



---

---

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL REGIONAL UNIDAD DURANGO

**“FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE METFORMINA EN  
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y SU EFECTO SOBRE  
LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GLUCOSA Y ÁCIDO  
LÁCTICO EN AYUNAS”**

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA**

PRESENTA  
**Dr. OSCAR ISAAC CHÁVEZ ARREOLA**

DIRECTOR DE TESIS  
**Dr. en C. ISMAEL A. LARES ASEF**  
CODIRECTORA DE TESIS  
**Dra. en C. MARTHA SOSA MACÍAS**



Victoria de Durango, Dgo., México Junio 2010



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

## ACTA DE REGISTRO DE TEMA DE TESIS Y DESIGNACIÓN DE DIRECTOR DE TESIS

México, D.F. a 19 de junio del 2009

El Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de CIIDIR-IPN en su sesión Unidad Durango ordinaria No. 5 celebrada el día 12 del mes de MAYO conoció la solicitud presentada por el(la) alumno(a):

CHÁVEZ

Apellido paterno

ARREOLA

Apellido materno

OSCAR ISAAC

Nombre (s)

Con registro: 

A	0	8	0	0	1	0
---	---	---	---	---	---	---

Aspirante de: Maestría en Ciencias en Biomedicina

1.- Se designa al aspirante el tema de tesis titulado:  
"Farmacocinética Poblacional de Metformina en Pacientes con Diabetes Tipo 2 y su Efecto sobre los Niveles Plasmáticos de Glucosa y Ácido Láctico en Ayunas"

De manera general el tema abarcará los siguientes aspectos:

2.- Se designa como Director de Tesis al C. Profesor:  
Dr. Ismael Lares Asef, Dra. Martha Sosa Macías

3.- El trabajo de investigación base para el desarrollo de la tesis será elaborado por el alumno en:  
CIIDIR IPN UNIDAD DURANGO

que cuenta con los recursos e infraestructura necesarios.

4.- El interesado deberá asistir a los seminarios desarrollados en el área de adscripción del trabajo desde la fecha en que se suscribe la presente hasta la aceptación de la tesis por la Comisión Revisora correspondiente:

El Director de Tesis

Dr. Ismael Lares Asef

El Aspirante

Chávez Arreola Oscar Isaac

Dra. Martha Guadalupe Sosa Macías

El Presidente del Colegio

Dr. José B. Proal Najera



DENTRO INTERDISCIPLINARIO  
DE INVESTIGACION PARA EL  
DESARROLLO INTEGRAL REGIONAL  
**CIIDIR**  
UNIDAD DURANGO  
IPN



# INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

## SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

### ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de Durango, Dgo. siendo las 14:30 horas del día 14 del mes de Junio del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de CIIDIR-IPN DGO para examinar la tesis titulada:

"Farmacocinética poblacional de metformina en pacientes con Diabetes tipo 2 y su efecto sobre los niveles plasmáticos de glucosa y ácido láctico en ayunas."

Presentada por el alumno:

**CHÁVEZ**

Apellido paterno

**ARREOLA**

Apellido materno

**OSCAR ISAAC**

Nombre(s)

Con registro: 

A	0	8	0	0	1	0
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

### LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Dr. José Ismael Antonio Lares Asef

Dra. Martha Guadalupe Sosa Macías

Dra. Verónica Loera Castañeda

Dr. Ignacio Villanueva Fierro

Dr. Carlos Galaviz Hernández

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

DR. JOSÉ BERNARDO PROAL NAJERA



CENTRO INTERDISCIPLINARIO  
DE INVESTIGACION PARA EL  
DESARROLLO INTEGRAL REGIONAL  
**C.I.I.D.I.R.**  
UNIDAD DURANGO  
I.P.N.



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de **DURANGO, DGO.**, el día **10** del mes **JUNIO** del año **2010**, el (la) que suscribe **OSCAR ISAAC CHÁVEZ ARREOLA** alumno (a) del Programa de **MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA** con número de registro **A080010**, adscrito a **CIIDIR IPN UNIDAD DURANGO**, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de **DR. JOSÉ ISMAEL ANTONIO LARES ASEF** y de la **DRA. MARTHA GUADALUPE SOSA MACÍAS** y cede los derechos del trabajo intitulado **FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE METFORMINA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y SU EFECTO SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GLUCOSA Y ÁCIDO LÁCTICO EN AYUNAS**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **oscar19\_22@hotmail.com**. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

OSCAR ISAAC CHÁVEZ ARREOLA  
Nombre y firma

## ÍNDICE

Lista de Figuras.....	I
<b>Lista de Tablas.....</b>	<b>II</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>III</b>
Glosario .....	IV
<b>RESUMEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VII</b>
<b>I.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.- Marco Teórico.....</b>	<b>1</b>
<b>2.- Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
<b>III.- JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>IV.- OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>1. - Objetivo General.....</b>	<b>13</b>
<b>2. - Objetivos específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>V.- HIPÓTESIS GENERAL .....</b>	<b>13</b>
<b>VI.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>1.- Diseño del estudio.....</b>	<b>13</b>
<b>2.- Población.....</b>	<b>14</b>
<b>3.- Criterios de inclusión:.....</b>	<b>14</b>
<b>4.- Criterios de Exclusión.....</b>	<b>14</b>
<b>5.- Criterio de eliminación.....</b>	<b>15</b>
<b>6.- Procedimiento .....</b>	<b>15</b>
<b>7.- Reporte de eventos adversos .....</b>	<b>16</b>
<b>VII.- ANÁLISIS .....</b>	<b>16</b>
<b>1.- Determinación de las Concentraciones de Metformina .....</b>	<b>16</b>
<b>2.- Validación del método analítico .....</b>	<b>17</b>
<b>3.- Análisis Farmacocinético.....</b>	<b>20</b>
<b>4.- Modelo Farmacocinético Poblacional.....</b>	<b>21</b>
<b>5.- Diseño del Nuevo Régimen de Tratamiento con Metformina Recomendado a partir de Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales y el Estado Nutricional.....</b>	<b>21</b>
<b>6. - Análisis Estadístico .....</b>	<b>22</b>

<b>VIII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	23
<b>IX.- RESULTADOS</b> .....	23
<b>X.- DISCUSIÓN</b> .....	83
<b>XI.- CONCLUSIONES</b> .....	88
<b>XII.- RECOMENDACIONES</b> .....	89
XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
XIV.- ANEXOS.....	94
XV.- AGRADECIMIENTOS.....	95

---

## Lista de Figuras.

- Figura 1** Algoritmo para el manejo terapéutico de Diabetes tipo 2. American Diabetes Association
- Figura 2** Mecanismo de acción de la metformina. Muestra sus efectos en hígado, intestino y suero plasmático; IR (Insulino resistencia).
- Figura 3** Mecanismo de acción celular de metformina.
- Figura 4** Encuesta Nacional de Salud. Distribución porcentual, por grupos de edad y sexo, de la población de 20 años y más de edad, según DT2 por diagnóstico previo y hallazgo de la encuesta
- Figura 5** Curva de calibración del método para la determinación de metformina en muestras plasmáticas.
- Figura 6** Cromatogramas típicos resultantes de la inyección de extractos plasmáticos al sistema cromatográfico.
- Figura 7** Valores promedio de la TAS y TAD.
- Figura 8** Niveles de glucosa plasmática en ayuno de los pacientes estudiados
- Figura 9** Relación de los niveles de glucosa (mg/dL) en función de la edad de los pacientes estudiados.
- Figura 10** Niveles plasmáticos de ácido láctico de los pacientes estudiados
- Figura 11** Relación de los niveles de ácido láctico en función de la edad.
- Figura 12** Concentraciones de Metformina en función del tiempo

---

**Lista de Tablas.**

<b>Tabla 1</b>	Condiciones cromatográficas para la determinación de metformina en plasma
<b>Tabla 2</b>	Precisión y exactitud del método analítico empleado para la determinación de metformina por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).
<b>Tabla 3</b>	Datos demográficos de los pacientes estudiados de acuerdo al género.
<b>Tabla 4</b>	Tabla de Contingencia de 2X2 para los niveles de glucosa de acuerdo al género
<b>Tabla 5</b>	Parámetros farmacocinéticos poblacionales de metformina en la población Mexicana
<b>Tabla 6</b>	Valores individuales tanto de las dosis como de los intervalos de administración del régimen de tratamiento previo y el recomendado de metformina en las pacientes femeninas estudiadas
<b>Tabla 7</b>	Valores individuales tanto de las dosis como de los intervalos de administración del régimen de tratamiento previo y el recomendado de metformina en los pacientes masculinos estudiados
<b>Tabla 8</b>	Diferencia por género entre las dosis de metformina y el intervalo de administración recomendados a partir de criterios farmacocinéticos y al estado nutricional.

**Lista de Abreviaturas**

<b>BUN</b>	Nitrógeno uréico en sangre	<b>Cmax</b>	Concentración máxima
<b>BT</b>	Billirubina total	<b>ATP</b>	Adenosin trifosfato
<b>TGO</b>	Transaminasa glutámica oxalacética	<b>AMP/ATP</b>	Índice monofosfato de Adenosina/trifosfato de Adenosina
<b>LDH</b>	Deshidrogenasa láctica	<b>K<sub>ATP</sub></b>	Potasio dependiente de trifosfato de adenosina
<b>CPK</b>	Creatininfosfocinasa	<b>SOP</b>	Síndrome de ovario Poliquístico
<b>HDL-C</b>	Colesterol de alta densidad	<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro social
<b>Tmax</b>	Tiempo al que se alcanza la Concentración máxima	<b>ISSSTE</b>	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
<b>APOB</b>	Apolipoproteína B	<b>OMS</b>	Organización Mundial De la Salud
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	<b>INSP</b>	Instituto Nacional de Salud Pública
<b>DT 2</b>	Diabetes tipo 2	<b>UI</b>	Unidades Internacionales
<b>DT1</b>	Diabetes tipo 1	<b>L</b>	Litro
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glucosilada	<b>dL</b>	decilitro = 0.1 litro
<b>Hb</b>	Hemoglobina	<b>g/dL</b>	gramos por decilitro
<b>LDL</b>	Colesterol de baja densidad	<b>mg</b>	miligramos
<b>ABC</b>	Área bajo la curva	<b>Cl<sub>cr</sub></b>	Depuración de creatinina
<b>h</b>	hora	<b>t<sub>1/2 el</sub></b>	Tiempo de vida media de Eliminación
<b>F</b>	Biodisponibilidad	<b>Vd/F</b>	Volumen de distribución
<b>Cl/F</b>	Depuración total	<b>K<sub>ab</sub></b>	Constante de velocidad de absorción
<b>Cl<sub>r</sub></b>	Depuración renal	<b>Cl<sub>t</sub></b>	Depuración total
<b>UKPDS</b>	United Kingdom Prospective Diabetes Study	<b>NONME</b>	NONlinear Mixed Effects Modeling
<b>ADA</b>	Asociación Americana de Diabetes	<b>INER</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal	<b>FC</b>	Frecuencia Cardíaca
<b>TAS</b>	Tensión Arterial Sistólica	<b>TAD</b>	Tensión Arterial Diastólica
<b>OCT</b>	Organic Cationic Transporter	<b>GLUT4</b>	Glucose Transporter Type 4
<b>HAS</b>	Hipertensión Arterial Sistémica	<b>GPA</b>	Glucosa Plasmática en Ayuno
<b>CLAR</b>	Cromatografía Líquida de Alta Resolución	<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography

## Glosario

**Farmacocinética:** es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

**Farmacocinética poblacional:** es el estudio de las fuentes y factores relacionados con la variabilidad en las concentraciones de medicamentos entre los individuos que son la población diana de pacientes que reciben dosis clínicamente relevantes de un medicamento de interés

**Farmacodinamia:** es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.

**Hemoglobina glucosilada:** Fracción de la hemoglobina que reserva glucosa, de acuerdo a la vida media del eritrocito que es de 3 meses. Medición representada en unidades porcentuales.

**Síndrome plurimetabólico:** es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrogenocarbonato, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

**HPLC:** De las siglas en inglés High Performance Liquid Chromatography; es un método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas. Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo

es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes.

**Estadísticas no paramétricas:** La estadística no paramétrica es una rama de la estadística que estudia las pruebas y modelos estadísticos cuya distribución subyacente no se ajusta a los llamados criterios paramétricos.

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la farmacocinética poblacional de metformina en pacientes de Durango México, con DT2, y su influencia sobre la glucosa y ácido láctico en ayuno. Se incluyeron 48 pacientes con DT2 bajo tratamiento, se extrajeron muestras sanguíneas para cuantificar niveles de glucosa y ácido láctico, así como las concentraciones de metformina en plasma. Los niveles de metformina se cuantificaron por medio de la técnica de CLAR reportada por Cheng y Chou. En el análisis estadístico solamente hubo diferencias estadísticamente significativas para la talla, siendo más alta en los hombres. El 60% de las concentraciones de glucosa se encontraron en cifras anormales y el 40% dentro del rango normal, con una tendencia negativa en función de la edad, así como diferencias de acuerdo al género con valores más elevados en las mujeres  $p \leq 0.05$ . Los niveles de ácido láctico mostraron una tendencia negativa al aumentar la edad; no se presentaron eventos adversos. Al comparar los niveles de ácido láctico en función de la edad se observa una tendencia lineal negativa. Se efectuó el diseño de dosis e intervalo de administración de metformina a partir de los parámetros farmacocinéticos de la población mexicana. Al comparar las dosis e intervalos previos al estudio y las recomendadas, se observó que es necesario en la mayoría de los pacientes, considerando además los niveles de glucosa plasmática, un ajuste de ambos parámetros de metformina. El peso corporal demostró ser una variable importante a considerar para realizar estos ajustes.

**ABSTRACT**

The aim of this study was to determine the population pharmacokinetics of metformin in patients with T2D from Durango Mexico, and its influence on glucose and lactic acid in fasting. We included 48 patients with T2D under treatment, blood samples were taken to measure glucose and lactic acid, and the concentrations of metformin in plasma. Metformin levels were quantified using HPLC technique reported by Cheng and Chou. In the statistical analysis differences were statistically significant only for length, being higher in men. 60% of the glucose concentrations were found in abnormal numbers and 40% within the normal range, with a negative trend in terms of age and by gender differences with higher values in women  $p \leq 0.05$ . Lactic acid levels showed a negative trend with increasing age, there were no adverse events. Comparing the levels of lactic acid in function of age shows a negative linear trend. Dose Design and interval of metformina was performed considering pharmacokinetic parameters of the Mexican population. When comparing the doses and intervals before the study and recommended, it was noted that it is necessary in most patients, also considering the plasma glucose levels, an adjustment of both parameters of metformin. Body weight proved to be an important variable to consider making these adjustments.

## I.- INTRODUCCIÓN

### 1.- Marco Teórico

Cuando hablamos de DT2, se describe como alteración principal la resistencia de todos los tejidos periféricos a la acción de la insulina, debido a que se sintetiza una hormona estructuralmente defectuosa, porque existen trastornos del receptor, o lo que es más importante, a la presencia de modificaciones en los mecanismos intracelulares desencadenados por la unión de la propia hormona al receptor específico. (Sesti G., 2000)

El 80 y 95 % de las personas diabéticas, pertenecen al tipo 2. Generalmente se trata de pacientes mayores de 40 años, con obesidad, en quienes la enfermedad se desarrolla paulatinamente y su expresión clínica puede pasar desapercibida por años. En algunos de estos pacientes, se presenta rápidamente un importante déficit en la producción de insulina, y el paciente debe recibir la hormona de manera exógena para obtener un mejor control metabólico. No obstante, la manera en la que se trata a este tipo de personas no hace al individuo insulino dependiente. (Palumbo P.J., 2001)

En la mayoría de los estudios la DT2 se relaciona estadísticamente con la obesidad. No obstante, esto no establece una relación causativa. (Donnelly R, Davis KR., 2000)

### Criterios Diagnósticos

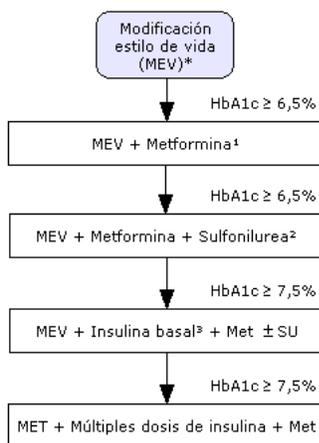
En 1997, los expertos del comité asesor de la OMS y la ADA (American Diabetes Association), propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de la DT2 y definieron la enfermedad como la presencia (en dos o más ocasiones) de una glicemia en ayunas superior a 126 mg/dL ( $> 7$  mmol/L), en lugar de los 140 mg/dL que era el punto de referencia que se había establecido. Por otra parte, las cifras de glicemia entre 110 mg/dL y 125 mg/dL, corresponden a la categoría de "glicemia alterada en ayunas". Hace diagnóstico de DT2, el hallazgo de una glicemia (200 mg/dL (11,1 mmol/L) 2 horas después de una carga de 75 gm de glucosa oral (1.75 g/kg de

peso). Esta prueba debe ser reservada, preferiblemente, para los casos en los cuales la glicemia en ayunas no es conclusiva, pero puede ser utilizada como único criterio en estudios epidemiológicos (Diabetes Care., 2005).

Los expertos revisaron la clasificación etiológica de la enfermedad y definieron la Diabetes tipo 1, como aquella que se presenta a cualquier edad y es el resultado de la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos; en consecuencia, para efectuar el diagnóstico definitivo hay que detectar marcadores de autoinmunidad. En cuanto a la DT2, ocurre por defectos en la secreción de insulina, en pacientes con resistencia previa a la acción de la hormona. (Cusi K, De Fronzo R., 1998)

El objetivo terapéutico se resume en reducir los niveles de Hemoglobina Glucosilada (HbA1C) en un rango menor del 7% en un intervalo de 3 meses entre cada consulta, con el fin de evitar la evolución de los factores de riesgo para daño a órgano blanco, como puede observarse en la figura 1 (Diabetes Care., 2007).

**Figura 1.** Algoritmo para el manejo terapéutico de Diabetes tipo 2. American Diabetes Association



\* Pacientes sintomáticos, con pérdida de peso y/o cetonuria deben insulinizarse inicialmente.

1. Considerar sulfonilurea si la metformina no se tolera o está contraindicada.
2. Considerar Glitazona o inh. DPP-IV si hay problema potencial de hipoglucemia por SU.
3. Insulina basal= NPH nocturna o prolongada a cualquier hora. Considerar sustituir insulina por Glitazona o inh. DPP-IV si rechazo o riesgo hipoglucemia; o por Exenatida si IMC > 35 kg/m².

MEV: Modificación estilo de vida; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; Met: Metformina; SU: Sulfonilurea.

## Uso de metformina en DT2

La historia de las biguanidas se desplaza hasta los tempranos tiempos medievales, cuando la leguminosa “Galega Officinalis” fue usada como un agente hipoglucemiante oral en Europa. El ingrediente activo de este antecesor de metformina fue la galegina ó guanidina isoamilina. Sin embargo, no fue sino hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa. Subsecuentemente, tres derivados de la guanidina fueron identificados: Monoguanidinas (galegina), Diguanidinas (Sintalin-A) y Biguanidas (dos moléculas de guanidina juntas) (Balfour J.A., Clissold S., 1997).

En la siguiente década se demostró la toxicidad de la galegina y el uso clínico para Sintalín-A. Entre 1957 y 1960 se tornaron disponibles para uso médico tres agentes: fenetilbiguanida ó fenformín, N1,N1-dimetilbiguanida ó metformina y butilbiguanida o buformín.

Si bien su mecanismo de acción no fue bien entendido, fenformín se volvió muy popular en los 1960-70's, hasta que por los reportes de acidosis láctica, fue suspendido en los Estados Unidos de America, Canadá, Escandinavia y Alemania entre 1976 y 1978. La metformina, a causa de su diferente estructura química, probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años; sin embargo, no fue sino hasta 1995 que fue introducido en el mercado de los Estados Unidos y aprobado por la FDA (Crofford O., 1995).

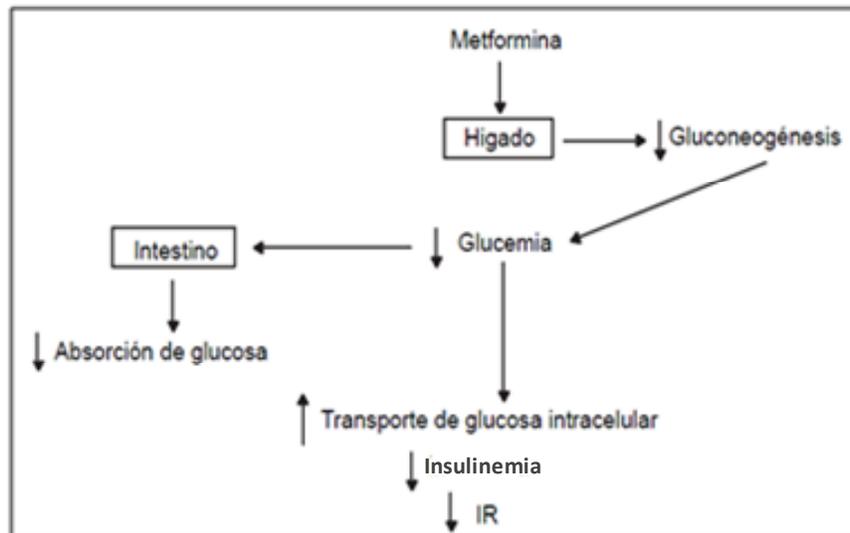
Durante todo este tiempo, se realizaron avances en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus, y la descripción del síndrome de resistencia a la insulina, hoy llamado plurimetabólico, así como una relación de éste con la mortalidad cardiovascular que hoy es reconocida como la causa más importante de muerte en el paciente diabético, lo.

El estudio UKPDS (United Kindom Prospective Diabetes Study) terminado en 1991, demostró entre otras cosas que la metformina es igualmente efectiva que las sulfonilureas y la insulina para lograr el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2, pero con la ventaja de no incrementar el peso, la menor incidencia de hipoglucemias y una menor concentración de insulina basal, además de que sólo aquellos pacientes que utilizaron metformina tuvieron menor frecuencia de eventos finales y muertes relacionados con diabetes, mortalidad por todas las causas, por infarto agudo del miocardio, y evento vascular cerebral (UKPDS Lancet., 1998).

Esto situó a la metformina como un medicamento ideal y de primera línea para aquellos pacientes, en su mayoría obesos, en los que se diagnostican datos de resistencia a la insulina y síndrome metabólico (figura 2), por su capacidad para producir:

- 1.- Estimulación de la captación de glucosa en músculo mediada por insulina.
- 2.- Reducción de la producción hepática de glucosa. (Y. D. Kim, K-G. Park, Y. S. Lee et al., 2008)
- 3.- Inhibición de la lipólisis y de la liberación de ácidos grasos libres.
- 4.- Reducción del apetito y del peso corporal. (Lee A. Morley JE., 1998)
- 5.- Mejoría del perfil de lípidos y del perfil aterogénico.

**Figura 2.** Mecanismo de acción de la metformina. Muestra sus efectos en hígado, intestino y suero plasmático; IR (Insulino resistencia).



La metformina puede ser útil como monoterapia, sobre todo en el paciente obeso, sin mucha hiperglucemia de ayuno, o combinada con cualquier otro de los medicamentos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la DT2. Existe desde hace muchos años amplia experiencia en su uso combinado con glibenclamida, y también resulta muy beneficiosa su utilización con insulina. Menos experiencia hay en su combinación con acarbosa y las novedosas glininas. Reportes muy recientes hablan favorablemente de su utilización conjunta con las glitazonas. (De Fronzo RA., 1999)

Es muy importante aclarar que la metformina debe ser prescrita en dosis divididas, dos y hasta tres veces al día, inmediatamente después de las comidas principales, con el fin de minimizar los efectos secundarios gastrointestinales que se presentan hasta en el 20% de los pacientes. La diarrea es el efecto más frecuente, seguida de náuseas y ocasionalmente vómito, molestia abdominal, flatulencia, sabor metálico y anorexia (Bailey C., 1988).

La metformina es la que tiene el menor índice productor de lactoacidosis. El cuadro premonitorio de una lactoacidosis se caracteriza por dolores musculares, abdominal y es lactacidemia por arriba de 5 mmol/L, así como elevación de

creatinemia. Ante tal cuadro, suspender el medicamento y vigilar al paciente. El cuadro clínico franco de lactoacidosis se caracteriza por los síntomas y signos del cuadro premonitorio, acompañado de hiperventilación, hipotermia, colapso cardiovascular y coma. El laboratorio demuestra disminución del pH sanguíneo (menor de 7.2), lactacidemia superior a 5 mmol/L, creatinemia y elevación de la relación lactato/piruvato; ante tal cuadro se requiere hospitalizar al paciente, suspender el medicamento, corregir la acidosis y hemodializar al paciente. La metformina a dosis terapéuticas, no provoca accidentes hipoglucémicos (Wuz MS, Johnston P, Sheu WHH *et al.*, 1990).

Afortunadamente, sólo el 5% es incapaz de tolerar el fármaco. Su uso a largo plazo se ha visto relacionado con una disminución en la absorción de Vit B 12 y ácido fólico, por lo que se recomienda la suplementación de ambos, después de un año de tratamiento. Es recomendable iniciar con la dosis nocturna de 500 mgs, e incrementar las dosis cada 2 semanas, hasta un máximo de 2,000 a 2550 mg (Bertchtold P, Dahlquist A, Gustafson A, *et al.*, 1971).

## **2.- Antecedentes**

### Farmacología de metformina

Metformina y Fenformina fueron descubiertas en 1920 en una investigación de compuestos con actividad antidiabética conteniendo guanidina, estas biguanidas fueron introducidas clínicamente en Europa en la década de 1950. La metformina fue aprobada para su uso en Estados Unidos en 1995. La acción principal de metformina es la supresión de glucosa hepática. En adición a su eficacia en la reducción de los niveles de glucosa, metformina tiene la ventaja clínica de inducir moderada reducción de peso corporal y solamente un mínimo riesgo de hipoglicemia, sin embargo tiene algunos efectos colaterales gastrointestinales, y muy raramente, causa acidosis láctica. En el año 2006 explica el 37 % de las prescripciones en diabéticos no insulino dependientes en los Estados Unidos ([http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,277,6599\\_18731\\_40044561,00](http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,277,6599_18731_40044561,00)).

Los efectos de metformina son más durables que el de las sulfonilureas, glibenclamida, la cual también es prescrita para ayudar al control de los niveles de glucosa (Hermann L, Schersten B, Bitzen P, Kjellostrom T, Linggarde F, Melander A., 1994). Los blancos terapéuticos directos para metformina aún permanecen desconocidos. En hepatocitos aislados, la acción de la metformina requiere de la enzima AMP protein kinasa activada (AMPK), un sensor maestro, integrador y regulador de células y de la homeostasis de energía corporal (Zhou G, *et al.*, 2001). Existen variantes comunes de genes los cuales hacen una pequeña contribución para que exista la diabetes poligénica (O'Rajilly S, Barroso I, Wareham N.J., 2005), las variantes que causan diabetes monogénica tienen limitada utilidad en farmacogenómica dada la baja frecuencia de sus alelos. La vasta mayoría de pacientes con DT2 tienen formas poligénicas de la enfermedad, que típicamente también requieren de un ambiente permisivo (por ej. La obesidad, sedentarismo, y la edad avanzada, etc.). Cada locus contribuye en una pequeña cantidad de riesgos (las proporciones de Odds típicamente varían en rangos de 1.1 a 1.5 veces), de tal manera que se requieren grandes cohortes para identificar los factores de riesgo (Grant S. F., *et al.*, 2006).

### **3.- Terapéutica con metformina**

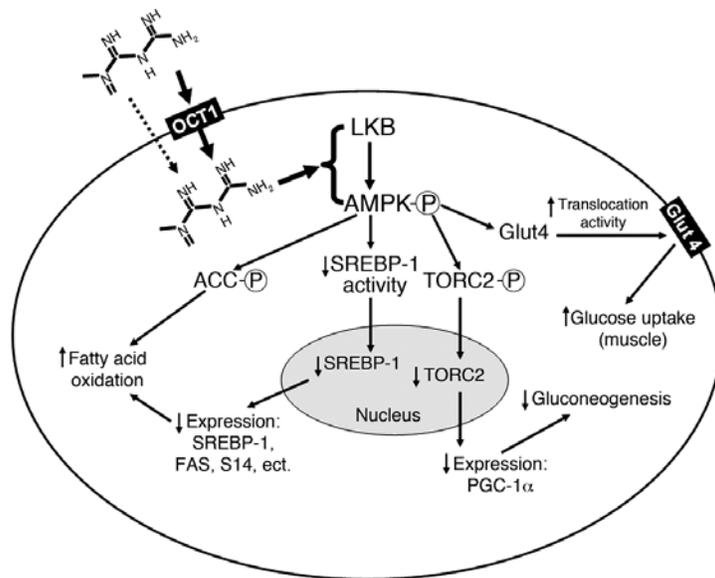
Cabe señalar que indudablemente gran parte del fracaso terapéutico y de la toxicidad se debe fundamentalmente a que aún se continúa considerando el criterio para ajustar el régimen de dosis de metformina a partir del cálculo de su dosis de manera generalizada, ya que dicha medicación se prescribe iniciando con 500 mg diarios e incrementando la dosis según las necesidades, sin embargo a partir del conocimiento farmacocinético de la droga, la manera más racional de emplearla es a partir de criterios farmacocinéticos, y su respuesta terapéutica, en virtud de la variabilidad interindividual de dichos parámetros farmacocinéticos; por lo tanto cada vez más se hace necesario individualizar el régimen de tratamiento de metformina con base en el conocimiento farmacocinético, lo cual redundará en una mejor eficacia y seguridad del mismo, aunado al monitoreo periódico de la concentraciones de glucosa y de metformina.

#### 4.- Respuesta Terapéutica

La actividad de los Transportadores Catiónicos Orgánicos (OCT) es una determinante de la respuesta a metformina en las líneas celulares. Con origen en hígado (OCT1) y a nivel renal (OCT2); metformina es sustrato de los OCT, habiéndose estudiado en primer término a nivel in vitro, posteriormente estos estudios se efectuaron en ratones.

Los polimorfismos genéticos en los transportadores de drogas, han sido altamente reconocidos como posible mecanismo en la variación de la respuesta farmacológica. En estudios previos se ha demostrado que los OCT humanos son altamente polimórficos en diversas poblaciones étnicas. Sin embargo la significancia clínica de las variantes de los OCT1 no han sido investigadas ya que la respuesta a metformina es clínicamente variable, es posible que los polimorfismos en los OCT1 contribuyan a esta variación. En la figura 3 se puede observar el rol de OCT1 en la internalización de metformina a través de la célula, lo que promueve el desencadenamiento de los mecanismos intracelulares que conllevan a la metabolización de glucosa y su aprovechamiento (Shu Y., Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, *et al.*, 2007).

**Figura 3.** Mecanismo de acción celular de metformina.



## 5.- Farmacocinética

La metformina tiene una biodisponibilidad oral absoluta de 50 a 60 %. La absorción gastrointestinal es completa a las 6 horas, con picos de concentración máxima alcanzada después de 1 a 3 horas. La farmacocinética de metformina puede ser descrita por un modelo abierto de dos compartimientos, MADC, con una vida media de eliminación plasmática de 2-6 horas, la cual corresponde a una eliminación rápida desde el compartimiento central (vida media  $\beta$ ), y una vida media de eliminación terminal de 8 a 20 horas, correspondiente a la eliminación más lenta desde un compartimiento profundo (vida media  $\gamma$ ) (Karttunen P, Uusitupa M, Lamminsivu U, 1983; Pentikainen PJ, 1986).

Los resultados del estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado de diabetes del Reino Unido (UKPDS), ha mostrado con firme evidencia la importancia del control de la glicemia a largo plazo, en pacientes con DT2, usando agentes antidiabéticos o insulina, además del control dietético.

## 6.- Farmacodinamia

Los efectos reductores de glucosa por la metformina, como consecuencia de una reducida salida de glucosa hepática a través de la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis (Shenfield GM, Bhalla IP, Steel JM et al., 1977). Las evidencias han mostrado que la metformina mejora el perfil de lipoproteínas, lo cual puede contribuir al efecto protector contra enfermedades cardiovasculares (Rains SGH, Wilson GA, Richmond W et al., 1989). De acuerdo con lo anterior metformina representa una terapia de primera línea para el manejo de DT2, siendo también útil como complemento de otros agentes antidiabéticos.

En un estudio sobre la farmacocinética poblacional sobre la disposición farmacocinética de metformina en mujeres embarazadas junto con la exposición fetal al nacimiento (Charles B, Norris R, Xiao X., 2006) demostraron que la farmacocinética de metformina fue similar a la de aquellas pacientes no embarazadas, y por consiguiente el ajuste de dosis estaba garantizado. Metformina cruza fácilmente la barrera placentaria, exponiendo al feto a concentraciones que

se aproximan a las de la circulación materna, desconociéndose las secuelas de tal exposición. Lee SH and Kwon KI señalaron la utilidad de un modelo farmacocinético / farmacodinámico para describir la relación entre concentración plasmática de metformina y su efecto reductor de glucosa (Lee SH, Kwon KI, 2004). Los efectos metabólicos de una dosis de metformina de liberación prolongada en pacientes con DT2, comparada con metformina de liberación intermedia, mostraron que el índice de masa corporal, IMC, el perfil de lípidos, PL, la resistencia a la insulina y la función de los islotes, son comparables con la población oriental.

## **7.- Epidemiología**

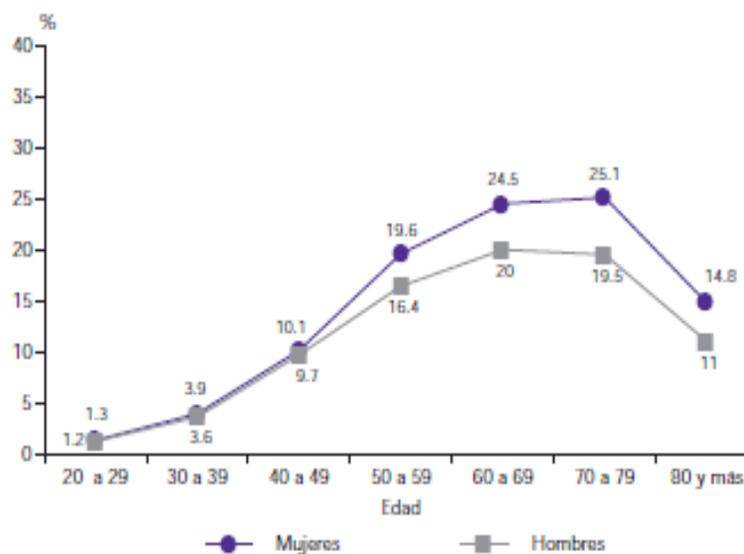
Los Centros de Atención de Enfermedades en los Estados Unidos recientemente declararon a la diabetes como una “Emergencia Epidémica” debido al incremento en las tasas de incidencia. (SSA., 1993)

La cantidad de personas con diabetes, oscila entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% de personas entre 20 y 69 años), de los cuales dos millones de personas no han sido diagnosticadas. El 90% de las personas que padecen Diabetes, presentan el tipo 2 de la enfermedad. La prevalencia varía con la edad de los individuos, la más alta se encuentra en los sujetos con edades entre 70 y 79 años (22.4%) y la más baja en los de 20 a 39 años (2.3%). En la figura 4 se puede observar la tendencia creciente de la prevalencia de diabetes en los primeros cinco grupos decenales de edad, en ambos géneros; a partir de los 50 años la presencia de esta enfermedad es mayor en las mujeres que en hombres (7.8% y 7.2% respectivamente). México ocupa el noveno lugar de Diabetes en el mundo.

De acuerdo al Sistema Nacional de Información en Salud, 13 de cada 100 defunciones en México son ocasionadas por la diabetes, ocupando la primera causa de mortalidad. El grupo de edad más afectado es el de los 40 y 50 años. En personas de 40-59 años, uno de cada cuatro fallecimientos se debe a complicaciones de la enfermedad. (Aguilar-Salinas CA, Francisco J. Gómez Pérez, J. A. Rull, et al., 2003)

La prevalencia de DT2 por diagnóstico médico previo en adultos mayores de 20 años en Durango México se ha incrementado de 4.6% en 1993, 5.8% en 2000 a 7% en 2006.

**Figura 4.** Encuesta Nacional de Salud (33). Distribución porcentual, por grupos de edad y sexo, de la población de 20 años y más de edad, según DT2 por diagnóstico previo y hallazgo de la encuesta



La prevalencia de Diabetes tipo 2 en personas mayores de 20 años, aumentó de 6.7% a 7.5% entre 1993 y el 2000. La DT2 afecta ahora a 246 millones de personas en todo el mundo, con el 46% de todos los afectados en el grupo de edad entre los 40 y los 59 años. (Rojas R, Palma O, Quintana I., 2006)

De los 100 billones, 44 billones son gastados en costos médicos directos: aproximadamente la mitad de los costos son dedicados al tratamiento de dicha condición, y la otra mitad al tratamiento de las complicaciones crónicas (Herman, W.H., Eastman, R.C., 1998).

## **II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos de metformina, es necesario utilizar un modelo poblacional que permita diseñar un régimen terapéutico nuevo de metformina, a partir del conocimiento científico de su farmacocinética, en base a las características individuales de la población de pertenencia.

## **III.- JUSTIFICACIÓN**

Uno de los principales retos en salud a los que se tiene que enfrentar desde el punto de vista médico la humanidad, y en nuestro país en particular, es el manejo terapéutico racional de una de las enfermedades más devastadoras como es el caso de la diabetes tipo 2, la cual tiende a incrementarse notablemente en muchos países del mundo. Así mismo, es importante considerar el fracaso terapéutico y la presencia de eventos adversos con la metformina en virtud de la falta de estudios que consideren su farmacocinética y la farmacodinamia de la misma. Es por ello que hemos considerado muy importante realizar éste proyecto en pacientes con DT2 bajo tratamiento, en la que se consideran los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para mejorar la eficacia y seguridad de la metformina; por tal razón se establece un nuevo régimen de tratamiento individualizado de metformina a partir del conocimiento de los parámetros farmacocinéticos de la población seleccionada y su estado nutricional, que se encuentren bajo tratamiento con metformina.

## **IV.- OBJETIVOS**

### **1. - Objetivo General**

Determinar la farmacocinética poblacional de metformina en pacientes de Durango México, con Diabetes Tipo 2, y su influencia sobre la glucosa (GPA) y del ácido láctico en ayuno

### **2. - Objetivos específicos**

**2.1** Determinar la relación de los niveles de ácido láctico en plasma de pacientes con DT2 bajo tratamiento, con la edad, el género y con el IMC.

**2.2** Determinar la relación de las concentraciones plasmáticas de glucosa y de metformina y su respuesta farmacológica en función del rango terapéutico alcanzado.

**2.3** Diseñar regímenes de tratamiento de metformina a partir del conocimiento farmacocinético y su peso corporal, de manera personalizada.

## **V.- HIPÓTESIS GENERAL**

La farmacocinética de metformina influye sobre los niveles de glucosa y ácido láctico en ayunas en pacientes con DT2.

## **VI.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1.- Diseño del estudio**

- Ambispectivo
- Transversal
- De relación
- Descriptivo
- Experimental

## **2.- Población**

El tamaño de la muestra fue de un total de 48 pacientes, que incluyó a 16 hombres y 32 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de DT2.

Los pacientes estuvieron bajo tratamiento con metformina a dosis convencionales (de 500 a 2500 mg en 24 horas); a cada uno de los pacientes se les extrajeron 1 muestra sanguínea para cuantificación de glucosa, ácido láctico, además 3 muestras más para análisis de metformina plasmática; una en ayuno, previo a la administración de la dosis y 2 muestras sanguíneas de cada voluntario a diferentes tiempos dentro de un intervalo de 8 horas, de acuerdo a una tabla de aleatorización, con la finalidad de construir el perfil farmacocinético poblacional. Además se realizaron mediciones somatométricas como peso, talla, IMC, TAS y TAD, y frecuencia cardíaca.

## **3.- Criterios de inclusión:**

- Consentimiento informado por escrito y firmado.
- Género: Mujeres y hombres.
- Diagnóstico de DT2 que utilicen metformina por al menos 72 horas antes del estudio.
- Mayores de edad.

## **4.- Criterios de Exclusión**

- Antecedentes de diabetes insípida.
- Antecedentes de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetótico.
- Antecedentes de enfermedad renal inestable o de progreso rápido.
- Estados de glucosuria renal congénita.
- Enfermedad hepática significativa, incluyendo hepatitis activa crónica
- Antecedentes documentados de hepatotoxicidad con cualquier medicamento.
- Antecedentes documentados de enfermedad hepatobiliar severa.
- Antecedentes de anemia hemolítica crónica o hemoglobinopatía.

- Donación de sangre o de productos derivados de la sangre a un banco de sangre, transfusión de sangre o participación en un estudio clínico que requiera de la extracción de >400 mL de sangre durante las 6 semanas previas a la visita de admisión.
- Malignidad dentro de los 5 años previos a la visita de admisión (con excepción de carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas tratado)

### **5.- Criterio de eliminación**

- Pacientes que presenten cualquier sintomatología que ponga en riesgo su salud
- Cualquier criterio que a juicio del investigador ponga al sujeto bajo riesgo o comprometa los resultados del estudio
- Decisión personal de no continuar en el estudio.

### **6.- Procedimiento**

Los pacientes con DT2 fueron citados a las 7:00 am en la Clínica de Diagnóstico del Guadiana de la ciudad de Durango México, para la toma de medidas somatométricas (edad, peso, talla, IMC, TA sistólica y diastólica) y muestras de sangre para realización de estudios de laboratorio (glucosa plasmática y lactato), así como muestras para análisis farmacocinético de metformina en tiempo 0 y a diferentes tiempos, los cuales fueron considerados a partir de una tabla de números aleatorios (tiempo 1 y 2), con un periodo de ayuno de 10 horas.

Posterior a la toma de muestras de los laboratorios clínicos, se les administró por vía oral la dosis de metformina XR de 500 mg, y se indicó regresar al esquema terapéutico que tenía asignado cada sujeto (intervalo de dosis de 500 a 2500 mg/día) en las 24 horas posteriores.

Media hora posterior a la toma de medicamento el sujeto recibió alimento.

Las muestras se obtuvieron por venopunción usando jeringas desechables o tubos vacutainer con adaptadores, la cantidad de sangre no excedió los 10 ml por toma.

Las muestras fueron colocadas en tubos heparinizados y centrifugados a 800 g x 10' para obtener plasma y almacenarlo a -80 C hasta su análisis.

A cada paciente se le realizó una historia clínica y una historia farmacológica completas.

### **7.- Reporte de eventos adversos**

No se registró durante el estudio ningún evento adverso de ningún tipo.

## **VII.- ANÁLISIS**

### **1.- Determinación de las Concentraciones de Metformina**

Los niveles plasmáticos de metformina se determinaron por un método de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), desarrollado en el laboratorio de la Unidad de Farmacología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), basado en el método descrito por Cheng y Chou en el 2001 (Ching-Ling Cheng y Chen-Hsi Chou., 2001). En tubos cónicos de 15 ml con tapón de rosca se colocaron: 0.5 ml de plasma (plasma libre de fármacos o plasma al que se le añadieron concentraciones conocidas de metformina), 50 µl de ácido clorhídrico 1 M, 1.5 ml de acetonitrilo, se taparon los tubos y se agitaron a máxima velocidad en un Vortex por 30 segundos.

**Tabla 1.** Condiciones cromatográficas para la determinación de metformina en plasma

EQUIPO:	HPLC marca Waters
DETECTOR:	UV
COLUMNA ANALÍTICA:	Bombeo de una fase móvil de Acetonitrilo a 40° C
FASE MÓVIL:	Hidrógeno fosfato diamónico con velocidad de flujo de 1.0 ml/min en columna de sílica revolve
ESTÁNDAR INTERNO:	Atenolol
EXTRACCIÓN:	Líquido-Líquido en 2 ocasiones usando diclorometano/dietileter 1:1
LÍMITE DE DETECCIÓN	234 nm

Posteriormente se sometieron a centrifugación a 4500 rpm durante 6 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a otro tubo al cual se le añadieron 1.5 ml de diclorometano. Se volvieron a tapar y a agitar los tubos por 30 segundos en vortex. Después se centrifugaron a 4500 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante obtenido se transfirió a viales de los cuales se inyectaron alícuotas de 50 µl al sistema cromatográfico.

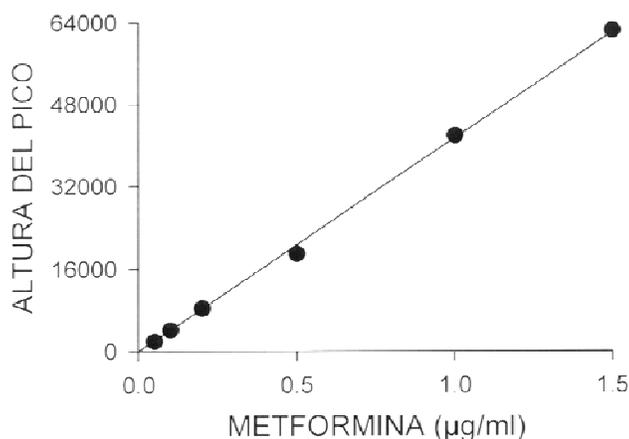
## 2.- Validación del método analítico

Se utilizó un sistema cromatográfico marca Waters (Waters Assoc., Milford, MA, EUA) formado por una bomba modelo 515, un automuestreador modelo 717, un detector de absorbencia UV modelo 2487 y el registro de los cromatogramas se llevó a cabo con el uso del sistema Empower 2. La separación de los compuestos se realizó en una columna de Sílica Resolve de 150 mm de longitud x 3.9 mm de diámetro interno y tamaño de partícula de 5 µm. La fase móvil empleada fue una mezcla de fosfato monobásico de sodio 0.03 M (ajustado a pH 7.0 con ácido ortofosfórico) - acetonitrilo en proporción 60:40 (v/v). El flujo se mantuvo constante

a 1.0 ml/min y la detección del compuesto se llevó a cabo por absorbencia a una longitud de onda de 234 nm.

El método se calibró mediante la adición de concentraciones conocidas de metformina a muestras de plasma blanco que posteriormente fueron sometidas a los procesos de extracción y determinación por cromatografía de líquidos de alta resolución. Las concentraciones empleadas para la calibración fueron 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, y 1.5  $\mu\text{g/ml}$  de metformina (figura 5). La evaluación de la exactitud y precisión del método se llevó a cabo a tres niveles de concentraciones de 0.15, 0.3 y 1.2  $\mu\text{g/ml}$  de metformina. Así mismo, el desempeño del método se evaluó durante el análisis de las muestras provenientes de los sujetos mediante la realización de curvas de calibración diarias y mediante el análisis de 6 muestras controles de calidad que contuvieron 0.15, 0.3 y 1.2  $\mu\text{g/ml}$  de metformina. (Ching-Ling Cheng y Chen-Hsi Chou., 2001)

**Figura 5.** Curva de calibración del método para la determinación de metformina en muestras plasmáticas. Cada punto corresponde al promedio de 6 determinaciones  $\pm$  el error estándar.



En la tabla 2 se puede observar la precisión y la exactitud tanto intra como interensayo, donde cada punto corresponde al promedio de seis determinaciones  $\pm$  el error estándar, denotando que el método es exacto y preciso de acuerdo a la Norma Oficial de Salud en materia de Investigación NOM-177-SSA1-1998.

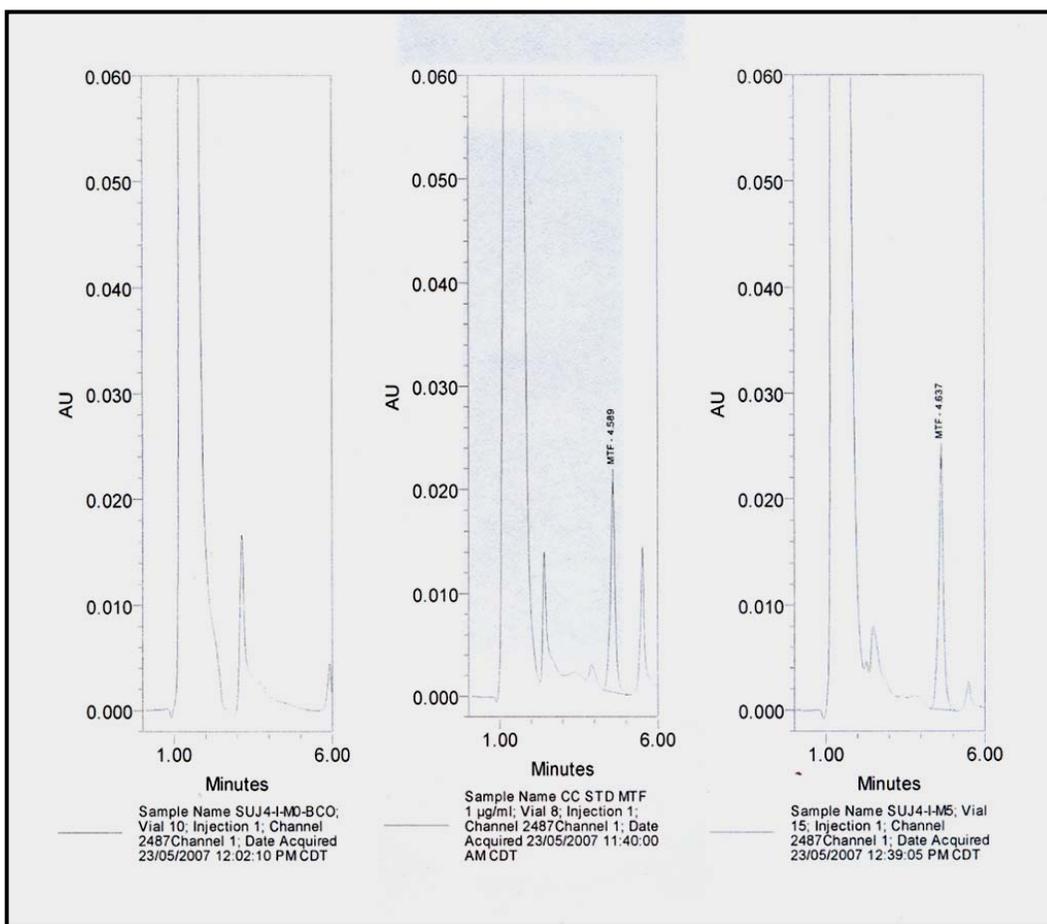
**Tabla 2.** Precisión y exactitud del método analítico empleado para la determinación de metformina por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).

<b>Precisión y Exactitud Intraensayo</b>			
<b>Conc. Teórica (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>Conc. Medida (ng/ml)</b>	<b>Exactitud (%)</b>	<b>Coefficiente de Variación (%)</b>
0.15	0.155 $\pm$ 0.001	103.44	1.75
0.4	0.390 $\pm$ 0.004	98.50	2.61
1.2	1.170 $\pm$ 0.005	97.65	1.07
<b>Precisión y Exactitud Interensayo</b>			
0.15	0.158 $\pm$ 0.001	105.56	1.68
0.4	0.402 $\pm$ 0.004	100.38	2.25
1.2	1.231 $\pm$ 0.016	102.54	3.10

En la parte izquierda de la figura 6 se puede observar la señal del plasma correspondiente a los pacientes, el cual se presenta libre de fármacos. En la parte intermedia se observa la señal del plasma al que se le añadieron concentraciones conocidas de metformina (pico a los 4.6 min); y en la parte derecha con la señal

correspondiente al plasma proveniente de un sujeto que recibió una dosis de 850 mg de metformina y con la señal correspondiente.

**Figura 6.** Cromatogramas típicos resultantes de la inyección de extractos plasmáticos al sistema cromatográfico.



### 3.- Análisis Farmacocinético

Los perfiles de declinación de las curvas de concentración plasmática poblacionales de metformina, se construyeron a partir de tres concentraciones plasmáticas obtenidas a diferentes tiempos para cada paciente estudiado, las

cuales fueron graficadas en función del tiempo. Las concentraciones plasmáticas de metformina obtenidas aleatoriamente (anexo 1), fueron ajustadas y procesadas de acuerdo al modelo farmacocinético poblacional. Los datos experimentales de la población se utilizaron para realizar el ajuste poblacional (Beal,SL., Sheiner LB., 1998).

#### 4.- Modelo Farmacocinético Poblacional

Los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de metformina fueron estimados usando un Modelo de Efectos Mixtos No Lineales implementado en el Programa NONMEM ( Versión V, Level .1 ) interfaseado con Wings para NONMEM ( WFN Versión 408 ) (Beal,SL., Sheiner LB., 1998).

Todas las concentraciones de metformina fueron ponderadas de acuerdo a su recíproco durante el análisis computacional.

#### 5.- Diseño del Nuevo Régimen de Tratamiento con Metformina Recomendado a partir de Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales y el Estado Nutricional.

Para diseñar el nuevo régimen de tratamiento de los pacientes estudiados de manera individualizada, se consideraron las siguientes ecuaciones con el fin de determinar la dosis requerida de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos de la población mexicana, así como el intervalo de la administración terapéutica (W. A. Ristchel., 1980):

Ecuación empleada:

##### Dosificación de Metformina

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * 1 - e^{-k_{el} * \tau}}{(e^{-k_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

### Intervalo de dosificación de Metformina

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

### 6. - Análisis Estadístico

El tamaño de la población se obtuvo por medio de la siguiente fórmula (Enric Mateu, Jordi Casal, Scheen AJ., 1996):

$$n = \frac{\sigma_a^2 \cdot \sigma^2}{e^2}$$

Donde: n= Tamaño de la muestra

$\sigma_a^2 = 1,96$  para el 95% de confianza, 2,56 para el 99%

$\sigma^2 =$  Desviación estándar de la población elevada al cuadrado

$e^2 =$  Error permisible máximo elevado al cuadrado

Substituyendo:

n= Tamaño de la muestra

$\sigma_a^2 = 1,96^2$

$\sigma^2 = 0.17^2$

$e^2 = 0.05^2$

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.17^2}{0.05^2}$$

Resultando un total de 45 pacientes, considerando la desviación estándar de la población, 0.17 resultante de la  $K_{el}$ , y un error admitido del 5% (0.05). Para el estudio firmaron carta de consentimiento informado 56 pacientes de los cuales, 48 fueron incluidos y 8 pacientes declinaron participar por razones que conciernen a la dificultad de obtener la totalidad de muestras sanguíneas.

El análisis estadístico ha sido conducido a través del Software SPSS 15.0 y Statistica 7. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y se calcularon tanto

las medidas de tendencia central y de variabilidad. Dependiendo de la distribución y de la dispersión de los datos, se emplearon las pruebas paramétricas “t de Student para muestras independientes”; y en el caso de distribuciones asimétricas se emplearon pruebas no paramétricas, como es la prueba “U de Mann Whitney “. Además se realizó un análisis de regresión múltiple entre variables. (Enric Mateu, Jordi Casal., 2003)

### **VIII.- CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio tiene un riesgo mayor al mínimo, y de acuerdo con los lineamientos establecidos en la Ley General de Salud de México los participantes firmaron en forma voluntaria una carta de consentimiento informado. Además se cumplió con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas de Laboratorio y de Investigación (Christie B., 2000). El protocolo fue aprobado por la Comisión de Ética e Investigación del Hospital General de Durango.

### **IX.- RESULTADOS**

Se estudiaron 48 pacientes con DT2, de ellos 32 (64%) mujeres y 16 (36%) hombres. Del total, 11 pacientes presentaban concurrentemente hipertensión y DT2, 20 con DT2, y 16 DT2 y alguna otra enfermedad, como dislipidemia, distiroidismo, entre otras.

En la tabla 3 se presenta la comparación de las variables biológicas utilizando la prueba t de Student para muestras independientes, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas de las variables biológicas, con excepción de la talla, con valores más elevados en los hombres con respecto a las mujeres. Existe una notable frecuencia de sobrepeso en esta muestra de la población, con predominancia en las pacientes estudiadas con respecto a los pacientes del género masculino.

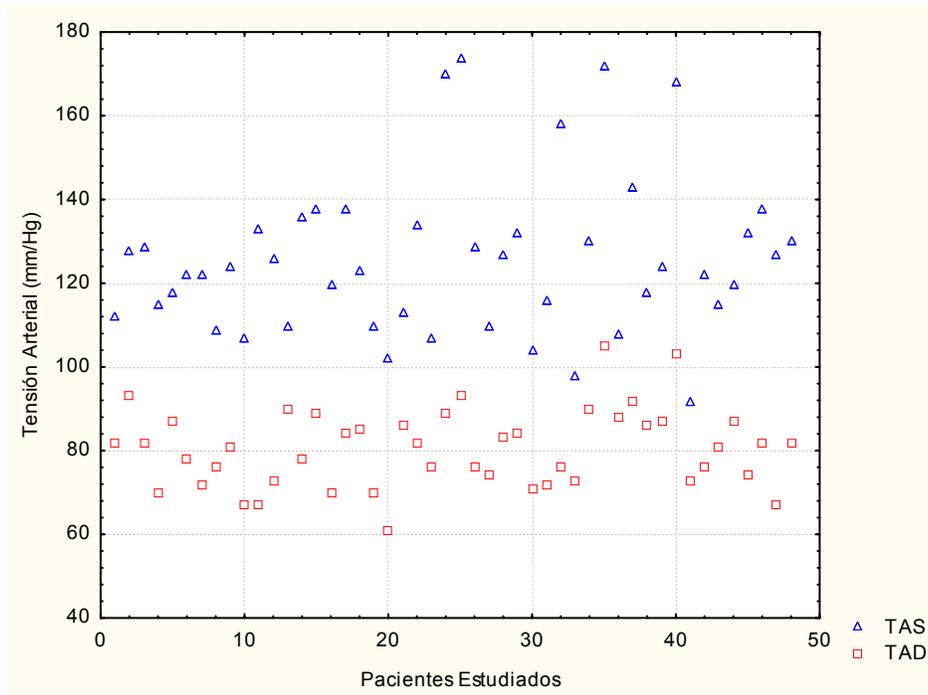
**Tabla 3.** Datos demográficos de los pacientes estudiados de acuerdo al género.

GÉNERO	FEMENINOS N=32	MASCULINOS N=16	t	p
EDAD (años)	52.78±10.11	53.44±6.64	0.2349	0.8152
PESO (Kg)	71.52±18.99	81.20±16.46	1.7365	0.8916
TALLA (m)	1.57±0.08	1.74±0.07	7.0762*	0.0000 <sup>1</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28.94±6.68	26.72±4.13	1.2156	0.2303
TAS(mm/Hg)	124.88±20.43	127.31±14.76	0.424	0.6735
TAD (mm/Hg)	81.19±9.53	75.94±14.68	1.4958	0.1415
FC (Latidos/min)	75.00±8.89	75.19±6.39	0.075	0.9404
GLUCOSA (mg/dl)	136.06±39.05	136.88.0±42.94	0.6574	0.9478
LACTATO (mmol/L)	1.660±0.52	1.35±0.47	2.002	0.512

<sup>1</sup> Diferencias estadísticamente significativas.

\* Prueba utilizada: t de Student para muestras independientes.

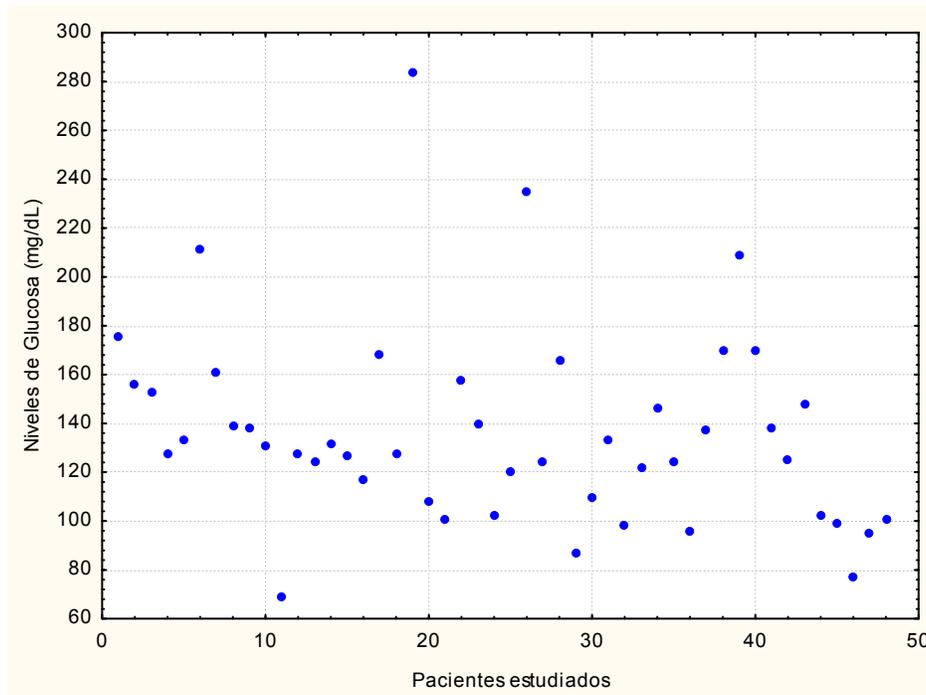
En cuanto a la TAS y TAD se puede observar que la tendencia al control de la presión arterial es siempre positiva al no exceder los valores correspondientes a 140/90 mm/Hg en la media de los datos, sin embargo algunos pacientes excedieron esa cifra de manera individual, dilucidándose en la desviación estándar en ambos géneros (ver Tabla 3). Todos los pacientes que concurrían con HAS de diagnóstico, se encontraban debidamente tratados con algún agente hipotensor, haciendo depender el resultado de los datos, de la historia natural de su enfermedad así como de la idiosincrasia al realizar la medición de la TA. (Figura 7)

**Figura 7.** Valores promedio de la TAS y TAD.

La frecuencia cardiaca no muestra datos relevantes en reposo, al presentarse en rangos normales entre 60 y 100 latidos por minuto. (Vogel CU, Wolpert C y Wehling M., 2004) Los pacientes fueron sometidos a dicha medición en reposo.

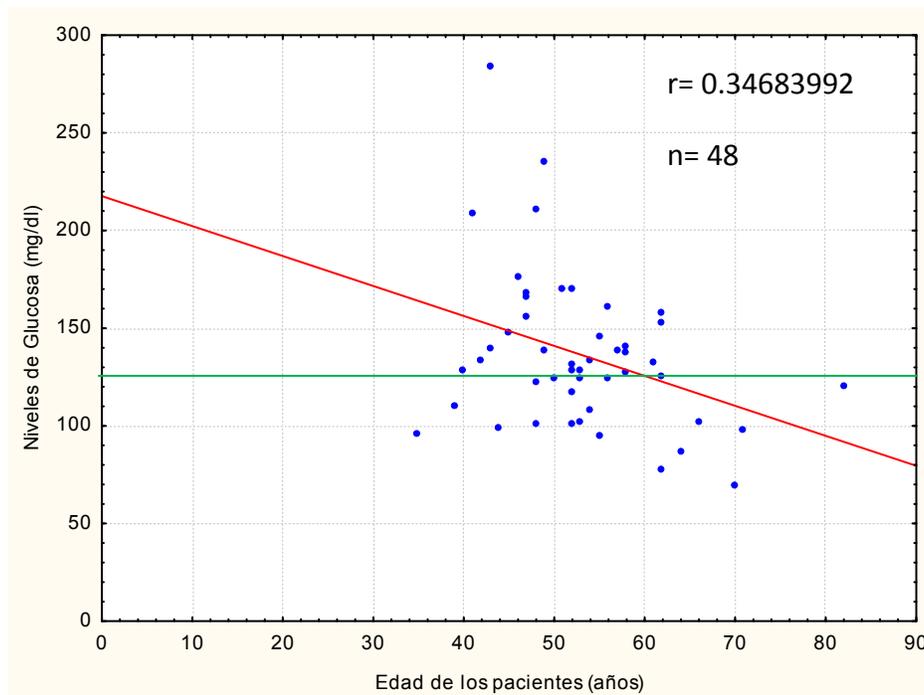
Con respecto a la glucosa en ayuno, ésta se realizó a los 48 pacientes cuyo resultado se muestran individualmente en la figura 8; en ella se describe la nube de dispersión de los niveles de la glucosa. El 60 % de las concentraciones están por arriba de las cifras normales de glucosa y el 40 % dentro en cifras normales.

**Figura 8.** Niveles de glucosa plasmática en ayuno de los pacientes estudiados. (Niveles normales de glucosa por debajo de 126 mg/dl).

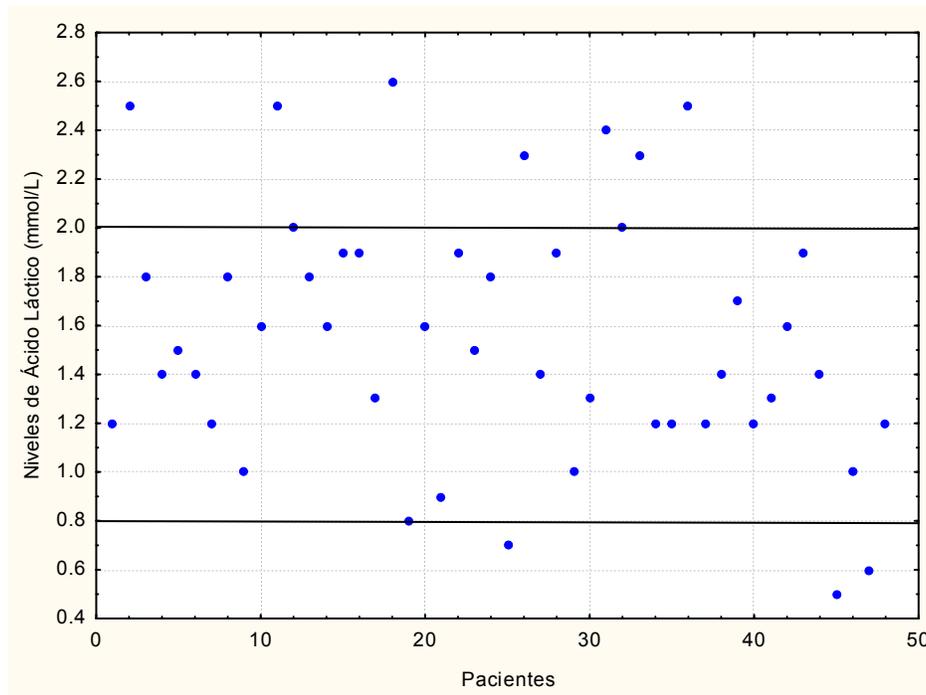


En la figura 9 se puede observar la relación de los niveles de glucosa en sangre en función de la edad, observándose una tendencia negativa ya que conforme se incrementa la edad disminuyen las concentraciones de glucosa. En la misma figura se observa que a menor edad entre los 30 y los 50 años de edad existe una dispersión mucho más amplia de los niveles de glucosa que en edades tardías, en las cuales los valores inclusive se encuentran en concentraciones por debajo de lo normal, a partir de los 60 años de edad.

**Figura 9.** Relación de los niveles de Glucosa (mg/dL) en función de la edad de los pacientes estudiados.



En la figura 10 se describen la dispersión de las concentraciones plasmáticas del ácido láctico en cada uno de los pacientes estudiados, en la cual se observa que el rango normal de las concentraciones corresponde de 0.8 a 2.0 nmol/L. Nueve pacientes presentaron concentraciones por arriba de lo normal mientras que 36 concentraciones se encuentran dentro del rango normal, y solamente 3 pacientes mostraron valores por debajo de lo normal. Ninguno de los pacientes que presentó valores elevados de ácido láctico manifestó síntomas que correspondieron a efectos adversos por metformina.

**Figura 10.** Niveles plasmáticos de ácido láctico de los pacientes estudiados

En la tabla 4 se muestran las diferencias de los niveles de glucosa sanguínea ya sea igual o arriba de 126 mg/dL o por debajo de estas cifras, encontrando diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al género, con una p de 0.02967.

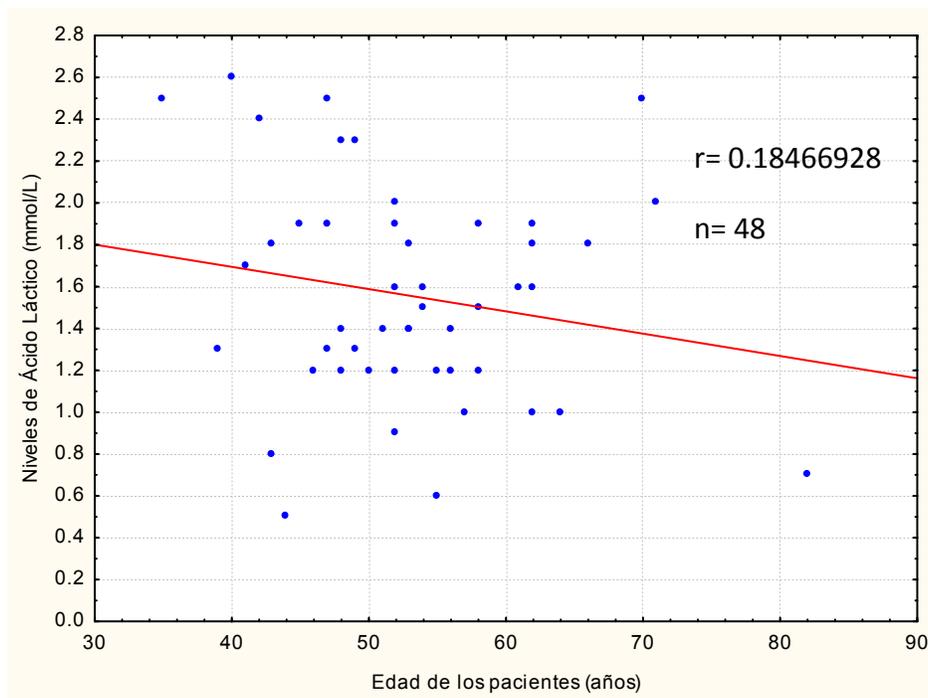
**Tabla 4.** Tabla de Contingencia 2X2 para los niveles de Glucosa por género

Niveles de glucosa	Hombres	Mujeres	Total
>126 mg/dl	8	21	29
<126 mg/dl	8	11	19
Total	16	32	48

$$X^2 = 1.09 \quad p = 0.02967$$

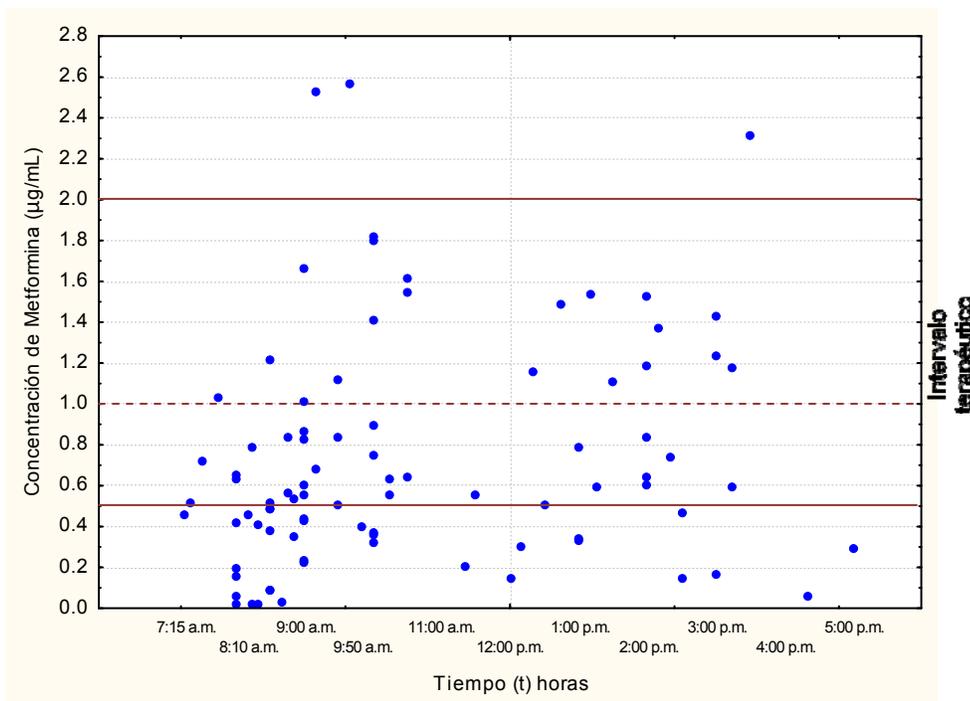
En la figura 11 se presenta la relación entre los niveles plasmáticos de ácido láctico en función de la edad; se observa que existe una tendencia lineal negativa, ya que a medida que se incrementa la edad los valores del ácido láctico tienden a disminuir discretamente. El 17.5 % de las concentraciones de ácido láctico están por arriba de los valores normales, el 75 % están dentro del rango normal, y el 7.5 % están por debajo del nivel de normalidad.

**Figura 11.** Relación de los niveles de ácido láctico en función de la edad.



En la figura 12 se presentan los valores individuales de las concentraciones plasmáticas de metformina a los tiempo 0 (predosis), a los tiempos 1 y 2 postdosis correspondientes a los tiempos aleatorios previamente programados; ya que se eligieron de acuerdo a la tabla de números aleatorios que aparece en el anexo 1. De los 48 pacientes que aceptaron participar en el estudio 8 no aceptaron en el momento de realizar la venopunción y mediciones somatométricas.

**Figura 12.** Concentraciones de Metformina en función del tiempo



**Cálculos y Ajustes de las Nuevas Dosis de Metformina a partir de Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales**

Con el fin de individualizar el régimen de tratamiento a partir de parámetros farmacocinéticos poblacionales obtenidos en población mexicana, se consideraron los parámetros farmacocinéticos descritos en la tabla 5.

**Tabla 5.** Parámetros Farmacocinéticos Poblacionales de Metformina en la Población Mexicana (42)

Parámetros	Parámetros estimados ± Error estándar	Precisión de los parámetros	Variabilidad interindividual (%)
Cl/F (L/h)	37.9 ± 3.34	8.7%	169%
Vd/F (L)	266 ± 22.8	8.5%	88%
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	1.44 ± 0.127	8.8 %	59 %

Para diseñar el nuevo régimen de tratamiento de los pacientes estudiados de manera individualizada, se consideraron las siguientes ecuaciones con el fin de determinar la dosis requerida de acuerdo a los parámetros farmacocinéticos de la población mexicana, así como el intervalo de la administración terapéutica (37):

### Dosificación de Metformina

$$Dosis = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-k_{el} * \tau})}{(e^{-k_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (mg)$$

### Intervalo de dosificación de Metformina

$$\tau = \frac{1}{-k_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

70.7 kg

El paciente tiene peso de 70.7 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 538.961 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.64365 \text{ hs}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

97 Kg

El paciente tiene peso de 97 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 739.451 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.2423 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**56 Kg**

El paciente tiene peso de 56 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 426.9 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.78017 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**85 Kg**

El paciente tiene peso de 85 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 647.973 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.80697 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**52 Kg**

El paciente tiene peso de 52 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 396.407 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 9.15869 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**78 Kg**

El paciente tiene peso de 78 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 594.61 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.19034 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**43.6 Kg**

El paciente tiene peso de 43.6 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 332.372 \text{ Mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 10.0897 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**102 Kg**

El paciente tiene peso de 102 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 777.568 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.03531 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**81.7 kg**

El paciente tiene peso de 81.7 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 622.816 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.98207 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**46.9 kg**

El paciente tiene peso de 46.9 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 357.529 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 9.69897 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**62.5 kg**

El paciente tiene peso de 62.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 476.451 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.23427 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**62 kg**

El paciente tiene peso de 62 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 472.639 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.27358 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

118.8 kg

El paciente tiene peso de 118.8 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 905.637 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 5.43456 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**56 kg**

El paciente tiene peso de 56 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 426.9 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.78017 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**83 kg**

El paciente tiene peso de 83 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 632.727 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.91194 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**129 kg**

El paciente tiene peso de 129 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 983.394 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 5.12716 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**85 kg**

El paciente tiene peso de 85 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 647.973 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.80697 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**72 kg**

El paciente tiene peso de 72 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 548.871 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.55841 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**80.5 kg**

El paciente tiene peso de 80.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 613.668 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.04817 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**66.5 kg**

El paciente tiene peso de 66.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 506.944 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.93407 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**60 kg**

El paciente tiene peso de 60 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 457.393 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.43507 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**54 kg**

El paciente tiene peso de 54 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 411.653 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D*f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.96492 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**85.5 kg**

El paciente tiene peso de 85.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 651.785 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.78125 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**61 kg**

El paciente tiene peso de 61 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 465.016 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.35346 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**56 kg**

El paciente tiene peso de 56 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 426.9 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.78017 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**73 kg**

El paciente tiene peso de 73 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 556.494 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.49423 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**82 kg**

El paciente tiene peso de 82 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 625.103 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.96575 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

91.3 kg

El paciente tiene peso de 91.3 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 695.999 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.49753 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**76 kg**

El paciente tiene peso de 76 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 579.364 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.30863 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**82 kg**

El paciente tiene peso de 82 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 625.103 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.96575 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**78 kg**

El paciente tiene peso de 78 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 594.61 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.19034 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**60 kg**

El paciente tiene peso de 60 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 457.393 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.43507 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**40 kg**

El paciente tiene peso de 40 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 304.928 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 10.5601 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**104 kg**

El paciente tiene peso de 104 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 792.814 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 5.95652 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**79.8 kg**

El paciente tiene peso de 79.8 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 608.332 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.08736 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**83 kg**

El paciente tiene peso de 83 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 632.727 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D*f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.91194 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

99.6 kg

El paciente tiene peso de 99.6 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 759.272 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.13282 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**60.5 kg**

El paciente tiene peso de 60.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 461.204 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.39404 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**96 kg**

El paciente tiene peso de 96 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 731.828 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.28552 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**65 kg**

El paciente tiene peso de 65 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 495.509 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.04378 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**60.3 kg**

El paciente tiene peso de 60.3 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 459.68 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.4104 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**82.2 kg**

El paciente tiene peso de 82.2 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 626.628 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.95491 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-K_{el} * \tau})}{(e^{-K_{el} * \tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**83.5 kg**

El paciente tiene peso de 83.5 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 636.538 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-K_{el}} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.88537 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**56 kg**

El paciente tiene peso de 56 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 426.9 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.78017 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**83 kg**

El paciente tiene peso de 83 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 632.727 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 6.91194 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**75 kg**

El paciente tiene peso de 75 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 571.741 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.36938 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**71 kg**

El paciente tiene peso de 71 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 541.248 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 7.62379 \text{ horas}$$

### Cálculo para el ajuste de la dosis de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\text{Dosis} = \frac{\Delta * BW * MTC * (1 - e^{-Kel*\tau})}{(e^{-Kel*\tau}) * f * 1000} \quad (\text{mg})$$

MTC = Mínima concentración terapéutica (ug/ml)

$\Delta$  = Coeficiente de distribución (ml/g)

$\tau$  = intervalo de dosis (h)

f = Biodisponibilidad (%)

Vd = Volumen de distribución (L)

BW = Peso Corporal (kg)

Kel = Constante de velocidad de eliminación

**PESO DEL PACIENTE**

**62 kg**

El paciente tiene peso de 62 kgs

$$\text{Dosis} = \frac{4.43 * (+) * 0.5 * (1 - 2.71838^{-112})}{(2.71838^{-112}) * 0.6 * 1000} \quad (\text{mg}) \quad 472.639 \text{ mg}$$

### Cálculo para el ajuste del intervalo de administración de metformina en pacientes diabéticos a partir de la Cinética Poblacional

$$\tau = \frac{1}{-Kel} * \ln \left( 1 + \frac{D * f}{\Delta * BW * MTC} \right) \text{ horas}$$

$$\tau = \frac{1}{-0.14} * \ln \left( 1 + \frac{500 * 0.60}{4.43 * BW * 0.5} \right) \text{ horas} \quad 8.27358 \text{ horas}$$

En la tabla 6, se presentan tanto las dosis de metformina y el intervalo de administración previos al estudio, como las recomendadas en el análisis farmacocinético poblacional. En la mayoría de los pacientes del género femenino, es necesario un ajuste tanto de la dosis como del intervalo de administración, Cabe hacer notar que los niveles de glucosa, resultaron elevados durante el estudio, y reflejan un descontrol de la enfermedad; todo lo anterior refleja la variabilidad interindividual de la dosis recomendadas, lo cual hace evidente la necesidad de individualizar en el régimen de tratamiento.

En la tabla 7, se hacen evidentes los ajustes de dosis e intervalo de administración recomendados en los pacientes del género masculino, los cuales discrepan grandemente de los regímenes de tratamiento previos a los que habían sido prescritos. Los niveles elevados de glucosa durante el estudio a pesar del régimen de tratamiento establecido, evidencian la necesidad de una modificación.

En la tabla 8 se muestran las diferencias tanto de la dosis como el intervalo de administración calculadas a partir de criterios farmacocinéticos poblacionales y el estado nutricional de los pacientes de acuerdo al género, observando que las diferencias mostradas no alcanzaron a ser estadísticamente significativas entre pacientes masculinos y femeninos, sin embargo es evidente que, siendo son más elevados con respecto a las mujeres, inclusive con intervalos de administración discretamente más cortos en los hombres que en las mujeres, con valores de 7.11 y 7.8 horas respectivamente.

**Tabla 6.** Valores individuales tanto de las dosis como de los intervalos de administración del régimen de tratamiento previo y el recomendado de metformina en las pacientes femeninas estudiadas

PACIENTES	DOSIS DE METFORMINA PREVIA AL ESTUDIO	DOSIS DE METFORMINA RECOMENDADA	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN PREVIO AL ESTUDIO	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	NIVELES DE GLUCOSA
	(mg)	(mg)	(hs)	(hs)	(mg/dL)
MGG	500	539	6	8	176.00
O-G	500	739	24	6	156.00
MBF	500	396	12	9	133.00
M-D	500	332	12	10	161.00
A-C	500	358	24	10	131.00
G-G	500	476	12	8	69.00
S-A	500	473	8	8	128.00
H-N	850	906	12	5	124.00
G-R	850	427	8	9	132.00
M-F	850	633	8	7	127.00
D-R	850	549	12	8	128.00
I-R	850	614	12	7	284.00
M-J-M	850	507	8	8	108.00
M-A	850	457	12	8	101.00
J-O	850	412	12	9	158.00
M-R-M	850	652	12	7	140.00
G-E-C	850	465	12	8	102.00
B-S	850	427	12	9	120.00
M-C-C	500	696	12	6	166.00
C-M	500	625	12	7	110.00
M-L-M	850	595	12	7	133.00
M-S-G	500	457	12	8	98.00
M-LA	500	305	12	11	122.00
A-M-A	500	793	24	6	146.00
J-R-P	425	633	8	7	96.00
H-H	850	759	24	6	137.00
A-F	500	732	8	6	209.00
L-B	850	496	12	8	170.00
M-C-H	850	460	12	8	138.00
M-R-N	850	637	12	7	148.00
ADA	850	427	24	9	102.00
C-B	850	473	12	8	101.00
<b>Mediana</b>	850	501.22	12.0	7.98	131.5
<b>Valor Mínimo</b>	425	304.92	6.00	5.43	69.0
<b>Valor Máximo</b>	850	905.63	24.0	10.5	284.0
<b>Rango</b>	425	600.7	18.0	5.12	215.0

**Tabla 7.** Valores individuales tanto de las dosis como de los intervalos de administración del régimen de tratamiento previo y el recomendado de metformina en los pacientes masculinos estudiados

INICIALES	DOSIS DE METFORMINA PREVA AL ESTUDIO	DOSIS DE METFORMINA RECOMENDADA	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN PREVO AL ESTUDIO	INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN	NIVELES DE GLUCOSA
	(mg)	(mg)	(hs)	(hs)	(mg/dL)
JLM	500	427	6	9	153.00
JVD	500	648	24	7	128.00
J-C	500	595	24	7	211.00
JGC	850	778	12	6	139.00
R-B	500	623	24	7	138.00
J-M	850	983	12	5	117.00
J-F-R	850	648	24	7	168.00
F-R-S	500	556	12	7	235.00
R-V	850	625	12	7	124.00
A-R	850	579	24	7	87.00
S-M	500	608	12	7	124.00
J-M	850	461	24	8	170.00
J-B-G	850	627	24	7	125.00
JFF	500	633	12	7	99.00
S-F	500	572	8	7	77.00
OIC	850	541	24	8	95.00
<b>Mediana</b>	675	615.57	18.0	7.03	126.5
<b>Valor Mínimo</b>	500	426.89	6.00	5.12	77.0
<b>Valor Máximo</b>	850	983.39	24.0	8.78	235.0
<b>Rango</b>	350	556.49	18.0	3.65	158.0

**Tabla 8.** Diferencia por género entre las dosis de metformina y el intervalo de administración recomendados a partir de criterios farmacocinéticos y al estado nutricional.

TERAPÉUTICA DE METFORMINA	GÉNERO		t*	p
	MASCULINO n=16	FEMENINO n=32		
Dosis (mg)	619±125.4	545.2 ± 144.74	1.73**	0.08
Intervalo terapéutico (hr)	7.11±0.83	7.8±1.24	1.98**	0.052

\*Prueba t de Student para muestras independientes

\*\*Diferencias no significativas estadísticamente

## X.- DISCUSIÓN

El reciente incremento en las tasas tanto de morbilidad como de mortalidad por causa de la DT2, y que corresponden grandemente con la elevación de los eventos relacionados con la obesidad en nuestro país, permite dilucidar un panorama no tan benigno en torno a los padecimientos mencionados y sus implicaciones en salud pública. Si bien el tratamiento farmacológico de la DT2 se encuentra consensuado grandemente por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (Diabetes Care., 2007), aún no se ha podido establecer un estándar de oro para el manejo integral de la enfermedad, aún cuando se conjuntan medidas terapéuticas, dietéticas, entre otras, etc. La consecuente aparición de nuevos medicamentos y la proyección de muchos otros que se encuentran ya en el mercado, permiten realizar maniobras farmacológicas que a la postre no logran ser suficientes para disminuir de manera óptima las repercusiones hiperglucémicas para el estado de salud y los órganos blanco de esta entidad fisiopatológica, que se relaciona con el metabolismo de la glucosa, así como de la insulina endógena y sus receptores. Si bien muchos de los medicamentos que se encuentran disponibles para el tratamiento de la DT2 en el mercado, contribuyen con la reducción de los niveles de glucosa, mucho también lo realizan ayudando en el metabolismo apropiado de la insulina y demás productos de la cascada metabólica energética, como la hormona insulina, glucagon, etcétera (Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B., 2006), sin embargo no consideran las característica farmacocinéticas individuales y/o poblacionales que orienten hacia una prescripción individuales.

Las condiciones metabólicas individuales de los pacientes con DT2 son condicionantes y detonantes de muchos de los fenómenos desencadenantes de las complicaciones y descompensaciones propias de la enfermedad (Aarons L., 1991), haciendo cada vez más difícil el manejo particularizado de los niveles elevados de glucosa, pero más que nada por la diferencia existente en la distribución metabólica de la grasa corporal, y el Índice de masa corporal de cada individuo, por lo que el

manejo farmacológico de la DT2 requiere de la monitorización continua de los niveles de glucosa y de las concentraciones del fármaco en el organismo para poder realizar aproximaciones y medidas terapéuticas cada vez más acertadas que permitan obtener un mayor control de la enfermedad.

Este interés se ve cada vez más palpable cuando el alcance de dichas mediciones tomen en cuenta el comportamiento farmacocinético de los agentes antidiabéticos; los beneficios se hacen palpables en grupos cuyo interés primordial gira en torno a diseños cada vez más apropiados de dosificación ya que a partir del conocimiento de su farmacocinética y farmacodinamia, relacionan la disminución de los eventos adversos y la obtención de concentraciones en intervalos terapéuticos en la medida de lo posible.

En un amplio estudio desarrollado por De Fronzo y cols (Cusi K, De Fronzo R., 1998), que incluía dos protocolos, un total de 566 pacientes fueron asignados a recibir metformina, sin que se encontrasen elevaciones significativas de los niveles de lactato plasmático durante el estudio.

En virtud de lo señalado anteriormente así como del comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de metformina, y su variabilidad interindividual, hacen obligado el conocimiento de la farmacocinética poblacional de metformina, cuyo propósito es individualizar su régimen de tratamiento a través de ajustar la dosis a partir de las características farmacocinéticas poblacionales de metformina, así como de las características biológicas del paciente y de su respuesta terapéutica, a través del monitoreo de la glucosa y de las concentraciones plasmáticas de metformina y su farmacodinamia, así como de la farmacovigilancia estrecha, de las reacciones adversas durante el tratamiento.

La farmacocinética poblacional es el estudio de las fuentes y factores relacionados con la variabilidad en las concentraciones de medicamentos entre los individuos que son la población diana de pacientes que reciben dosis clínicamente relevantes de un medicamento de interés (Aarons L., 1991).

Definir la estrategia óptima de dosificación para una población, subgrupo o el paciente individual, requiere la resolución de las cuestiones de variabilidad intra e interindividual, discutidas anteriormente. El reconocimiento de la importancia de desarrollar estrategias de dosificación óptima ha dado lugar a un aumento en el uso del enfoque farmacocinético poblacional en el desarrollo de nuevos fármacos y el proceso de reglamentación. Una encuesta reciente de 206 solicitudes de nuevos fármacos y suplementos revisados por la Oficina de Farmacología Clínica y Biofarmacia de la FDA en los años fiscales 1995 y 1996 mostró que casi una cuarta parte (es decir, 47) de las propuestas contenían informes de farmacocinética poblacional o farmacodinámicos. Debido a la pronta integración de los estudios poblacionales en estudios clínicos; el enfoque de los estudios poblacionales, provee información útil acerca de la seguridad, eficacia y optimización de la dosis en la etiqueta de los medicamentos en 83 por ciento de las 47 presentaciones nuevas inscritas. En el otro 17 por ciento de las 47 presentaciones, el enfoque de la farmacocinética poblacional proporcionó resultados que están de acuerdo con las anteriores conclusiones farmacocinéticas aunque no produjo modificaciones en el etiquetado del medicamento. (Ette, E. I., R. Miller, W. R. Gillespie, *et al.*, 1997) Esto significa que a pesar del conocimiento farmacocinético de metformina, aún se encuentra al alcance de los médicos al cuidado de la DT2, presentaciones del medicamento que puedan no influir benéficamente en el control de la enfermedad, y que de acuerdo al monitoreo de las concentraciones del fármaco en plasma, puede sufrir variaciones cuando se distribuye en cada individuo bajo tratamiento. La farmacocinética poblacional puede ser útil en el proceso de desarrollo de nuevas drogas y debería ser considerado donde más sea apropiado.

La variación interindividual de la cinética pueda justificar dosis alteradas para algunos subgrupos de la población objetivo. Existen circunstancias que puedan influir cuando la población en la cual se destina el medicamento, es bastante heterogénea y cuando la ventana o intervalo terapéutico relativamente estrecha. Los modelajes farmacocinéticos poblacionales pueden también ser utilizados en las últimas fases farmacológicas del desarrollo de fármacos, como las fases son 3 y 4

(postmarketing), para obtener mejor información acerca de la eficacia y de la seguridad de los medicamentos y para reunir información de la farmacocinética de drogas en poblaciones especiales, tal como la población senescente y en la pediátrica (Sheiner, L. B., 1998; Temple, R., 1987).

Cuando de estudios farmacocinéticos poblacionales se refiere, encontramos diseños que permiten un muestreo de tipo aleatorio y reducido, de tal manera que se encuentre mostrada la evolución de las concentraciones de manera representativa, en la evolución del intervalo de dosificación. El muestreo en más de una ocasión puede ayudar a estimar separadamente los componentes de la variabilidad intraindividual (Hossain, M., E. Weight, R. Bawega, T. M. Ludden, and R. Miller., 1997; Wade, J. R., A. W. Kelman, C. A. Howie, and B. Whiting., 1993).

Las variables biológicas como clínicas, las cuales son útiles para evaluar el estado del paciente, son contempladas para evaluar la influencia de las mismas en el perfil farmacocinético del medicamento. Por lo tanto, la medicación concomitante deberá de ser estudiada de manera minuciosa para determinar las posibles interacciones (Dodge WF, Jellife RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y *co/s.*, 1993).

No obstante la baja participación femenina en estudios clínicos farmacológicos, se puede observar en este estudio, que el número de pacientes del género femenino excede importantemente al masculino, lo que muestra una notable diferencia en términos fisiológicos entre géneros, lo que resulta en una diferencia además de la respuesta farmacológica a metformina (Carrasco-Portugal M.C., Flores-Murrieta F.J., 2007).

Existen diferencias farmacológicas marcadas entre géneros, que dependen de diversos parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad de los medicamentos dependiente de la vía de administración, perfusión de órganos, metabolismo sistémico y hepático, transportadores de fármacos, como los OCT en el particular caso de metformina, entre otros (Schwartz JB., 2003).

Existen otras variables que modifican la respuesta de los fármacos y que tienen que ver desde el punto de vista farmacocinético con la biodisponibilidad, más que con la absorción de los medicamentos. Considerando la proporción de tejido adiposo, la perfusión a nivel de órganos y tejidos con alto porcentaje de grasa, el peso del paciente y el IMC, se puede inferir que la influencia es importante sobre todo si segregamos por género a nuestra población (Cheymol G., 2000). En nuestro estudio que realizamos se corroboró la influencia del peso sobre la dosis de medicamento y el intervalo de dosificación recomendados, variable a tomar en cuenta en estudios subsecuentes para mejorar estos parámetros.

## XI.- CONCLUSIONES

1. La obtención y evaluación de los parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de las concentraciones plasmáticas de metformina de manera individual, son necesarias para realizar un ajuste en la dosificación y el intervalo de administración de metformina, cuya finalidad es llevar a la práctica una medicina personalizada a partir del conocimiento científico de los parámetros farmacocinéticos poblacionales y de las características biológicas individuales de cada paciente como son el género y el estado nutricional..
2. Las variables biológicas como son la edad, el peso corporal, y la capacidad para biotransformar y eliminar la metformina, resultan muy importantes para considerar el ajuste de dosis, los cuales permitirán mejorar la eficacia y seguridad de la metformina en los pacientes que requieren un tratamiento prolongado con esta droga.
3. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto de las dosis recomendadas de metformina así como de su intervalo de administración, de acuerdo al género, requiriendo dosis mayor en pacientes masculinos, y con un intervalo más prolongado en las mujeres con DT2..
4. Gracias a la importancia y el papel que juegan los polimorfismos genéticos de los Transportadores Catiónicos Orgánicos (OCT), involucrados en la respuesta terapéutica de metformina, interesa conocer la prevalencia de dichos polimorfismos genéticos en la población Mexicana, en virtud de la existencia de la alta prevalencia de DT2 la cual tiende a incrementarse cada vez más en nuestro país.

## XII.- RECOMENDACIONES

1. Con el fin de optimizar el uso terapéutico de metformina en los pacientes estudiados, las nuevas dosis calculadas, así como los intervalos de administración, a partir de las fórmulas propuestas para estos pacientes, se prescribirán y se realizará su evaluación en un estudio posterior, con la finalidad de validar tanto la eficacia como la seguridad del nuevo régimen de tratamiento individualizado.
2. Se recomienda realizar en el futuro próximo un estudio farmacogenético de metformina en el cual se consideren los genes OCT1 y 2, que controlan el ingreso de metformina al interior de la célula, considerando que este estudio será no solamente necesario sino muy relevante para lograr el conocimiento farmacogenético de dichos genes con población mexicana, ya que conjuntamente con la farmacocinética permitirán mejorar la eficacia y seguridad de la metformina en la población mexicana.

### XIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aarons, L., Population Pharmacokinetics: Theory and Practice, *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:669-670.
- Aguilar-Salinas CA, Francisco J. Gómez Pérez, J. A. Rull, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabet Care* 2003;26:2021-2026.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4-41S
- Bailey C: Metformin revisited: its actions and indications for use. *Diabetic Med* 1988; 5:315-320
- Balfour J.A. Clissold S. Defining the role of Metformin in the management of non- insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Disease Management & Health Outcomes* 1997, 1:49-59.
- Beal,SL., Sheiner LB. *NONMEM User's Guide* . San Francisco: NONMEM Project Group., 1998.
- Berchtold P, Dahlquist A, Gustafson A et al. Effects of a biguanide (metformin) on vitamin B12 and folic acid absorption and intestinal enzyme activities. *Scand J Gastroenterol* 1971; 6:751-754
- Bloomgarden ZT. Metformin. *Diabetes Care* 1995; 18:1078-82.
- Bloomgarden ZT. Obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1584-90.
- Carrasco-Portugal M.C., Flores-Murrieta F.J., Gender differences in the pharmacokinetic of Fluconazole. 2007. *Clin Drug Invest*, 27:851-855.
- Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):67-72.
- Cheymol G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics. Implication for Drug Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000; 39(3):215-231.
- Ching-Ling Cheng y Chen-Hsi Chou. Determination of Metformin in human plasma by HPLC with spectrophotometric detection, *Journal of Chromatography B; Biomedical Sciences and Applications*, 2001; No.1: 51-58.
- Christie B. Doctors revise Declararion of Helsinki. *British Medical Journal* 2000; 321: 913
- Crofford O. Metformin. Ed. *N.Engl. J Med* 1995; 333: 588-89.
- Cusi K, De Fronzo R. Metformin: A review of its metabolic effects. *Diabetes Preview* 1998, 6, 89-131
- De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131 (4):281-303.
- Dodge WF, Jellife RW, Richardson CJ, Bellanger RA, Hokanson JA y cols. Population Pharmacokinetic Models: Measures of central tendency. *Drug Investigation* 1993;5:206-211.

- Donnelly R, Davis KR. Type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Obes Metab.* 2000; 2 Suppl 1: S21-30.
- Enric Mateu, Jordi Casal. Tamaño de la muestra. *Rev. Epidem. Med. Prev.* (2003), 1: 8-14
- Ette, E. I., R. Miller, W. R. Gillespie, et al., "The Population Approach: FDA Experience," in Balant, L. P. and L. Aarons (eds.), *The Population Approach: Measuring and Managing Variability in Response, Concentration and Dose*, Commission of the European Communities, *European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research*, Brussels, 1997.
- Grant S F, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2006; 38: 320-323.
- Herman, W.H., Eastman, R.C. The effects of treatment on the direct cost of diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21( suppl 3 )19-24.
- Hermann L, Schersten B, Bitzen P, Kjellstrom T, Lindgarde F and Melander A Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994 ; 17 (10): 1100-1109.
- Hossain, M., E. Weight, R. Bawega, T. M. Ludden, and R. Miller, "Nonlinear Mixed Effects Modeling of Single Dose and Multiple Dose for an Immediate Release (IR) and a Controlled Release (CR) Dosage form of Alprazolam," *Pharm Res* 1997; 14:309-315
- [http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,277,6599\\_18731\\_40044561,00](http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,277,6599_18731_40044561,00)
- Karttunen P, Uusitupa M & Lamminsivu U. The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapidrelease and a sustained release preparation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1983; 21:31-36.
- Lee A Morley JE: Merformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin dependent diabetes. *Obes Res* 1998, 6:47-53.
- Lee SH, Kwon KI. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling for the relationship between glucose-lowering effect and plasma concentration metformin in volunteers. *Arch Pharm Res.* 2004; 27(7):806-810.
- Lina Barranco Garduño, Farmacocinética Poblacional de Metformina en Mexicanos, *IPN* 2009.
- Luis Castilla S., Joaquín Cravioto M. Estadística Simplificada para la Investigación en Ciencias de la Salud. *Ed. Trillas*, Primera edición, Junio-1990, México.
- Milo Gibaldi and Donald Perrier. *Farmacocinética*. Editorial Reverté S.A., 2da. Edición, Barcelona España.1982.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 1963-1972

- O'Rahilly, S, Barroso I, and Wareham N.J. Genetic factors in type 2 diabetes : the end of the beginning ?. *Science* 2005; 307: 370-373.
- Palumbo PJ. Glycemic control, mealtime glucose excursions, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 609-18
- Pentikainen PJ. Bioavailability of metformin. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24:213-220.
- Rains SGH, Wilson GA, Richmond W et al. The reduction of low density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with longterm therapy. *Journal of Royal Soc Med* 1989 82:93-94.
- Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 2005, 21 (suppl 1): 55-19
- Rojas R, Palma O, Quintana I. Adultos. En Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M et al. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- Scheen AJ. Clinica Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinetic.* 1996; 30(5): 359-71
- Schwartz JB. The influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic* 2003; 42(2):107-121.
- Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Dirección General de Epidemiología. SSA. México, DF. 1993
- Sesti G. Insulin receptor variant forms and type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2000; 1: 49-61
- Sheiner, L. B., Learning vs Confirming in Clinical Drug Development, *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:275-291.
- Shenfield GM, Bhalla IP, Steel JM et al: Metformin in the treatment of obese diabetics. *Practitioner* 1977; 219:745-749.
- Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1422-31
- Temple, R., "The Clinical Investigation of Drug Use by the Elderly: Food and Drug Guidelines," *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:681-685
- Tymms DJ & Leatherdale BA. Lactic acidosis due to metformin therapy in a low risk patient. *Postgrad Med J* 1988; 64:230231
- United Kingdom Prospective Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865..
- Vogel CU, Wolpert C y Wehling M. 2004. How to measure heart rate? *European Journal of Clinical Pharmacology* 60: 461-466

- W.A. Ritschel. Hand Dosage Regimen Adjustment in Handbook of Basic Pharmacokinetics Second Edition 1980, *Drug Intelligence Publications Inc Hamilton Il*, Cap. 26 pp 324-344.
- Wade, J. R., A. W. Kelman, C. A. Howie, and B. Whiting, "Effect of Misspecification of the Absorption Process on Subsequent Parameter Estimation in Population Analysis," *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21:209-222.
- Wuz MS, Johnston P, Sheu WHH et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13:1-8.
- Y. D. Kim, K.-G. Park, Y.S. Lee et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-Activated Protein Kinase- Dependent Regulation of the Orphan Nuclear eceptor SHP. *Diabetes* 2008 57:306–314,
- Zhou G et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108:1167–1174

**XIV.- ANEXOS**

**Anexo 1.-** Tabla de aleatorización de muestras para análisis farmacocinético para los pacientes del estudio

# de combinación	Tiempo de muestro (horas)	
1	0.5	4
2	1	5
3	1.5	6
4	2	7
5	3	8

SUJETO	COMBINACIÓN	SUJETO	COMBINACIÓN
1	4	31	1
2	3	32	3
3	4	33	1
4	4	34	1
5	2	35	2
6	4	36	5
7	3	37	3
8	1	38	2
9	1	39	4
10	5	40	1
11	2	41	2
12	3	42	3
13	4	43	3
14	3	44	4
15	2	45	2
16	5	46	1
17	2	47	3
18	1	48	3
19	2	49	5
20	5	50	5
21	5	51	4
22	4	52	5
23	5	53	2
24	4	54	4
25	5	55	2
26	3	56	1
27	1	57	5
28	1	58	4
29	1	59	4
30	3	60	2

## XV.- AGRADECIMIENTOS

Esta tesis, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte del autor y sus directores de tesis, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en esta época de mi vida.

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a mi familia ya que si no fuese por el esfuerzo realizado por ellos, mis estudios a lo largo de mi vida, no hubiesen sido posibles. A mis padres, mis hermanos, mi cuñada, porque el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A Rocío mi esposa, por ser la persona que ha compartido el mayor tiempo a mi lado, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

De igual manera mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. Ismael Antonio Lares Asef y a la Dra Martha Sosa Macías, a quienes debo el realizar la maestría en una Institución tan prestigiosa como lo es el CIIDIR-IPN Durango, al Dr. Carlos Galavíz por la colaboración, paciencia, apoyo brindados desde siempre y sobre todo por esa gran amistad que me brindaron y me brindan, por escucharme y aconsejarme siempre.

Al Dr. Francisco Flores Murrieta y la Dra. Miriam Carrasco, quienes apoyaron en la realización de esta tesis desde el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

en la ciudad de México, en donde me brindaron candor y dedicación, gracias por todas las horas de intenso compromiso para con la causa de la investigación y por su desinteresada participación en esta tesis.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis, con sus altos y bajos y que no necesito nombrar porque tanto ellas como yo sabemos que desde los más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Gracias a todos.