

Farmacocinética y farmacogenética de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Miriam Morales^a, Susanna Medellín^a, Rosa Milán^a, Perla Niño^a, Guillermo Rodríguez^b, Angélica Aguilar^b, Melissa Romano^a, Silvia Romano^{a*}

^aUniversidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas. Av. Manuel Nava No. 6. Zona Universitaria. San Luis Potosí, S.L.P. México

^bHospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". Av. V. Carranza No. 2395. Zona Universitaria. San Luis Potosí, S.L.P. México.

*srm@uaslp.mx

Palabras clave: Metformina, farmacocinética, farmacogenética, diabetes.

Introducción

A pesar de las ventajas que implica el uso de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se ha reportado una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética de este normoglucemiante lo que contribuye a que el 30% de los pacientes no respondan adecuadamente al tratamiento¹. Se ha documentado que parte de esta variabilidad interindividual podría estar explicada por polimorfismos en genes que codifican para los transportadores que participan en la farmacocinética de metformina como los transportadores de cationes orgánicos (OCTs) o el transportador de monoamina de la membrana plasmática (PMAT)².

El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos que establezca la influencia de factores genéticos, antropométricos, fisiopatológicos, clínicos y de medicación sobre la cinética de metformina en pacientes con DM2.

Parte Experimental

El presente estudio se realizó en el Servicio de Endocrinología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (HCIMP) de San Luis Potosí, en colaboración con la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP) durante el periodo de Abril 2015 a Noviembre del 2016, con aprobación del Comité de Ética en Investigación del HCIMP.

Se incluyeron pacientes con DM2 con edad ≥ 18 años que estuvieran en tratamiento con metformina y que aceptaran su participación voluntaria en este estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se tomó al menos una muestra de sangre por paciente en tubos heparinizados realizando el registro del tiempo de muestreo sanguíneo y el régimen de dosificación del fármaco aplicado a cada paciente. Se separó el plasma por centrifugación y se almacenó a una temperatura de -80°C hasta el momento del análisis para la determinación de las concentraciones de metformina por cromatografía de líquidos de alta resolución.

A cada paciente incluido en el estudio se le tomó una muestra de mucosa oral para la extracción de ADN, a partir de la cual se determinaron los polimorfismos OCT2 c.808 G>T (rs316019), OCT1 c.1260_1262delGAT (rs72552763) y PMAT c.883-522A>G (rs2685753) mediante la Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando sondas taqman.

El modelo farmacocinético poblacional de efectos mixtos se desarrolló en el programa NONMEM con base a las concentraciones plasmáticas del fármaco determinadas para cada paciente y se evaluó la influencia de las siguientes covariables en la cinética de metformina en pacientes con DM2: polimorfismos genéticos en los genes que codifican OCT1, OCT2, PMAT, sexo,

peso, edad, talla, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina (CLcr), glucosa sérica, hemoglobina glicosilada, enfermedades asociadas y medicación concomitante. Dicho modelo fue validado de manera interna empleando la técnica de Bootstrap.

Resultados y Discusión

Para el desarrollo del modelo poblacional se incluyeron concentraciones plasmáticas de metformina procedentes de 57 pacientes con DM2 con tiempo de diagnóstico variable (1 mes a 30 años).

Las frecuencias genotípicas de la variante OCT2 808 G>T fueron de 91.2% para el homocigoto del alelo G, 8.8% para los heterocigotos y 0% para el homocigoto del alelo T. Por otro lado, las frecuencias genotípicas GAT/GAT, GAT/del y del/del de la variante OCT1 c.1260_1262delGAT fueron de 43.8, 50.9 y 5.3%, respectivamente. Los genotipos de PMAT c.883-522A>G se encontraron en un 64.9% para el homocigoto AA, 35.1% para AG y 0% para GG. Las frecuencias alélicas de cada polimorfismo genético analizado se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

El comportamiento farmacocinético de metformina se ajustó a un modelo monocompartimental abierto con absorción y eliminación de primer orden. El modelo farmacocinético poblacional final obtenido fue: $CL = 15.9 + 0.308 * CLcr$ para pacientes con CLcr menor a 110 mL/min y $CL = 49.3$ L/h en pacientes con CLcr igual o mayor a 110 mL/min. El aclaramiento de metformina (CL) se incrementa en un 22% en pacientes que presentan el alelo OCT1 260GAT, en tanto que la administración concomitante de clopidogrel disminuye el CL un 43%. El Volumen de distribución de metformina establecido por el modelo poblacional es el siguiente: $V = 4.37 * \text{Peso corporal total}$. La validación interna del modelo por la técnica de Bootstrap demostró que el modelo farmacocinético obtenido es adecuado para su aplicación en el establecimiento de regímenes de dosificación de metformina en pacientes con DM2.

Conclusiones

Este estudio permitió desarrollar un modelo farmacocinético poblacional que describe la influencia del CLcr, polimorfismo genético OCT1 1260GAT>del, peso corporal total y la medicación con clopidogrel sobre la farmacocinética de metformina en pacientes con DM2. Los criterios de dosificación de metformina en estos pacientes deberán considerar dichos factores a fin de optimizar el tratamiento farmacológico con este normoglucemiante.

Referencias

1. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Biochem Med (Zagreb). 2013;23:154-71.
2. Rena, G., Pearson, E., Sakamoto, K. Diabetes Management. 2012, 2 439-452.