

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE PLAN DE GESTION DE RIESGOS PARA TABLETAS RECUBIERTAS
CON PRINCIPIO ACTIVO: METFORMINA

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR
JOSÉ PEDRO MARTÍNEZ AMAYA
BRENDA LETICIA MARTÍNEZ LOZANO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUÍMICA Y FARMACIA

DICIEMBRE, 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LIC. PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MsD. NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESOR DE AREA EN SALUD PÚBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

Dr. Carlos Alberto Galdámez

ASESOR DE AREA DE APROVECHAMIENTO DE RECURSOS NATURALES

PhD. David Francisco Torres Romero

TUTORA

Licda. Rosario de Jesús Cruz Aguilar

ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 Introducción	12
CAPITULO II	
2.0 Objetivos	15
CAPITULO III	
3.0 Marco Teórico	17
3.1 Diabetes a nivel mundial	17
3.2 Diabetes a nivel nacional	17
3.3 La metformina como primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II	18
3.4 Generalidades de la metformina	18
3.5 Propiedades y acciones de la metformina	18
3.6 Tabletas de liberación prolongada de metformina	19
3.7 Dosificación y pautas de administración	19
3.8 Productos combinados de metformina	19
3.9 Farmacodinamia	19
3.10 Mecanismos de acción y efectos beneficiosos	19
3.11 Absorción	21

3.12 Metabolismo	21
3.13 Eliminación	21
3.14 Efectos Adversos	21
3.15 Contraindicaciones	22
3.16 Farmacovigilancia	22
3.17 Vigilancia post-comercialización	23
3.18 Plan de Gestión de Riesgos	23

CAPITULO IV

4.0 Resultados y Discusión de Resultados	26
4.1 Información sobre el medicamento	26
4.2 Plan de Farmacovigilancia	36
4.3 Plan de Minimización de Riesgos	50

CAPITULO V

5.0 Conclusiones	54
------------------	----

CAPITULO VI

6.0 Recomendaciones	56
---------------------	----

Referencias Bibliográficas

Glosario

Anexos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Notificaciones realizadas por paciente clasificadas por edades. Año 2023	37
2	Notificaciones del año 2023 por reacciones adversas. Clasificadas por género.	38
3	Continentes en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas relacionadas con metformina. Año 2023.	39
4	Gráfico de los primeros diez principios activos más notificados por reacciones adversas. Año 2021.	43
5	Origen de notificaciones de sospecha de RAM/ESAVI por departamento en El Salvador.	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1	Información general del medicamento metformina	26
2	Especificaciones de seguridad de metformina	32
3	Poblaciones de las que no existe información de seguridad	33
4	Numero de notificaciones a nivel mundial de reacciones adversas por año, relacionadas al uso de metformina.	39
5	Porcentaje a nivel mundial de RAM relacionadas al uso de metformina. Año 2023.	40
6	Principios activos más notificados por reacciones adversas. Año 2021.	43
7	Actividades de rutina y adicionales para la minimización de riesgos identificados.	50
8	Actividades de rutina y adicionales para la minimización de riesgos potenciales	52

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Estructura de la metformina clorhidrato
- 2 Mecanismo de acción de metformina
- 3 Listado de medicamentos esenciales por la OMS
- 4 Proporción de países que indicaron que la metformina estaba generalmente disponible en las farmacias de los establecimientos públicos de atención primaria
- 5 Formulario de notificación de reacciones adversas a medicamentos o problemas relacionados a medicamentos

ABREVIATURAS

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

MET: Metformina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PGR: Plan de Gestión de Riesgos

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos

CNFV: Centro Nacional de Farmacovigilancia

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

MINSAL: Ministerio de Salud

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuible a la Vacunación e Inmunización

IAM: Infarto Agudo al Miocardio

CV: Cardiovascular

ADP: Adenosin Difosfato

ATP: Adenosin Trifosfato

AMP: Adenosin Monofosfato

AMPK: Proteína Quinasa Activada por Monofosfato de Adenina

RESUMEN

La metformina ha demostrado ser un medicamento con beneficios en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mejorando con su uso el perfil glucémico de estos pacientes, se considera un medicamento de primera línea en el tratamiento de las personas con esta enfermedad, sin embargo, en muchas ocasiones su prescripción puede dar efectos no deseados si no se toman en cuenta sus contraindicaciones e interacciones.

El inadecuado uso de los medicamentos se ha considerado un importante problema de salud pública, debido a que un mal uso de estos puede condicionar de forma inmediata efectos secundarios, agravando el problema de salud que ya existe en los pacientes.

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue buscar información referente al medicamento metformina, para poder caracterizar los riesgos asociados a su uso como tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2, así como para establecer posibles medidas de vigilancia y actividades de minimización de riesgos.

La metodología empleada para llevar a cabo esta investigación fue de tipo transversal y retrospectiva. Como resultado de la investigación bibliográfica se diseñó un documento de Plan de Gestión de Riesgos para tabletas recubiertas con principio activo metformina que contiene información importante del medicamento, un plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

Los resultados mostraron que a nivel mundial se recibieron más notificaciones de reacciones adversas por el uso de metformina en pacientes entre edades de 45 a 64 años, y que son las mujeres las que tienen más riesgo de padecer diabetes, por lo que es el género que más ha notificado. Además, estadísticas demuestran que América es el continente que más notificaciones ha recibido; por lo que la creación de un plan de gestión de riesgos, que engloba un plan de farmacovigilancia y un plan de minimización de riesgos es de vital importancia para conseguir una terapia segura y eficaz.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que tienen como fenotipo común, diferentes grados de resistencia a la insulina por el páncreas y aumento de la producción de glucosa por el hígado. La historia natural de la diabetes mellitus tipo 2 va precedida por períodos variables de trastornos subclínicos del metabolismo de la glucosa, que se clasifican respectivamente como glucemia en ayuno alterada y alteración en la tolerancia a la glucosa. Con el paso de los años se ha buscado un tratamiento contra la mayor parte de las características patológicas de la diabetes mellitus tipo 2, siendo la metformina uno de los fármacos más prescritos.

La metformina, pertenece a la familia de las biguanidas, grupo de medicamentos que proceden de la guanidina, que se derivan de la planta *Galega officinalis*; utilizada desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes. Las biguanidas se introdujeron al mercado a finales de la década de 1950. Sin embargo, algunas biguanidas como la fenformina y buformina se retiraron de su uso clínico en muchos países debido a que se demostró su relación con la acidosis láctica y, en 1977 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado.

A pesar de ello la metformina siguió prescribiéndose en Europa, Canadá y México para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Actualmente es la única biguanida disponible, ya que resulto más segura reduciendo los niveles de glucemia sin peligro de causar hipoglucemia y su asociación con la incidencia de acidosis láctica es muy baja.

La metformina es el medicamento de elección en la mayoría de países para el tratamiento de los pacientes con diabetes, media vez no hay contraindicación.

Un medicamento es autorizado para su comercialización y su uso con base en las indicaciones especificadas si en el momento de la autorización el beneficio/riesgo es juzgado en forma positiva para una población definida. Sin embargo, no todos los riesgos reales o potenciales han sido identificados. Además, existen pacientes especiales en los cuales el riesgo podría ser más grande que en la población total. La nutrición y los hábitos alimenticios de una comunidad, entre otras cosas, influyen en la eficacia terapéutica y en la seguridad de los medicamentos. Si no se cuenta con una buena guía y con profesionales de la salud entrenados en

farmacovigilancia, puede aumentar el riesgo de errores de medicación, de reacciones adversas prevenibles, o de ambos.

En el presente documento se muestra una propuesta de Plan de Gestión de Riesgos, el cual es un documento que detalla y especifica los riesgos más relevantes del medicamento metformina tabletas recubiertas, con el fin de crear un plan de farmacovigilancia para identificar, caracterizar y cuantificar dichos riesgos, y en caso necesario someterlos a un programa de prevención o minimización de los mismos. Con su creación se permite maximizar los beneficios del medicamento para aumentar su eficacia y calidad y poder así disminuir los riesgos. La metodología empleada fue de tipo transversal y retrospectiva.

La farmacovigilancia estudia los efectos indeseados, o reacciones adversas a los medicamentos, un buen servicio de farmacovigilancia y de gestión de la seguridad del medicamento permite evitar errores de medicación, uso incorrecto del medicamento, abuso por parte de la población, falta de eficacia, intoxicaciones agudas y crónicas. Por lo que, la farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en la farmacoterapia, y en los aspectos individuales, regionales, nacionales e internacionales.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Diseñar una propuesta de Plan de Gestión de Riesgos para tabletas recubiertas con principio activo metformina.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Presentar las especificaciones de seguridad relacionadas al uso de metformina acorde a los reportes y hojas de seguridad emitidas por instituciones regulatorias nacionales e internacionales.
- 2.2.2 Recolectar la información durante la post comercialización de metformina tabletas recubiertas.
- 2.2.3 Establecer medidas de seguridad adoptadas para minimizar los riesgos con el uso de metformina.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Diabetes a nivel mundial

A escala mundial se calcula que 422 millones de adultos tenían diabetes en 2014, por comparación con 108 millones en 1980. Desde 1980 la prevalencia mundial de la diabetes (normalizada por edades) ha ascendido a casi el doble - del 4,7% al 8,5% - en la población adulta. Esto se corresponde con un aumento de sus factores de riesgo, tales como el sobrepeso y la obesidad. En el último decenio, la prevalencia de diabetes ha aumentado con más rapidez en los países de ingresos medianos que en los de ingresos altos.¹

Actualmente a nivel mundial la diabetes es un problema de salud pública de dimensiones pandémicas. La Federación Internacional de Diabetes (2013) indica en sus cálculos más recientes que 382 millones de personas tienen diabetes. El número de personas con la enfermedad se incrementará a 592 millones para el año 2030. Esto se considera una situación preocupante del futuro impacto de la diabetes como una de las principales amenazas para el desarrollo mundial.²

3.2 Diabetes a nivel nacional

En El Salvador, la diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en un problema de salud pública por el impacto humano y económico para el paciente, familia, sociedad y sistema de salud. La elevada frecuencia y la severidad de las complicaciones que se presentan con el tiempo como las neuropatías, daño renal, ceguera, y amputaciones, la convierten en un problema de salud que requiere un abordaje con el proceso salud-enfermedad y no únicamente con enfoque biológico sino desde la perspectiva social de las determinantes sociales de la salud que permita la comprensión de las causas estructurales, hechos históricos, sociales y culturales, que hace referencia a las condiciones de vida, estilos de vida, y factores de riesgo de la población en estudio.³

Según la encuesta realizada por la Asociación Salvadoreña de Diabéticos (ASADI) en el 2013, existían aproximadamente 800,000 personas con diabetes mellitus tipo 2, con una prevalencia del 9.69% localizada en San Salvador; 12.5% en San Vicente y el 13.3% en San Francisco Gotera.⁴

3.3 La metformina como primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus II

La metformina es un medicamento que ha demostrado poseer beneficios en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, mejorando el perfil glucémico, se ha considerado el medicamento de elección como primer esquema de tratamiento en las personas con esta enfermedad, sin embargo en muchas ocasiones su prescripción puede ser nociva si no se toman en cuenta sus contraindicaciones e interacciones, además un mal uso de la metformina puede conllevar a que los pacientes presenten efectos secundarios leves y graves.²

3.4 Generalidades de la metformina

La metformina es un antihiper glucémico biguanida y farmacoterapia de primera línea utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se considera un fármaco anti hiper glucémico porque reduce las concentraciones de glucosa en sangre en la diabetes tipo 2 sin causar hipoglucemia. Se describe comúnmente como un “sensibilizador a la insulina”, lo que lleva a una disminución de la resistencia a la insulina y una reducción clínicamente significativa de los niveles plasmáticos de insulina en ayunas. Otro beneficio bien conocido de este medicamento es la pérdida de peso modesta, por lo que es una opción efectiva para los pacientes obesos con diabetes tipo 2.⁵

La metformina constituye uno de los medicamentos esenciales en los establecimientos de atención primaria para el tratamiento de la diabetes, una encuesta publicada por la OMS con respecto a los hipoglucemiantes orales mostro que en el 82% de los países (145) la metformina estaba generalmente disponible (Ver Anexo N°4), por comparación con el 69% (123 países) que informaron que las sulfonilureas estaban generalmente disponibles.¹

3.5 Propiedades y acciones de la metformina

La metformina es una molécula hidrofílica básica, cuya difusión pasiva a través de la membrana celular es muy limitada. Su absorción ocurre principalmente por el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática y se excreta sin cambios en la orina. Su paso al espacio intracelular se da en razón de los receptores orgánicos de cationes (OCT -por sus siglas en inglés-) que están divididos en cinco subtipos; de éstos, el OCT1 y OCT3 son los principales implicados en su función antidiabética porque están localizados principalmente en los hepatocitos.⁶

3.6 Tabletas de liberación prolongada de metformina

La formulación de liberación prolongada de metformina está indicada como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con DM2. La seguridad en los niños no se ha demostrado hasta la fecha.⁵

3.7 Dosificación y pautas de administración

Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) con la comida principalmente para mitigar los efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada una o dos semanas hasta un máximo de 2 o 3 comprimidos según la respuesta clínica, debido a que la respuesta es dependiente de la dosis. Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de la hemoglobina glicosilada (2%) con dosis de 2.000 mg, sin obtener reducciones adicionales cuando se llega a los 2.500 mg.⁷

3.8 Productos combinados de metformina

La metformina es un componente de una variedad de productos combinados con otros agentes antidiabéticos. Está indicado, junto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con DM2 en combinación con inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (sitagliptina, linagliptina, alogliptina o saxagliptina), en combinación con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (canagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina o dapagliflozina), o en combinación con pioglitazona.⁵

3.9 Farmacodinamia

La metformina reduce la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar tanto la captación como la utilización periférica de glucosa. En contraste con los medicamentos de la clase sulfonilurea, que conducen a la hiperinsulinemia, la secreción de insulina no cambia con el uso de metformina.⁵

3.10 Mecanismo de acción y efectos beneficiosos

Se conoce que reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de glucogenólisis, aumenta la captación de glucosa a nivel muscular y disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal. En el torrente sanguíneo una vez dentro de la

célula, aumenta la glucólisis anaerobia el cual es uno de sus principales efectos adversos. No hay indicios que la metformina se metabolice, su absorción principalmente ocurre en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática las cuales se excretan sin modificación por el riñón mediante filtración y transporte activo de receptores orgánicos de cationes - 2 (OCT-2).⁸

El paso al espacio intracelular se da por los receptores orgánicos de cationes (OCT) que están divididos en cinco subtipos; en los que el OCT1 y OCT-3 son los principales implicados en su función antidiabética porque su localización principal es en los hepatocitos. Sin embargo, se conoce que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I, sin afectar a los demás complejos I, como se explica de manera esquemática en el Anexo N°2.⁸

La metformina llega a los hepatocitos de manera activa mediante el transportador OCT-1, el cual es resultado de una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, la gran actividad del transportador OCT-1 aumenta el índice de entrega de la metformina en el espacio intracelular por lo tanto aumenta su efecto. La metformina posee una carga positiva por lo cual se acumula en las células y en las mitocondrias debido a los potenciales de membrana por medio de la membrana plasmática y la membrana interna mitocondrial.⁸

Al interior de las células hepáticas, la metformina induce una inhibición leve de la acción post oxidativa modificando el estado de energía medida, mediante aumento de las proporciones citoplásmicas de ADP: ATP y AMP; estos cambios activan AMPK, la relación de ADP- ATP, reduce el índice de producción de glucosa, la activación de la proteína quinasa activada por AMP también llamada AMPK promueve una mayor acción de la insulina y reduce la tasa de gluconeogénesis y de la glucogenólisis.

A niveles anormalmente altos de glucagón se genera una mayor producción de glucosa hepática, la metformina reduce la respuesta cíclica del AMP a la estimulación del glucagón en los hepatocitos, lo que ocasiona cambios en la proteína quinasa A, inhibiendo la gluconeogénesis y así reduciendo la producción de glucosa hepática y la hipoglicemia basal.⁸

3.11 Absorción

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de metformina 500 mg administrada en ayunas es de aproximadamente 50% -60%. Los estudios clínicos de dosis única que utilizan dosis orales de metformina 500 a 1500 mg y 850 a 2550 mg muestran que hay una falta de proporcionalidad de la dosis con un aumento en la dosis de metformina, atribuido a la disminución de la absorción en lugar de cambios en la eliminación. A las dosis clínicas habituales y los esquemas de dosificación de metformina, las concentraciones plasmáticas de metformina en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24-48 horas y normalmente se miden a $<1 \mu\text{g/ml}$.⁵

3.12 Metabolismo

Los estudios intravenosos que utilizan una dosis única de metformina en sujetos normales muestran que la metformina se excreta como fármaco inalterado en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar.⁵

3.13 Eliminación

Este medicamento se excreta sustancialmente por el riñón. El aclaramiento renal de metformina es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que muestra que la secreción tubular renal es la principal vía de eliminación de metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% de la metformina absorbida es eliminada por los riñones dentro de las primeras 24 horas después de la ingestión.⁵

3.14 Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes con el consumo de metformina son alteraciones digestivas, principalmente: náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia, dolor cólico y molestias abdominales. Estos síntomas podrían ser producto de la acumulación del fármaco en los enterocitos en el intestino delgado, generalmente son leves y transitorios, asociados a la dosis que ingiere el paciente. Alrededor de un tercio de pacientes los presentan al iniciar la terapia por lo que se recomienda iniciar a dosis bajas una o dos veces al día y aumentar cada semana hasta alcanzar la dosis efectiva tolerada o reducir la dosis en casos de intolerancia al fármaco.⁸

El consumo del medicamento con las comidas también se recomienda para ayudar a que los síntomas disminuyan. Alrededor de un 90% tolera el consumo crónico del medicamento y sólo

el 5% de los pacientes no toleran siquiera las dosis más bajas. Uno de los efectos adversos más temidos con las terapias para el tratamiento de la diabetes es la hipoglicemia. La metformina se sitúa como primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no sólo por los efectos favorables que se obtienen con su uso, sino también por su bajo riesgo de hipoglicemia al no aumentar las concentraciones de insulina.⁸

3.15 Contraindicaciones

La recomendación general es que en todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 inicie tratamiento con metformina desde el momento del diagnóstico o poco después, excepto en casos de contraindicación o de intolerancia. Aunque sólo el 5% de los pacientes no toleran incluso las dosis más bajas, se recomienda la interrupción en el consumo del medicamento en casos de diarrea, vómitos u otras causas de deshidratación que no permitan su tolerancia.

También se recomienda la omisión del fármaco en los pacientes antes de la investigación con medios de contraste yodados aunque la FDA lo recomienda cuando la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) se encuentre entre 30 a 60 ml/min en caso de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca, o si se usa contraste arterial. Se debe valorar nuevamente la TFG 48 horas después del procedimiento y reiniciar el fármaco si la función renal se encuentra preservada.⁸

3.16 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema de salud relacionado con medicamentos o vacunas. La farmacovigilancia busca asegurar que la relación beneficio-riesgo se mantenga favorable a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento, es decir desde que se autoriza hasta que se retira del mercado o se interrumpe su producción.⁹

La farmacovigilancia comprende diversas actividades de salud pública de análisis y gestión del riesgo que contribuyen al uso racional de los medicamentos. Así, la identificación, cuantificación y evaluación de los riesgos asociados con el uso de los medicamentos pueden evitar o minimizar el daño a los pacientes y adoptar las medidas necesarias, poniendo en marcha, si fuese preciso, medidas reguladoras.⁹

3.17 Vigilancia post-comercialización

En función de la orientación general, los métodos de trabajo en el campo de la farmacovigilancia o vigilancia post-comercialización pueden dividirse en dos grandes grupos:

Métodos pasivos: aquellos en los que se espera recibir la información en forma de notificaciones espontáneas para proceder a evaluarlas.¹⁰

Métodos activos: aquellos en los que se toma la iniciativa para obtener la información necesaria y que engloban tanto los sistemas de vigilancia intensiva como los estudios epidemiológicos. Los ensayos clínicos y otras investigaciones anteriores a la comercialización de un medicamento se realizan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual. Estas limitaciones impiden que se identifiquen los efectos indeseables raros, los que aparecen tras un tratamiento prolongado o mucho tiempo después de suspenderlo y los que aparecen en subgrupos específicos de población.¹⁰

3.18 Plan de gestión de riesgos

El objetivo del Plan de Gestión de Riesgos es asegurar que los beneficios de un medicamento superen los riesgos por el mayor margen, tanto para el paciente individual como la población diana, en su conjunto. Es decir, optimizar el uso del medicamento. Los fundamentos de un PGR están basados en la planificación de la farmacovigilancia con criterio proactivo, por medio de la anticipación de los riesgos de los medicamentos partiendo de la información que se conoce, la identificación de áreas donde la información es más escasa y la proyección de estudios para identificar y caracterizar los riesgos sobre una base más científica.¹¹

El PGR debe contener los siguientes tres elementos:¹²

- Especificaciones de seguridad, que incluyen reacciones adversas importantes identificadas y relacionadas al uso del medicamento, riesgos sobre los que no se tiene plena certeza de relación con el medicamento (también conocidos como riesgos potenciales), e información faltante importante.
- Actividades de farmacovigilancia, son aquellas que recogen la información durante la post-comercialización del medicamento.

- Actividades de minimización de riesgos, incluyen medidas de seguridad adoptadas para minimizar los riesgos, que consisten en el suministro de información a los profesionales sanitarios y establecimiento de las condiciones de uso.

CAPITULO IV

4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación se presenta una propuesta de Plan de Gestión de Riesgos (PGR) para tabletas recubiertas con principio activo metformina, que detalla y especifica información del medicamento (estructura, nombre genérico, forma farmacéutica, formulación, entre otros), información farmacológica básica sobre el medicamento (dosis y vías de administración, características farmacocinéticas), especificaciones de seguridad (los riesgos identificados y potenciales más relevantes del medicamento metformina tabletas recubiertas), información faltante (poblaciones en las que no existe informaciones de seguridad), plan de farmacovigilancia y plan de minimización de riesgos.

Tabla N°1. Información general del medicamento metformina.

Información sobre el medicamento	
Nombre genérico del medicamento:	Metformina clorhidrato
Forma farmacéutica del medicamento:	Tabletas recubiertas con película; de color blanco, circular y biconvexo.
Formulación	Principio activo: metformina clorhidrato. Núcleo del comprimido: povidona K 30 y estearato de magnesio. ¹³ Recubrimiento pelicular: Hipromelosa. ¹³

Presentaciones	Las tabletas de 850 mg de principio activo metformina, se entregan en una caja (como empaque secundario), las cuales contienen 3 blíster (empaque primario) conteniendo 10 unidades cada uno.
Indicación	<p>En adultos, metformina tabletas puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.¹³</p> <p>En adolescentes y niños mayores de 10 años, metformina puede utilizarse en monoterapia o en combinación con insulina.¹³</p>
Número de registro.	N-R: 71433
Información farmacológica básica	
Indicaciones terapéuticas	Excepto que esté contraindicada o no se tolere, la metformina es el fármaco recomendado para el tratamiento inicial de la diabetes de tipo 2, junto con indicaciones en el estilo de vida (dieta, control de peso y ejercicio físico). ¹³
Dosis y vía de administración	<p>- En adultos con función renal normal (TFG > 90 ml/min)¹³</p> <p>Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales</p>

Tabla N°1. (Continuación)

	<p>La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas. Tras 10/15 días, la posología deberá ajustarse en función de los niveles de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 3 g de metformina clorhidrato al día, dividida en 3 tomas.¹³</p> <p>Si se pretende administrar metformina en sustitución de otro antidiabético oral, se debe suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con metformina a la posología anteriormente indicada.¹³</p> <p>Combinación con insulina</p> <p>La metformina y la insulina pueden utilizarse en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 u 850 mg 2 o 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina debe ajustarse en función de los niveles de glucosa en sangre.¹³</p>
	<p>- Pacientes de edad avanzada</p> <p>Debido a la posible reducción de la función renal en personas de avanzada edad, la posología de la metformina se ajusta según la función renal; por lo que, es necesaria una evaluación regular de la función renal.¹³</p> <p>Insuficiencia renal</p>

	<p>Se debe evaluar la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y al menos, una vez al año. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de post progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia (cada 3 a 6 meses).¹³</p> <p>En pacientes con TFG 60-89 (ml/min) la dosis diaria máxima total es de 3.000 mg, pero se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.</p> <p>En pacientes con TFG 45-59 (ml/min) la dosis diaria máxima total es de 2.000 mg. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina.</p> <p>En pacientes con TFG 30-44 (ml/min) la dosis diaria máxima total es de 1.000 mg y se debe considerar que la dosis inicial es, a lo mucho, la mitad de la dosis máxima.</p> <p>Metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml/min¹³</p>
	<p>- Población pediátrica</p> <p>Monoterapia y combinación con insulina</p> <p>Metformina puede utilizarse en adolescentes y niños mayores de 10 años de edad. La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante o después de las comidas. Tras 10-15</p>

	<p>días de su administración, la dosis debe ajustarse en función de los valores de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 2 g al día, administrados en 2 o 3 tomas.¹³</p>
<p>Características farmacocinéticas:</p>	<p style="text-align: center;">Liberación.</p> <p>Tras su administración por vía oral se absorbe principalmente en el intestino delgado por un mecanismo de transporte activo. No se une a proteínas plasmáticas y no sufre metabolización, eliminándose casi por completo en forma activa por la orina. Presenta una semivida de eliminación plasmática de 5-6 horas. En la actualidad existen formas de liberación prolongada que se administran en dosis única diaria.¹³</p>
	<p style="text-align: center;">Absorción.</p> <p>Tras la administración por vía oral de un comprimido de metformina clorhidrato, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza aproximadamente en 2.5 horas (t_{máx}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.¹³</p>
	<p style="text-align: center;">Distribución.</p> <p>La fijación a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El pico sanguíneo</p>

	<p>es menor que el pico plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (Vd) osciló entre 63 y 276 litros.¹³</p>
	<p style="text-align: center;">Metabolismo.</p> <p>La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.¹³</p>
	<p style="text-align: center;">Eliminación.</p> <p>El aclaramiento renal de la metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6.5 horas. En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, dando lugar a un aumento de los niveles de metformina en plasma.¹³</p>
<p>Mecanismo de acción</p>	<p>La metformina ejerce su efecto antihiper glucémico por medio de múltiples mecanismos:¹³</p> <p>La metformina actúa reduciendo la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis). La metformina facilita la captación y utilización de glucosa periférica, en parte aumentando la acción de la insulina. La metformina altera el recambio de glucosa en el intestino: aumenta la captación de glucosa procedente de la circulación y disminuye la absorción de glucosa procedente de los alimentos. Otros</p>

	<p>mecanismos atribuidos al intestino son el aumento de la liberación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la disminución de la reabsorción de ácidos biliares. La metformina altera el microbioma intestinal.¹³</p>
--	---

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°2. Especificaciones de seguridad de metformina.

<p>Especificaciones de seguridad</p>
<p style="text-align: center;">RIESGOS POTENCIALES</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con metformina. - Anormalidades congénitas, pérdida del embarazo, hipertensión inducida por embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal: existen una evidencia limitada e inconclusa del efecto de la metformina sobre los resultados de peso a largo plazo en los niños expuestos en el útero. La metformina parece no afectar al desarrollo motor y social hasta 4 años de edad en niños expuestos durante el embarazo, pese a que los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.
<p style="text-align: center;">RIESGOS IDENTIFICADOS</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Acidosis láctica: se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. - Insuficiencia renal: la metformina está contraindicada en pacientes con TFG<30 ml/min, por lo que es necesario evaluar la TFG antes de iniciar con el tratamiento y de forma regular luego de iniciado el tratamiento.

- Insuficiencia cardiaca: en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, la metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardiaca y renal.
- Trastornos hepatobiliares: se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: este tipo de reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria; son muy raras con el uso de metformina.
- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de peso: aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 o 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.
- Disminución de vitamina B12 (Anemia o neuropatía): la metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de disminución de vitamina B12 aumenta con la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan deficiencia de vitamina B12.
- Alteraciones del gusto: estas alteraciones pueden afectar negativamente el apetito y la ingesta de alimentos, lo que ocasiona deshidratación, pérdida de peso y desnutrición, y perjudica significativamente la calidad de vida y el estado de ánimo.
- Intoxicación alcohólica: está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°3. Poblaciones en las que no existe información de seguridad.

Información faltante	
Descripción de poblaciones de las que no existe información de seguridad	
Población pediátrica.	Todos estos estudios han demostrado que la metformina, para el tratamiento de la DM2 en población pediátrica, es eficaz y segura y está recomendada como medicación de primera línea. Además del control glucémico, tiene el beneficio adicional de producir una modesta pérdida de peso o, al menos, estabilizarlo. En diversos estudios no se ha observado acidosis láctica con el uso de metformina en los adolescentes, efecto que sin embargo ha sido referido en adultos. ¹⁴
Población geriátrica	La metformina no suele producir hipoglucemias y ha demostrado ser útil en pacientes con enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardiaca estable. No obstante, en ancianos puede asociarse con algunos inconvenientes como intolerancia digestiva, disgeusia, hiporexia y déficit de vitamina B12; esta última debe monitorizarse periódicamente. ¹⁵
Embarazo	La hiperglicemia no controlada en la fase periconcepcional y durante el embarazo se asocia con un aumento del riesgo de anomalías congénitas, pérdida del embarazo, hipertensión inducida por embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal. Es importante mantener el nivel de glucosa en sangre lo más cercano a la normalidad posible

	<p>durante el embarazo, para reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la hiperglicemia para la madre y su hijo.</p> <p>Existe una evidencia limitada e inconclusa del efecto de la metformina sobre los resultados de peso a largo plazo en los niños expuestos en el útero.</p> <p>La metformina parece no afectar al desarrollo motor y social hasta 4 años de edad en niños expuestos durante el embarazo, pese a que los datos sobre resultados a largo plazo son limitados. Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina durante el embarazo y en la fase periconcepcional como un tratamiento adicional o como alternativa a la insulina.¹⁶</p>
<p>Lactancia</p>	<p>La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.¹³</p>
<p>Fertilidad</p>	<p>La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis tan altas como 600 mg/Kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos basándose en la comparación de la superficie corporal.¹³</p>

PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

Posteriormente a la selección del tema “Propuesta de Plan de Gestión de Riesgo para tabletas recubiertas con principio activo: metformina”, se realizó una búsqueda de información en el sitio web VigiAccess, y portal web del Centro Nacional de Fármaco Vigilancia (CNFV), obteniendo los siguientes resultados:

De la base de datos VigiAccess se destaca que, hasta la fecha 26 de agosto de 2023 se han recibido 115, 670 notificaciones de casos de eventos adversos por metformina, donde se puede observar que la población que más ha notificado se encuentra entre las edades de 45 a 64 años con un 35.0%, de igual forma se registran un gran número de notificaciones en el grupo etario de 65 a 74 años con 20.0%, haciendo un 55.0%, representando un poco más de la mitad del sector de la población que ha notificado, generalmente la diabetes mellitus tipo 2 aparece o es diagnosticado de los 40 años en adelante, siendo 45 a 64 años de edad los pacientes que más reportaron efectos adversos por metformina en comparación con las demás edades. El tratamiento no farmacológico comprende tres aspectos básicos primordiales para el control de la diabetes tipo 2: plan de alimentación hipocalórico, actividad física y hábitos saludables. Cumpliendo con éstos tres pilares el paciente mejorará su estado nutricional, así como su calidad de vida. A continuación, se muestra las edades de los pacientes que reportaron efectos adversos por edades. (Ver Figura N°1)

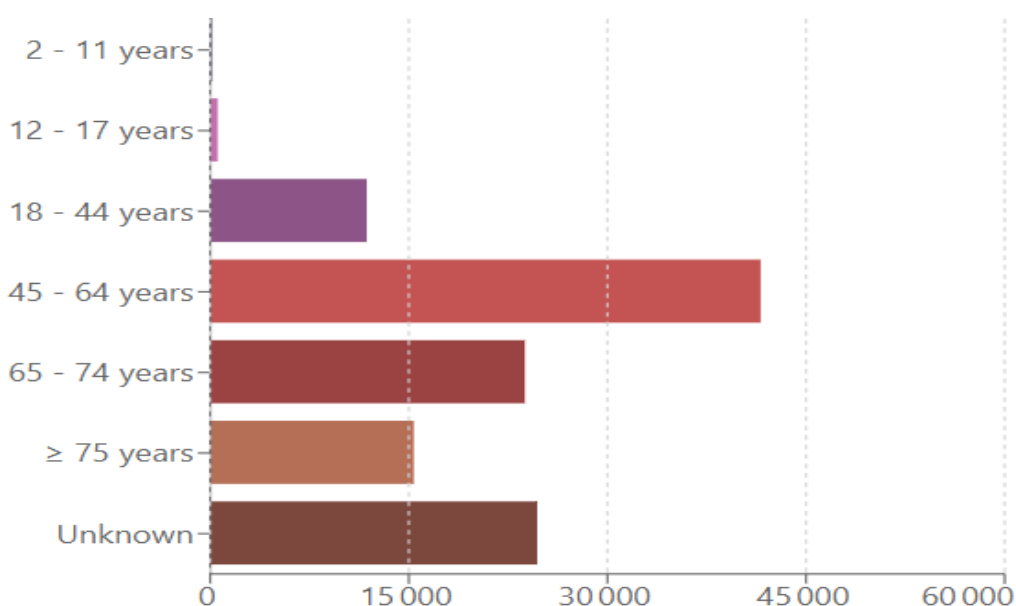


Figura N°1. Notificaciones realizadas por pacientes clasificadas por edades. Año 2023.¹⁷

En relación al sexo la Fundación Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (2016) demuestra que las mujeres en su juventud tienen más riesgo de padecer diabetes por la incidencia en los trastornos de la conducta alimentaria y de ánimo, en la edad fértil, por el embarazo; síndrome de ovario poli quístico, y edad madura. Según la Dra. Alexanderson, (2017) la diabetes tipo 2 y la menopausia pueden combinarse y generar diversos efectos en el cuerpo; debido a que en la menopausia, a partir de los 40 años las mujeres concluyen su vida reproductiva, por lo que los ovarios dejan de producir las hormonas estrógeno y progesterona, al existir menos cantidad de progesterona se aumenta la sensibilidad a la insulina, por tanto el organismo capta la glucosa producida. En cambio, si disminuyen los estrógenos, crece la resistencia a la insulina, impidiendo a la célula nutrirse, elevando los niveles de glucosa en la sangre.¹⁸

Los pacientes clasificados por género, de los cuales presentaron mayor notificación fueron los pacientes del sexo femenino con un porcentaje de 55.0% (Ver Figura N°2), los hombres que reportaron efectos adversos por metformina, su porcentaje fue de 39.0% menor que el de las mujeres y una menor cantidad de reportes pertenece a otro grupo de personas que no especificaron su género, pero que, si realizaron el reporte de efecto adverso del medicamento.

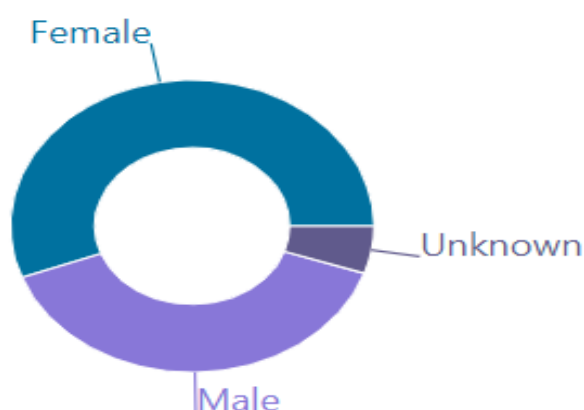


Figura N°2. Género del que se reciben más notificaciones sobre efectos adversos, año 2023.¹⁷

Con los datos obtenidos de la plataforma, se muestra según la notificación de reportes, los continentes que más han reportado reacción adversa por el uso de metformina, siendo América el continente que más notificaciones ha recibido con un 41.0% y Asia con un 32.0%, seguido de Europa con 25.0% de reportes. (Ver Figura N° 3)

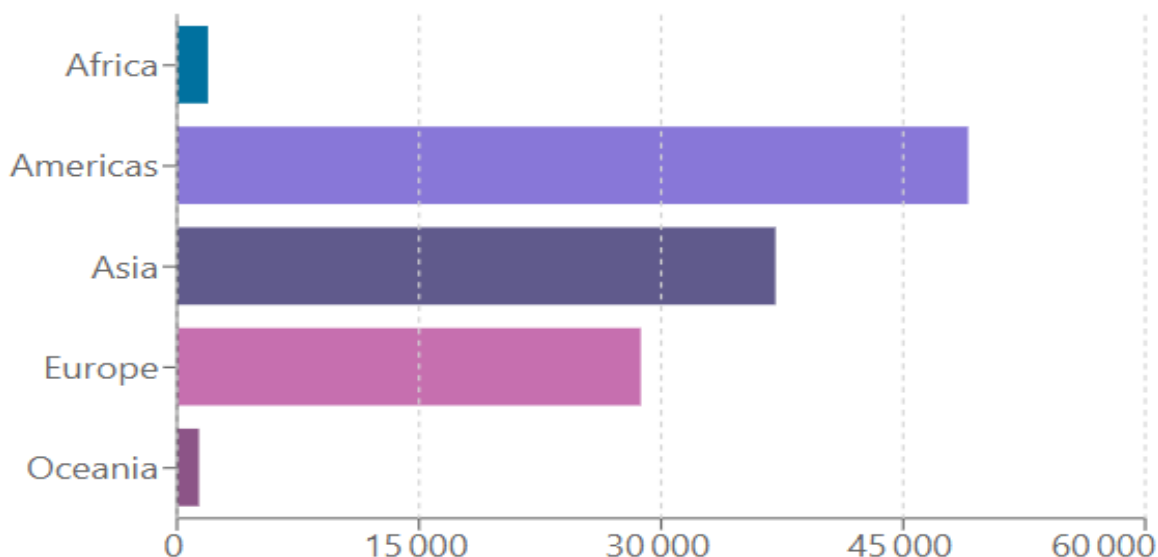


Figura N°3. Continentes en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas relacionadas con metformina. Año 2023.¹⁷

En la tabla N°4. Número de notificaciones de reacciones adversas por año, relacionadas al uso de metformina. Podemos observar que cada año aumentan los reportes por reacciones adversas por metformina con un total de 12,952 reportes solo en el año 2023, lo que representa el 11.0%

Por lo que, es imprescindible hacer farmacovigilancia ante este principio activo, como se ha venido estudiando, la metformina es un agente hipoglucemiante para el tratamiento importante para tratar la diabetes mellitus tipo 2; lo cual la hace que sea un medicamento de alto consumo y debido a que la condición de los pacientes ante esta enfermedad los hace muy vulnerables a reacciones adversas, es necesario prestar atención y estar pendiente de estos pacientes.

El aumento de los reportes es significativo, veamos que para el año 2015 se obtuvo una cantidad de 7,448 reportes de reacciones adversas asociadas al uso de metformina, lo que representa un 6%; mientras que para el año de 2023 como ya se mencionó se obtuvieron 12,952 reportes

(11%). Es decir, que en 8 años consecutivos se ha visto un incremento del 9% de casos reportados, esto quiere decir que el uso de metformina incrementa cada vez más.

Tabla N°4. Número de notificaciones a nivel mundial de reacciones adversas por año, relacionadas al uso de metformina.

Año	Cantidad	Porcentaje
2023	12952	11
2022	7512	6
2021	9513	8
2020	9974	9
2019	10953	9
2018	8525	7
2017	7805	7
2016	7183	6
2015	7448	6

Fuente: Elaboración propia. Según la base de datos VigiAccess.

A su vez, Vigi Access describe los términos preferentes que son mayormente reportados mediante las notificaciones siendo el primero los trastornos gastrointestinales con 24,0%, trastornos del metabolismo y de la nutrición con el 13.0%.

Tabla N°5. Porcentaje a nivel mundial de RAM relacionadas al uso de metformina. Año 2023.

RAM Reportada	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	(1%, 1.776 RAM)
Trastornos cardíacos	(2%, 4475 RAM)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	(0%, 318 RAM)
Trastornos del oído y del laberinto	(0%, 680 RAM)
Trastornos endocrinos	(0%, 236 RAM)
Trastornos oculares	(1%, 2183 RAM)
Trastornos gastrointestinales	(24 %, 46 598 RAM)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	(10 %, 19689 RAM)
Trastornos hepatobiliares	(1%, 2155 RAM)
Trastornos del sistema inmunológico	(1%, 2040 RAM)
Infecciones e infestaciones	(2%, 3383 RAM)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales	(5%, 9542 RAM)
Investigaciones	(8%, 15577 RAM)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	(13%, 26262 RAM)

Tabla N°5. (Continuación)

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo	(2%, 4786 RAM)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	(1%, 1055 RAM)
Trastornos del sistema nervioso	(8%, 15.079 RAM)
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	(0%, 552 RAM)
Problemas con productos	(2%, 3174 ADR)
Trastornos psiquiátricos	(3%, 6672 RAM)
Trastornos renales y urinarios	(4%, 8773 RAM)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	(0%, 735 RAM)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	(2 %, 4902 RAM)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	(5 %, 10442 RAM)
Circunstancias sociales	(0%, 368 RAM)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	(1%, 1135 RAM)
Trastornos vasculares	(2%, 3860 RAM)

Fuente: Elaboración propia. Según la base de datos vigiaccess.

Según datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador boletín N°8 se muestran los principios activos con mayor número de notificaciones reportadas en el año 2021 en El Salvador. En la Figura N°4 y Tabla N°6 se presentan los diez principios activos con mayor número de notificación espontánea reportado por sospecha de RAM/ESAVI que presentó la población salvadoreña.

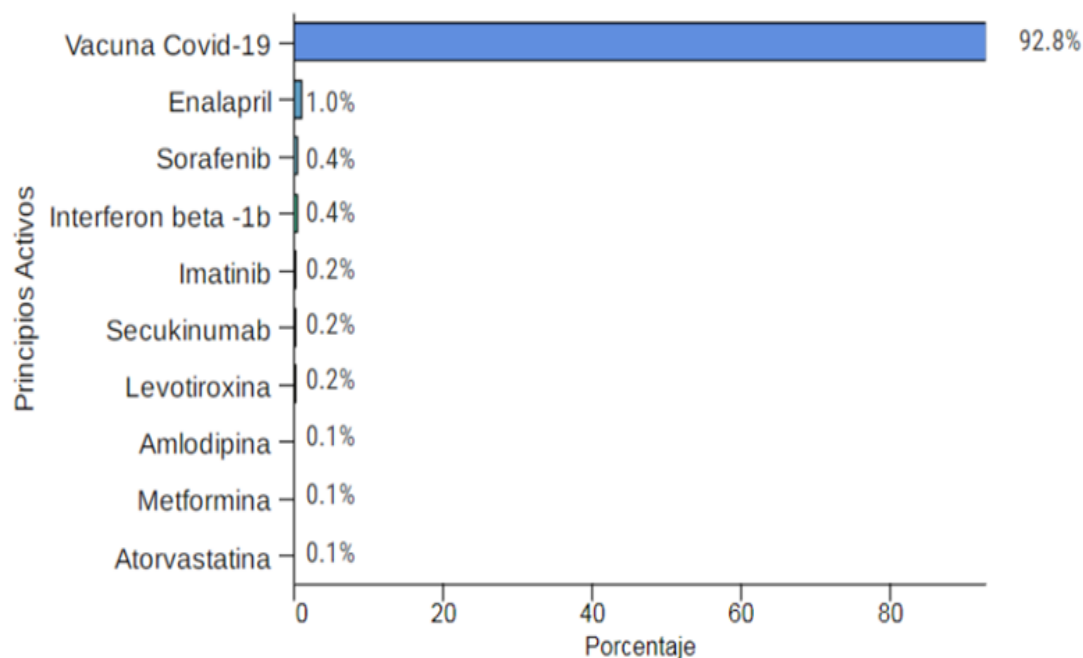


Figura N°4. Gráfico de los primeros diez principios activos más notificados por reacciones adversas en el año 2021.¹⁹

El principio activo más reportado es la “Vacuna Covid – 19” con 4,080 notificaciones lo que equivale al 92.8%. Dentro de los ESAVI notificados se encuentra “pirexia, cefalea, mialgia y artralgia”, los cuales se consideran de acuerdo a su ficha técnica reacciones adversas muy frecuentes, no serias y ya conocidas para la vacuna. El principio activo menos reportado fue amlodipina, metformina y atorvastatina con un 0.1% cada uno.

Tabla N°6. Principios activos más notificados por reacciones adversas en el año 2021.¹⁹

Principio Activo	No de notificaciones	Porcentaje
Vacuna covid 19	4,080	92.8%
Enalapril	44	1.0%
Sorafenib	18	0.4%
Interferón beta – 1b	18	0.4%
Imatinib	9	0.2%
Secukinumab	8	0.2%
Levotiroxina	8	0.2%
Amlodipina	7	0.1%
Metformina	6	0.1%
Atorvastatina	6	0.1%

En el 2021 las unidades de salud del Ministerio de Salud (MINSAL) son las unidades efectoras que más notificaciones enviaron al Centro Nacional de Farmacovigilancia con una proporción del 40% del total de notificaciones recibidas, seguidos por otros centros de atención de salud con un 31%; hospitales con el 22%; mientras que la industria farmacéutica envió únicamente un 7.0% del total de notificaciones, de las cuales el 0.07% de notificaciones corresponde a la industria farmacéutica nacional.

En la Figura N°5 se muestra el número de reportes de reacciones adversas por departamento de manera descendente según cantidad de notificaciones. Siendo San Salvador el departamento con mayor número de notificaciones enviadas con un porcentaje de 68.1%; seguidos de Ahuachapán, La Libertad, Santa Ana y San Miguel reportando una cantidad considerable de notificaciones de RAM/ESAVI. Es importante mencionar que se han recibido notificaciones de RAM/ESAVI de los catorce departamentos que conforman El Salvador.

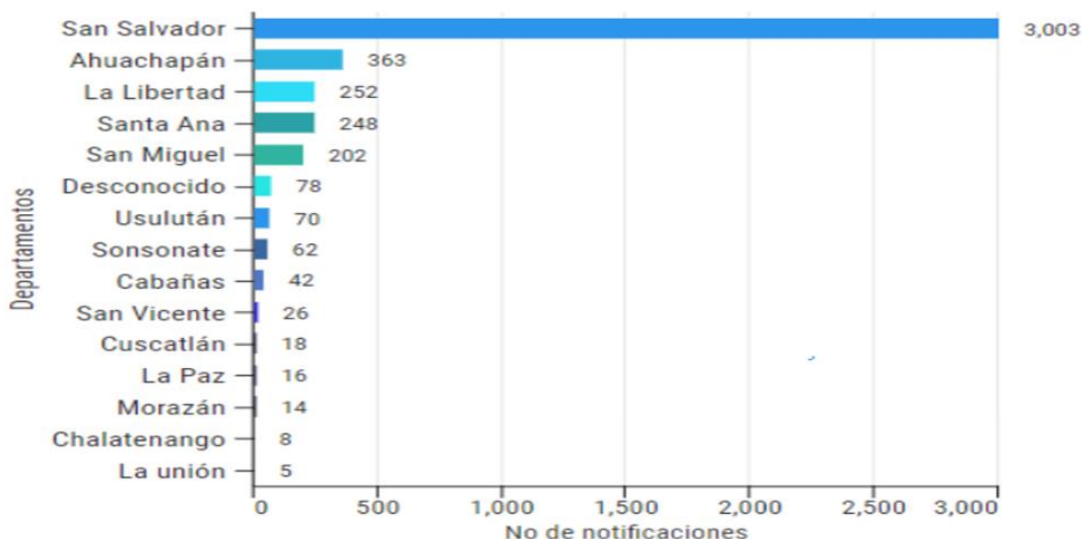


Figura N°5. Origen de notificaciones de sospechas de RAM/ESAVI por departamento en El Salvador.¹⁹

Se buscó información a nivel nacional, de casos reportados de efectos adversos al medicamento e información relacionada, luego a nivel internacional, contando con mayor información de artículos científicos de personas tratadas con el medicamento hipoglucemiante.

Según la Organización Mundial de la Salud (2018) la metformina es el fármaco oral de primera línea de elección más usado en todo el mundo para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuando no se logra un control glucémico con dieta y ejercicio. Este es uno de los dos antidiabéticos orales incluidos en la lista de medicamentos esenciales.¹⁸

La metformina es la única biguanida disponible y se debe considerar como el hipoglucemiante oral de primera línea en todas las personas con diabetes tipo 2 y en particular en aquellos con sobrepeso clínicamente significativo. A continuación se muestra información relacionada al fármaco y a la diabetes mellitus tipo 2, seguido de actividades de rutina y adicionales; en último lugar el plan de minimización de riesgos.¹⁸

(Sarabia, Can, & Guerrero, México 2015) realizaron un estudio sobre los factores de riesgo que inciden en la diabetes mellitus tipo 2 en adultos de 30 a 60 años de edad en la comunidad de la Isla Aguada, municipio de ciudad del Carmen, Campeche, dando como resultado que: hay una mayor frecuencia de diabetes tipo 2 en individuos de 46 a 60 años de edad (58.2%), con

predominio en el género femenino (55%) y un aumento del riesgo a padecerla proporcional a la edad, los factores de riesgo relacionados a diabetes mellitus tipo 2 fueron principalmente la obesidad (61%) y la dislipidemia (41%) la posible explicación a este fenómeno según el estudio es por el predominio de una dieta de alto contenido calórico con excesiva ingesta de grasas saturadas. Por último determinaron que otro factor de riesgo fueron antecedentes heredo-familiares con (36%) ya que algunos de los pacientes tenían padres o hermanos con diabetes mellitus tipo 2.¹⁸

(Garcia, Herrea, & Mercado, Nicaragua 2019) en su investigación sobre “uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes tipo 2, de 40 a 70 años atendidos en el Centro de Salud Monimbó, Masaya enero-diciembre 2018”, realizaron un análisis con 117 expedientes clínicos de pacientes con diabetes tipo 2 sus resultados fueron: El hipoglucemiante oral más utilizado fue la combinación de metformina/glibenclamida con 89 pacientes (76%) y la metformina de primera elección fue en 28 pacientes (24%), el grupo etario más afectado fue de 56 a 60 años con 27 pacientes (23%), el rango de masa corporal más alto fue de 25-29 (sobrepeso) con 40 pacientes (34.2%), y el más bajo fue ≥ 40 (obesidad III). En este estudio se determinó que la dosis e intervalo de administración más utilizada de metformina fue de 1g/día en 15 pacientes (53.6%), la hipertensión arterial fue la enfermedad más asociada en 72 pacientes (61.0%) y la menos asociada la dislipidemia en 3 pacientes (2.6%). Y por último concluyeron que la prescripción de hipoglucemiantes orales fue adecuada en los pacientes en estudio, basados en la normativa 081 “protocolo de atención de la diabetes mellitus”.¹⁸

Publicaciones científicas

Ensayos Preclínicos

- En un estudio preclínico sobre “Beneficio cardiovascular de metformina”, se evidenció que el uso de metformina, a una dosis de 150 mg/kg durante 16 semanas, disminuye de manera marcada la sensibilidad a la proteína C reactiva en conejos que se alimentaban en una dieta rica en colesterol. El posible mecanismo de su correlación inversa podría estar relacionado con la inhibición del NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) en la pared vascular, mediada por metformina.²⁰

- En un estudio de bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de metformina de 850mg comercializados en Bolivia, posterior a la selección de los lotes para el estudio in vitro se realizaron los perfiles de disolución en 12 comprimidos de cada lote. El porcentaje de disolución alcanzado a los 5 minutos, de los lotes B2 y B3 fue mayor al 85%, por lo que podrían considerarse de muy rápida disolución en la solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8, pero los resultados del lote B1 muestran que la liberación del principio activo no tiene comportamiento similar a los lotes B2 y B3, observándose una disolución lenta del principio activo, que alcanza más del 85% recién a los 45 minutos. Esta variación en la liberación del principio activo metformina clorhidrato, probablemente se deba a que el proceso de fabricación del producto B, no es reproducible entre lotes. Por lo tanto, se puede inferir que no se han validado los procesos de fabricación de este producto, no cumpliendo con las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, o que los comprimidos del lote B1 fueron afectados por las condiciones de temperatura y humedad ambientales, a raíz de un mal almacenamiento. La rápida velocidad de disolución de los lotes B2 y B3, en comparación a los demás productos en estudio (A, C, D y E), podría deberse a que estos probablemente contengan una mayor cantidad de desintegrante en su composición.²¹
- En un estudio sobre regulación hormonal de la proliferación de la célula de sertoli la metformina puede ejercer sus acciones a través de la activación de la quinasa activada por AMP (AMPK) y la inhibición de la vía dependiente de mTORC1/p70S6K. Por este motivo nos propusimos evaluar si metformina es capaz de regular dichas señales de transducción en la célula de sertoli. Con este propósito, cultivos de células de sertoli fueron incubados en presencia de dosis variables de metformina (0.5, 1 o 10 mM) durante 24 horas y por tiempos variables (2, 4, 6 y 24 horas) con una dosis 10 mM de metformina. Finalizada la incubación se analizaron como parámetro de activación de AMPK los niveles de Acetil-CoA carboxilasa fosforilada (ACC-P) en serina 79, la cual es sustrato de la AMPK, y como parámetro de activación de la vía mTORC1 los niveles de p70S6K fosforilada (p70S6K-P) en treonina 389. Los resultados obtenidos para los niveles de ACC-P muestran que las células tratadas con metformina por 24 horas exhiben un incremento en los niveles de ACC-P en todas las dosis ensayadas. Y que a partir de las 4 horas de incubación con metformina 10 mM se observa un incremento significativo en los niveles de ACC-P y dicho estímulo se mantiene hasta las 24 horas de incubación.²²

- En un estudio del efecto anticonceptivo y antiinflamatorio de la metformina en modelos experimentales en ratón, se utilizaron 198 ratones hembras. Se evaluó el efecto antiinflamatorio con la prueba de edema plantar inducido por carragenina en 64 ratones y, para evaluar el efecto sobre el dolor, se utilizó la prueba de placa caliente e inmersión de la cola, con 64 y 70 ratones, respectivamente. En ambos casos se tuvieron grupos controles, placebo y experimentales. Para el análisis se emplearon las pruebas de Shapiro-Wilk, de ANOVA de una cola, de Tukey y correlación de Pearson. Resultados: En el edema de la pata por carragenina, los grupos metformina 50 y 150 mg/kg presentaron efecto antiinflamatorio a la segunda y tercera hora. En la prueba de placa caliente, los grupos metformina 100, 200 y 250 mg/kg presentaron efecto analgésico en la segunda y cuarta hora. En la prueba de inmersión de cola, los grupos metformina 100, 150, 200 y 250 mg/kg presentaron efecto analgésico desde el minuto 15 hasta terminar el experimento; además, el grupo metformina 150 mg/kg tuvo efecto estadísticamente equivalente al grupo control de morfina 10 mg/kg. Conclusiones: Se demuestra la actividad antiinflamatoria y antinociceptiva aguda de metformina a diferentes dosis, en modelos experimentales con ratones.²³

Estudios Clínicos

- En el estudio sobre Metformina y sus efectos cardiovasculares, UKPDS (United Kingdom Prospective diabetes Study), randomizó a 1704 pacientes con sobrepeso (>120% arriba del peso ideal), pacientes con nuevo diagnóstico de DM a recibir tratamiento convencional con dieta solamente en una rama o en otra con metformina, sulfonilureas o insulina en otra. Después de un seguimiento de 10,7 años, el grupo de metformina tuvo un 36% reducción de la mortalidad total y una reducción de 39% de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), en comparación al grupo convencional de tratamiento; pero no difirió significativamente de otros tratamientos intensivos, destacando de esta observación que fue sin cambios en los valores de la hemoglobina glicosilada. Este efecto de metformina se vio específicamente en pacientes con sobrepeso, luego de un período de duración prolongado de seguimiento. Estudios posteriores han demostrado un rol beneficioso en la protección Cardiovascular (CV) del paciente con DM. Estos resultados beneficiosos CV no se observaron con el tratamiento intensivo glucémico como con las sulfonilureas o con el tratamiento insulínico, demostrando de esta manera el efecto de metformina en la mejoría de los resultados CV,

independientemente del control glucémico. En base a los hallazgos del estudio UKPDS, metformina ha quedado hasta ahora como primer lugar en el tratamiento de la DM, en todas las guías mundiales.²⁴

- El estudio Beneficio Cardiovascular de Metformina, (Prevention of Reestenosis with Tranilast and its Outcomes) evaluó pacientes en plan de angioplastia coronaria, observó que metformina se asocia con una disminución en los índices de muerte e IAM en pacientes con DM que se someten a tratamiento percutáneo; con una reducción de cualquier evento clínico del 28%, de Infarto Agudo al miocardio (IAM) de un 69%, y de mortalidad total del 61%, todos los resultados estadísticamente significativos. Cuando se analizó si hubo diferencias entre los grupos con el control glucémico, no se observó diferencias, concluyendo que los resultados de los efectos de metformina fueron debidos a sus acciones no-glucémicas.²⁵

- En un estudio metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la obstetricia con pacientes no diabéticas con IMC mayor de 30 kg/m² que recibieron 500 a 2500 mg de metformina vs placebo a partir de las 12 semanas de embarazo se reportaron 3 casos de preeclampsia. En ambos grupos se observó que la resistencia a la insulina fue menor en quienes recibieron metformina, sin embargo, esto no se mantuvo más allá de las 36 semanas. También se reportó menor cantidad de marcadores proinflamatorios (IL-6 y proteína C reactiva), mientras que los parámetros obstétricos no fluctuaron entre pacientes en tratamiento y el grupo control. Se ha discutido que, metformina se inició con el embarazo y que el mayor beneficio se consigue al principio o antes, como se advierte en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. En pacientes con índice de resistencia a la insulina (HOMA) elevado, solo una paciente resultó con diabetes gestacional en el grupo que recibió metformina, comparado con 9 casos (con HOMA elevado) sin metformina. A pesar de esto, no se logró reconocer que la incidencia de diabetes gestacional fuera significativamente menor con el tratamiento. Lo que sí se observó, como en otros estudios, fue menor ganancia de peso, que implica menor incidencia de preeclampsia en la población tratada con metformina.²⁶

Actividades de rutina y actividades adicionales

Las actividades de rutina están dirigidas principalmente a los profesionales de la salud, se aplican a todos los medicamentos, deben realizarse de forma habitual y están relacionadas con el resumen de características del medicamento o ficha técnica

Algunas actividades de farmacovigilancia de rutina pueden ser, sin llegar a ser limitativas:

- Notificación espontánea.
- Elaboración de reportes periódicos de seguridad.
- Textos específicos en IPP.
- Instructivo para el paciente.
- Etiquetas, envases y marbetes.
- Restricciones de uso en poblaciones específicas (leyendas de protección).
- Restricciones para la prescripción.

Actividades adicionales. Las actividades adicionales están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes, aumentando la información en el prospecto y en el resumen de las características del producto. No se deberá mezclar con material promocional para el producto.

Algunas actividades de farmacovigilancia adicionales pueden ser, sin llegar a ser limitativas:

- Programas de farmacovigilancia.
- Estudios de casos y controles.
- Estudios de cohorte.
- Estudios clínicos.
- Reporte estimulado.
- Vigilancia activa.
- Sitios centinelas.
- Material didáctico para profesionales de la salud y pacientes.
- Material de difusión (folletos, páginas de internet, tarjetas de alerta).
- Programas de acompañamiento.
- Acciones de capacitación.
- Carta dirigida a los profesionales de la salud.

PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Tabla N°7. Actividades de rutina y adicionales para la minimización de riesgos identificados.

RIESGOS IDENTIFICADOS		
Evento Adverso	Actividades de minimización de riesgo de rutina	Actividades de minimización de riesgo adicionales
Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de peso	Indicar los posibles efectos adversos en la sección de advertencias y precauciones del prospecto del medicamento dirigido al paciente.	Preparar material de difusión de dicho evento adverso para poder usar de manera eficaz el medicamento.
Disminución de vitamina B12 (Anemia o neuropatía)	Colocar textos específicos en la información para prescribir el medicamento (IPP), y colocar advertencia de uso en el empaque.	Material didáctico sobre la utilización del medicamento para profesionales de la salud y pacientes
Alteraciones del gusto	Proporcionar un Instructivo al paciente para que esté informado de dicho efecto adverso.	Proporcionar material de difusión a profesionales de la salud para dar más conocimiento sobre este efecto adverso y de esta forma saber manejar cualquier caso relacionado.
Intoxicación alcohólica	Indicar advertencia en la sección de contraindicaciones del empaque y prospecto de literatura del medicamento.	Capacitar a los profesionales de salud sobre la utilización del medicamento.
Insuficiencia renal	Colocar en la ficha técnica y prospecto, en un tamaño lo suficientemente legible las contraindicaciones del medicamento	Crear charlas para profesionales de la salud y darles material educativo

Tabla N°7. (Continuación)

Acidosis láctica	Proporcionar material educativo para pacientes que han sido diagnosticados con este evento adverso.	Crear charlas informativas para profesionales de la salud sobre efectos adversos al uso de metformina y sus interacciones con otros medicamentos.
Insuficiencia cardiaca	Agregar en la etiqueta primaria y secundaria del medicamento restricciones de uso del medicamento.	Dar capacitaciones a profesionales de salud y pacientes sobre los riesgos de usar metformina.
Trastornos hepatobiliares	Darle un instructivo al paciente para que este informado sobre el medicamento que se le va a administrar y que sea de su conocimiento los riesgos a los cuales podría estar expuesto.	Preparar material de difusión para los pacientes y profesionales de la salud indicando reacciones adversas y en cuales casos se debe retirar el medicamento.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Agregar en el prospecto de literatura del medicamento la advertencia de uso del medicamento para dar a conocer al paciente más información y que se tenga la debida precaución al momento de utilizar el medicamento.	Crear material educativo sobre la utilización del medicamento para los pacientes.

Fuente: Elaboración Propia

Tabla N°8. Actividades de rutina y adicionales para la minimización de riesgos potenciales.

RIESGOS POTENCIALES		
Evento Adverso	Actividades de minimización de riesgo de rutina	Actividades de minimización de riesgo adicionales
Anormalidades congénitas, pérdida del embarazo, hipertensión inducida por embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal	Adicionar en el prospecto de literatura del medicamento dirigido al paciente, en la sección de advertencias y precauciones los posibles efectos adversos con el uso de metformina.	Preparar material didáctico dirigido al paciente que mencione los daños serios que puede causar.
Lactancia	Darle un instructivo al paciente para que este informado sobre el medicamento que se le va a administrar y que sea de su conocimiento los riesgos a los cuales podría estar expuesto.	Preparar material de difusión para profesionales de salud y pacientes

Fuente: Elaboración Propia

Nota: el material didáctico será proporcionado por el laboratorio fabricante y será difundido por personal a cargo en hospitales y centros de salud, acompañado de material educativo para el paciente, precedido de capacitaciones para el personal de salud.

CAPITULO V

5.0 CONCLUSIONES

1. Los efectos gastrointestinales y la acidosis láctica que ocasiona el uso de metformina dependen de la dosis administrada.
2. El uso inadecuado de los medicamentos es un problema grave de salud pública, debido a que genera efectos secundarios que ponen en peligro la vida del paciente.
3. Promover la farmacovigilancia en la actualidad es de vital importancia, debido a que todos los medicamentos pueden generar reacciones adversas o efectos indeseables en los pacientes; por lo que se necesita contar con métodos que faciliten la notificación de reacciones adversas, se debe motivar a la población a que notifique para poder fortalecer este trabajo y así tener una terapia más segura y eficaz.
4. Los planes de gestión de riesgo son documentos que proporcionan información sobre el medicamento, con el fin de prevenir reacciones adversas graves, disminuir errores de medicación y sobredosificación e identificar riesgos asociados a su uso para lograr una terapia segura y efectiva.

CAPITULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

1. A la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, se le recomienda ampliar el contenido referente a farmacovigilancia en los programas de sus asignaturas, para conocer acerca de las normativas y reglamentos que rigen el uso seguro de los medicamentos.
2. A la Dirección Nacional de Medicamentos, promover las notificaciones de reacciones adversas a medicamento, crear videos orientativos sobre qué hacer ante un caso de incidente o evento adverso, explicando de manera detallada la importancia de no auto medicarse; esto con el fin de informar a la población sobre el uso seguro de los medicamentos.
3. Al Centro Nacional de Farmacovigilancia, se le recomienda continuar con la socialización en distintos medios de comunicación, ante la aparición de cualquier alerta de seguridad relacionada al uso de los hipoglucemiantes, con el fin de que la población o específicamente el paciente, observen y analicen la importancia de notificar las RAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe Mundial sobre la Diabetes. Organización Mundial de la Salud 2016. [Consultado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
2. Evaluación del uso de la Metformina tableta 500 mg como primer esquema de tratamiento según la normativa 081 "protocolo de atención de la Diabetes Mellitus", en pacientes de 40 – 90 años atendidos en el hospital primario Nilda Patricia Velazco de Zedillo, Ciudad Sandino, Managua enero-diciembre 2018. [Consultado 9 de junio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/12701/1/12701.pdf>
3. "Determinantes Sociales de Diabetes Mellitus tipo 2 en usuarios de 35 a 55 años que consultan en la Unidad Comunitaria de Salud Familiar de Zaragoza, febrero a septiembre de 2019. [Consultado 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140671/289-11106299.pdf>
4. Importancia de las Pruebas de Laboratorio para el Diagnóstico de Prediabetes en Familiares de los usuarios del Club de Diabéticos del Hospital Nacional "Dr. Jorge Arturo Mena" Santiago de María departamento de Usulután. [Consultado 11 de junio de 2023]. Disponible en: <http://sb.ues.edu.sv/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=231974>
5. Metformina. [Citado 10 de agosto del 2023]. Disponible en: <https://go.drugbank.com//drugs/DB00331>
6. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. [Citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1009223/409-787-1-sm.pdf>
7. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. [Citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13116631>

8. Metformina: Uso clínico y actualización. [Citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2019/pdf/Vol87-1-2019-8.pdf>
9. Farmacovigilancia. [Citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: Farmacovigilancia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud (paho.org)
10. Instructivo de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas. [Citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2019/11/Instructivo-Notificaci%C3%B3n-Espont%C3%A1nea-de-RAM.pdf>
11. Planes DE Gestión de Riesgos para las Américas. [Citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-planes-de-gestion-de-riesgo.pdf>
12. Dirección Nacional de Medicamentos. Planes de gestión de riesgos (PGR). [Citado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.transparencia.gob.sv/institutions/dnm/services/9822.pdf>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. .:: CIMA :: FICHA TECNICA METFORMINA STADA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. Aemps.es. [citado el 9 de agosto de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69709/FT_69709.html
14. Barrio R, Ros P. Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas. *Av Diabetol* [Internet]. 2013 [citado el 19 de junio de 2023]; 29(2):27–35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-diabetes-tipo-2-poblacion-pediatrica-S1134323013000045>
15. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2018 [citado el 20 de junio de 2023];

53(2):89–99. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-tratamiento-diabetes-mellitus-tipo-2-S0211139X18300064>

16. Lora Barrios RA, Echavez Cervantes ID, Genes Vásquez C, Merlano Calderón AM, Silva Vargas SA. Consecuencias sobre el feto debido al uso de meformina en diabetes gestacional. *Ciencia Latina* [Internet]. 2022; 6(4):4555–65. Disponible en: http://dx.doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2955
17. VigiAccess [Internet]. [Vigiaccess.org](https://www.vigiaccess.org/). [citado el 26 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
18. María Teresa Santana Lagos Bra. Jessica Dayana Martínez Pérez. Evaluación del uso de la Metformina tableta 500 mg como primer esquema de tratamiento según la normativa 081 "protocolo de atención de la Diabetes Mellitus"; en pacientes de 40 – 90 años atendidos en el hospital primario Nilda Patricia Velazco de Zedillo, Ciudad Sandino, Managua enero-diciembre 2018. [Managua]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2019 [Consultado 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/12701/1/12701.pdf>
19. Gob.sv. Boletín No. 8 del Centro Nacional de Farmacovigilancia Año 2021. [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/download/boletin-del-centro-nacional-de-farmacovigilancia-no-8-ano-2021/>
20. Perel C, Grosembacher L. Metformina y sus efectos cardiovasculares. *Tarjeta Insufic* [Internet]. 2021 [citado el 28 de agosto de 2023]; 16(2):60–70. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004
21. Saravia Gutierrez GX, Daza Calderón ML. Estudio de Bioequivalencia in vitro de comprimidos de liberación inmediata de Metformina de 850 mg comercializados en Bolivia. *RevCsFarm y Bioq* [Internet]. 2020 [citado el 28 de agosto de 2023]; 8(2):77–92.

Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2310-02652020000200006

22. Rindone ABG. Efectos de Metformina sobre la proliferación y funcionalidad de la célula de Sertoli [Internet]. Uba.ar. [citado el 01 de septiembre de 2023]. Disponible en:
http://repositorioubasibi.uba.ar/gsd/collect/posgraafa/index/assoc/HWA_6320.dir/6320.PDF
23. Efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de la metformina en modelos experimentales en ratón. [Consultado 01 de septiembre de 2023]. Disponible en: Efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de la metformina en modelos experimentales en ratón (scielo.org.pe)
24. Org.ar. [citado el 01 de septiembre de 2023]. Disponible en:
http://scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004#:~:text=Metformina%20ejerce%20un%20efecto%20cardioprotector,un%20mecanismo%20de%20vasodilataci%C3%B3n
25. Metformina y sus efectos cardiovasculares. [Consultado 01 de septiembre de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000200004#:~:text=Se%20ha%20demostrado%20en%20estudios,all%C3%A1%20de%20sus%20efectos%20hipogluc%C3%A9micos.
26. Metformina: interacciones moleculares, celulares y su repercusión en la Obstetricia. [Consultado 01 de septiembre de 2023]. Disponible en:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412020000300006

GLOSARIO

Error de medicación: acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor. Este puede resultar en daño al paciente.

Evento adverso: un evento adverso es cualquier evento médico adverso en un paciente al que se le administró un medicamento y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier evento desfavorable y signo no deseado, síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionados con este medicamento.

Evento adverso grave (serio): cualquier situación médica desfavorable que a cualquier dosis causa la muerte, amenaza la vida, causa la hospitalización o la prolonga. Da como resultado discapacidad persistente o significativa. Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa. Todos los demás eventos adversos que no cumplen con las anteriores características serán clasificados como no serios.

Exposición durante el embarazo o lactancia: administración de un producto farmacéutico en una paciente embarazada o en periodo de lactancia que puede potencialmente causar daño o no al feto o recién nacido.

Fármaco: es toda sustancia química que al interactuar con un organismo vivo da lugar a una respuesta, sea esta beneficiosa o tóxica.

Farmacovigilancia: ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado a ellos.

Gestión del riesgo: acciones o medidas administrativas para el establecimiento de las estrategias de prevención y la comunicación del riesgo asociado al uso de los medicamentos.

Notificador: todo profesional de salud, paciente o persona que enterado de un evento adverso o reacción adversa a un medicamento o vacuna la haya comunicado al Centro Nacional de Farmacovigilancia, establecimientos de salud público o privado, laboratorio farmacéutico, droguería, o farmacia.

Plan de gestión de riesgos: documento en el que cada titular de un registro sanitario de medicamento o vacuna especifica actividades e intervenciones de farmacovigilancia destinadas a identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos de los medicamentos, incluida la evaluación de la eficacia de esas intervenciones.

Producto farmacéutico o medicamento: sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

Reacción adversa a medicamentos (RAM): cualquier reacción nociva y no deseada, que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica y que tenga un análisis de imputabilidad positivo entre el medicamento y el evento.

Reacción adversa grave (seria): es cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa.

Reacción adversa inesperada: Reacción que no ha sido descrita en la rotulación del producto o que no ha sido comunicada a la autoridad sanitaria por el laboratorio que obtuvo el registro del producto al momento de solicitarlo. Reacción adversa, cuya naturaleza o intensidad no es coherente con la información local o la autorización de comercialización, o bien no es esperable por las características farmacológicas del medicamento. El elemento predominante en este caso es que el fenómeno sea desconocido.

ANEXOS

ANEXO N°1

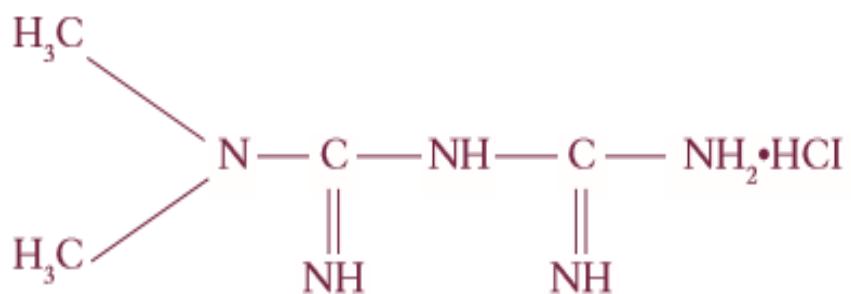


Figura N°6 Estructura de la metformina clorhidrato

ANEXO N°2

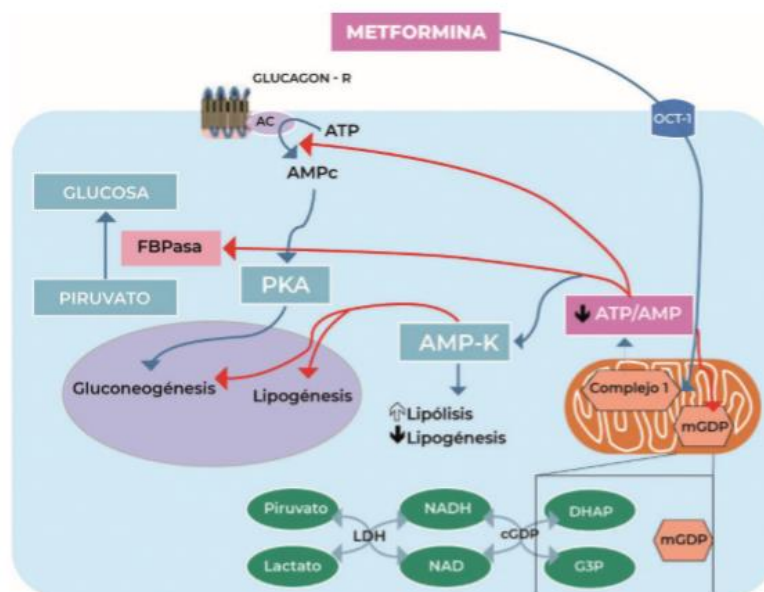


Figura N°7. Mecanismo de acción de la metformina

ANEXO N°3

Medicamentos esenciales
Lista Modelo de la OMS

15ª edición (marzo de 2007)

levonorgestrel	Comprimidos: 30 µg; 750 µg (envase de dos); 1,5 mg.
18.3.2 Anticonceptivos hormonales inyectables	
acetato de medroxiprogesterona	Inyección de liberación retardada: 150 mg/ml en viales de 1 ml.
acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	Inyección: 25 mg + 5 mg.
enantato de noretisterona	Solución oleosa: 200 mg/ml en ampollas de 1 ml.
18.3.3 Dispositivos intrauterinos	
dispositivos intrauterinos que contienen cobre	
18.3.4 Métodos de barrera	
diafragmas	
preservativos	
18.3.5 Anticonceptivos implantables	
implantes liberadores de levonorgestrel	Dos barras implantables liberadoras de levonorgestrel, cada una de las cuales contiene 75 mg de levonorgestrel (150 mg en total).
18.4 Estrógenos	
<input type="checkbox"/> etinilestradiol*	Comprimidos: 10 µg; 50 µg. * Se ha cuestionado su importancia desde el punto de vista de la salud pública, su eficacia comparativa o su seguridad, y su permanencia en la lista será reexaminada en la próxima reunión del Comité de Expertos.
18.5 Insulinas y otros antidiabéticos	
glibenclamida	Comprimidos: 2,5 mg; 5 mg.
insulina de acción intermedia	Inyección: 40 UI/ml en viales de 10 ml; 100 UI/ml en viales de 10 ml (como suspensión compuesta de insulina cinc o insulina isofánica).
insulina inyectable (soluble)	Inyección: 40 UI/ml en viales de 10 ml; 100 UI/ml en viales de 10 ml.
metformina	Comprimidos: 500 mg (clorhidrato).
18.6 Inductores de la ovulación	
<i>Lista complementaria</i>	
clomifeno	Comprimidos: 50 mg (citrato).
18.7 Progestágenos	
noretisterona*	Comprimidos: 5 mg. * Se ha cuestionado su importancia desde el punto de vista de la salud pública, su eficacia comparativa o su seguridad, y su permanencia en la lista será reexaminada en la próxima reunión del Comité de Expertos.

Figura N°8. Lista de medicamentos esenciales por la OMS.

ANEXO N°4

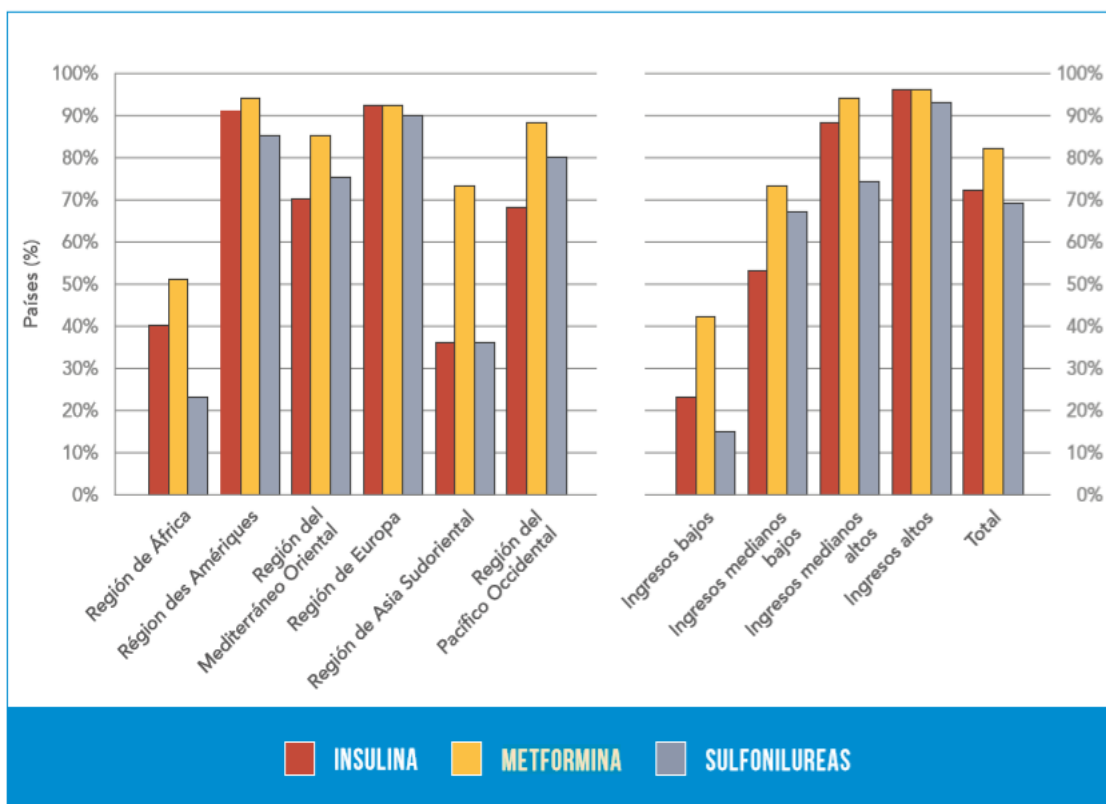


Figura N°9. Proporción de países que indicaron que la metformina estaba generalmente disponible en las farmacias de los establecimientos públicos de atención primaria.

ANEXO N°5

	FARMACOVIGILANCIA	Código FV-01-CNFV/HER02
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión No. 05
	FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM	Página 1 de 3

I. Reporte del evento Número/identificación del reporte local: _____ Número de reporte del CNFV: _____

Título del reporte (*):	Fecha de notificación:
Forma que detecta el caso: Notificación espontánea <input type="checkbox"/> Búsqueda activa <input type="checkbox"/> Rumor <input type="checkbox"/> Noticia <input type="checkbox"/> Comentario <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/>	
Otro (explique):	
Tipo de evento: RAM <input type="checkbox"/> Falla terapéutica <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Falsificado/Fraudulento <input type="checkbox"/> Uso off-label <input type="checkbox"/> Interacción <input type="checkbox"/>	
Intoxicación <input type="checkbox"/> Exposición <input type="checkbox"/> (Embarazada Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Lactando Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Semanas de gestación: _____, edad del lactante: _____)	
Grave (serio): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Razón de Gravedad: Muerte <input type="checkbox"/> Amenaza la vida <input type="checkbox"/> Anomalia Congénita o muerte fetal <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Sospecha de aborto <input type="checkbox"/>	
Discapacidad <input type="checkbox"/> Incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante <input type="checkbox"/>	

II. Notificador

Nombre completo:	Profesión:
Correo electrónico (*):	Teléfono (*):
Nombre del Establecimiento:	

III. Información del Paciente

Nombre y Apellido o iniciales (*):	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Número de Expediente clínico/DUI: _____ edad (años): _____	Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm
Departamento y municipio de residencia:	Embarazo Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Semanas de embarazo: _____

IV. Historia Clínica

Fecha de detección/consulta:	Diagnóstico del evento:		
Paciente fue hospitalizado: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de ingreso _____, Fecha de alta _____			
Indicación de uso del medicamento:	Prescrito: <input type="checkbox"/> Automedicado: <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>		
Antecedentes Clínicos relevantes:			
Exámenes de Laboratorio:			
Reacciones Adversas/Problema relacionado a medicamento (*)	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Acción tomada ante la reacción:
			Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Cambio de marca <input type="checkbox"/> Observación/seguimiento <input type="checkbox"/>
Resultado del manejo de la reacción: Recuperado sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/>			
En proceso de recuperación <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/>			
¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			
¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			
¿Antecedente de reacción adversa con el medicamento sospechoso u otro del mismo grupo terapéutico? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>			

V. Medicamento

Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis en unidades por intervalo	Vía de Administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Medicamentos concomitantes:				

Otros datos del medicamento sospechoso

Nombre Genérico:	Concentración:
Forma Farmacéutica:	Presentación:
Nombre Comercial:	Registro Sanitario:
Laboratorio Fabricante:	Lote: _____ Vencimiento: _____

Firma y sello del Notificador

Calle Arce No 527, San Salvador, El Salvador. Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección de Tecnologías Sanitarias
Teléfonos (503) 2691-7354; 7803-7461; correo electrónico: farmacovigilancia@salud.gob.sv

Figura N°10. Formulario de notificación de reacciones adversas a medicamentos o problemas relacionados a medicamentos.