

Informe de seguridad

Medicamentos y Productos Biológicos

Informe de Seguridad No. 113-2025
Bogotá, 05 Junio 2025

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad:

Asunto: RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES TRATADOS CON METFORMINA Y CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Principio Activo: Metformina

No. identificación interna del Informe de Seguridad: 3000-0323-2025

Registro Sanitario: Varios

Presentación Comercial: Tabletas con y sin recubrimiento

Fabricante / importador Varios

Mecanismo de acción La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas que ejerce su efecto antihiper glucémico por medio de múltiples mecanismos: Reduce la producción hepática de glucosa. Facilita la captación y utilización de glucosa periférica, en parte aumentando la acción de la insulina. La metformina altera el recambio de glucosa en el intestino: aumenta la captación de glucosa procedente de la circulación y disminuye la absorción de glucosa procedente de los alimentos. Otros mecanismos atribuidos al intestino son el aumento de la liberación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la disminución de la reabsorción de ácidos biliares

Enlace Relacionado

Descripción del caso

El Comité de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC por sus siglas en inglés) estableció que los Titulares de Autorización de Comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen metformina para que actualicen la información para prescribir incluyendo los riesgos de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke-like y diabetes de herencia materna y sordera en pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas

El comunicado ha sido replicado por varios TAC a nivel nacional, por lo que decidimos abordar el riesgo desde el INVIMA mediante este informe.

Antecedentes

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos genéticos que se caracterizan por defectos en la fosforilación oxidativa y están causadas por mutaciones en genes del ADN nuclear (ADNn) y del ADN mitocondrial (ADNmt) que codifican proteínas mitocondriales estructurales o proteínas implicadas en la función mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales constituyen el grupo más común de trastornos metabólicos hereditarios y se encuentran entre las formas más comunes de trastornos neurológicos hereditarios.

Algunos ejemplos de enfermedades mitocondriales son el Síndrome de Leigh, los trastornos de la miocerebrohepatopatía de la niñez, el síndrome de la ataxia mitocondrial reversible (MIRAS por sus siglas en inglés), el síndrome de Kearns-Sayre o la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON por sus siglas en inglés).

La incidencia aproximada de estas enfermedades en los trastornos que afectan en la niñez es de 5 a 15 casos por 100 mil individuos; las del espectro adulto oscilan entre los 3 y los 10 casos por 100 mil habitantes basados en datos del Reino Unido. Esta incidencia, aplicada bajo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Ministerio de Salud y Protección Social, las clasificaría como enfermedades huérfanas.

Dentro de las enfermedades mitocondriales encontramos el síndrome de Encefalomiopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y Accidentes Cerebrovasculares (MELAS). Este síndrome es considerado un raro desorden multisistémico neurodegenerativo de muy mal pronóstico, de herencia materna y es causado por mutaciones en el DNA mitocondrial. Los pacientes con MELAS desarrollan disfunción cerebral, dilatación de los ventrículos, atrofia cortical, calcificación de los ganglios de la base e infartos cerebrales.

Otra enfermedad mitocondrial es la Diabetes de herencia materna con sordera (MIDD por sus siglas en inglés), es un tipo de diabetes muy poco común causada por una mutación en la posición 3243 del ADN mitocondrial. Esta mutación reduce la capacidad funcional de los complejos enzimáticos respiratorios en las mitocondrias, lo que conlleva una menor generación de ATP. En la célula beta pancreática, se cree que la alteración en la generación de ATP provoca deficiencia de insulina, lo que a su vez provoca diabetes. Se estima que entre el 0,5% y el 2,8% de pacientes con diabetes tienen MIDD, cuyo diagnóstico es muy específico.

La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas que ejerce su efecto antihiper glucémico por medio de múltiples mecanismos: Reduce la producción hepática de glucosa. Facilita la captación y utilización de glucosa periférica, en parte aumentando la acción de la insulina. La metformina altera el recambio de glucosa en el intestino: aumenta la captación de glucosa procedente de la circulación y disminuye la absorción de glucosa procedente de los alimentos.

Otros mecanismos atribuidos al intestino son el aumento de la liberación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y la disminución de la reabsorción de ácidos biliares.

Los datos disponibles en el PRAC de la EMA hablan sobre el agravamiento del síndrome de MELAS y de la MIDD en los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas tratados con metformina, esto sumado a la existencia de un mecanismo de acción biológico plausible, permite inferir sobre una relación causal clara y por tanto se hacen necesarias medidas de minimización de riesgo.

Análisis y conclusiones

Del análisis y revisión por parte del Grupo de Farmacovigilancia, se concluye que:

- a. La metformina es un fármaco con un adecuado balance riesgo – beneficio para las indicaciones aprobadas por el INVIMA
- b. Existe un riesgo aumentado de agudización del síndrome MELAS, el cual es potencialmente mortal, en pacientes con antecedente de enfermedades mitocondriales que consuman metformina.
- c. Así mismo, también existe riesgo de empeoramiento MIDD, un tipo de diagnóstico muy específico dentro del espectro de la diabetes.
- d. Se concluye, por lo tanto, que se deben reforzar las medidas de minimización de riesgo con orientación a los profesionales de la salud.

Información para profesionales de la salud

- Antes de prescribir tratamiento con metformina, verifique los antecedentes de su paciente; en caso de presentar una enfermedad mitocondrial se recomienda evitar su formulación. Así mismo, indague en la anamnesis si en los antecedentes familiares de madre, abuela o hermanas se presentan muertes en edad menor a 50 años por accidentes cerebrovasculares, convulsiones o demencia prematura.
- En caso de que en los pacientes se manifiesten tres o más signos o síntomas como retardo en el desarrollo, baja estatura, dificultad en el aprendizaje, déficit de atención, migraña, hipotonía, debilidad muscular, considere iniciar el abordaje diagnóstico para síndrome MELAS. Ponga especial atención si se presentan estos síntomas en pacientes menores de 40 años
- En pacientes con antecedentes de diabetes en la madre o intolerancia a la glucosa, fallas en la audición y/o maculopatía, se puede sospechar de MIDD.
- En ambos casos se recomienda la interconsulta o solicitar asesoría de un especialista en genética.
- En ambos casos, ante la presencia de síntomas sugestivos de MELAS o MIDD se recomienda la suspensión del tratamiento con metformina
- Reporte cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos al Programa Nacional de Farmacovigilancia

Información para pacientes y cuidadores

- Si usted padece de una enfermedad mitocondrial o tiene antecedentes hereditarios (madre, abuela o hermanas con fallecimiento antes de los 50 años) que hayan presentado dichas enfermedades, informe a su médico.
- En caso de esté consumiendo metformina como parte de un tratamiento médico, informe a su profesional de salud si presenta signos como: dificultad en el aprendizaje, déficit de atención, migraña, deterioro cognitivo o sordera, en especial si su edad es menor a 40

años.

- Los medicamentos que contienen metformina deben ser usados únicamente bajo fórmula médica. No se automedique con ellos.

Referencias Bibliográficas

1. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registros Sanitarios Vigentes. Consultado 15 de abril de 2025. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2. Aplicativo Registros Sanitarios – INVIMA. Consulta restringida para funcionarios del INVIMA.
3. European Medicines Agency (EMA). Metformina: Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización por la CMDh. Consultado 16 de abril de 2025. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/metformin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002001-202404_es.pdf
4. Gorman, G., Chinnery, P., DiMauro, S. et al. Mitochondrial diseases. Nat Rev Dis Primers 2, 16080 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>
5. Aleena Shujaat Ali, Elif Ilhan Ekin, Felicity Pyrlis, Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): An uncommon but important cause of diabetes, Endocrine and Metabolic Science, Volume 2, 2021, 100074, ISSN 2666 - 3961, <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100074>
6. Padín, Carlos Eduardo, Zirulnik, Esteban Raúl, Rita Abraham, Cecilia, & Rojas Salazar, Enrique Gonzalo. (2015). Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidente cerebrovascular, síndrome de MELAS. Reporte de un caso clínico. Gaceta Médica Boliviana, 38(1), 34-37. Recuperado en 15 de abril de 2025, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662015000100009&lng=es&tlng=es

Si desea obtener mayor información comuníquese con el Invima a los siguientes correos electrónicos.

invimafv@invima.gov.co

En los siguientes enlaces podrá acceder directamente a la información de su interés en la página web del Invima.

Realizar peticiones, quejas, reclamos, denuncias o sugerencias:

<https://bit.ly/3yRYhF2>

Consultar registros sanitarios:

<https://bit.ly/3kXpmyk>

Reporte eventos adversos:

Reportar eventos adversos

Farmacovigilancia:

<https://primaryreporting.who-umc.org/CO>

Tecnovigilancia:

<https://bit.ly/3NylBLY>

Reactivovigilancia:

<https://bit.ly/3PF2aDp>

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorruption@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima



Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60



PBX: (601) 242 5000 - Bogotá