



La metformina es un agente antihiperlipémico de la familia de las biguanidas, derivado de la guanidina. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque se ha observado que sus efectos en la disminución de la glucosa sanguínea se producen por múltiples vías: reduce el aporte de glucosa a la sangre, mejora la utilización periférica de glucosa, reduce la hiperinsulinemia en ayunas, la ganancia de peso, mejora el perfil lipídico y reduce la actividad trombotica, además de mejorar la mineralización ósea.

## **USO CLÍNICO**

### **Ficha técnica (A)**

Tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños de 10 o más años en monoterapia o en combinación con insulina. La dosis inicial habitual es de 1 comprimido de 500 mg o de 850 mg una vez al día, administrado durante o después de las comidas. Tras 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los valores de glucemia. Un aumento gradual de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2 g al día.

### **Fuera de ficha técnica (E= off-label)**

#### Obesidad

Algunos estudios utilizando metformina versus placebo realizados en adolescentes obesos (dosis de metformina entre 850 mg y 1.000 mg dos veces al día) demuestran que la adición del fármaco al tratamiento dietético y al cambio de estilo de vida puede determinar una reducción adicional del índice de masa corporal (aproximadamente de  $-1 \text{ Kg/m}^2$ ) y una mejora relativa de la resistencia a la insulina. La mayoría de estudios son de corta duración (no superior a 6 meses) e incluyen pocos pacientes. Los efectos de la suspensión del tratamiento sobre el peso corporal y el metabolismo de la glucosa no se conocen.

En adolescentes obesos con hígado graso y resistencia a la insulina severa, los resultados de la terapéutica con metformina son contradictorios. Algunos estudios han demostrado beneficios con dosis de 1.000-1.500 mg/d, mientras que otros no encuentran diferencias con la dieta y cambios de estilo de vida.

#### Síndrome del ovario poliquístico

En adolescentes obesas y normopeso, la metformina a dosis de 850-2.000 mg/d administrada durante un período de 6-10 meses normaliza la ciclicidad menstrual y la ovulación. Estos efectos se acompañan de una reducción del score de hirsutismo, de un incremento de la sensibilidad a la insulina y de la proteína transportadora de las hormonas sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)], de un descenso de las concentraciones de testosterona y de una reducción de la grasa abdominal. La eficacia de la metformina depende en parte de la existencia de determinados polimorfismos genéticos en los genes codificantes de la SHBG y del receptor de andrógenos.

El tratamiento combinado de metformina (850 mg/d) con dosis bajas de un antiandrógeno puro que actúa a nivel del receptor (flutamida, 62,5 mg/d) durante 12 meses, aumenta los efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, la sensibilidad a la insulina y la composición corporal. Estos efectos persisten al añadir un anticonceptivo oral en pacientes con necesidad de contracepción. Recientemente, se ha demostrado que la combinación metformina-flutamida más una tiazolidinediona a dosis bajas durante 12-18 meses (pioglitazona, 7,5 mg/) tiene efectos adicionales beneficiosos sobre marcadores de

riesgo cardiovascular como el grosor de la íntima carotídea y las concentraciones de proteína-C reactiva ultrasensible, además de normalizar marcadores tisulares de inflamación.

### Inducción de la ovulación

En adolescentes con hiperinsulinismo, antecedente de bajo peso al nacer para la edad gestacional, oligomenorrea y ciclos anovulatorios, la administración de metformina durante 3 meses restablece la ciclicidad menstrual y la ovulación, reduce las concentraciones elevadas de insulina y mejora el perfil lipídico. El tratamiento mejora la composición corporal reduciendo la grasa abdominal y aumentando la masa magra.

### Modulación del tiempo puberal y de la edad de la menarquia

Estudios piloto realizados en pacientes con bajo peso al nacer (<2.9 Kg a término), recuperación rápida y exagerada del peso y talla y desarrollo de pubarquia precoz han demostrado que la administración de metformina (dosis de  $\approx 25$  mg/Kg/d) entre los 8 y los 12 años normaliza el inicio y progresión de la pubertad y la edad de la menarquia, mejorando la talla final. Estos efectos se acompañan de una reducción de la grasa total y visceral, y son sostenidos después de suspender la terapéutica. El seguimiento longitudinal de estas pacientes demuestra que la metformina reduce también la incidencia de síndrome del ovario poliquístico clínico a los 5 años post-menarquia. Los efectos sobre el desarrollo puberal también se han observado en pacientes con bajo peso al nacer y pubertad adelantada rápidamente evolutiva que no desarrollan pubarquia precoz.

### Diabetes tipo 1 con resistencia a la insulina

En adolescentes con diabetes tipo 1, el aumento de la resistencia a la insulina asociado al desarrollo puberal puede deteriorar el control metabólico.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosificación es variable en función de la edad y la patología. Se recomienda iniciar tratamiento con mitad de dosis y aumentar progresivamente.

Dosis recomendadas:

**Obesidad, niños >10 años:** 500 mg una o dos dosis al día. En adolescentes se pueden administrar 850 mg/ dos veces /día. Máxima dosis diaria 2 g.

**Síndrome del ovario poliquístico:** se recomiendan 850 mg/d en pacientes con normopeso; en adolescentes obesas se puede aumentar la dosis a 850 mg dos veces al día. Máxima dosis 2 g/día.

Inducción ovulación: 850 mg/ una dosis al día.

**Pubertad adelantada en niñas con antecedentes de bajo peso al nacimiento y pubarquia prematura:** 22-25 mg/Kg/d, que corresponden aproximadamente a 425 mg/d (menos de 25 Kg) o a 850 mg al día (25 o más Kg) en una sola dosis.

La metformina debe tomarse diariamente sin interrupción. No duplicar la dosis en caso de olvido. La duración del tratamiento es variable en función de la indicación. En pacientes con pubertad adelantada o pubarquia prematura, el tratamiento puede prolongarse hasta dos o tres años. En la inducción de la ovulación y en el síndrome del ovario poliquístico, el tratamiento puede mantenerse dos años; y es aconsejable una duración mínima de un año. En las otras indicaciones fuera de ficha técnica, no existen estudios que permitan determinar la duración adecuada del tratamiento.

Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales de metformina. Pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas porque reduce los efectos adversos gastrointestinales y mejora la tolerancia. Los comprimidos de liberación retardada mejoran su absorción con la ingesta.

Los comprimidos pueden tragarse con un vaso de agua. De forma alternativa, en niños los comprimidos pueden dispersarse en agua antes de su ingestión.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquier componente de la preparación
- Insuficiencia renal aguda ó crónica
- Acidosis metabólica aguda ó crónica
- Cetoacidosis diabética, estados Hipoxémicos.
- Insuficiencia hepática, cardiaca o renal : Creatinina > 1.2 mg/mL.
- Estados de deshidratación: GEA,
- Alcoholismo agudo o crónico
- Intervenciones con anestesia general
- Investigaciones radiológicas con contraste yodado. Por la posibilidad de afectación renal.
- Infecciones severas: neumonía, shock séptico.
- Interacciones medicamentosas: nifedipina, furosemida, cimetidina, ranitidina, *digoxina*, morfina, quinina, trimetropin, vancomicina. Anabolizantes hormonales, anticonceptivos, antihipertensivos, beta-bloqueantes

## **PRECAUCIONES**

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Muy comunes: (10%) incomodidades gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y anorexia, especialmente en las primeras semanas del tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios y pueden reducirse tomando los comprimidos junto con las comidas.

Comunes: (1-10%) trastornos del sabor, mialgia, disnea, dolor de pecho.

Muy raros: (<0.01%) La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica.

En adultos de edad avanzada y con alteraciones de la función renal que reciben tratamientos concomitantes con otros fármacos, se han publicado hasta la actualidad 16 casos de toxicidad hepática inducida por el fármaco, que suele ocurrir en las primeras 2-4 semanas del tratamiento. El funcionalismo hepático se recupera al suspender el tratamiento. También se ha reportado descenso del tiempo de coagulación en pacientes diabéticos tipo 2, con dosis de metformina de 700 mg al día durante seis semanas; este efecto probablemente se debe a una disminución de la agregación plaquetaria. Ninguno de estos efectos se ha comunicado en edad pediátrica.

Casos aislados: disminución de la absorción de la vitamina B12 en tratamientos prolongados. Se recomienda su investigación en caso de anemia megaloblástica.

**Sobredosificación.** La ingestión de dosis masivas de metformina puede determinar acidosis láctica. Los síntomas más frecuentes son vómitos, dolor abdominal, malestar con cansancio intenso y dificultad respiratoria, que puede evolucionar a coma.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Algunos de los fármacos que interactúan con la metformina son: anabolizantes hormonales, anticonceptivos, betabloqueantes, cimetidina y antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina de un uso muy limitado en la edad pediátrica.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

La lista de excipientes es variable según la presentación utilizada. Pueden contener lactosa.

**Comentarios:** La metformina es un fármaco utilizado ampliamente desde hace 50 años como antihiper glucemiante. Actualmente está siendo indicado en nuevas y emergentes patologías. Tiene un buen perfil de seguridad en niños y en adolescentes. Las indicaciones fuera de ficha técnica son cada vez más numerosas, por lo que es importante el desarrollo de estudios prospectivos que apoyen los efectos observados en estudios piloto.

**Presentaciones comerciales.** Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Agencia Española del Medicamento  
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73309&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Fichas técnicas de la FDA. Silver Spring, USA: *Food and Drug Administration* (FDA)- [ENE 2013]. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD006691. Review.
- Akcem M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81:398-406.
- Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1555-1559.
- Brufani C, Fintini D, Nobili V, Patera PI, Cappa M, Brufani M. Use of metformin in pediatric age. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:580-588.
- Díaz M, López-Bermejo A, Petry CJ, de Zegher F, Ibáñez L. Efficacy of metformin therapy in adolescent girls with androgen excess: relation to sex hormone-binding globulin and androgen receptor polymorphisms. *Fertil Steril* 2010; 94:2800-2803.e1
- Díaz M, R. Chacón M, López-Bermejo A, Maymó-Masip E, Salvador C, Vendrell J, de Zegher F, Ibáñez L. Ethinylestradiol-cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin for

adolescent girls with androgen excess: divergent effects on CD163, TWEAK receptor, ANGPTL4 and LEPTIN expression in subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3630-3638.

-Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, non-obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5702-5705.

- Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birthweight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2068-2073.

- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1841-1845.

-Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy to delay menarche and augment height in girls with precocious pubarche. *Fertil Steril* 2011; 95:727-730.

- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 yr) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1262-E1267.

-Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:89-94.

-Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *J Pediatr* 2008; 152:817-822.

-Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther* 2008; 30:1168-1176.

- Sánchez-Infantes D, Díaz M, López-Bermejo A, Marcos MV, de Zegher F, Ibáñez L. Clinical pharmacokinetics of metformin in girls at age 9 years. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:735-738.

-TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:2247-2256.

**Fecha de actualización: Enero 2016.**

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**