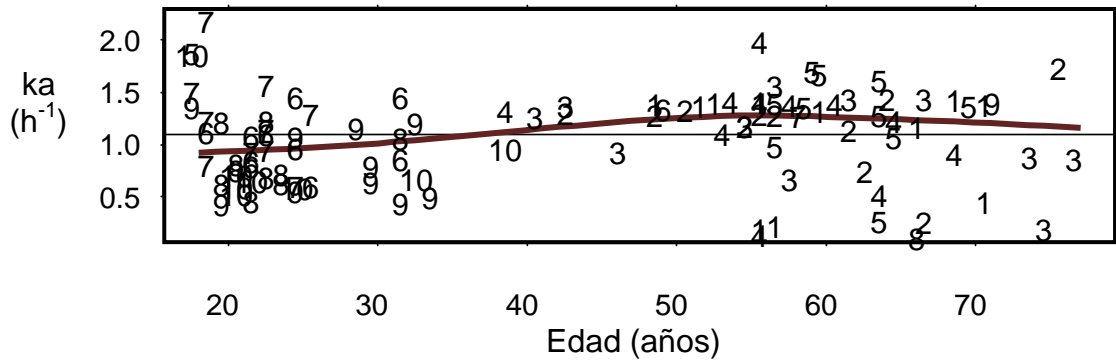


Figura 12.2 Relación de la edad con la k_a .

En la figura 12.3 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el peso y la constante de absorción. Se observa que esta covariable no influye en este parámetro farmacocinético; ya que la población se concentra alrededor de la media estimada.

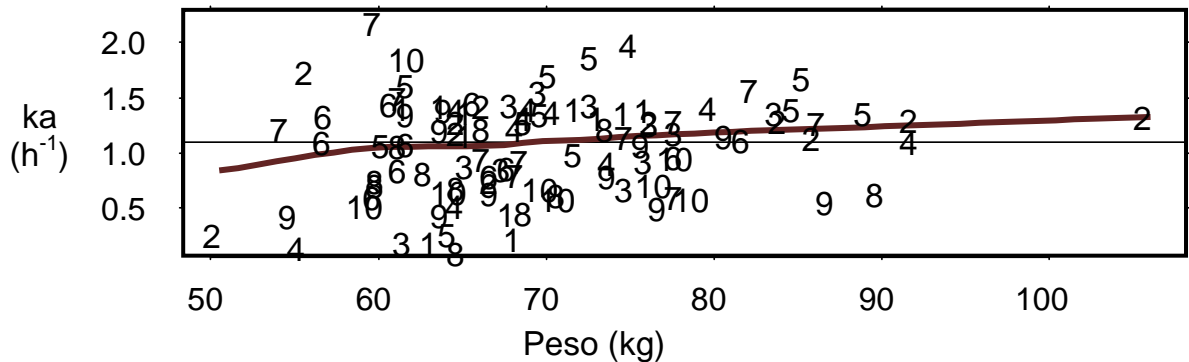


Figura 12.3 Relación del peso corporal con la k_a .

En la figura 12.4 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el IMC y la constante de absorción. Se observa que esta covariable no influye en este parámetro farmacocinético; ya que la población se concentra alrededor de la media estimada.



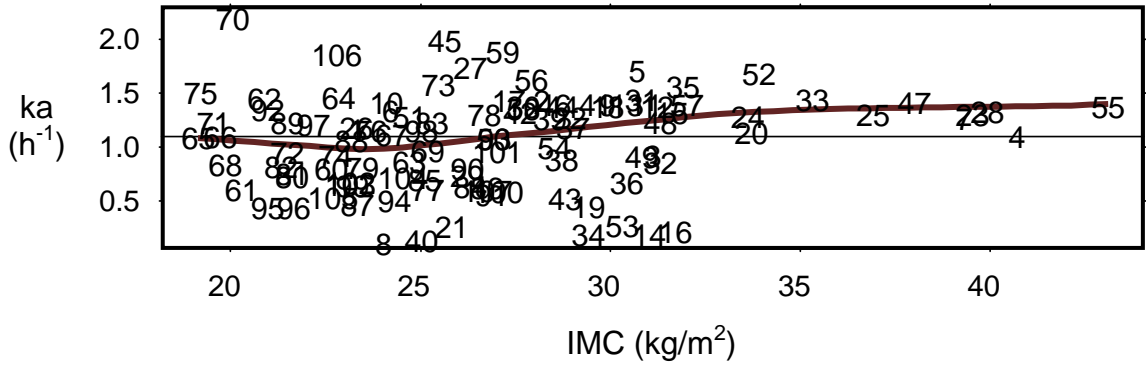


Figura 12.4 Relación del IMC con la k_a .

La media poblacional del volumen de distribución de la metformina estimada fue de 266 L, en la figura 13.1 se observa que el género masculino tuvo una cifra de Vd/L entre 200 a 300 L; mientras que en el género femenino fue aproximadamente de 200 L. En esta gráfica del análisis GAM se muestra que las mujeres tuvieron menor volumen de distribución de la metformina con respecto a los hombres.

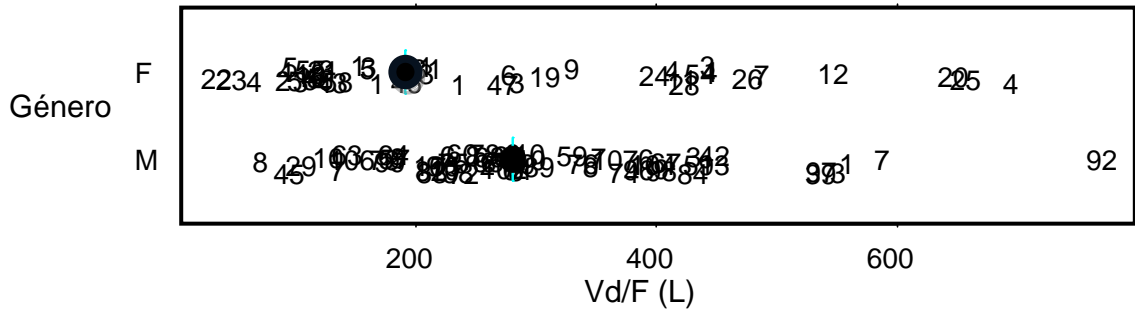


Figura 13.1 Relación del género con el Vd/F.

En la figura 13.2 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre la edad y el volumen de distribución. Se observa que en edades entre 20 a 50 años el Vd/F se mantiene dentro de la cifra del parámetro estimado; sin embargo, posterior a los 40 años este parámetro tiende a disminuir. Por lo que, a mayor edad menor volumen de distribución.



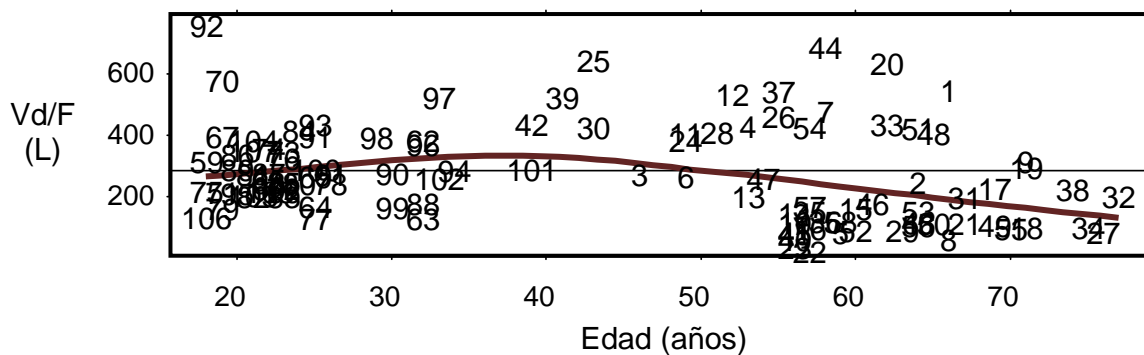


Figura 13.2 Relación de la edad con el Vd/F.

En la figura 13.3 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el peso y el volumen de distribución. Se observa que esta covarible influye en forma directa en este parámetro farmacocinético; ya que a mayor peso corporal el volumen de distribución aumenta.

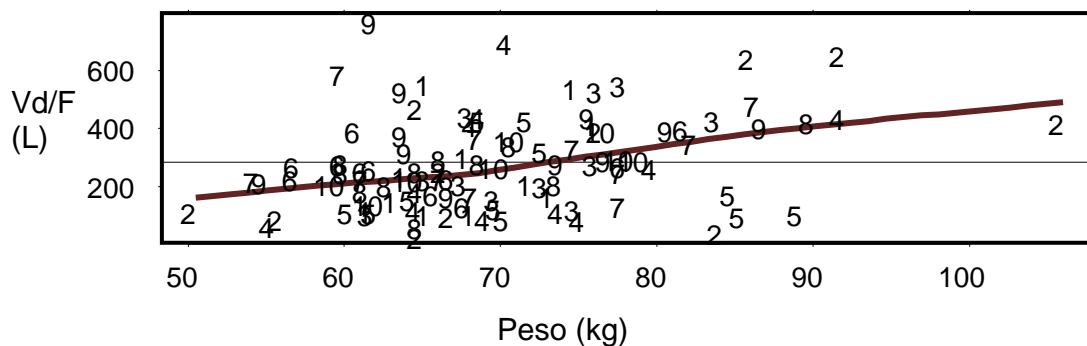


Figura 13.3 Relación del peso con el Vd/F.

En la figura 13.4 se muestra la gráfica del análisis GAM de la relación entre el IMC y el volumen de distribución. Se observa que esta covarible no influye en este parámetro farmacocinético; ya que la población se concentra alrededor de la media estimada.



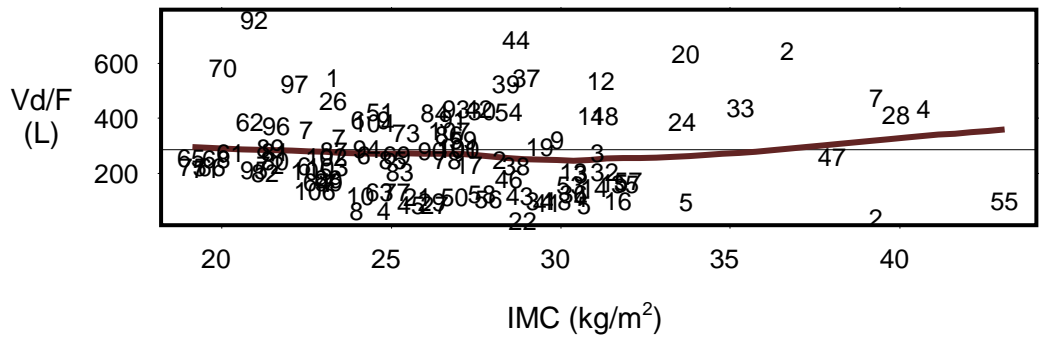


Figura 13.4 Relación del IMC con el Vd/F.

En la tabla 5, se hace un resumen de la posible influencia de las covariables sobre los parámetros farmacocinéticos, señalando con un signo positivo (+) la relación directa, con un signo negativo (-) la relación inversa y con las iniciales SR (sin relación), aquellas que en las gráficas del análisis GAM no mostraron relación.

Tabla 5. Influencia de las covariables sobre los parámetros farmacocinéticos de metformina en la población mexicana.

Covariables		Parámetros Farmacocinéticos		
		k_a	CL/F	Vd/F
Edad (años)		SR	-	-
Género	Masculino	-	+	+
	Femenino	+	-	-
Peso (kg)		SR	SR	+
IMC (kg/m ²)		SR	-	SR

Con el programa Xpose2 en NONMEM, se realizó otro análisis GAM que permitió evaluar las covariables básicas que comparten los voluntarios sanos y pacientes en el modelo de metformina, así mismo este análisis fue perfeccionado por el criterio de información Akaike el cual encontró el valor mínimo que determinó cual covariable correlacionó linealmente con la K_a , el Vd/F y la Cl/F.

Valor del AIC obtenido al relacionar las covariables con la constante de absorción.

Inicio: $k_a \sim 1$; AIC= 20.2564



Prueba: $k_a \sim$ Género AIC= 20.3173

Prueba: $k_a \sim$ Edad; AIC= 20.4134

Prueba: $k_a \sim$ Peso; AIC= 20.0323

Prueba: $k_a \sim$ Talla; AIC= 20.5827

Prueba: **$k_a \sim$ IMC; AIC= 19.9831**

Prueba: $k_a \sim$ Género + IMC; AIC= 20.3581

Prueba: $k_a \sim$ Edad + IMC; AIC= 20.3564

Prueba: $k_a \sim$ Peso + IMC; AIC= 20.2463

Prueba: $k_a \sim$ Talla + IMC; AIC= 20.1781

El criterio de AIC en la constante de absorción nos indicó un número de inicio de **20.2564** y a partir de éste, se evaluó cada una de las covariables y el análisis se detuvo cuando se encontró el valor mínimo que fue en el IMC (**$k_a \sim$ IMC; AIC=19.9831**), posteriormente a la covariable IMC se adicionaron el resto de las covariables para determinar si la combinación de éstas mejoraría dicho criterio; sin embargo ninguna combinación lo mejoró, por lo que se procedió a realizar un modelo GAM para observar la tendencia de dicha covariable con la k_a .

La figura 14 muestra la influencia de todas las covariables en la constante de absorción de acuerdo criterio de Akaike. Cuando la K_a es igual a 1, todos los valores encontrados por debajo indicaron la influencia de las covariables, mientras más alejado sea el valor del AIC mayor fue la relación con la covariable.



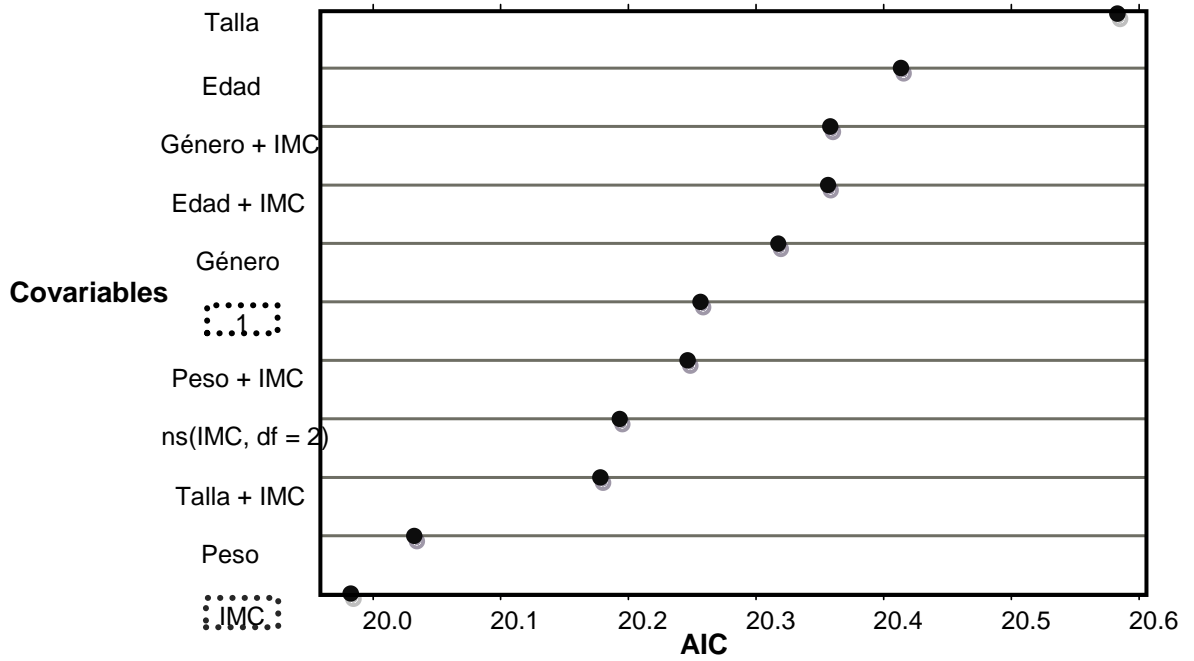


Figura 14. Valor de AIC en relación a la constante de absorción.

En la figura 15 se muestran los resultados del GAM, que indican la variabilidad residual del IMC ajustado a la constante de absorción. Se observó que dicha variabilidad es mínima, ya que la línea de ajuste tiende a 0.

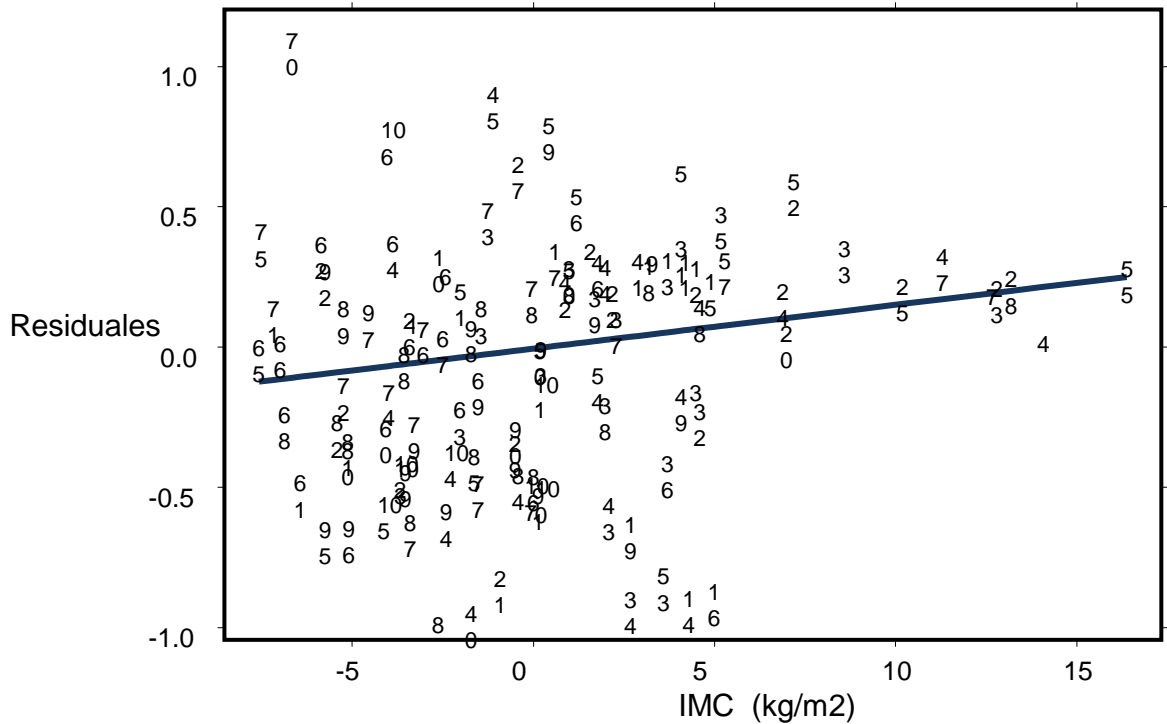


Figura 15. Resultados GAM para la constante de absorción.



Valor del AIC obtenido al relacionar las covariables con el volumen de distribución.

Inicio: Vd/F ~ 1; AIC= 2595218

Prueba: Vd/F ~ Género; AIC= 2582636

Prueba: Vd/F ~ Edad; AIC= 2518021

Prueba: **Vd/F ~ Peso; AIC= 2406974**

Prueba: Vd/F ~ Talla; AIC= 2428517

Prueba: Vd/F ~ IMC; AIC= 2643118

Prueba: Vd/F ~ Género + Peso; AIC= 2364187

Prueba: Vd/F ~ Edad + Peso; AIC= 2316558

Prueba: **Vd/F ~ Peso + Talla; AIC= 2292462**

Prueba: Vd/F ~ Peso + IMC; AIC= 2301320

Prueba: Vd/F ~ Género + Peso + Talla; AIC=2335741

Prueba: Vd/F ~ Edad + Peso + Talla; AIC=2334490

Prueba: Vd/F ~ Peso + Talla + IMC; AIC=2337991

El criterio de AIC en el volumen de distribución nos indicó un número de inicio de **2595218** y a partir de éste, se evaluó cada una de las covariables y el análisis se detuvo cuando se encontró el valor mínimo que fue en el peso corporal (**Vd/F ~ Peso; AIC= 2406974**), posteriormente a la covariable peso se adicionaron el resto de las covariables para determinar si la combinación de estas mejoría dicho criterio; encontrando que la covariable talla al adicionarse al peso mejoró el AIC con un valor mínimo de **2292462 (Vd/F~ Peso + Talla)**, se procedió a realizar un modelo GAM para observar la tendencia de dicha covariable con el Vd/F.

La figura 16 muestra la influencia de todas las covariables en el volumen de distribución de acuerdo criterio de Akaike. Cuando el Vd/F es igual a 1, todos los valores encontrados por debajo indicaron la influencia de las covariables, mientras más alejado sea el valor del AIC mayor fue la relación con la covariable.



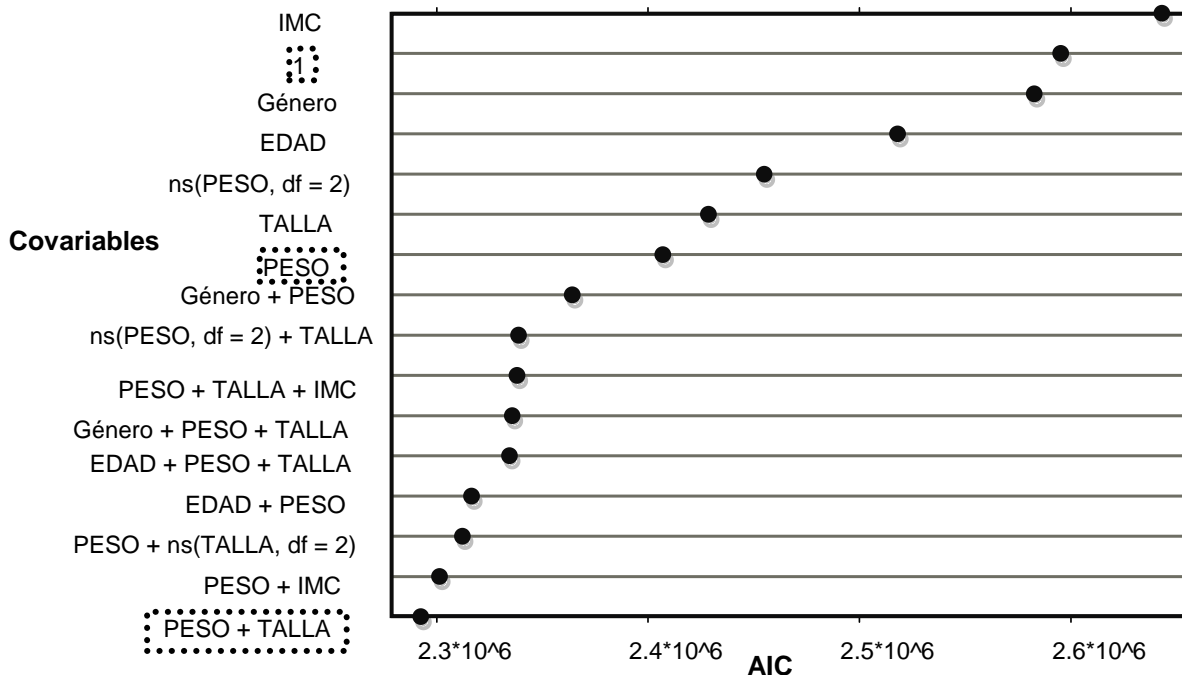


Figura 16. Valor de AIC en relación al volumen de distribución.

En la figura 17 se muestran los resultados del GAM, que indican la variabilidad residual del peso y de la talla ajustado al Vd/F. Se observó que dicha variabilidad es mínima, ya que la línea de ajuste tiende a 0.

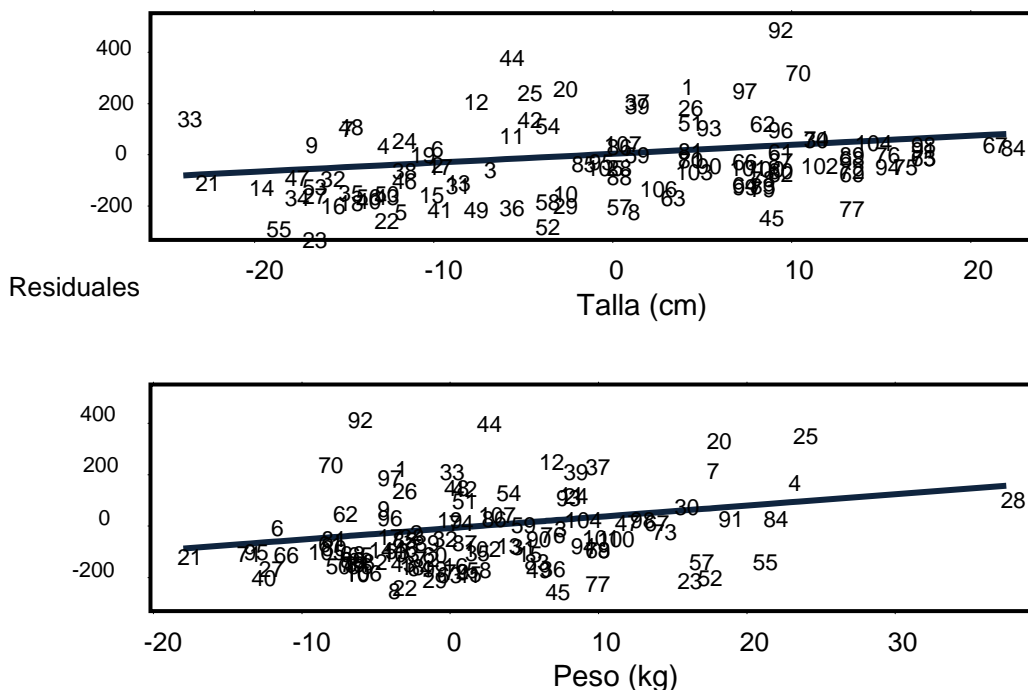


Figura 17. Resultados GAM para el volumen de distribución.



Valor del AIC obtenido al relacionar las covariables con la depuración.

Inicio: CL ~ 1; AIC= 106347.3

Prueba: CL ~ Género; AIC= 70707.89

Prueba: **CL ~ Edad; AIC= 63216.58**

Prueba: CL ~ Peso; AIC= 107315.9

Prueba: CL ~ Talla; AIC= 63504.38

Prueba: CL ~ IMC; AIC= 90906.24

Prueba: CL ~ Género + Edad; AIC= 62544.62

Prueba: CL ~ Edad + Peso; AIC= 63625.24

Prueba: **CL ~ Edad + Talla; AIC= 60266.28**

Prueba: CL ~ Edad + IMC; AIC= 65185.97

Prueba: CL ~ Género + Edad + Talla; AIC= 61968.07

Prueba: CL ~ Edad + Peso + Talla; AIC= 61768.6

Prueba: CL ~ Edad + Talla + IMC; AIC= 61487.69

El criterio de AIC en la depuración nos indicó un número de inicio de **106347.3** y a partir de éste, se evaluó cada una de las covariables y el análisis se detuvo cuando se encontró el valor mínimo que fue la edad (**CL ~ Edad; AIC= 63216.58**), posteriormente a la covariable edad se adicionaron el resto de las covariables para determinar si la combinación de estas mejoría dicho criterio; encontrando que la covariable talla al adicionarse a la edad mejoró el AIC con un valor mínimo de **60266.28 (CL~Edad + Talla)**, se procedió a realizar un modelo GAM para observar la tendencia de dicha covariable con la CL/F.

La figura 18 muestra la influencia de todas las covariables en la depuración de acuerdo criterio de Akaike. Cuando el CL/F es igual a 1, todos los valores encontrados por debajo indicaron la influencia de las covariables, mientras más alejado sea el valor del AIC mayor fue la relación con la covariable.



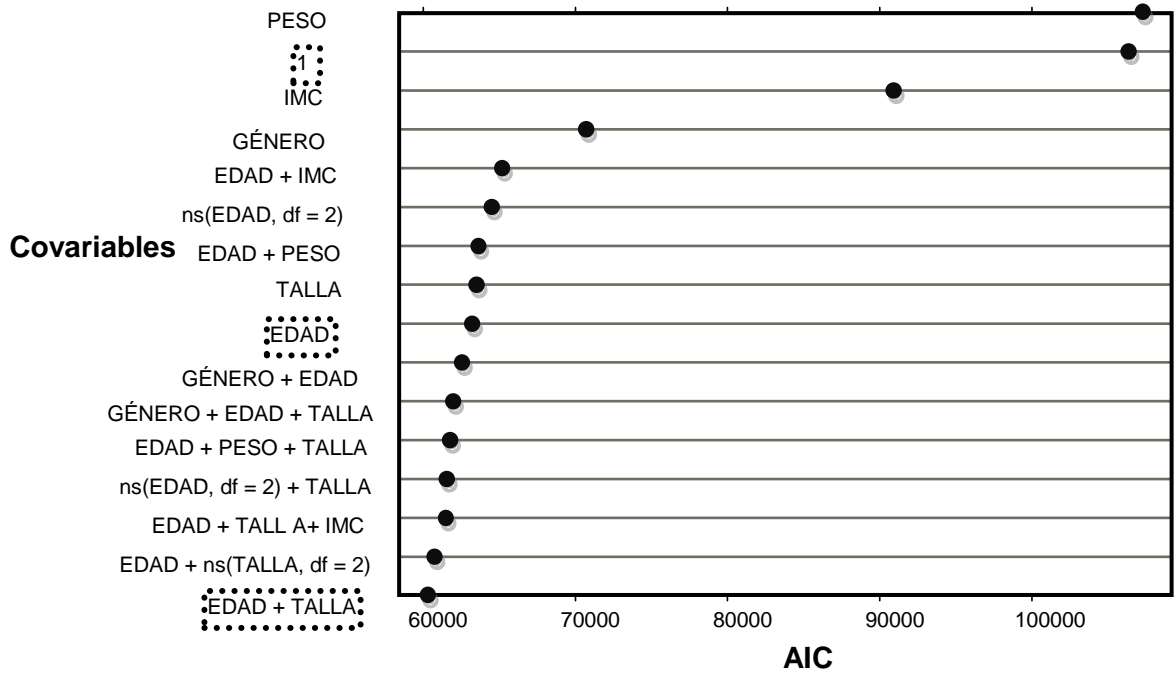


Figura 18. Valor de AIC en relación a la depuración.

En la figura 19 se muestran los resultados del GAM, que indican la variabilidad residual de la talla y la edad ajustado a la CL/F. Se observó que dicha variabilidad es mínima, ya que la línea de ajuste tiende a 0.



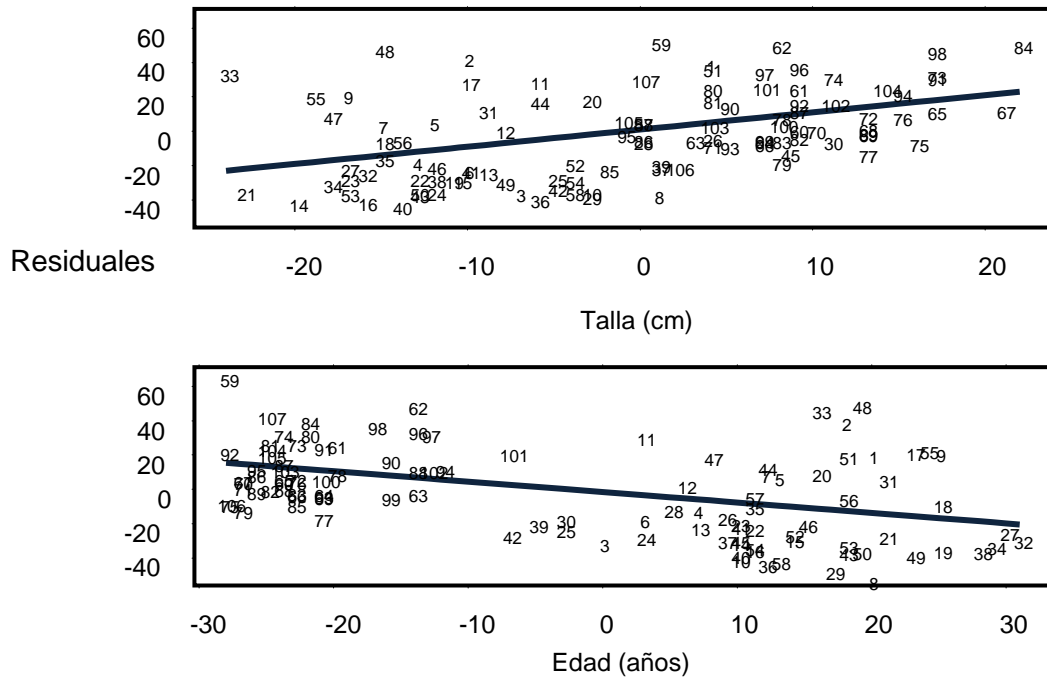


Figura 19. Resultados del GAM para la depuración.

La evaluación realizada por GAM y el criterio de Akaike mostró que la constante de absorción puede tener relación con el IMC, al mostrar menor AIC, mientras que en el volumen de distribución la covariable peso y la asociación del peso con la talla mostraron el menor valor de AIC y en la depuración la covariable edad y la asociación de la edad con la talla mejoraron el AIC.

Posterior a la determinación de las covariables que influyen en los parámetros farmacocinéticos, se realizó la asociación de dichas covariables en el modelo básico, para determinar por medio de la F_{obj} cuál es el modelo que mejor explica la variabilidad inter e intraindividual de la CL/F , el Vd/F y la K_a .

Los resultados del valor de AIC y los valores de F_{OBJ} obtenidos por medio del NONMEM después de analizar el efecto de las covariables sugeridas se encuentran en la tabla 6.



Tabla 6. Modelos proporcionados por Xpose 2 y probados en NONMEM para explorar la disminución de la función objetivo (F_{OBJ}).

Modelo Aditivo General (GAM)	AIC	F_{OBJ}
CL~ 1	106347.3	-512.926
CL ~ EDAD	63216.58	-361.629
CL ~ EDAD + TALL	60266.28	No ejecutable
KA ~ 1	20.2564	-512.926
KA ~ IMC	19.9831	-511.961
V ~ 1	2595218	-512.926
V ~ PESO	2406974	-525.265
V ~ PESO + TALL	2292462	-544.898

Donde se puede apreciar que el criterio de Akaike y la F_{OBJ} toman el valor más bajo (2406974 y -525.265, respectivamente) cuando se incluye el PESO como una función lineal.

En la tabla 7, se observan los valores mínimos de la función objetivo (F_{OBJ}) proporcionados por NONMEM, correspondientes a los modelos generados a partir de la eliminación de variables del modelo poblacional completo. Una variación de ΔF_{OBJ} mayor a 10 unidades indica significancia estadística de la covariable en el modelo.

Tabla 7. Valores mínimos de la función objetivo (F_{OBJ}).

Modelo de Vd/F Completo - Covariable	F_{OBJ}	ΔF_{OBJ}
SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2 TVCL= θ_1 TVV= θ_2 TVKA= θ_3	-512.926	
TVV= $\theta_2 + \theta_4 * PESO$	-525.265	12.339
TVV= $\theta_2 + \theta_4 * PESO + \theta_5 * TALLA$	-544.898	31.972

El volumen de distribución de la metformina puede explicarse en la siguiente ecuación: $TVV = \theta_2 + \theta_4 * PESO$



En la tabla 8 se observan los parámetros obtenidos, a partir de la relación del peso con el volumen de distribución.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos poblacionales de la metformina en población mexicana con influencia de la covariable peso.	
Parámetros farmacocinéticos poblacionales	Parámetros estimados \pm Error estándar
Cl/F (L/h)	36.7 \pm 2.95
Vd/F (L)	91.3 \pm 10.2 + (2.56*(PESO))
k _a (h ⁻¹)	1.46 \pm 0.127

Al ajustar esta ecuación con el peso corporal promedio de la población total, el resultado fue el siguiente: $TVV = \theta_2 + \theta_4 * PESO$

$$TVV = 91.3 + (2.56 * 70.296)$$

$$TVV = 271 \text{ L}$$

En la tabla 9 se compararon los resultados obtenidos en el modelo farmacocinético básico con el modelo final en el que se observó que la variabilidad interindividual del volumen de distribución disminuyó el 13%. Los resultados del análisis GAM, el valor de F_{obj} y el AIC que proporcionó NONMEM determinó que el peso corporal es una covariable que influye en el volumen de distribución al incrementar variabilidad interindividual en la farmacocinética poblacional de la metformina en mexicanos.

Tabla 9. Comparación de los resultados proporcionados por el modelo farmacocinético poblacional básico y final población mexicana.

Modelo	F _{obj}	Variabilidad interindividual	Variabilidad intraindividual
Básico CL/F= 37.9 (L/h) Vd/F= 266 (L) K _a = 1.44 h ⁻¹	-512.926	169 % 88 % 59 %	16 %
Final CL/F= 36.7 (L/h) Vd/F= 91.3 (L)*Peso K _a = 1.46 h ⁻¹	-525.265	162 % 75% 59%	15%



10. DISCUSIÓN

México, al igual que muchos países de América Latina, ha experimentado un cambio manifiesto en su patrón epidemiológico. Hoy en día, las principales causas de muerte están relacionadas con enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas, lesiones o problemas de carácter metabólico, cuando en el pasado prevalecían las enfermedades infecciosas, las gastrointestinales o las referentes a neumonía. Dentro de la transformación epidemiológica que ha experimentado nuestro país, la diabetes mellitus aparece como una de las de mayor incidencia y prevalencia en los últimos años ([Fundación Mexicana para la Salud, 2006](#)).

En el ensayo clínico prospectivo a 10 años UKPDS se evidenció que mediante el control intensivo de la glucemia con sulfonilureas y/o insulina se conseguía una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares. Sin embargo en el grupo de pacientes con sobrepeso tratados con metformina y sometidos a un control glucémico intensivo, se consiguió además una reducción significativa del riesgo de infarto al miocardio, por lo que éste es el tratamiento antidiabético de elección ([UK Prospective Diabetes Study Group, 1998](#)).

En la actualidad se dispone de seis grupos de antidiabéticos orales que poseen los siguientes mecanismos de acción: ([Gómez y cols, 2002](#); [Nathan y cols, 2006](#); [UK Prospective Diabetes Study Group, 1998](#));

- Estimulan la secreción de insulina: Sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas) e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (gliptinas).
- Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas.
- Retardan la absorción de la glucosa: inhibidores de las α -glucosidasas.

La metformina es el fármaco inicial de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2. No produce aumento de peso y es el único antidiabético oral que demostró una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo ([Nathan y cols, 2006](#); [UK Prospective Diabetes Study Group 1998](#)).



El desarrollo de los principios farmacocinéticos y su posterior aplicación en la evaluación de la metformina ha permitido caracterizar adecuadamente sus procesos cinéticos de absorción, distribución y eliminación.

La experiencia en estudios farmacológicos ha permitido apreciar la gran variabilidad que presentan los parámetros farmacocinéticos dentro de una población de pacientes. Ello ha dado lugar a otro tipo de estudios, cuyo objetivo es cuantificar el efecto de diferentes factores, tales como la edad, el peso, el género, enfermedades concomitantes, sobre los procesos farmacocinéticos con el fin de minimizar la variabilidad, que en principio era inexplicable (Aarons, 1991). Esta evolución ha conducido a un nuevo enfoque de los estudios farmacocinéticos. Así, la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales ha dado paso a la determinación del comportamiento cinético en una población determinada. De esta manera, surge el concepto de farmacocinética poblacional, que trata de sistematizar la información sobre la cinética de fármacos en grupos de pacientes y que se puede definir como el estudio de la variabilidad inter e intraindividual de las concentraciones séricas que alcanzan los fármacos, cuando se administran en regímenes de dosificación estándar a un grupo amplio de pacientes con características fisiopatológicas y clínicas definidas. En la farmacocinética poblacional los tiempos de muestreo deben ser totalmente aleatorios de manera que se encuentre representada adecuadamente la evolución de las concentraciones del fármaco a lo largo del intervalo de dosificación y de la terapia; dependiendo del número de parámetros que se deseen estimar, para lo cual se requieren un mínimo de 2 a 4 datos de concentración por individuo; el análisis poblacional requiere de un mínimo de 50 pacientes, representativos de la población que reciben el fármaco con fines terapéuticos. Las variables para evaluar la influencia sobre los parámetros farmacocinéticos contemplan los datos demográficos y clínicos de todos los pacientes incluidos en la población de estudio, para que sea posible analizar el efecto de cada uno de esos factores en el perfil cinético del fármaco en cuestión. La medicación concomitante debe ser objeto de un profundo estudio que permita determinar si entre ellos se producen interacciones. Es necesario, además, que cada uno de estos factores estén



suficientemente representados en la población con el objeto de valorar su verdadera influencia ([Dodge y cols, 1993](#), [Fattinger y cols, 1996](#), [FDA, 1999](#)).

La importancia que tiene el conocimiento de la farmacocinética en los grupos mencionados dio lugar al desarrollo de una metodología, propuesta inicialmente por Sheiner y cols en 1991, que permite la determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en los ensayos clínicos en fase III y IV. Estos parámetros pueden ser utilizados por los clínicos como soporte en la toma de decisiones en la prescripción de medicamentos, con ventajas evidentes sobre los parámetros farmacocinéticos establecidos en voluntarios sanos.

Las principales limitaciones de los datos observacionales son las siguientes: a) el número de determinaciones realizadas a los pacientes suele ser reducido, lo que impide el uso de métodos farmacocinéticos tradicionales; b) la obtención de muestras no suele seguir una estrategia óptima, adaptándose a las exigencias clínicas y c) el error asociado a las determinaciones suele ser más elevado al incluirse factores propios de la variabilidad clínica (dosificación, administración, cumplimiento, etc.). Sin embargo, los datos observacionales presentan las siguientes ventajas: a) la información obtenida procede de la población de pacientes tratados con el medicamento, por lo cual los resultados obtenidos son de mayor utilidad y relevancia clínica que los obtenidos en estudios experimentales; b) el número de pacientes utilizados puede llegar a ser muy elevado, lo cual compensa la escasez de observaciones por paciente, y c) la obtención de resultados supone un menor costo por formar parte de la atención clínica de los pacientes ([Sheiner y Grasela, 1991](#); [Sun y cols, 1999](#); [Vozech 1996](#)).

El desarrollo de métodos para analizar datos procedentes de la rutina clínica ha sido muy activo. Actualmente el más utilizado, contrastado y evaluado es el método de primer orden implementado en el programa NONMEM ([Beal y Sheiner, 1989](#)). Este es un programa en el que se considera un modelo de efectos mixtos con una aproximación paramétrica y un método de primer orden; además, la farmacocinética poblacional, y más específicamente el programa NONMEM, han sido utilizados en la construcción de modelos de población que caracterizan la relación entre las concentraciones del fármaco ajustadas a un determinado



modelo farmacocinético y el efecto farmacológico observado. En este caso, el establecer modelos de población, no sólo conlleva a encontrar covariables que influyen de forma significativa en los parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos, sino que también ayuda a establecer el grado de relación existente entre ambos ([Karlsson y cols, 1991](#); [Serrano y cols, 1999](#); [Shi y cols, 1992](#); [Sun y cols, 1999](#); [Romano y cols, 1999](#)).

Las buenas prácticas en la terapéutica se deben basar en un entendimiento de la variabilidad farmacocinética. Esto asegura que el ajuste de dosis es de acuerdo a las diferencias farmacocinéticas debido a factores genéticos, ambientales, fisiológicos o patológicos. La identificación de las circunstancias en las cuales estos factores juegan un papel significativo depende del desarrollo de los estudios farmacocinéticos a través de todas las etapas del desarrollo de los fármacos. Los avances en el análisis de datos farmacocinéticos en los pasados 10 años han abierto un acercamiento más comprensivo a este tema, los estudios tradicionales en grupos pequeños pueden ahora ser complementados por estudios poblacionales ([Burton y cols, 2006](#)).

El efecto de los medicamentos administrados depende de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. A pesar de la baja representatividad del género femenino en los estudios clínicos, hay evidencias que señalan diferencias fisiológicas entre géneros, las cuales resultan de las distintas respuestas a los medicamentos ([Carrasco-Portugal y Flores Murrieta 2007](#)). Las diferencias en la biodisponibilidad de los medicamentos entre géneros dependen de la vía de administración, de los órganos de absorción, del metabolismo hepático o intestinal y de los transportadores de fármacos. La vía más común para la administración de medicamentos es la vía oral. La absorción en la mayoría de los casos ocurre en el intestino, donde la enzima metabolizadora principal es el sistema citocromo P450 (CYP) 3A. La absorción total de los fármacos no parece estar significativamente afectada por el género ([Schwartz, 2003](#); [Wilkinson, 2005](#)).

En promedio, los hombres son más pesados y tienen un contenido de agua corporal, volúmenes intravasculares y masa muscular mayores que las mujeres. Las diferencias en el tamaño corporal indican mayor volumen de distribución y depuración total para la mayoría de los medicamentos en los hombres. La mayor



cantidad de grasa corporal en las mujeres puede incrementar el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos en ellas ([Gainsborough y cols, 1993](#); [Herrera, 2003](#); [Shi y cols, 2008](#); [Schwartz, 2003](#)).

La unión a proteínas influye en el volumen de distribución de algunos medicamentos. La albúmina es la principal proteína plasmática y no es afectada por el género. Aunque las concentraciones de lipoproteínas y de las proteínas transportadoras pueden variar de acuerdo al género, el impacto clínico de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas no ha sido aclarado. Actualmente se cree que el ajuste de las dosis es mediante el índice de masa corporal, siendo el factor más importante para evitar diferencias entre hombres y mujeres ([Gainsborough y cols, 1993](#); [Herrera, 2003](#); [Shi y cols, 2008](#); [Schwartz, 2003](#)).

En cuanto a los procesos hepáticos, los fármacos sometidos al metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis por medio de las isoenzimas del CYP, CYP1A, 2D6, 2E1), de fase II conjugación (glucuronidación, glucuroniltransferasas, metiltransferasas, deshidrogenasas) y combinados de oxidación y conjugación tienen una depuración más rápida en los hombres que en las mujeres. El metabolismo por el CYP2C9, CYP2C19 y N-acetiltransferasa no han mostrado diferencias entre géneros. En cambio, la depuración de sustratos del CYP3A se ha reportado que es más rápido en las mujeres. En cuanto a la glicoproteína-p, la depuración de sus sustratos parece ser similar en ambos géneros ([Wilkinson, 2005](#)).

El embarazo puede alterar la farmacocinética de los medicamentos. Se asocia con una expansión en el volumen de agua corporal total e incremento en el flujo plasmático renal y en la filtración glomerular. La relevancia clínica de estos cambios es incierta, dado que se acompañan de variaciones en la unión a proteínas, la redistribución del flujo y las hormonas circulantes ([Shi y cols, 2008](#)).

Las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos entre géneros se ha reportado que es de un 28%. Si bien una parte de estas diferencias podrían deberse al peso corporal, pueden persistir después del ajuste basado en el índice de masa corporal. Además, los estudios se efectúan en individuos sanos, en ayuno, mientras que los medicamentos son prescritos a pacientes con factores



de confusión como la influencia de la enfermedad, los medicamentos concomitantes y la dieta (Schwartz, 2003).

Actualmente, los criterios farmacocinéticos utilizados para la dosificación de la metformina están basados en los parámetros obtenidos mediante estudios tradicionales llevados a cabo en otros países y, como consecuencia, en poblaciones que pueden no ser representativas de la mexicana. Esta situación pone de manifiesto la importancia de caracterizar en la población mexicana el comportamiento farmacocinético de metformina, el cual se encuentra incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud (Cuadro básico y catálogo de medicamentos, 2007) y es considerado de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Hasta la fecha la información acerca de la farmacocinética en la población mexicana es muy limitada, y los esquemas de dosificación se establecen generalmente extrapolando ciegamente a nuestra población la información generada en otras partes del mundo.

El proceso de absorción muestra cambios con la edad, se ha sugerido que la secreción de ácido gástrico disminuye, que el vaciamiento gástrico se retrasa ligeramente en relación a la disminución de los movimientos peristálticos. Así mismo, la edad se asocia con una disminución del flujo sanguíneo de la superficie intestinal. El transporte de los fármacos por difusión pasiva no presenta cambios en la mayoría de los substratos sin embargo, el transporte activo se modifica por lo que produce una disminución en la biodisponibilidad de algunos fármacos. Con respecto al proceso de distribución, se presentan cambios significativos en la composición corporal de acuerdo a la edad, incrementa la grasa corporal de un 20 a un 40% y la masa magra (músculo esquelético), así como el agua corporal total disminuye en promedio un 10%, dando como resultado que los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución, condicionando la prolongación del tiempo de vida media como se observa en la metformina (Shi y cols, 2008; Gainsborough y cols, 1993). El proceso de absorción muestra cambios con la edad, se ha sugerido que la secreción de ácido gástrico disminuye con ésta, sin embargo estudios recientes reportan que no influyen en la secreción de ácido gástrico en sujetos en helicobacter pylori negativo o en ausencia de atrofia de la mucosa gástrica. El vaciamiento gástrico se retrasa



levemente conforme a la edad, con una disminución de los movimientos peristálticos y con una disminución secundaria del tránsito colónico (Shi y cols, 2008). Así mismo, la edad se asocia con disminución del flujo sanguíneo esplácnico y una región de la superficie intestinal. El transporte de los fármacos por difusión pasiva no presenta cambios en la mayoría de los substratos sin embargo, el transporte activo se modifica por lo que se produce disminución en la biodisponibilidad de algunos fármacos, aunque generalmente eso no tiene implicaciones clínicas. Con respecto al proceso de distribución, se presentan cambios significativos en la composición corporal de acuerdo a la edad, se incrementa la grasa corporal de un 20 a un 40% y la masa magra (músculo esquelético), así como el agua corporal total disminuyen entre el 10 y el 15%, como resultado de esto, los fármacos lipofílicos pueden tener un incremento en el volumen aparente de distribución con una prolongación del tiempo vida media como se observa en la metformina. Por otro lado los fármacos polares que son hidrofílicos tienen un menor volumen de distribución y por tanto aumentan sus concentraciones plasmáticas, sin embargo la mayoría de los fármacos no tienen efecto en el volumen de distribución (Shi y cols, 2008).

Con la edad la masa renal disminuye aproximadamente del 25 al 30%. El flujo sanguíneo renal declina cerca del 1% por año. Después de los 30 años la depuración renal disminuye 8 mL/min/1.73 m²/década. Sin embargo los niveles de creatinina sérica pueden permanecer dentro de los límites normales porque los ancianos tienen menos masa magra y producen menos creatinina. Aproximadamente una tercera parte de individuos no tienen alteraciones en la función renal y hay un pequeño grupo de pacientes que muestran un incremento significativo en la depuración de creatinina con la edad (Shi y cols, 2008).

Una de las principales aplicaciones de los estudios de la farmacocinética poblacional es identificar las variables predictoras que influyen en el comportamiento cinético.

La distribución de los fármacos en obesos está condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución de fármacos en obesos cuestiona la utilización del peso total en la predicción del volumen de distribución. La unión a proteínas en obesos no se modifica en



fármacos que se unen preferentemente a la albúmina, sin embargo se incrementa en fármacos que se unen a la α -1 glicoproteína en individuos obesos. La eliminación de fármacos en los obesos es variable. Como consecuencia de la obesidad, se produce un incremento en el flujo sanguíneo hepático. Así mismo, se produce un incremento de la actividad de algunos sistemas enzimáticos como glucuronación y sulfonación. La dosificación de fármacos en obesos se basa fundamentalmente en una adecuada predicción del volumen de distribución utilizando el peso corporal ideal, total o de dosificación según la mayor o menor liposolubilidad del fármaco (Herrera, 2003).

En la tabla 9 se realizó una comparación de lo reportado en la literatura por Brunton y cols. en el 2006, Harrower en 1996 y Scheen en el 1996, donde indican que el intervalo de volumen de distribución es de 0.9 a 3.94 L/kg, ajustando los parámetros al peso corporal promedio que es de 70 kg, los resultados son 63 a 275, esto coincide con el parámetro poblacional estimado que fue de 266 L. Con respecto a la depuración reportada en la literatura que es de 6.3 a 10.1 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (0.378-0.606 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) al calcularla en un sujeto de 70 kg oscila en un intervalo de 26.46 a 42.42 L/h, esto coincide con el parámetro poblacional estimado que fue de 38 L/h, considerando que la población en estudio tiene un peso promedio de 70.296 kg.

Estudios realizados por Pentikäinen y cols. en 1979 y en 1986, reportan que con dosis de 500 mg se obtuvo una CL de 26.6 ± 1.4 L/h; mientras que con dosis de 1000 mg fue de 32.5 ± 4.7 L/h, en ese mismo estudio se obtuvo un volumen de distribución de 380 ± 40 L (ver tabla 10).

Tucker y cols. en 1981, realizaron un estudio con dosis de metformina de 500 mg, obteniendo una depuración renal de 31.5 ± 3.7 L/h, mientras que con 1500 mg fue de 31.1 ± 8.3 L/h (ver tabla 10).

En un estudio realizado por Cheng y cols en el 2004 en voluntarios sanos a diferentes dosis, se observa en la tabla 9 que lo reportado en la literatura coincide con los resultados obtenidos (ver tabla 10).



Dunn y Peters en 1995 y Lee en el 2004, realizaron estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que administraron dosis única de 850 mg y dosis en intervalos de ocho horas de 850 mg; Sambol y cols. en 1995 realizaron un estudio en pacientes mayores de 65 años, éstos reportes de la literatura muestran valores de depuración por debajo del parámetro poblacional que se estimó en este estudio, sin embargo hay que considerar que lo reportado en la literatura es resultado de un estudio de farmacocinética clásica y en este estudio se están estimando parámetros poblacionales y se evaluó la variabilidad inter e intraindividual (ver tabla 10).

En un estudio realizado por Hong y cols en el 2008 de un modelo poblacional de exposición-respuesta en 12 pacientes con DM2 tratados con metformina, ajustado a un compartimento se obtuvieron los siguientes parámetros poblacionales CL/F 79.0 L/h, Vd/F 648 L, k_a 2.15 h⁻¹. Estos parámetros no coinciden con los datos obtenidos en este estudio lo cual pudiera deberse a que las poblaciones son de diferentes razas y el número de sujetos en estudio no es comparable, ya que en nuestra población el estudio se realizó con 107 sujetos.



Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de diferentes estudios.

Estudios reportados en la literatura	Farmacocinética clásica		Farmacocinética poblacional		
	CL (L/h)	Vd (L)	CL (L/h)	Vd (L)	k_a h ⁻¹
			37.9*	266*	1.44*
Hong y cols, 2008			79.0	648	2.15
Brunton y cols, 2006; Harrower, 1996; Scheen, 1996,		63-275**		63.26-276.96***	
	26.46-42.42**		26.57-42.5***		
Pentikäinen y cols 1979 (500 mg)	26.6±1.4 L/h				
Pentikäinen y cols en 1986 (1000 mg)	32.5±4.7	380±40			
Tucker y cols 1981	500 mg	31.5±3.7			
	1500 mg	31.1±8.3			
Cheng y cols, 2004	Adultos sanos (500 mg)	36			
	Adultos sanos (850 mg)	33.12			
	Adultos sanos (850 mg c/8h)	38.52			
Dunn y Peters, 1995; Lee, 2004	Adultos con DM2 (850 mg)	29.46			
	Adultos con DM2 (850 mg c/8 h)	33			
Sambol y cols, 1995	Ancianos sanos >65 años (850 mg)	24.72			

* Parámetros poblacionales estimados.

** Parámetros farmacocinéticos estimados a 70 kg, reportados en la literatura.

*** Parámetros farmacocinéticos estimados a 70.296 kg, que es la media de la población estudiada.



De acuerdo a lo reportado en la literatura las alteraciones en la farmacocinética afectadas por el peso corporal se producen, fundamentalmente, en la distribución del fármaco y no en su absorción. Las variables que modifican la distribución de los fármacos y su volumen de distribución son la composición corporal, el flujo sanguíneo regional y la unión a las proteínas plasmáticas. El componente magro de la estructura corporal del obeso constituye del 20% al 40% del exceso de peso; pero el porcentaje de masa magra por kg de peso corporal total está reducido y el componente graso se duplica. El flujo sanguíneo en el tejido adiposo constituye sólo el 5% del gasto cardíaco, lo cual representa la cuarta parte del volumen sanguíneo del tejido magro. Por otra parte, deben sumarse las alteraciones hemodinámicas en pacientes obesos o con desnutrición, ya que modifican también la cinética de los fármacos administrados (Cheymol, 2000). En el estudio que realizamos se corroboró que el peso corporal es una covariable fundamental que influyó en el volumen de distribución, ya que su relación es directamente proporcional; es decir a mayor peso corporal el V_d/F aumenta.

11. CONCLUSIONES

Se evaluó la influencia de las covariables edad, género, peso, talla e índice de masa corporal en los parámetros farmacocinéticos de la metformina y de acuerdo al análisis farmacocinético realizado en la población mexicana se determinó que el peso corporal es la covariable que influyó en la variabilidad inter e intraindividual del volumen de distribución de la metformina utilizada en una población mexicana.



12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:669–670.
2. AbuRuz S, Millership , McElnay . Dried blood spot liquid chromatography assay for therapeutic drug monitoring of metformin. *J Chromatogr B* 2006;832: 202-207.
3. Aguilar-Salinas CA, Francisco J. Gómez Pérez, J. A. Rull. Limitaciones de los criterios de diagnóstico de la diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa. *Rev Invest Clinica* 2000; 52:177-184.
4. Aguilar-Salinas CA, Monroy OV, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026.
5. Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Automat Contr* 1974;19:716-723.
6. Alastair JJ, Robert C, Turner, et al. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-79.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;5:539-553.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4-41S.
9. Arafat T, Kaddoumi A, Shami M, et al, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two oral formulations of metformina hydrochloride. *Adv Ther* 1994;11:21-33.
10. Ariza R, Álvarez T. Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento. *Med Int Mex* 2008;24:52-58.
11. Arredondo A, Zuñiga A. Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries. *Diabetes Care* 2004;27:104–109.
12. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-579.



13. Beal SL, Sheiner LB. NONMEN user's guides. NONMEN project group. San Francisco: University of California, 1989.
14. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:523-37.
15. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72.
16. Buck ML. Pharm, D. FCCP. 2004.
17. Brunton L., Lazo J., Keith L. al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 11th ed. New York, McGraw-Hill, 2006.
18. Calvo MV, García MJ, Martínez J, Fernández MM. Farmacocinética Clínica http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-12.pdf.
19. Carrasco-Portugal M.C., Flores-Murrieta F.J. Gender differences in the pharmacokinetic of fluconazole. 2007 *Clin Drug Invest*;27:851-855.
20. Cheymol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implications for Drug Therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 2000;39(3):215-231.
21. Cheng CL, Yu LX, Lee HL, Yang CY, Lue CS, Chou CH. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *Eur J Pharm Sci* 2004 ;22:297-304.
22. Clement S. Guidelines for glycemic control. *Clinical Cornerstone* 2004;6:31-39.
23. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
24. Cusi K, De Fronzo R. Metformin: A review of its metabolic effects: *Diabetes Review* 1998;6:89-131.
25. Cuadro básico y catálogo de medicamentos edición 2007. (www.csg.gob.mx)



26. Debord J, Charmes JP, Marquet P, Merle L, Lachatre G. Population pharmacokinetics of amikacin in geriatric patients studied with the NPEM-2 algorithm. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:24-27.
27. Diabetes Prevention Research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002;346:393-403.
28. Dodge WF, Jelliffe RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y cols. Population pharmacokinetic models: measures of central tendency. *Drug Investigation* 1993;5:206-211.
29. Dot D, Miró J, Fuentes-Arderiu X. Within-Subject and between-subject biological variation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 422-425.
30. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacologic properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995;49:721-749.
31. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34) Group. *Lancet* 1998; 352:854-65.
32. Fattinger KE, Sheiner LB, and Verotta D. "A New Method to Explore the Distribution of Interindividual Random Effects in Non-Linear Mixed Effects Models," *Biometrics* 1996;51:1236-1251.
33. FDA, Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 1999. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1852fnl.pdf>
34. Fernández JM, Biarnés J, Ricart W. Mejoría de la resistencia a la insulina con metformina: evidencias actuales. *Med Clin Monogr*, Barcelona, 2004;5: 7-8.
35. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107(4):e55.



36. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate-release metformin to a once-daily extended-release formulation. *Clin Ther* 2003;25:515-529.
37. Fundación Mexicana para la Salud. La salud en México: 2006/2012. México, D.F.: Fundación Mexicana para la Salud, 2006.
38. Gainsborough N, Maskrey VL, Nelson ML, et al. The association of age with gastric emptying. *Age Ageing*.1993;22:37- 40.
39. Gokel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 49-55.
40. Gomez R, Mokhashi MH, Rao J, et al. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1147-51.
41. González-Caamaño A, Pérez-Balmes J, Nieto-Sánchez C, Vázquez-Contreras E. Importancia de las enfermedades crónico-degenerativas dentro del panorama epidemiológico actual de México. *Salud Publica Mex* 1986; 28:3-13.
42. Grasela TH. Population pharmacokinetics: application to clinical trials. En: Smith RB, Kroboth PD, Juhl RP, eds. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics. Research design and analysis*. Cincinnati: Harvey Witney Books 1986;85-103.
43. Grasela TH, Sheiner LB. Pharmacostatistical modelling for observational data. *J Pharmacokin Biopharm* 1991;19:25S-36S.
44. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284: 472-477.
45. Harrower, A. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clinical pharmacology* 1996;31:111-119.
46. Heinig K, Bucheli F. Fast liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LS-MS-MS) determination of metformin in plasma samples. *JPBA* 2004;34:1005-1011.



47. Herrera J, Manual de farmacia clinica y Atencion Farmaceutica. 1^a edición. Editorial Elsevier. España, 2003.
48. Hong Y, Rohatagi S, Habtemariam B, Walker JR, Schwartz SL, Mager DE. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 Diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2008;48:696-707.
49. Hundal R. S. Inzucchi S. E. Metformin. New understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-1894.
50. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3595-8.
51. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
52. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25:89-94.
53. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed.* 1999; 58(1):51-64.
54. Karlsson MO, Thomson AH, McGovern EM, Chow P, Evan TJ, Kelman AW. Population pharmacokinetics of rectal theophylline in neonates. *Ther Drug Monit* 1991;13:1995-2000.
55. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-1461.
56. Karttunen P, Uusitupa M, Lamminsivu U. The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapid-release and preparation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21:31-36.
57. Keifer J. Glass P. Context-sensitive half-time and anesthesia: how does theory match reality? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:43-48.



- 58.Kein DJ, Cottingham EM, Sorter M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am JJ Psychiatry* 2006;163:2072-2079.
- 59.King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
- 60.Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25–33.
- 61.Koska IJ, Holman GD. Metformin blocks downregulation of cell surface GLUT-4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. *Diabetes* 1993;42:1159-65.
- 62.Lee AJ: Metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1996;16:327-351.
- 63.Lee SH, Kwon KI. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for the relationship between glucose-lowering effect and plasma concentration of metformin in volunteers. *Arch Pharm Res* 2004;27:806-810.
- 64.Lord JM, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome:systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-956.
- 65.Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992; 20(5):511-28.
- 66.Mangues MA, Troconiz IF, Soy D, Moreira SR, Alba G, Ginovart. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmacia Hospitalaria* 2001;25:284-292.
- 67.Martínez LJ. II Curso de Farmacocinética Clínica y Poblacional. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México, D. F. 2003.
- 68.Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for Weight Loss in Pediatric Patients Taking Psychotropic Drugs. *Am J Psychiatry* 2002; 159:655–657.
- 69.Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus



- statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
70. Obesity. Health Implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development. *Ann Intern Med.* 1985;103:981-1077.
71. Oláiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T y colaboradores. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
72. Owen MR, Doran E, Halestrap AP, et al. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348:607-614.
73. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:195-202.
74. Pentikäinen PJ. Bioavailability of metformina: comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24:213-220.
75. Rawlins MD. Clinical pharmacology and therapeutics into the future. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:483-485.
76. Reidenberg MM. The discipline of clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:2-5.
77. Rodríguez R. y cols. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 4 a. ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 2005.
78. Romano S, Fernández de Gatta MM, Calvo V, Méndez E, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimic Chemother* 1999;44:235-242.
79. Sambol NC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 1996;36:1012-1021.
80. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Cogan MG. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1094-1102.



81. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-371.
82. Secretaría de Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. www.salud.gob.mx/unidades/csg/cuads_bas_cat2002/medica_2004.htm; 2004, p. 14-22.
83. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología. SSA. México, DF 1993.
84. Serrano BB, García-Sánchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Domínguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:73-80.
85. Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: concepts, definitions and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991;19:11S-24S.
86. Shi J, Benowitz NL, Derano CP, Sheiner LB. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:161.
87. Shi S, Mörike K, Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:183–199.
88. Sistema Estadístico de Defunciones. México SSA (SEED.1999).
89. Smith MK. 2004. Software for non-linear mixed effects modeling. RSS meeting, London 2004.
90. Smith DO, LeRoith D. Insulin Resistance Syndrome, Pre-Diabetes and the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Cornerstone* 2004;6:7-6.
91. Smits P, Tack CJ. Metformin: evidence-based versus rational pharmacotherapy *Neth J Med* 2002;60:228-230.
92. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63:929-938.
93. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang S, Higgins K, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin Pharmacokinet* 1999;37: 41-58.
94. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic* 2003;42(2):107-121.



95. Schwartz JB. The Current State of Knowledge on Age, Sex, and Their Interactions on Clinical Pharmacology 2007;82(1):87-96.
96. The DECODE Study Group: Glucose Tolerance and Mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354:617-621.
97. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. Br J Clin Pharmacol 1981;12:235-246.
98. Vozech S, Steimer JL, Rowland M, et al., "The Use of Population Pharmacokinetics in Drug Development," Clin Pharmacokinet 1996;30:81-93.
99. Wagstaff AJ, Figgitt DP. Extended-release metformin hydrochloride. Single composition osmotic tablet formulation. Treat Endocrinol 2004;3:327-332.
100. Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. N Engl J Med 2005;352:2211-21.
101. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in the mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001;108:1167-1174.

