



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

Revisión Sistemática: Metformina, más que un hipoglucemiante

Systematic Review: Metformin, more than a hypoglycemic

Alumno:

Julieta Lucila Arce

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5293-8717>

julietalucila.arce@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Analía Claudia Sabattini

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-1407>

analiaclaudia.sabattini@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos:

A mi familia hermosa que me permitió estudiar y seguir mis sueños, a mis perras por la compañía de las noches en vela.

A todo mi círculo íntimo por entender esa silla vacía, como una señal de lucha por llegar a mi sueño, y no como un reproche.

Al conjunto de casualidades que me cruzaron con el amor de mi vida en esas aulas.

A cada amigo-colega que me di esta hermosa carrera, a ese pilar de aliento mutuo.

Gracias Analía por tu paciencia y compromiso.

Pienso en esta profesión como mi pasión , porque es más que solo un trabajo, es MI PASIÓN y eso me llena de orgullo. Culminan mis mejores años y me emociona pensar en los que vendrán.

Gracias, gracias, gracias.

Revisión Sistemática: Metformina, más que un hipoglucemiante

Systematic Review: Metformin, more than a hypoglycemic

Autores: Arce J., Sabbatini A.

Resumen

Introducción: La metformina es un fármaco antidiabético oral tipo biguanida utilizado en la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM 2). Se plantean distintos usos de dicha droga en distintas patologías, pero en los 100 años transcurridos desde que se conoció la droga la única aplicación aprobada es en DM2. La experiencia dentro de los usos off label es relevante pero su evidencia científica limitada, por lo que el objetivo de esta revisión sistemática es investigar, analizar y evaluar los usos benéficos de dicha droga por fuera de su indicación reglamentada. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda primaria en MedLine, Embase, Google Académico y Scielo. **Resultados:** Se incluyeron 13 artículos donde se evaluaron las patologías de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), Síndrome de X Frágil, Hidradenitis Supurativa, Acné, Psoriasis, Acanthosis Nigricans, Mielofibrosis primaria, Fibrosis pulmonar idiopática, obesidad y sobrepeso y su uso con antipsicóticos. **Conclusión:** Los artículos evaluados muestran que la metformina causó mejoría en patologías como la Hidradenitis Supurativa, Acanthosis Nigricans, Psoriasis y acné. La metformina funciona como una terapia en el descenso de peso. Es eficaz como prevención y tratamiento del aumento de peso en tratamiento con antipsicóticos. En el SOP la metformina actúa disminuyendo el peso, mejora el hirsutismo y estimula la ovulación. En la FIV y SOP junto con el uso de metformina afecta negativamente las tasas de embarazo. La metformina no revierte la fibrosis de la médula ósea en pacientes con mielofibrosis primaria. En el caso de la Fibrosis Pulmonar Idiopática no demostró mejoría.

Palabras Clave: Metformin; off label use; therapeutic use; obesity; polycystic ovary syndrome; Cancer; Formato MeSH (Medical Subject Headings) ("Metformin"[Mesh]) AND "Therapeutic Uses"[Mesh]; AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]; AND "off label" [Mesh].

Abstract

Background: Metformin is a biguanide-type oral antidiabetic drug used in Type 2 Diabetes Mellitus (DM 2). Different uses of this drug are proposed in different pathologies, but in the 100 years since the drug became known, the only approved application is in DM2. The experience in off-label uses is relevant, but its scientific evidence and conclusions are limited, so the main objective of this systematic review is to investigate, analyze, and evaluate the beneficial uses of this drug for outside its regulated indication. **Material and methods:** A primary search was performed in MedLine, Embase, Google Scholar, and Scielo. **Results:** 13 articles were included where the pathologies of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), Fragile X Syndrome, Hidradenitis Suppurativa, Acne, Psoriasis, Acanthosis Nigricans, Primary Myelofibrosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, obesity and overweight and its use with antipsychotics were evaluated. **Conclusion:** The articles show that metformin caused improvement in pathologies such as Hidradenitis Suppurativa, Acanthosis Nigricans, Psoriasis and acne. Metformin works as a weight loss therapy. It is effective as prevention and treatment of weight gain in treatment with antipsychotics.

In PCOS, metformin acts by reducing weight, improves hirsutism, and stimulates ovulation. In IVF and PCOS together with the use of metformin negatively affects pregnancy rates. Metformin does not reverse bone marrow fibrosis in patients with primary myelofibrosis. In the case of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, it did not show improvement.

Keywords: Metformin; off label use; therapeutic use; obesity; polycystic ovary syndrome; Cancer; Formato MeSH (Medical Subject Headings) ("Metformin"[Mesh]) AND "Therapeutic Uses"[Mesh]; AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]; AND "off label" [Mesh].

INTRODUCCIÓN

La metformina es un fármaco antidiabético oral tipo biguanida utilizado en la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM 2). Es un potente agente insulinosensibilizador que actúa primariamente disminuyendo la producción hepática de glucosa y adicionalmente mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, disminuyendo un 35-40% la gluconeogénesis hepática y también la glucogenólisis; este efecto se traduce sobre todo en la reducción de la concentración de la glucosa plasmática de ayunas. A nivel molecular activa la AMP-Kinasa, enzima presente en el hepatocito, la célula muscular esquelética, el adipocito, la célula β pancreática y el cardiomiocito 50. Mejora además en un 18-22% la utilización periférica de glucosa. (1)

Fue descubierta en el año 1922, derivado de una hierba llamada Galega officinalis aunque esta droga recién comenzó a utilizarse en humanos en el año 1950 ante la evidencia de sus efectos hipoglucemiantes. (2)

En la actualidad, es considerada droga de primera línea para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, en especial en pacientes con sobrepeso, cuando no logran control glucémico adecuado solo con dieta y ejercicio. Se administra en monoterapia o asociada con otros antidiabéticos orales, o con insulina. También es utilizada en niños mayores de 10 años y adolescentes en monoterapia o en combinación con insulina. (3)

En la República Argentina, las tareas de regulación sobre los usos on-label o con indicaciones aprobadas de cualquier medicamento son llevadas a cabo por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El uso fuera de indicación (en inglés off-label) es la práctica de prescripción de fármacos en condiciones diferentes a las indicadas en el prospecto, ya sea para un rango etario distinto al indicado, patologías, dosis o vías de administración.

La ANMAT es el organismo que registra, controla y fiscaliza los medicamentos autorizados a comercializarse en el territorio nacional. De esta manera, cumple con su misión de contribuir a proteger la salud de la población al avalar la calidad, eficacia y seguridad de las especialidades medicinales disponibles en el mercado farmacéutico nacional. Cuando se autoriza la comercialización de un medicamento, ello significa que, luego de un minucioso procedimiento de verificación y control de la documentación presentada por el titular del producto y de las pruebas farmacéuticas realizadas, la ANMAT consideró que el mismo superó las exigencias

básicas de calidad, eficacia y seguridad como para ser administrado a los pacientes que se encuentren en alguna de las condiciones clínicas especificadas en el prospecto. Si bien los usos off-label no están prohibidos por la ANMAT, esta Administración Nacional sólo puede expedirse sobre la aprobación del uso del medicamento para las indicaciones médicas solicitadas. Como consecuencia de ello, la ANMAT no puede autorizar el uso de un medicamento para una indicación que no figure en el prospecto. El proceso descrito no significa que la indicación de un medicamento para otras situaciones clínicas esté prohibida por la ANMAT, sino que las indicaciones "off-label" son de exclusiva responsabilidad del médico tratante, quien las realiza en el pleno ejercicio de su actividad profesional, con fundamentos basados en su experiencia y evidencia científica. (4)

Por esta razón, los usos off-label de la metformina deben ser tomadas con seriedad, generando conflictos de ética en algunos casos. Esta práctica no busca prohibir o calificar de mala conducta a los usos off-label, sino conocer bajo qué condiciones se está utilizando la metformina, evaluando individualmente cada caso en particular. Teniendo en vista mejorar la calidad de vida del paciente y llegar a nuevas conclusiones sobre sus usos y beneficiar a una población determinada y así reducir el gasto público y su impacto social.

Según la Food and Drug Administration (FDA) y la ANMAT la única indicación aprobada para la metformina es como hipoglucemiante oral, aunque existen múltiples estudios realizados donde esta droga tiene diferentes aplicaciones en patologías por fuera de la Diabetes Mellitus. Se plantea una aplicación prometedoras off-label para el tratamiento de la hidradenitis supurativa, la psoriasis, el acné, la acantosis nigricans y el hirsutismo. (5) De la misma forma se ha planteado el uso en síndrome de ovario poliquístico, ya que, al jugar un papel importante en la regulación de la glucemia, se controlaría los niveles de andrógenos mejorando el hirsutismo y regulando los ciclos menstruales. (6) (7) La metformina parecería tener un papel importante en la morbimortalidad en distintos tipos de cáncer ya que se ha visto que modifica la memoria metabólica, disminuye la angiogénesis y mejora la respuesta ante la quimioterapia adquiriendo un potencial uso como anticancerígena. La evidencia y las investigaciones que avalan estas afirmaciones siguen sin ser concluyentes (8) (9) Además, se ha propuesto que la metformina tendría efectos en el control de peso en la asociación de DM 2 y obesidad, y en el uso asociado de metformina y antipsicóticos. (10) (11) (12)

La experiencia dentro de los usos off label es relevante pero su evidencia científica y conclusiones limitadas, por lo que el principal objetivo de esta revisión sistemática es investigar, analizar y evaluar los usos benéficos de dicha droga por fuera de su indicación reglamentada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se siguieron las pautas metodológicas asociadas por el acuerdo PRISMA. Figura 1.

En esta investigación se diseñaron distintas estrategias de búsqueda en las siguientes plataformas bibliográficas: MedLine (a través de PubMed), Embase (a través de Embase-Elsevier), Google Académico y SCielo (a través de WOS).

Una vez establecida la estrategia definitiva, se utilizaron los términos de búsqueda en las bases de datos seleccionadas. Para la búsqueda en MedLine (PubMed) se utilizaron como palabras clave de búsqueda combinando con los boléanos AND u OR ("Metformin"[Mesh]) AND "Therapeutic Uses"[Mesh]; ("Metformin"[Mesh]) AND "Polycystic Ovary Syndrome/therapy"[Mesh]; (off label) AND "Metformin"[Mesh] con los filtros: ensayo clínico, revisiones sistemáticas, ensayo controlado aleatorizado (ECA), ensayo clínico controlado, metaanálisis y uso en estudio en adultos, adolescentes y niños. Para la búsqueda en las plataformas adicionales mencionadas, se utilizaron las palabras clave sin el formato MeSH con los filtros ya mencionados.

Se revisaron artículos en inglés y español desde 1995 hasta 2022. Las referencias de dichos artículos seleccionados se revisaron manualmente en la pesquisa de nuevos artículos relevantes a la investigación.

Se encontraron un total de 4729 artículos, de los cuales se excluyeron 1252 por estar duplicados. La búsqueda bibliográfica identificó un total de 497 artículos potencialmente relevantes. De acuerdo con la revisión por título y resumen, se seleccionaron 49 artículos.

Se excluyeron un total de 36 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. Entre estos, se excluyeron 8 referidos a acción antiviral, anticancerígena y anti-age por carecer evidencia científica.

Finalmente, se incluyeron en esta revisión sistemática 13 artículos considerados relevantes ya que cumplen con los criterios de inclusión propuestos en el diseño del estudio. La población de estudio serán las publicaciones que postulen o rechacen posibles usos terapéuticos para la metformina por fuera de su uso hipoglucemiante.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron publicaciones donde cumplieran con los siguientes criterios:

- Publicaciones científicas en el idioma español e inglés.
- Artículos publicados entre 1995 hasta 2022.
- Publicaciones que sigan los modelos de ensayo clínico, revisiones sistemáticas, ensayo controlado

aleatorizado (ECA), ensayo clínico controlado, estudio de cohorte retrospectivo, y metaanálisis.

- Resultados de uso de la metformina con efecto beneficioso.
- Resultados de uso de la metformina con fracaso en el tratamiento.

Criterios de Exclusión

Las publicaciones excluidas serán aquellas que:

- Reportes de casos que no tengan evidencia estadística suficiente ni aporten datos concluyentes para la investigación
- Artículos científicos que se encuentren duplicados.

La cantidad total de artículos seleccionados es el tamaño de la muestra y conformarán la población.

El estudio se realizó en el ámbito universitario de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana.

Las variables que se tienen en cuenta para el Proyecto de Investigación son:

- Edad: niños, adolescentes, adultos.
- Sexo del paciente: femenino y masculino.
- Uso terapéutico off label
- Resultado de la intervención: Beneficio terapéutico/ Fracaso terapéutico.

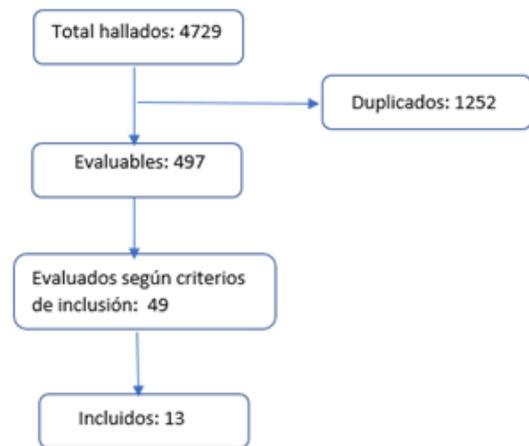


Figura 1. Flujograma PRISMA

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 497 artículos potencialmente relevantes. De acuerdo con la revisión por título y resumen, se seleccionaron 49 artículos. Finalmente se seleccionaron 13 artículos para incluir en esta revisión sistemática. En la Tabla 1 se resume los resultados sobre el uso off label de metformina que demostró ser beneficiosa.

Tabla 1.

Referencias	Diseño de Estudio	Características	Patología	Efectos
Sung C, Chao T, Lee A, Foulad D, Choi F, Juhasz M, 2020.	Revisión Sistemática	n= no especificado	Psoriasis	Se evaluó según el área de psoriasis y el índice de gravedad (PASI, 0-72) y el eritema, la descamación y la induración con (ESI , 0-9) puntuaciones. Se logró una disminución del 75 % en las puntuaciones PASI y ESI en cada grupo.
			Acantosis Nigricans	Se observó que la metformina es un tratamiento eficaz para la AN en el 72,2 % de los pacientes. En comparación con la rosiglitazona, los pacientes que recibieron metformina tuvieron una mejoría mayor en la textura de la piel con una respuesta clínica mínima.
			Acné	Mejoria clínica en mujeres con SOP
			Hidradenitis Supurativa	El 76 % de los pacientes (n=19) mostró una mejoría constante de sus lesiones de HS.
Fontbonne A., 1996.	Ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego	324 sujetos de mediana edad con obesidad superior	Obesidad	Indujo una pérdida de peso significativa, mejor mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre en ayunas, colesterol total y LDL, y una mayor disminución de la concentración de insulina plasmática en ayunas.
Glueck C., 2001	Estudio experimental	31 sujetos no diabéticos	Obesidad	Disminución del peso, la circunferencia de la cintura, la relación cintura/cadera. Reduce los factores de riesgo de cardiopatía coronaria (peso, insulina en ayunas, leptina, colesterol LDL, obesidad centrípeta) en sujetos no diabéticos con obesidad mórbida con un IMC 30, en virtud de su acción sensibilizante a la insulina.
			Cardiopatía coronaria y Obesidad	
Varuni Asanka de Silva., 2016	Revisión Sistemática y metaanálisis	743 sujetos con tratamiento de antipsicóticos.	Aumento de peso en pacientes con Esquizofrenia y Trastorno Esquizoafectivo en tratamiento con antipsicóticos	Mejora parámetros antropométricos y metabólicos. Disminuye el peso.
Wang., 2012	Estudio aleatorizado controlado doble ciego con placebo	72 sujetos entre 18 y 60 años con diagnóstico de esquizofrenia de un primer episodio y tratamiento de antipsicóticos	Aumento de peso en tratamiento con antipsicóticos	Es eficaz y segura para atenuar el aumento de peso inducido por los antipsicóticos y la resistencia a la insulina en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Los pacientes mostraron una buena adherencia a la metformina.
J M Lord., 2003	Revisión Sistemática y metaanálisis de ECA	13 estudios	Síndrome de Ovario Poliquístico e inducción de ovulación	En el uso de metformina como agente único, la ovulación se logra en el 46 % de las receptoras en comparación con el 24 % en el grupo de placebo (NNT = 4,4) En el uso de metformina y clomifeno en combinación, el 76 % de las receptoras ovulan en comparación con el 42 % que reciben clomifeno solo (NNT = 3,0)

La metformina demostró tener efectos beneficiosos sobre sobrepeso y obesidad en un total de 355 pacientes y evidenció disminución en el peso, la circunferencia de cintura, relación cadera/cintura y mejorando niveles de glucosa en sangre en ayunas, colesterol total y LDL, y una mayor disminución de la concentración de insulina plasmática en ayunas. También esto tiene efectos positivos cardiovasculares al reducir los factores de riesgo de cardiopatía coronaria.

Con la ingesta de antipsicóticos el aumento de peso también es un problema, por lo que se estudió en un total de 815 pacientes y demostró que es eficaz y segura para atenuar el aumento de peso inducido por los antipsicóticos y la resistencia a la insulina y mejora los parámetros antropométricos y metabólicos.

A nivel dermatológico, en la psoriasis disminuyó un 75% el índice de gravedad (PASI, 0-72) y el eritema, la descamación y la induración (ESI, 0-9) puntuaciones. En la Acanthosis Nigricans logró una mejoría en la textura de la piel con una respuesta clínica mínima, mejoró el Acné en pacientes con SOP y en la Hidradenitis Suppurativa mejoría en las lesiones.

En relación con el Síndrome de Ovario Poliquístico la metformina demostró mejorar el hirsutismo a través de la mejora de su hiperandrogenemia, disminuir el peso, disminuir los factores de riesgo cardiovasculares y tratar el hiperinsulinismo. Se analizó una revisión sistemática donde se incluyeron 13 estudios donde se evidencia que el uso de metformina aumenta un 46% la ovulación, y en conjunto con el clomifeno aumenta a un 76%.

En la Tabla 2 se resumen los resultados sobre el uso off label de metformina donde demostró fracaso terapéutico.

En un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 210 mujeres con SOP se vio que el tratamiento con metformina durante la FIV puede afectar negativamente las tasas de embarazo.

En un ensayo abierto de fase II (FIBROMET) con 11 sujetos no diabéticos con mielofibrosis primaria (FMP) la metformina no fue capaz de revertir la fibrosis de la médula ósea.

En la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), según un análisis post hoc de 3 ensayos de fase 3, controlados, doble ciego de pirfenidona en FPI, con un total de 624 sujetos, no tuvo efecto sobre resultados clínicamente relevantes en pacientes con esta patología.

DISCUSIÓN

Se desarrolló esta revisión sistemática para evaluar los posibles efectos beneficiosos de la metformina más allá de su efecto hipoglucemiante. De la misma forma se analizaron los datos negativos resultantes de los fracasos terapéuticos con dicha droga.

La metformina fue descubierta hace 100 años, pese a esto sigue siendo un enigma sus mecanismos farmacodinámicos dentro de ciertas patologías.

Hoy en día su única indicación sigue siendo como hipoglucemiante en la DM2.

Tabla 2.

Referencias	Diseño de Estudio	Patología	Características	Efectos
Arabia Saudita Pharm J. 2017	Estudio observacional de cohorte retrospectivo	Ovario poliquístico y Fertilidad in Vitro	210 mujeres con SOP de 18-40 años	El tratamiento conjunto con metformina durante la FIV puede afectar negativamente las tasas de embarazo.
Paula De Melo Campos., 2021	Ensayo abierto de fase II (FIBROMET)	Mielofibrosis primaria (PMF)	11 sujetos no diabéticos con PMF	No fue capaz de revertir la fibrosis de la médula ósea establecida en pacientes con FMP.
Spagnolo P., 2018	Ensayo clínico controlado	Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)	(n= 624) 3 ensayos de fase 3, controlados, doble ciego de pirfenidona en FPI	No tiene efecto sobre resultados clínicamente relevantes en pacientes con FPI.

Síndrome de Ovario Poliquístico

Múltiples autores e investigaciones respaldan el uso de metformina dentro del Síndrome de Ovario Poliquístico. Este fármaco tiene múltiples beneficios en la patología, demostrando ser eficaz para lograr la ovulación en mujeres, se asocia con un aumento de la ciclicidad menstrual y una reducción en los niveles de andrógenos circulantes. La combinación de metformina y Citrato de Clomifeno (CC) mejoró significativamente las tasas de ovulación y embarazo en comparación con CC y metformina por sí solas. (6) (7) (15)

La metformina puede reducir el hirsutismo a través de la mejora de su hiperandrogenemia y posiblemente al reducir los niveles de insulina circulante. Los andrógenos estimulan la terminalización del vello velloso y el crecimiento de vellos terminales en áreas de la piel que son sensibles a los efectos de estos esteroides. Aunque la metformina, puede tener un efecto beneficioso sobre el crecimiento excesivo de vello, este fármaco tiene un efecto relativamente modesto durante un período prolongado. La terapia anti androgénica, sola o preferiblemente en combinación con la supresión de andrógenos, es el tratamiento de primera línea preferido para el hirsutismo asociado con el SOP ya que la metformina sola es mucho menos eficaz para el tratamiento del hirsutismo en comparación con la terapia anti androgénica. (15)

Los beneficios metabólicos se mejoran en presencia de pérdida de peso, y la pérdida de peso en sí misma puede mejorarse en presencia de metformina. La combinación de metformina y dieta hipocalórica indujo una mayor reducción en el peso corporal y la grasa abdominal, particularmente los depósitos viscerales, y una disminución más consistente en las concentraciones séricas de insulina, testosterona y leptina en las mujeres obesas con SOP y obesidad abdominal en comparación con los sujetos control. (15)

La metformina puede retrasar la progresión a DM tipo 2. La mayoría de los datos que respaldan esta afirmación surgen de poblaciones de estudio que pueden incluir mujeres con SOP, pero estos estudios no identifican específicamente este subconjunto. Aunque es probable que la metformina reduzca el riesgo de DM tipo 2 específicamente en el síndrome de ovario poliquístico, no se han realizado estudios prospectivos y controlados en esta población en particular para evaluar los beneficios metabólicos a largo plazo de la metformina y los efectos de la interrupción posterior del fármaco. (15)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino prevalente y la causa más común de infertilidad anovulatoria, que afecta al 6-10% de las mujeres en edad reproductiva. En pacientes con SOP, la resistencia a la insulina se considera un factor importante que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad. Por lo tanto, se ha recomendado el uso de medicamentos sensibilizantes a la insulina para el tratamiento de la infertilidad en estas poblaciones de mujeres. Las pacientes que recibieron metformina tenían un 16 % menos de probabilidades de

quedar embarazadas en comparación con el grupo de control que no recibió metformina. (14)

Se comprobó la falla terapéutica de la metformina en el tratamiento para fertilización in vitro (FIV) en Síndrome de ovario poliquístico. Se demuestra que el tratamiento conjunto con metformina durante la FIV puede afectar negativamente las tasas de embarazo. Se necesitan más ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y bien diseñados para confirmar los hallazgos de este estudio. (14)

Enfermedades Dermatológicas

En una revisión sistemática del uso de metformina en enfermedades dermatológicas se revisaron 64 artículos para las patologías de Hidradenitis supurativa (HS), Psoriasis, Acanthosis Nigricans (AN), Hirsutismo y Acné.

Dentro del uso del fármaco para la HS, a pesar del tamaño de muestra limitado y el sesgo de publicación positivo, el resultado clínico para el tratamiento de HS con metformina es prometedor en todos los estudios revisados. Se cree que la HS es el resultado de la oclusión folicular en combinación con una disregulación inmunitaria subyacente y una respuesta hiperactiva del receptor tipo toll (TLR) a la colonización bacteriana. Se ha encontrado que los pacientes con HS tienen PCR elevada, recuentos elevados de linfocitos y neutrófilos y perfiles de citoquinas regulados al alza. (5)

El uso a largo plazo de metformina parece ser útil en la prevención y el tratamiento de la psoriasis en pacientes con síndrome metabólico subyacente con efectos secundarios insignificantes. El efecto de la metformina en pacientes con un IMC más bajo es menos claro, lo que justifica tamaños de muestra más grandes y una mejor aclaración de otros posibles factores de confusión. En la práctica, los médicos deben tener en cuenta la selección de pacientes con psoriasis con síndrome metabólico para un tratamiento complementario con metformina para obtener resultados óptimos. La metformina fue la única terapia asociada con la reducción del riesgo de psoriasis entre otros medicamentos antidiabéticos probados (es decir, tiazolidinedionas, sulfonilureas, biguanidas o acarbose). Se informó que los pacientes que recibieron medicamentos antipsoriáticos combinados con metformina o pioglitazona tuvieron una disminución significativa en los niveles de células T CD4+, IL-2, proteína C reactiva (PCR), ceruloplasmina, ALT y AST. (5)

Catorce de los diecisiete estudios revisados informaron que la metformina condujo a una mejoría clínicamente significativa en el acné relacionado con el síndrome de ovario poliquístico. Cabe destacar que el tratamiento del acné no relacionado con el síndrome de ovario poliquístico con metformina sigue siendo controvertido. Un estudio que involucró a hombres con acné refractario después del tratamiento con metformina oral (rango de dosis, 1000 a 2550 mg/día) también mostró resultados positivos, sin embargo, estos resultados pueden haber sido confundidos por el inicio de dietas de bajo índice glucémico ($P < 0.05$). Un tamaño de muestra bajo ($n = 20$) y la falta de

estratificación también requieren más estudios de seguimiento. Comprender el papel de la metformina en el tratamiento del acné relacionado con el SOP plantea la cuestión de si la metformina lograría una eficacia similar en pacientes sin SOP. Se teoriza que la metformina disminuye la hiperqueratinización folicular de las células que recubren los folículos pilosos al disminuir los niveles de IGF-1 asociados con la resistencia a la insulina, los marcadores inflamatorios (IFN γ , IL-1, IL-8 y TNF α) asociados con la obesidad y *Propionibacterium acnes*, y exceso de testosterona responsable de estimular la producción de aceite sebáceo. (5)

Con respecto al hirsutismo, 31 informaron una mejoría del hirsutismo con el tratamiento con metformina, particularmente con una dosis más alta (>1500 mg/día). El fracaso del tratamiento con metformina en pacientes con acné e hirsutismo se observó una vez más con tratamientos de menor duración y un control insuficiente de la enfermedad metabólica subyacente. El efecto anti androgénico de la metformina puede explicar su eficacia en el tratamiento del hirsutismo, que resulta de los andrógenos circulantes elevados (testosterona, dihidrotestosterona (DHT) y androstenediona) en mujeres con SOP. La isoenzima 5-alfa reductasa tipo 2 concentrada en la vaina externa de la raíz de los folículos pilosos predominantemente en la barba y el vello genital DHT provoca la terminalización del vello velloso y prolonga la fase anágena, lo que da como resultado un cabello más largo y grueso. La metformina reduce la cantidad de testosterona libre disponible para convertirla en DHT. (5)

Aumento de peso y antipsicóticos

Se analizó la eficacia de la metformina para la prevención y tratamiento del aumento de peso en tratamiento con antipsicóticos. La metformina mejora la acción de la insulina en el hígado y, por lo tanto, disminuye la tasa de producción de glucosa hepática como también aumenta la utilización periférica y suprime el apetito. (16)

La metformina parece ser más eficaz para prevenir el aumento de peso inducido por antipsicóticos en pacientes con un primer episodio que en pacientes crónicos que ya han aumentado de peso. Esto podría deberse a los cambios metabólicos que ocurren con el uso continuado de antipsicóticos. Los pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos muestran un aumento de peso rápido y continuo en las primeras semanas. Durante las primeras 12 semanas, el aumento de peso promedio es de aproximadamente 3,8 kg con un aumento de 1 punto en el IMC. En pacientes tratados durante un período prolongado, la resistencia a la insulina aumenta con el tiempo. La metformina puede ser más eficaz en la prevención del aumento de peso antes de la aparición de una resistencia significativa a la insulina y, por lo tanto, muestra una mayor eficacia en pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos. Una vez que se han producido estos cambios metabólicos, la metformina puede ser menos eficaz para prevenir o revertir el aumento de peso. (16)

Cuando las estrategias no farmacológicas por sí solas son insuficientes y no es factible cambiar los antipsicóticos por agentes relativamente neutrales en cuanto al peso, la bibliografía respalda el uso concomitante de metformina como primera opción entre las intervenciones farmacológicas para contrarrestar el aumento de peso inducido por los antipsicóticos (17).

Obesidad

Debido a la frecuente asociación entre la obesidad y la DM2, y tras la mejoría tanto del control glucémico, como del peso con el empleo de metformina a corto plazo, se ha planteado el efecto exclusivo de las biguanidas sobre el control del peso. Este beneficio en la reducción de peso se debería a la modulación de la vía de la AMPK, junto a la modulación del sistema humoral de adipocinas, disminución de la leptina y aumento de la adiponectina, generando así un estado anorexígeno. (10)

La metformina reduce de forma segura y eficaz los factores de riesgo de cardiopatía coronaria (peso, insulina en ayunas, leptina, colesterol LDL, obesidad centrípeta) en sujetos no diabéticos con obesidad mórbida con un IMC [gt] 30, probablemente en virtud de su acción sensibilizante a la insulina. (18)

Por regresión lineal paso a paso, cuanto mayor sea el peso de entrada, mayor será la reducción de peso en la terapia con metformina. Cuanto mayor sea la reducción de kilocalorías consumidas por día, mayor será la disminución de peso en la terapia con metformina. Cuanto mayor sea la relación cintura/cadera al ingreso, mayor será su reducción con el tratamiento con metformina. (19) A pesar de la múltiple evidencia del descenso de peso asociado al uso de metformina no se consideran reveladores sus resultados como para su uso como monoterapia, así mencionados como conclusión en los artículos previamente citados.

Síndrome de X frágil

Los estudios que utilizan el modelo de *Drosophila* y el modelo de ratón knock out del síndrome X frágil (FXS) han encontrado que la metformina rescata la memoria, los déficits de novedad social y las anomalías neuroanatómicas. Estos estudios proporcionaron evidencia preliminar de que la metformina podría usarse como un tratamiento específico para los problemas cognitivos y conductuales asociados con FXS. (20)

Se realizó un estudio de cohorte en nueve casos de niños pequeños con SXF entre las edades de 2 a 7 años que fueron tratados clínicamente con metformina con efectos beneficiosos en el lenguaje y algunas áreas de comportamiento aberrante según lo medido por ABC-C, pruebas de desarrollo y informes de los padres. (20)

Los padres de los niños en este informe fueron positivos en general sobre el tratamiento con metformina; Si bien existe la posibilidad de que estas impresiones se deban a una respuesta de placebo, según el relato de los padres, se demostró una mejora en la tasa de adquisición del

lenguaje y la capacidad expresiva práctica. Los padres notaron ganancias no solo en la comunicación verbal y no verbal, sino también en la resolución de problemas, habilidades motoras y habilidades de la vida diaria. Comportamiento, las rabietas y la agresión en general se redujeron, y se observó una mejora en el comportamiento aberrante general medido por el ABC-C antes y después del tratamiento. El tratamiento clínico de los niños en este informe no es diferente a un tratamiento de etiqueta abierta, y, por lo tanto, se puede introducir un sesgo con respecto a las impresiones de sus cuidadores. (20)

Si bien los nueve pacientes presentados en este informe demuestran una seguridad relativa, se justifican más estudios sobre la seguridad. Se recomienda una estrecha vigilancia para detectar cualquier cambio de comportamiento adverso que pueda acompañar a la modificación de la dosis para que el tratamiento pueda suspenderse si es necesario. Además, los estudios adicionales de niños pequeños tratados con metformina deben incluir un control cuidadoso de posibles convulsiones e hiperexcitación. (20)

Los resultados de este tratamiento clínico preliminar de niños con SXF de 2 a 7 años indican el potencial de la metformina como tratamiento dirigido para pacientes jóvenes con SXF, ya que los datos sugieren beneficios cognitivos y del lenguaje sin regresión. (20)

Aunque los datos preliminares son prometedores, sugieren que solo un ensayo controlado de metformina en niños pequeños (de dos años en adelante) con SXF puede determinar la influencia del tratamiento en esta población. (20)

Mielofibrosis primaria

Según el ensayo Fibromet: un estudio abierto de fase II, se evaluó los efectos de la metformina en la fibrosis de la médula ósea y la progresión de la enfermedad.

Los resultados finales del ensayo FIBROMET demostraron que, en esta población de estudio, la metformina no fue capaz de revertir la fibrosis de la médula ósea establecida en pacientes con FMP. Sin embargo, se observó una regulación a la baja significativa de la vía JAK-STAT y una reducción de la secreción de citoquinas. Finalmente, la metformina demostró ser un fármaco seguro y bien tolerado. Se requieren estudios de fase III para confirmar nuestros resultados y evaluar si el tratamiento con MTF en las fases tempranas de PMF podría retrasar la progresión de la fibrosis de BM a través de la regulación negativa de la vía JAK-STAT. (21)

Fibrosis pulmonar idiopática

La diabetes mellitus es un posible factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), sin embargo, se desconoce el efecto de la terapia antidiabética en el curso de la FPI. (22)

Se ha descubierto que la metformina atenúa la fibrosis pulmonar al inhibir el factor de crecimiento transformante

beta (TGF-β) a través de la activación de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK). Aunque existen pocos estudios sobre la asociación entre diabetes y FPI, los realizados sugieren que la presencia de diabetes tiene un efecto negativo sobre la FPI, tanto en el desarrollo como en la progresión de la enfermedad. (22)

Según un estudio realizado por Tzouveleki A., los usuarios de metformina eran más propensos a experimentar progresión de la enfermedad (disminución relativa de la CVF >5%) en comparación con los no usuarios; sin embargo, la significación estadística estaba en el límite, y, por lo tanto, puede no reflejar la importancia clínica. (23)

Se necesita más investigación para comprender el papel de la diabetes en la FPI y cualquier impacto potencial de la comorbilidad y su tratamiento en los resultados de la enfermedad de la FPI. (22)

CONCLUSIÓN

Pese al largo tiempo desde el descubrimiento de la metformina, el conocimiento de sus efectos farmacodinámicos aún es incierto y los avances en estos esclarecerán los múltiples efectos benéficos de esta molécula. Si bien, continúa siendo un pilar fundamental en el tratamiento de la DM2, la evidencia muestra un beneficio adicional en esta y otras enfermedades de gran importancia en el ámbito clínico y de salud pública, como el riesgo cardiovascular, al mostrar impacto en la función endotelial. (10)

Se ha demostrado que la metformina causó mejoría en patologías como la Hidradenitis Supurativa, Acanthosis Nigricans, Psoriasis y acné.

La metformina funciona como una terapia en el descenso de peso, reduce los factores de riesgo de cardiopatía coronaria (peso, insulina en ayunas, leptina, colesterol LDL, obesidad centrípeta). Es eficaz como prevención y tratamiento del aumento de peso en tratamiento con antipsicóticos.

En el Síndrome de Ovario Poliquístico la metformina actúa como terapia contra el hiperinsulinismo así disminuyendo el peso y reduciendo los factores de riesgo cardiovasculares. Por descender los niveles de andrógenos mejora el hirsutismo, aunque el tratamiento de primera línea sigue siendo la terapia anti androgénica sola o junto a los supresores de andrógenos. Estimula la ovulación por sí sola la metformina, pero en combinación con el clomifeno se induce en un 76%. La FIV junto con el uso de metformina afecta negativamente las tasas de embarazo. La metformina no es capaz de revertir la fibrosis de la médula ósea establecida en pacientes con FMP.

En el caso de la Fibrosis Pulmonar Idiopática no se demostró mejoría clínica significativa.

Las funciones de la metformina son complicadas y deben explorarse más a fondo. Dada su seguridad conocida y su uso a largo plazo en humanos, la metformina se está convirtiendo en una opción de tratamiento prometedora para muchas enfermedades. (9)

Finalmente, es de gran importancia que el profesional de la salud reconozca las indicaciones y contraindicaciones para insertar su pronto inicio dentro de la terapéutica médica, no sólo con el fin de lograr metas glucémicas sino también reducir la morbimortalidad a través de los múltiples beneficios adicionales otorgados por esta; todo lo anterior, dentro de un tratamiento integral e interdisciplinaria de cada paciente y el fortalecimiento de la relación médico-paciente. (10)

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no manifiestan tener conflictos de intereses sobre los artículos publicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faingold MC, Commendatore V, González C, Bragnuolo JC, Sinay I, Lapertosa S, et al. Guías para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sociedad Argentina de Diabetes. *Rev Soc Argent Diabetes*. 17 de noviembre de 2016;50(2):64.
2. Shenfield G. Metformin: myths, misunderstandings and lessons from history. *Aust Prescr*. 1 de abril de 2013;36(2):38-9.
3. Spain VV. Metformina [Internet]. *Vademecum.es*. Vidal Vademecum; 2016 [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metformina-a10ba02>
4. Gov.ar. [citado el 23 de octubre de 2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/indicaciones_de_medicamentos_fp.pdf
5. Sung C, Chao T, Lee A, Foulad D, Choi F, Juhasz M, et al. Oral Metformin for Treating Dermatological Diseases: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 1 de agosto de 2020;19(8):713-20.
6. Islam H, Masud J, Islam YN, Haque FKM. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Womens Health*. enero de 2022;18:174550572211179.
7. Lord JM. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 25 de octubre de 2003;327(7421):951-0.
8. Hajjar J, Habra MA, Naing A. Metformin: an old drug with new potential. *Expert Opin Investig Drugs*. diciembre de 2013;22(12):1511-7.
9. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol*. 16 de abril de 2020;11:191.
10. Universidad Nacional de Colombia, Morantes-Caballero JA, Londoño-Zapata GA, Universidad Nacional de Colombia, Rubio-Rivera M, Universidad Nacional de Colombia, et al. Metformina: más allá del control glucémico. *Rev Médicas UIS*. 1 de julio de 2017;30(1):57-71.
11. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2016;16(1):341.
12. Ruchi Mathur. *Insuline Resistance and the use of Metformin: Effects on Body Weight*. *Bariatric Times*. 2011;8(1):10-12
13. Joud Hajjar, Mouhammed Amir Habra & Aung Naing (2013) Metformin: an old drug with new potential, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22:12, 1511-1517, DOI: 10.1517/13543784.2013.833604
14. Saudi Pharm J. 2017 The effect of metformin use on pregnancy rates among polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization: A retrospective-cohort studySep;25(6):906-910. doi: 10.1016/j.jsps.2017.02.008. Epub 2017 Feb 14.
15. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. diciembre de 2008;199(6):596-609.
16. de Silva VA, Suraweera C, Ratnatunga SS, Dayabandara M, Wanniarachchi N, Hanwella R. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. diciembre de 2016;16(1):341.
17. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, et al. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1 de noviembre de 2014;40(6):1385-403.
18. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, et al. The Effect of Metformin on the Metabolic Abnormalities Associated With Upper-Body Fat Distribution. *BIGPRO Study Group*. *Diabetes Care*. 1996 Sep 1;19(9):920-6.
19. Glueck CJ, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MTR, Weber K, Illig E, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 2001 Jul 20.
20. Biag HMB, Potter LA, Wilkins V, Afzal S, Rosvall A, Salcedo-Arellano MJ, et al. Metformin treatment in young children with fragile X syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 2019 Sep 14;7(11).
21. Campos PDM, Pagnano KB, Mancuso RI, Della Via FI, Tinoco ÂC, Assis-Mendonça GR, et al. Final Results of the Fibromet Trial: An Open Label Phase II Study to Evaluate Metformin Effects on Bone Marrow Fibrosis and Disease Progression in Primary Myelofibrosis Patients. *Blood* [Internet]. 2021 Nov 23
22. Spagnolo P, Kreuter M, Maher TM, Wuyts W, Bonella F, Corte TJ, et al. Metformin Does Not Affect Clinically Relevant Outcomes in Patients with Idiopathic

Pulmonary Fibrosis. Respiration [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 20];96(4):314–22.

23. Tzouveleki A, Tzilas V, Dassiou M, Bouros D. *Metformin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis “Seeking the Holy-Grail through Drug-Repositioning.” Respiration. 2018;96(4):305–7.*