



Biguanidas

David Castro Serna,* María Guadalupe Castro Martínez*

RESUMEN

La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina. Las biguanidas se usaron en Europa en la época medieval como tratamiento de la diabetes. La metformina y el fenformin se introdujeron en la década de 1950 pero, a finales de ese decenio pasaron a segundo término con la aparición de la insulina. La eficacia del control glucémico con metformina es similar al de las sulfonilureas, pero actúan de manera distinta. La metformina puede prescribirse como tratamiento adicional cuando la sulfonilurea sola no es suficiente ni adecuada. No obstante, las sulfonilureas incrementan las concentraciones plasmáticas de insulina mientras que la metformina las disminuye. La metformina se indica después de la falla del tratamiento con dieta en pacientes con diabetes mellitus no dependientes de insulina. Aunque la metformina se vincula con la acidosis láctica, se administra en más de 90 países y es el segundo fármaco oral antidiabético más prescrito después de la glibenclamida. La metformina es un fármaco inocuo si lo utilizan pacientes sin contraindicaciones.

Palabras clave: diabetes mellitus, tratamiento, biguanidas.

ABSTRACT

Metformin is a biguanide increasing insulin sensitivity. Biguanides were used as treatment of diabetes in Europe in . Metformin and fenformin were introduced in 1950 decade but, at the end of this decade, they passed to second term with the emergence of insulin. Glycemic control efficacy with metformin is similar to that of sulfonylureas, but they act of different way. Metformin may be used as additional treatment when sulfonylurea alone is not enough nor adequate. However, sulfonylureas increase plasma levels of insulin, while metformin reduces them. Metformin is indicated after treatment failure with diet in patients with diabetes mellitus non dependent of insulin. Although metformin is related to lactic acidosis, it is administered in more than 90 countries and is the second antidiabetic oral drug most prescribed after glibenclamide. Metformin is a safe drug when is given to patients without contraindications.

Key words: diabetes mellitus, treatment, biguanides.

La metformina (dimetilbiguanida) es un medicamento de administración oral que se indica a pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre, aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la resistencia a ésta. La eficacia del control glucémico con metformina es similar a la del control con sulfonilureas. La metformina puede indicarse como tratamiento adicional cuando la sulfonilurea sola no es adecuada ni suficiente.⁶⁶

La diabetes mellitus no dependiente de insulina se valora en forma errónea porque algunos pacientes no

tienen síntomas cuando se tratan con dieta o fármacos hipoglucémicos de administración oral. Sin embargo, muchos de ellos tienen un incremento importante en la concentración de glucosa en sangre y en las complicaciones micro y macrovasculares^{30,31,66} (en particular la enfermedad vascular coronaria), que producen muerte prematura en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.^{32,33,66}

Hay estudios que confirman la relación causal entre la hiperglucemia y la enfermedad microvascular en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.³⁴ Sin embargo, no se conocen los efectos de disminuir la glucosa sanguínea de la insulina o de los fármacos hipoglucémicos orales para proteger contra enfermedades macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.⁶⁶

Si las concentraciones de glucosa en la sangre exceden 140 mg/dL (7.8 mmol/L) y el valor de la hemoglobina glucosilada (Hb1_{Ac}) es mayor del 8%, la intención es llevarla a menos de 120 mg/dL (6.7 mmol/L) y menos de 7% de la Hb1_{Ac}. Estos propósitos

* Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional Núm. 1 Gabriel Mancera, IMSS.

Correspondencia: Dr. David Castro Serna. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Regional núm. 1 Gabriel Mancera. Gabriel Mancera 222, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF.

Recibido: enero, 2006. Aceptado: marzo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

son fáciles de conseguir cuando la diabetes mellitus no dependiente de insulina se detecta en etapas tempranas; pero su gravedad hace difícil conseguirlos en los estadios tardíos, sin importar el tratamiento.^{35,36,66}

HISTORIA DE LAS BIGUANADINAS

Los antecedentes de las biguanidas pueden trazarse a partir del uso de la *Galega officinalis* (figura 1) como



Figura 1. *Galega officinalis*.

tratamiento de la diabetes en la Europa medieval.^{38,66} La guanidina (figura 2), el componente activo de la *G. officinalis*, se usó para sintetizar varios compuestos

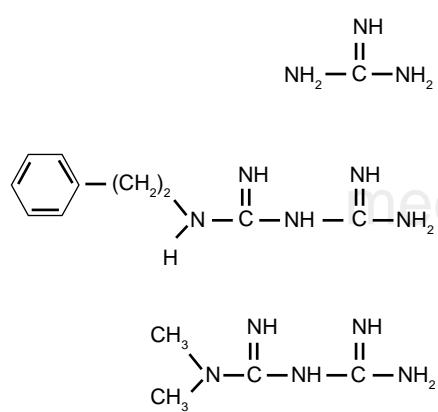


Figura 2. Estructura de la guanidina (a); Fenformin [fenetilbiguanida] (b); y Metformin [dimetilbiguanida] (c).

antidiabéticos, en 1920. La metformina y el fenformin (dos biguanidas) se introdujeron a finales de la década de 1950^{39,40,66} y se olvidaron cuando la insulina se introdujo, a finales de la década de 1950.¹³ El fenformin se retiró del uso clínico en muchos países, en la década de 1970, cuando su relación con la acidosis láctica se dio a conocer.^{12,66} En Estados Unidos, en el año 1977, la Food and Drug Administration (FDA) ordenó el retiro de estos fármacos del mercado,^{1,66} ello alteró la reputación de las biguanidas. La acidosis láctica no fue el mayor problema de la metformina, que en la actualidad se usa en más de 90 países y es el segundo medicamento antidiabético de administración oral más prescrito después de la glibenclamida.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

La farmacocinética de la metformina promueve sensibilidad a la insulina, como lo demuestran la disminución de la glucosa plasmática y las concentraciones de insulina; esto no es efectivo en ausencia de insulina.^{30,41,66} En pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina los efectos de la disminución de glucosa se atribuyen, en parte, a la disminución en la reserva hepática de glucosa y a la utilización de glucosa periférica por los músculos, cuando aumenta la sensibilidad a la insulina;^{30,41,42,66} otras acciones también pueden contribuir, como: el incremento en el uso intestinal de la glucosa y la disminución en la oxidación de los ácidos grasos.

La metformina disminuye, dependiendo de la dosis, la transferencia de glucosa de la luz intestinal hacia la serosa para reducir el proceso 12%. Este efecto inhibitorio es mayor en las partes medias del intestino.^{17,18}

La metformina disminuye el glucógeno hepático basal en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, un importante mecanismo que usa el medicamento para disminuir las concentraciones de glucosa plasmática.^{42,44,66}

En los hepatocitos, las concentraciones del tratamiento con metformina suprinen la gluconeogénesis estimulada por el glucagón.^{1,42,66}

La magnitud de la reducción en la producción hepática de glucosa es aproximadamente del 20% en condiciones basales, aunado a la cantidad de glucemia

basal que se reduce (entre 30 y 40%), todo sin cambio alguno en los concentraciones de insulina.²²⁻²⁵ Los hallazgos anteriores demuestran que las biguanidas aumentan la sensibilidad del hígado a la inhibición de la insulina en la gluconeogénesis.

En animales, la metformina incrementa el uso de la glucosa al estimularse por la insulina en el músculo; ello provoca que se incremente la formación de glucógeno y oxidación de la glucosa, pero no en la extra de lactato que se produce.^{25,45,46,66}

Las biguanidas disminuyen la secreción de insulina y de péptido C tanto en estado basal como luego de una carga de glucosa. Lo anterior se observa en sujetos sanos y pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina obesos y no obesos.^{20,21}

Del 20 al 30% del fenformin se une a proteínas séricas y tiene una vida media de siete horas; en el hígado se biotransforma del 30 al 40% a través de hidroxilación. Una tercera parte de la dosis se excreta por vía biliar, el resto por la orina, sin cambio alguno. Luego de 24 horas se excreta del 33 al 66% de la dosis administrada.^{1,13}

Las biguanidas parecen cambiar la biodisponibilidad de la insulina. Se sugiere que la metformina aumenta la disponibilidad de la insulina circulante al modificar la relación entre la insulina libre y la que se une a algunas globulinas. Además, algunos datos sugieren que los pacientes diabéticos que se atienden con metformina muestran normalización de la relación proinsulina-insulina.^{1,14,15}

La metformina disminuye la absorción intestinal de glucosa, aminoácidos, vitamina B₁₂, sales biliares y agua. En 1976, Shaffer propuso que las biguanidas ejercían su efecto al unirse con la membrana de las mitocondrias, lo que altera el transporte de equivalentes reducidos y evita el acoplamiento de la fosforilación oxidativa, para disminuir la capacidad de las células de realizar procesos de transporte activo de metabolitos.¹⁶

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

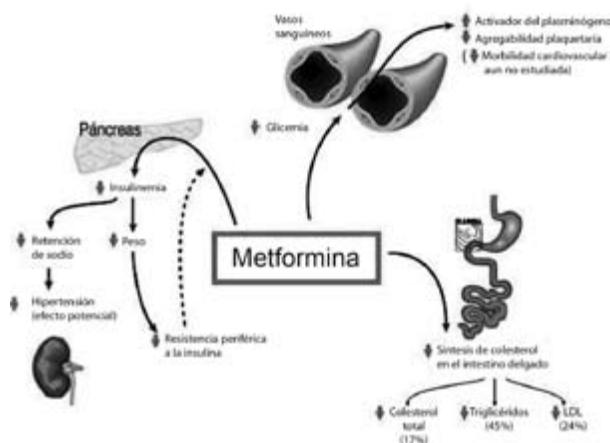


Figura 3. Efectos de la metformina.

La metformina incrementa la translocación de las isoformas del GLUT-1 y del GLUT-4 de los transportadores de glucosa en diferentes tipos celulares, y previene la resistencia a la insulina en cultivos de hepatocitos y adipositos expuestos por largos períodos a altas concentraciones de insulina.^{26,47}

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DE LA METFORMINA

Viabilidad: 50 a 60% se absorbe por el intestino delgado, la vida media de absorción estimada es de 0.9 a 2.6 horas.

Concentración plasmática: máxima de 1 a 2 μ g por mililitro (aproximadamente 10^{-5} m) 1 a 2 horas después de una dosis oral de 500 a 1000 mg, se unen a proteínas plasmáticas.

Vida media plasmática: se estima en 1.5 a 4.9 horas.

Metabolismo: no medible. La metformina no sufre biotransformación alguna.

Eliminación: cerca del 90% se elimina por la orina en 12 horas; 100% en un lapso de 24 horas; su eliminación por filtración glomerular y secreción tubular es multiexponencial.

Distribución tisular: se distribuye en muchos tejidos en concentraciones similares al plasma periférico, altas concentraciones en el hígado y el riñón, en glándulas salivales y pared intestinal.⁵⁶

En los diversos tipos de células se demuestra que la metformina aumenta el número de receptores de insulina. El incremento en el número de sitios que

ligan insulina depende de la dosis, es reversible y no requiere, de novo, proteínas.^{1,14,19}

Sin embargo, este efecto se atribuye más a la disminución en la insulina en relación con el estado de pretratamiento.^{22,28}

La metformina promueve la tolerancia oral a la glucosa, mientras que la reacción de la insulina plasmática a la glucosa disminuye en pacientes con hiperinsulinemia.^{1,37,41}

La metformina disminuye la oxidación de los ácidos grasos en 10 a 20%, ello reduce, en su oportunidad, las concentraciones de glucosa en la sangre al mediar el ciclo de la glucosa-ácidos grasos. La calorimetría indirecta indica que la metformina tiene poco efecto en el metabolismo oxidativo (esto apenas produce la disminución en la oxidación de ácidos grasos y el incremento no significativo en la oxidación de la glucosa), ello implica la formación de glucógeno como parte importante de la disposición de glucosa. La metformina parece no tener efecto en tejidos insensibles a la insulina (por ejemplo, cerebro, médula renal, piel, etc.).⁴²

El tratamiento con metformina produce un incremento apenas perceptible en las concentraciones de lactato sanguíneo basal y postprandial.¹⁴

La metformina puede incrementarse en las concentraciones sanguíneas de lactato por la conversión de glucosa a lactato por la mucosa intestinal.⁵⁰

El lactato entra en la circulación portal y se depura por el hígado; es útil como sustrato gluconeogénico.⁶⁶

El tratamiento prolongado con metformina, particularmente en pacientes con hiperglucemia grave, reduce en forma moderada (10 a 20%) la concentración plasmática de triglicéridos al disminuir la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad.² Pequeñas disminuciones (5 a 10%) en el colesterol plasmático total y pequeños incrementos en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se han visto en algunos estudios.^{1,41,66}

En pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, las biguanidas disminuyen los triglicéridos entre 10 y 20% en quienes tienen normotrigliceridemia, y llegan al 50% en quienes manifiestan hipertrigliceridemia antes de usar el fármaco.²⁷⁻²⁹

Se sabe de la disminución del 10% del colesterol total y se cree que ésta ocurre en las LDL y en las

VLDL. Además se describe el aumento de cerca del 10% en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad porque disminuye la actividad de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa, que reduce la biosíntesis del colesterol.^{27,28}

Hay reportes de la disminución en la sensibilidad plaquetaria en los agentes antiagregantes durante el tratamiento con metformina¹, quizá al reducir las concentraciones de glucosa en la sangre. Incrementa la actividad fibrinolítica y provoca pequeñas reducciones en las concentraciones plasmáticas del activador inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).⁵¹

USO CLÍNICO DE LA METFORMINA

Tipo de tratamiento: monotratamiento o en combinación con sulfonilureas.

Indicaciones: después de la reacción negativa al tratamiento con dieta en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina, especialmente en pacientes con sobrepeso; después de la reacción negativa debe llevarse un control glucémico con tratamiento con sulfonilureas.

Presentaciones: la metformina se presenta en tabletas de 500 y 850 mg. El fenformin está disponible en comprimidos de 25 mg y cápsulas de liberación prolongada de 50 mg. La dosis útil es de 25 a 100 mg por día.

Tratamiento: puede tomarse con los alimentos, la dosis puede incrementarse lentamente hasta 2,550 mg por día.

Contraindicaciones: enfermedad renal y hepática; insuficiencia respiratoria o cardíaca; cualquier tipo de hipoxia; infección grave; abuso de alcohol; antecedentes de acidosis láctica; uso intravenoso de medio de contraste radiográfico; embarazo.

Efectos adversos: síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, alteraciones abdominales, anorexia) y sabor metálico (éste disminuye al reducir la cantidad de la dosis); puede disminuir la absorción de vitamina B₁₂ y ácido fólico.

Reacciones adversas: riesgo de acidosis láctica en pacientes con cualquiera de las contraindicaciones listadas; hipoglucemia si se toman con sulfonilureas o se abusa del alcohol.

Precauciones: la historia médica debe revisarse para determinar contraindicaciones; las concentraciones plasmáticas de creatinina y hemoglobina deben vigilarse en forma periódica y debe administrarse con precaución en pacientes que también llevan tratamiento con cimetidina (puede reducir la secreción tubular de la metformina).^{53,66}

Criterios de exclusión para el uso de la metformina

- a) Alteraciones renales: valor de creatinina plasmática ≥ 1.5 mg/dL (132 μ mol/L) para hombres y ≥ 1.4 mg/dL (124 μ mol/L) para mujeres.
- b) Insuficiencia cardíaca o respiratoria que produce hipoxia central o que reduce la perfusión periférica.
- c) Historia de acidosis láctica.
- d) Infección grave que puede disminuir la perfusión tisular.
- e) Enfermedades hepáticas y hepática alcohólica demostrada por una prueba de función hepática anormal.
- f) Abuso de alcohol (suficiente para provocar toxicidad hepática aguda).
- g) Uso de agentes intravenosos radiográficos de contraste.⁶⁶

EFICACIA CLÍNICA DE LA METFORMINA

Resistencia a la insulina

El término resistencia a la insulina se refiere a la incapacidad del insulina circulante para promover el uso de la glucosa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, y para promover la supresión de la cantidad endógena de glucosa que se produce y que regula el hígado.¹⁴

La metformina reduce la concentración de glucosa plasmática sin incremento y, en ocasiones, disminución de la concentración de insulina circulante; este fármaco promueve la sensibilidad a la insulina.¹⁴

En pacientes con diabetes tipo 2, la metformina redujo el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.^{14,70}

El efecto antihiperglucémico de la metformina se debe al efecto del medicamento en la sensibilidad de la insulina en el hígado, en el músculo y en el tejido adiposo.¹⁴

La inhibición del gasto hepático de glucosa regula el efecto que ejerce la metformina: la gluconeogéne-

sis y la glucogenolisis se reducen por su uso, y se le relaciona con la mengua de la cantidad de glucosa hepática que se produce y la disminución del 25 al 30% de la glucosa plasmática.^{14,72,73}

Ejerce su efecto por varios mecanismos: por un lado, disminuye en el hígado la gluconeogénesis por medio de la inhibición del lactato hepático, o sea, disminuye las concentraciones intracelulares de ATP, un alostérico inhibidor de la piruvato cinasa.^{14,76} Por otro lado, la metformina inhibe la actividad de la piruvato carboxilasa-fosfoenolpiruvato carboxicinasa y activa la conversión de la piruvato en alanina.^{14,77}

El principal sitio donde actúa la metformina parece ser la mitocondria del hepatocito. La inhibición de la respiración celular disminuye la gluconeogénesis^{14,79} y puede inducir la expresión de los transportadores de glucosa y de la utilización de glucosa.^{14,80}

En el hígado, la metformina activa los receptores de insulina, posteriormente los estimula en forma selectiva e incrementa el gasto de glucosa por el incremento en la translocación del GLUT-1.^{14,81}

La metformina actúa en la respiración mitocondrial. Atraviesa lentamente la membrana mitocondrial por las vías de los receptores celulares.

En estudios con placebo, la metformina se incrementó en 20 a 30% en la utilización de glucosa regulada por la insulina en los tejidos periféricos.^{14,81}

Este efecto se relaciona con múltiples acciones que incluyen incrementos en la actividad de los receptores de insulina de tirosin cinasa^{14,25}, la síntesis de glucógeno^{14,82} y el aumento del número y la actividad de los transportadores de GLUT-4.^{14,83}

El mecanismo que tiene la translocación de los GLUT-4 no es clara. En eritrocitos, monolitos y adipositos, la metformina incrementa los receptores de insulina ligados a la actividad de la tirosin cinasa y a la internalización de los receptores de insulina.^{14,21,27,84,85}

Los estudios demuestran que las biguanidas, con un mes de tratamiento con metformina, reducen la oxidación de los ácidos grasos,^{14,49} la depuración de palmitato y su oxidación; con incremento en la oxidación de la glucosa.¹⁴

Los mecanismos responsables de la disminución en los ácidos grasos libres no se entienden por completo, pero se ha visto que se relacionan con el incremento en la re-esterificación y con la disminución en la lipóli-

sis.^{14,49} El tratamiento con metformina se relaciona con la cantidad de triglicéridos circulantes que se reducen como consecuencia de la disminución en la síntesis y el incremento en la depuración de las lipoproteínas de muy baja densidad.^{14,86,87} La cantidad de ácidos grasos libres que se reducen en el hígado suplen y disminuyen la síntesis de triglicéridos e incrementan la sensibilidad a la insulina. Todo esto puede contribuir a la reducción de la acumulación de grasa en el hígado.^{14,88}

En el hígado, el exceso de ácidos grasos libres induce la activación allostérica de los pasos tempranos de la gluconeogénesis. En el músculo esquelético los ácidos grasos libres pueden inhibir la piruvato deshidrogenasa (ciclo de Randle), pero esto puede también alterar el transportador de glucosa o su fosforilación o ambas.^{14,71} Estudios *in vitro* demuestran que los ácidos grasos libres inhiben al sustrato 1 del receptor de insulina que se relaciona con la actividad de la P13-cinasa y, de manera subsiguiente, disminuyen al transportador transmembrana de glucosa.¹⁴

Obesidad

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study,⁷⁰ los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso que recibieron metformina mostraron menor incidencia de mortalidad, de enfermedad cardiovascular y de todas las complicaciones, al compararse con grupos de pacientes que recibieron insulina o sulfonilureas; después de llevar un control glucémico semejante en todos los grupos.⁹³ La mortalidad en general y los agentes causales cardiovasculares fueron 40% más bajos en los pacientes que recibieron metformina sola o combinada, en comparación con el grupo de individuos que se trataron con sulfonilurea.

El BIGguanides y el Prevention Risk of Obesity que se realizó en sujetos no diabéticos, con sobrepeso y con aumento del índice cintura-cadera, que estuvieron por un año en tratamiento con metformina mostró: disminución en peso, de la insulina plasmática, de la actividad fibrinolítica y del factor de Von Willebrand.⁹⁴

La metformina es uno de los fármacos que se indica para el tratamiento de la obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, individuos con $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ con función renal normal (creatinina $< 1.5 \text{ mg/dL}$

en el hombre y $< 1.4 \text{ mg/dL}$ en la mujer) y que no tengan factores que puedan condicionar hipoperfusión tisular.⁶⁷

Metformina-sibutramina: en un estudio multicéntrico²⁸ con seguimiento de un año, con una muestra de 195 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$, atendidos con sibutramina se demostró disminución en peso y en la circunferencia de su cintura.

Los efectos que se obtuvieron de la combinación de sibutramina con metformina son: a) aumento del 10% de las lipoproteínas de alta densidad; b) disminución en los triglicéridos; c) reducción de la cantidad de glucosa 40 mg/dL; d) disminución del 1.2% de la hemoglobina glucosilada; e) disminución en 5 mmHg de la presión arterial diastólica.

Metformina-orlistat: en un estudio multicéntrico de un año, controlado con placebo, se trató con metformina sola o en combinación con sulfonilureas a 503 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso u obesidad. Se asignaron al azar para tratamiento con orlistat o placebo más dieta.⁹⁶ Después de un año los pacientes en tratamiento con orlistat perdieron peso en forma significativa (superior a los controles); más del doble de los pacientes que se atendieron con orlistat logró una pérdida de peso igual o mayor que 5%, en comparación con los pacientes control.

Acidosis láctica

El incremento notable en el lactato y de sus hidrogeniones puede deberse al aumento en la cantidad que se produce o al retraso de la depuración del lactato, o la combinación de ambos.¹⁰

La acidosis láctica tipo A (anaeróbica/hipoxica) ocurre en estados de profunda hipoxia tisular, como en el infarto de miocardio, choque cardiogénico o sepsis grave.¹⁰

La acidosis láctica tipo B (aeróbica) es rara y se relaciona con un número de enfermedades sistémicas (incluida la diabetes), fármacos, toxinas e insuficiencias innatas del metabolismo. Las biguanidas, metformina y fenformin que se usan en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se relacionan con la acidosis láctica tipo B.¹⁰

La metformina se vincula con la acidosis láctica tipo A cuando ésta es resultado de complicaciones de

otras enfermedades críticas sin la acumulación de la metformina; y la tipo B por la marcada acumulación de la metformina sin factores hipóxicos concomitantes; o mixta, resultado de la combinación de estos factores.¹⁰

La acidosis láctica tiene efectos adversos serios pero es rara en pacientes que se tratan con metformina, con una incidencia que se estima en menos de 0.01 a 0.08 (promedio de 0.039) por 1000 pacientes al año.^{1,14,41,66} En muchos pacientes esto ocurre porque una o más contraindicaciones predominan sobre la insuficiencia renal que eleva las concentraciones plasmáticas de la metformina.⁶⁶ Otras causas importantes son: alteraciones que producen hipotensión con disminución en la perfusión tisular, otras causas de hipoxia, enfermedad hepática o abuso de alcohol.⁶⁶ Es importante determinar el lactato sanguíneo porque se eleva en cualquier paciente con choque cardiógeno u otras alteraciones que disminuyan la perfusión tisular.⁶⁶

Se reportó mortalidad en 50% de los casos.^{1,14,41,55,66} El riesgo de muerte por acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina es similar al de los de hipoglucemia en pacientes atendidos con sulfonilureas.^{55,56,66}

Se estima que el fenformin tiene riesgo de provocar acidosis láctica de 10 a 20 veces más que la metformina.^{14,41,56,66}

La forma clínica de la acidosis láctica no es específica, incluye: respiración de Kussmaul, náuseas, vómito, diarrea, dolor epigástrico, anorexia, letargia, sed y disminuye el nivel de conciencia¹⁰; también hipotensión, hipotermia, arritmias cardiacas e insuficiencia respiratoria en relación con acidosis láctica grave por el uso de metformina.^{8,10,60,61} Las concentraciones de glucosa en la sangre pueden ser bajas, normales o altas en sujetos diabéticos y la acidosis láctica puede acompañarse con cetoacidosis.¹⁰

El tratamiento de la acidosis láctica inducida por las biguanidas incluye cuidados adecuados de soporte (por lo regular en la unidad de cuidados intensivos), el tratamiento de cualquier padecimiento concomitante y la eliminación de cualquier fármaco por excreción renal o diálisis. El tratamiento con bicarbonato es el principal tratamiento para la acidosis láctica.^{8,10,57-62} La metformina es un medicamento dializable y el uso de bicarbonato en combinación con hemodiáli-

sis ayuda en forma considerable a tratar la acidosis láctica.^{10,57,60,63}

El dicloroacetato, el THAM (amino alcohol) y el carbicarb (bicarbonato de sodio)^{10,63} son tratamientos experimentales, el primero activa la piruvato deshidrogenasa y reduce la formación de lactato.

COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO DE SULFONILUREAS Y METFORMINA

La metformina y las sulfonilureas reducen en forma similar las concentraciones de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.^{36,37,41,52,66}

Las reducciones son más grandes en pacientes con hiperglucemia aguda que en quienes tienen hiperglucemia moderada.²

El tratamiento con insulina y con sulfonilureas puede producir ganancia de peso, pero esto no ocurre con el tratamiento con metformina.^{1,36,37,41,52,66} Las sulfonilureas pueden inducir hipoglucemia, pero es raro que se presente en el tratamiento solo con metformina.^{141,66} La metformina actúa en forma antihiperglucémica, mientras que las sulfonilureas y la insulina lo hacen en forma hipoglucémica.⁶⁶

Las sulfonilureas incrementan las concentraciones plasmáticas de insulina, mientras que la metformina las disminuye.^{36,37,66}

Luego de un año de tratamiento con sulfonilureas hay incremento de peso de 4 a 6 kg, tanto en individuos obesos como en quienes se encuentran en peso conveniente al inicio de su tratamiento. En contraste, las biguanidas se acompañan de la pérdida de 1 a 1.5 kg en el mismo lapso.^{1,13,14}

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON METFORMINA

Cuando los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina continúan con hiperglucemia a pesar del tratamiento con dieta y ejercicio, se indica el tratamiento con metformina o sulfonilureas. Una sulfonilurea se elige por el conocimiento de sus efectos. La metformina tiene ventaja significativa al romper la resistencia a la insulina, característica temprana de la enfermedad de pacientes con diabetes mellitus no

dependiente de insulina. La metformina no produce ganancia de peso y puede reducir la masa del tejido adiposo.^{44,66} Por esta razón, la metformina puede elegirse para pacientes obesos con resistencia a la insulina, porque su eficacia antihiper glucémica es similar en pacientes obesos y no obesos.⁶⁶

La metformina puede tomarse con las comidas, se empieza con una tableta de 500 o de 850 mg al almuerzo o una tableta de 500 mg en la mañana y en la cena. La dosis puede aumentarse lentamente, una tableta a la vez, con intervalos de una o dos semanas. Una dosis total de tres o cuatro tabletas de 500 mg o dos a tres tabletas de 850 mg si se requiere una dosis máxima de 2,550 mg al día.⁶⁶

Los pacientes que toman metformina deben estar al tanto de los efectos gastrointestinales menores no deseables.^{1,41,66} Éstos incluyen: diarrea, molestias abdominales, anorexia, náuseas y algunas veces sabor metálico en la boca.^{2,59} Los síntomas se relacionan con la dosis y disminuyen con la reducción de ésta. Algunas veces el incremento tardío en la dosis puede tolerarse. Más de la mitad de los pacientes pueden tolerar la dosis máxima, pero alrededor del 5% no tolera ninguna dosis de metformina.^{1,41,66}

Se requiere la vigilancia regular del control glucémico⁶⁶ al iniciar el tratamiento, esto puede ser cada tres meses o más.

Para obtener la máxima ventaja, la combinación del tratamiento con sulfonilureas podría iniciarse antes de la aparición de los síntomas de hiperglucemia.⁶⁶ Cuando el tratamiento falla, entonces se agrega metformina porque reduce los síntomas pero con efectos limitados en la glucemia. En la práctica, sólo en forma temporal difiere la necesidad para el tratamiento con insulina.⁶⁶

Los pacientes en tratamiento efectivo con metformina tienen un deterioro posterior del control glucémico porque la insuficiencia progresiva de las células beta del páncreas hace que el medicamento pierda efectividad.^{36,66}

Cuando la hiperglucemia grave no se controla con la dosis máxima de metformina o con tratamiento combinado con sulfonilureas, el tratamiento con insulina es el indicado. La decisión dependerá, en parte, de la edad del paciente: en los pacientes seniles el propósito puede ser reducir las concentraciones de

glucosa en la sangre lo suficiente como para prevenir los síntomas de hiperglucemia. Estos síntomas ocurren por lo regular cuando la glucosa sanguínea plasmática excede de 200 a 250 mg/dL (11.1 a 13.9 mmol/L); en el paciente senil esto se manifiesta al no tener sed.⁶⁶

CONCLUSIONES

La eficacia de la metformina para disminuir las concentraciones de glucosa en la sangre, en pacientes obesos y no obesos con diabetes mellitus no dependiente de insulina, es similar a la que se obtiene con las sulfonilureas. La metformina no produce ganancia de peso, sólo disminuye las concentraciones plasmáticas de insulina y en ocasiones produce hipoglucemia; puede usarse como primera línea de tratamiento o en combinación con sulfonilureas; aunque es rara, la acidosis láctica es un padecimiento grave, consecuencia de los efectos adversos del medicamento. Sin embargo, la metformina es inocua si se evita en pacientes con contraindicaciones para su uso. Este fármaco se complementa con la sulfonilurea y con el tratamiento con dieta; representa una ayuda adicional para la atención de pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina. En la actualidad su uso se ha puesto en boga en pacientes con resistencia a la insulina por las propiedades apenas descubiertas y se utiliza como tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y para el cuidado de pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina.

REFERENCIAS

1. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care 1992; 15:755-72.
2. Alastair JJ, Robert C, Turner, et al. Metformin. N Engl J Med 1996; 334: 574-79.
3. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs 1995;49:721-49.
4. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. Drugs saf 1999;20:377-84.
5. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Hollema F, et al. Metformin and lactic acidosis: Cause or coincidence? A review of case reports. J Int Med 2004;255:179-187.
6. Inzucchi SE. Oral antihyperglycaemic for type 2 diabetes: Scientific Review. JAMA 2002;287(3):360-72.

7. Salperter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salperter EE. Risk of fatal and no fatal lactic acidosis with use in type 2 diabetes mellitus. Sistematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
8. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53:698-701.
9. Raj Padwal, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, et al. A systematic review of drugs therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:736-44.
10. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004;80:253-61.
11. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 347:1342-9.
12. Nattrass M, Alberti KG. Biguanides. *Diabetologia* 1978;14:71-4.
13. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989;321:1231-45.
14. Bailey CJ, Nattrass M. Treatment—metformin. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988;2:455-76.
15. Dornan TL, Heller SR, Peck GM, Tattersall RB. Double-blind evaluation of efficacy and tolerability of metformin in NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:342-4.
16. Asmal AC, Marble A. Oral hypoglycaemic agents. An update. *Drugs* 1984;28:62-78.
17. Wilcock C, Bailey CJ. Reconsideration of inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption. *J Pharm Pharmacol* 1991;43:120-1.
18. Wilcock C, Bailey CJ. Sites of metformin-stimulated glucose metabolism. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1831-4.
19. Jacson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36:632-40.
20. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
21. Fantus IG, Brosseau R. Mechanism of action of metformin: Insulin receptor and postreceptor effects *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:898-905.
22. Wollen N, Bailey CJ. Metformin potentiates the antiguconeogenic action of insulin. *Diabetes & Metab* 1988;14:88-91.
23. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin: synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:4353-8.
24. Purrello F, Gullo D, Brunetti A, Buscema M, et al. Direct effects of biguanides on glucosa utilization *in vitro*. *Metabolism* 1987;36:774-6.
25. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, et al. Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: *in vivo* and *in vitro* correlations. *Metabolism* 1990;39:425-35.
26. Melin B, Cherqui G, Blivet MJ, Caron M, et al. Dual effects of metformin in cultured rat hepatocytes: Potentiation of insulin action and prevention of insulin-induced resistance. *Metabolism* 1990;39:1089-95.
27. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, et al. Effects of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:1-8.
28. Reaven GM. Effect of metformin on various aspects of glucose, insulin and lipid metabolism in patients with non insulin dependent diabetes mellitus with varying degrees of hyperglycemia. *Diabetes/Metab Rev* 1995;11(suppl.1):S97-S108.
29. Schneider J, Erren T, et al. Metformin induced changes in serum lipids, lipoproteins and apoproteins in non insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990;82:97-103.
30. Gall MA, Rossing P, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:655-61.
31. Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.
32. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-11.
33. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:123-31.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
35. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-9.
36. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Study Group 16: progressive nature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
37. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U. K. Prospective Study Group (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310: 83-8.
38. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553-64.
39. Sterne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivates. In: Campbell GD, ed. *Oral Hypoglycaemic agents*. London-New York: Academic Press, 1969:pp:374-407.
40. Beckmann R. Biguanide (Experimental Teil). In: Maske H, ed. *Oral Wirksame Antidiabetika*. Vol. 29 of *handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Berlin: Springer-Verlag, 1971:pp:439-596.
41. Hermann LS, Melander A. Biguanides: basic aspects and clinical uses. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Vol 1. Chichester: John Wiley, 1992:pp:773-95.
42. Bailey CJ. Metformin—an update. *Gen Pharmacol* 1993;24:1299-309.
43. Reaven GM, Johnston P, Hollenbeck CB, Skowronsky R, et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes in fair to poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1020-6.
44. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
45. Bailey CJ, Puah JA. Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab* 1986;12:212-8.
46. Galuska D, Nolte LA, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H. Effects of metformin on insulin-stimulated glucose transport in isolated skeletal muscle obtained from patients with NIDDM. *Diabetologia* 1994;37:826-32.
47. Koska IJ, Holman GD. Metformin blocks downregulation of cell surface GLUT-4 caused by chronic insulin treatment of rat adipocytes. *Diabetes* 1993;42:1159-65.

48. Groop L, Widen E, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Different effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:599-605.
49. Perriello G, Misericordia P, Volpi E, Santucci A, et al. Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994;43:920-8.
50. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effects of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992;105:1009-13.
51. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621-9.
52. Clarke BF, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity-onset diabetics uncontrolled by diet. *Br Med J* 1977;2:1576-8.
53. Somogy A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:545-51.
54. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983;6:472-4.
55. Campbell IW. Metformin and glibenclamide: comparative risks. *Br Med J* 1984;289:289.
56. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drugs Saf* 1994;11:223-41.
57. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC, et al. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002;15:398-402.
58. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):S1-147.
59. Sulkun TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:925-8.
60. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1046-7.
61. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, deCagny B, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995;18:779-84.
62. Kreisberg RA. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu Rev Med* 1984;35: 181-93.
63. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis* 2001;38:703-27.
64. Bailey CJ, Day C. Antidiabetic drugs. *Br J Cardiol* 2003; 10: 128-36.
65. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303.
66. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334: 574-9.
67. Kirpichnikov D, McFralane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137: 25-33.
68. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in the mechanism of action of metformin. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
69. Winder WW, Hardie DG, AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277:E1-10.
70. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
71. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(suppl 3):14-23.
72. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4059-67.
73. Inzzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-72.
74. Radziuk J, Bailey CJ, Wiernsperger NF, Yudkin JS. metformin and its liver targets in the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drugs Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003;3:151-69.
75. Radziuk J, ZhangZ, Wiernsperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate update and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes* 1997; 46: 1406-13.
76. Argaud D, Roth H, Wiernsperger, Leverve XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1993;213:1341-8.
77. Large V, Beylot M. Modifications of citric acid cicle activity and gluconeogenesis in streptozotocin-induce diabetes and effects of metformin. *Diabetes* 1999; 48: 1251-7.
78. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988;37:4353-8.
79. Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem* 1995;270:29083-9.
80. Dominguez LJ, Davidoff AJ, Srinivas PR, Standley PR, et al. Effects of metformin on tyrosine kinase activity, glucose transport, and intracellular calcium in rat vascular smooth muscle. *Endocrinology* 1996;137:113-21.
81. Gunton JE, Delhanty PJ, Takahashi S, Baxter RC. metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1323-32.
82. Johnson AB, Webster JM, Sum CF, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993;42:1217- 22.
83. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990;13:696-704.
84. Santos RF, Nomizo R, Bopsco A, Wajchenberg BL, et al. Effects of metformin on insulin-stimulated tyrosine kinase activity of erythrocytes from obese women with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab* 1997;23:142-8.
85. Benzi L, Trischitta V, Ciccarone A, et al. Improvement with metformin in insulin internalization and processing in monocytes from NIDDM patients. *Diabetes* 1990;39:844-9.
86. Zavaroni I, Dall'Aglio E, Bruschi F, Alpi O, Coscelli C, Butturini U. Inhibition of carbohydrate-induced hypertriglyceridemia by metformin. *Horm Metab Res* 1984;16:85-87.

87. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM. Effects of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1093-9.
88. Hookman P, Barkin JS. Current biochemical studies of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) suggest a new therapeutic approach. *Am J Gastroenterol* 2003;98:495-9.
89. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
90. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-8.
91. Setter SM, Ilitz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A Clinical review with a focus on dual therapy. *Clinical Therapeutics* 2003;25:2991-3026.
92. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, New uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
93. Johnson JA, Simpson SH, Majumdar RS, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
94. Charles MA, Vague P, Morange P, Eschwege E, et al. Effects of weight change and metformin on fibrinolysis and the Von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects. The BIPROI Study. *Diabetes Care* 1998;11:1967-72.
95. McNulty SJ, Ehud UR, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-31.
96. Miles J, Leiter L, Hollander P, Wadden T, et al. Effects of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-8.

Medicina interna “on call” 4^a ed.

736 págs. 11.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5874-7

AUTOR: HAIST, S. Professor of Medicine and Residency Program Director, Department of Internal Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky.

Como parte de la serie “on call”, cuyo propósito es conformar una colección de referencia rápida y a la mano para el tratamiento de las enfermedades más comunes en la medicina, esta edición realizada por el Dr. Haist, del Centro Médico de la Universidad de Kentucky, presenta una revisión completa de la evaluación inicial y tratamiento de más de 60 de los problemas más frecuentes que se ven a diario en las guardias de medicina interna.

Su formato de guardia único está organizado para tener acceso rápido a la información esencial que se requiere para tratar a los pacientes de manera eficiente, desde los problemas más comunes de la guardia con respecto a las pruebas diagnósticas, hasta las opciones terapéuticas más modernas. Incluye además una guía esencial para la interpretación de pruebas de laboratorio y procedimientos clínicos, así como una referencia rápida a los medicamentos más usuales, incluyendo fármacos genéricos, vitaminas, minerales y productos naturales, tanto para su uso como para su detección en casos de pacientes que toman varios medicamentos. Un libro esencial y de constante consulta que debe estar en cualquier momento de la guardia, en el consultorio y en su bata.