



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Tecnología Médica
Carrera de Nutrición y Dietética

Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de diabetes: revisión sistemática. Cuenca 2018

**Proyecto de investigación
previa a la obtención del título de
Licenciado en Nutrición y Dietética**

Autoras:

Roxana Del Rocío Idrovo Muñoz CI: 0302603386

Doménica Maritza Ulloa Zeas CI: 0104862537

Directora:

Mg. Daniela Alejandra Vintimilla Rojas CI: 0301507737

Cuenca – Ecuador

Marzo 2019

RESUMEN

Antecedentes. La diabetes mellitus tipo II es una enfermedad crónica con alta prevalencia a nivel mundial y la metformina es el fármaco de primera elección para su tratamiento. Las posibles interacciones de este medicamento con nutrientes o plantas medicinales son poco conocidas, lo cual puede desencadenar reacciones adversas medicamentosas e influir en la eficacia del tratamiento farmacológico.

Objetivo. Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones metformina-nutriente y metformina-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la diabetes.

Metodología. Revisión sistemática cualitativa de estudios originales publicados en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Scopus* y *BVS* sobre interacciones entre nutrientes/alimentos o plantas medicinales con metformina.

Resultados. Mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda diseñadas para este estudio se obtuvieron 1.110 artículos potenciales, de los cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión. Entre ellos, nueve reportaron interacciones farmacodinámicas: siete de sinergismo y dos de antagonismo mientras que dos refirieron interacciones farmacocinéticas y nueve no reportaron ninguna interacción.

Conclusiones. La administración conjunta de metformina con macronutrientes en algunos casos parece ser segura mientras que en otros se reporta antagonismo, reducción de la biodisponibilidad y absorción. La suplementación de vitaminas C y E así como la ingesta de la fibra insoluble, espirulina, mora blanca, hierba de San Juan y el nopal presentan sinergismo con la metformina, mientras que se reporta también que *Morus alba linne*, *Puerariae radix*, la estevia y los productos herbales chinos *Di Huang Wan*, a pesar de sus propiedades hipogluceminas no presentan interacciones con metformina.

Palabras clave. Interacción medicamento-nutriente. Interacción medicamento-planta medicinal. Interacción farmacológica. Diabetes. Metformina.

ABSTRACT

Background. Type II diabetes mellitus is a chronic disease with a high prevalence worldwide and metformin is the first line oral antidiabetic therapy for its treatment. The possible interactions between this drug with nutrients and/or medicinal plants are not as known, which can lead to adverse drug reactions and influence in the pharmacological treatment efficacy.

Objective. Summarize the scientific evidence about clinical relevant aspects of metformin-nutrient and metformin-medicinal plant interactions in diabetes drug therapy.

Methodology. Qualitative systematic review of original articles published in the electronic databases PubMed, Scopus and BVS about interactions between metformin with nutrients or medicinal plants.

Results. Through the application of the search equations designed for this study, 1.110 potential articles were obtained, of which 20 met the inclusion criteria. Among them, nine reported pharmacodynamic interactions: seven of synergism and two of antagonism, while two reported pharmacokinetic interactions and nine did not report any interaction.

Conclusions Co-administration of metformin with macronutrients in some cases appears to be safe, while in others antagonism, reduced bioavailability and absorption are reported. Vitamins C and E supplementation as well as the intake of insoluble fiber, spirulin, white mulberry, St. John's wort and nopal present synergism with metformin, while it is also reported that *Morus alba linne*, *Puerariae radix*, *stevia* and chinese herbal products *Di Huang Wan*, despite its hypoglycemic properties do not present interactions with metformin.

Keywords. Drug-nutrient interaction. Drug-medicinal plant interaction. Pharmacological interaction. Diabetes. Metformin.

**ÍNDICE**

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I.....	14
1.1 INTRODUCCIÓN	14
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.3 JUSTIFICACIÓN	16
CAPÍTULO II.....	18
2. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	18
2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL.....	18
2.2. TIPOS DE INTERACCIONES: FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS	19
2.3 PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-NUTRIENTE Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL	21
2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	21
2.4.1. Polimedicación.....	21
2.4.2. Estado de salud	22
2.4.3. Dieta poco variada	22
2.4.4. Intervalo terapéutico del fármaco	23
2.5 MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES	23
2.5.1. Biguanidas: metformina	24
2.6. INTERACCIONES METFORMINA-NUTRIENTE Y METFORMINA-PLANTA MEDICINAL.....	25
2.6.1. Interacciones metformina-nutriente/alimento	25
2.6.2. Interacciones metformina-planta medicinal.....	25
2.7. PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTO- NUTRIENTE/ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL.....	26
CAPÍTULO III.....	27
3. OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GENERAL	27



3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
CAPÍTULO IV	28
4. DISEÑO METODOLÓGICO	28
4.1 TIPO DE ESTUDIO	28
4.2 ÁREA DE ESTUDIO.....	28
4.3 UNIVERSO Y MUESTRA.....	28
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
4.5 VARIABLES	30
4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	30
4.6.4 INSTRUMENTO.....	32
4.7 PROCEDIMIENTOS.....	32
4.7.1 AUTORIZACIÓN.....	32
4.7.2 CAPACITACIÓN	32
4.7.3 SUPERVISIÓN.....	32
4.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	33
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	33
4.10 RECURSOS	33
4.10.1 RECURSOS HUMANOS.....	33
CAPÍTULO V	34
5 RESULTADOS	34
5.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES	34
5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO	34
5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR CONTINENTE Y PAÍS	34
5.4. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR AÑO DE PUBLICACIÓN	37
5.5. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR OBJETIVO DE ESTUDIO.....	38
5.6. CLASIFICACIÓN POR INTERACCIONES IDENTIFICADAS	38
5.7. CALIDAD METODOLÓGICA DE LA EVIDENCIA OBTENIDA	41
CAPÍTULO VI	71
6 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	71
6.1 Interacción metformina – nutriente/alimento.	71
6.2 Interacción metformina – planta medicinal.....	74



CAPÍTULO VII	78
7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	78
7.6 CONCLUSIONES.....	78
7.6.1 Interacción metformina – nutriente/alimento.	78
7.6.2 Interacción metformina – planta medicinal.....	79
7.7 RECOMENDACIONES	79
CAPÍTULO VIII	81
8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
ANEXOS.....	93

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura.....	35
Gráfico 2. Clasificación de artículos por tipo de estudio.	36
Gráfico 3. Clasificación de artículos por continente.....	36
Gráfico 4. Clasificación de artículos por país.....	37
Gráfico 5. Clasificación de artículos por año de publicación.	38
Gráfico 6. Clasificación de artículos por objetivo de estudio.	39
Gráfico 7. Interacciones identificadas metformina – nutriente/alimento.....	40
Gráfico 8. Interacciones identificadas metformina – planta medicinal	40
Gráfico 9. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.	41


Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio

Institucional

Roxana del Rocío Idrovo Muñoz, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de diabetes: revisión sistemática. Cuenca 2018**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.



Roxana del Rocío Idrovo Muñoz

C.I: 0302603386



Cláusula de propiedad intelectual

Roxana del Rocío Idrovo Muñoz, autora del proyecto de investigación Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de diabetes: revisión sistemática. Cuenca 2018, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.

Roxana del Rocío Idrovo Muñoz

C.I: 0302603386



Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio

Institucional

Doménica Maritza Ulloa Zeas, en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de diabetes: revisión sistemática. Cuenca 2018**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.

Doménica Maritza Ulloa Zeas

C.I: 0104862537



Cláusula de propiedad intelectual

Doménica Maritza Ulloa Zeas, autora del proyecto de investigación **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de diabetes: revisión sistemática. Cuenca 2018**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.

Doménica Maritza Ulloa Zeas

C.I: 0104862537



AGRADECIMIENTO

Principalmente a Dios y a la vida por permitirnos encontrarnos en este hermoso camino.

A nuestras queridas docentes Mg. Daniela Vintimilla y Dra. Adriana Orellana, por su orientación y apoyo incondicional durante la ejecución de este proyecto, pero sobretodo ´por confiar en nuestras capacidades e incentivarnos a investigar y descubrir nuevas cosas.

A nuestra familia, amigos y futuros colegas por acompañarnos día a día, brindándonos su cariño, tiempo y comprensión.

A todos los docentes de la carrera de Nutrición y Dietética por compartirnos sus conocimientos éticos y científicos durante estos años. A la Universidad de Cuenca y todos quienes forman parte de ella, ya que de una u otra forma han contribuido en nuestra formación.

Roxana y Doménica



DEDICATORIA

A un pequeño ser que desde el momento que llegó a mi vida a iluminado cada uno de mis días, quién es el motor más fiel y confiable, que genera en mí: motivación, pasión y energía; a mi amado hijo Josué.

A mis abuelitos Alberto y María, por su dedicación y confianza en mí, seres grandiosos que se han convertido en unos verdaderos padres, y quienes han sido un ejemplo a seguir.

A mi madre Mercedes por su doble esfuerzo en mi formación, quién sin importar tiempo, espacio, ni distancia estuvo a mi lado apoyándome y motivándome en este largo camino.

A mis tíos Luis, Milton y Víctor, quienes me han apoyado incondicionalmente en este arduo trabajo; y a mis hermanos Tino y Jaime por su amistad y compañía.

A mi esposo Walter, compañero de vida y amigo incondicional, por su brindarme su amor, paciencia y comprensión.

Roxana



DEDICATORIA

A mis padres Iván y Maritza por su inmenso amor y paciencia, por confiar en mí y permitirme volar.

A mis hermanos: Josué, Elisa, Gabriel, Sara, Luciana y Victoria por iluminar mi vida con diferentes matices; a Moni y mis queridos sobrinos Juan Martín y María Clara que con su inocencia y alegría han tocado mi corazón.

A mis abuelos: Rafael, Elena, Oliva por sus consejos, sabiduría y generosidad; y a Humberto por permanecer en mi corazón. A mis tías Zandra y Katherine por el tiempo que compartimos.

Para todas aquellas personas llenas de energía positiva con las que comparto el amor a la vida, a la naturaleza y el universo, los que soñamos con un mundo mejor.

Con amor infinito,

Doménica



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II (DMT2) es una enfermedad metabólica crónica originada por la producción insuficiente de insulina por parte del páncreas o por la utilización ineficaz de la insulina que produce el organismo. El principal efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, misma que con el tiempo afecta a varios órganos y sistemas (1) (2) (3). Esta patología constituye un problema de salud pública por el gran impacto que tiene en la calidad de vida de las personas que la padecen. Actualmente está cerca de alcanzar proporciones epidémicas como resultado de un incremento en el número de adultos mayores, en la prevalencia de obesidad y en el nivel de sedentarismo de la población (1) (3).

La metformina pertenece a la familia de las biguanidas. Es un fármaco de primera elección sólo o combinado como tratamiento en la DMT2, ya que su mecanismo de acción consiste en reducir los niveles de glucosa postprandial y basal. Adicionalmente, su uso asociado a cambios en el estilo de vida promueve la disminución de peso y mejora el perfil lipídico (1) (4).

Las plantas o hierbas medicinales también son utilizadas en la actualidad con fines terapéuticos para tratar o prevenir diferentes patologías, incluida la diabetes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el uso de las plantas medicinales constituye una terapia natural, inocua, de un costo racional y asequible para todas las personas. Sin embargo, para prevenir posibles interacciones es necesario establecer directrices para un uso racional de las plantas en combinación con los medicamentos prescritos (2) (5) (6).

Las interacciones farmacológicas, ya sea con nutrientes/alimentos o plantas medicinales, son procesos físicos, químicos o fisiopatológicos entre medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal. Las causas de las interacciones farmacológicas son multifactoriales. Si no se identifican oportunamente y no se tratan de manera adecuada, las interacciones pueden provocar un impacto negativo en el estado de salud del paciente. Hace algunos años las interacciones fármaco-



nutriente eran un tema ajeno a la práctica clínica, pero actualmente ha cobrado importancia debido a los reportes de reacciones adversas a los medicamentos (RAM) (7) (8).

La prescripción médica constituye un proceso complejo que debe incluir el tipo, la dosis y el esquema de administración del medicamento, además de sus posibles interacciones farmacológicas (9). En nuestro medio, la insuficiente disponibilidad de tiempo en la atención médica de los hospitales o centros de salud públicos, constituye un factor limitante, provocando que el personal de Salud omita dicha información (10).

El presente estudio resume la evidencia científica disponible acerca de las interacciones metformina–nutriente y metformina–planta medicinal, información que al ser revisada, analizada y concentrada podría constituirse en una herramienta de consulta de utilidad tanto para los especialistas en salud como para la población en general.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de DMT2 se ha incrementado en los últimos años. Es así que a nivel mundial se calcula que 422 millones de adultos tenían diabetes en el 2014, en comparación con 108 millones en 1980. A partir de esta fecha, la prevalencia mundial de DMT2 ascendió a casi el doble (de 4,7% a 8,5%) en la población adulta. A su vez, estas cifras se relacionan con un incremento en la incidencia de factores de riesgo, como el sobrepeso y la obesidad, manifestándose principalmente en países en vías de desarrollo. En el 2012, la hiperglucemia fue la causa de 2,2 millones de muertes, de las cuales el 43% correspondió a pacientes menores de 70 años de edad y en el 2015 se reportaron 1,6 millones de muertes como consecuencia directa de DMT2 (3).

El amplio uso de medicamentos por parte de la población se relaciona con factores que propician su uso inadecuado. Adicionalmente, la prescripción conjunta de varios medicamentos (polifarmacoterapia o polimedicación) favorece la presencia de interacciones farmacológicas, fracaso terapéutico y reacciones adversas a los



medicamentos (11). Las RAM constituyen un problema de salud cuya incidencia aumenta a medida que la accesibilidad a los medicamentos es mayor (12).

En nuestro medio, la administración de los medicamentos prescritos se realiza comúnmente en conjunto con alimentos, ya que se asocia a una mayor facilidad de recordar el horario de toma del medicamento con los tiempos de comida, y con plantas medicinales debido a la influencia cultural de la medicina ancestral en la población ecuatoriana que busca potenciar los efectos terapéuticos del medicamento (13) (14). Además, durante la consulta médica, el personal de salud podría omitir información acerca de las posibles interacciones medicamento-nutriente y/o planta medicinal debido a la restricción de tiempo, en efecto, en el caso de las instituciones de salud pública del Ecuador y de conformidad con la norma internacional, el tiempo de consulta es de 15 minutos. A este panorama se suma el conocimiento limitado de los profesionales de salud (médicos, nutricionistas y farmacéuticos) acerca de las interacciones farmacológicas medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal, y la poca accesibilidad del paciente a información confiable que le oriente sobre combinaciones seguras entre el medicamento con nutrientes y/o plantas medicinales, predisponiéndolo a un mayor riesgo de presentar RAM (10) (15) (16).

Las interacciones medicamento–nutriente se encuentran dentro de los problemas más frecuentes relacionados con los medicamento por lo que es importante difundir información científica acerca del tema, por otra parte, las interacciones entre medicamentos y plantas medicinales también son comunes, pero poco difundidas (15).

1.3 JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial, más del 50% del total de medicamentos se recetan o se comercializan de forma inadecuada. Adicionalmente, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales y el 50% de los pacientes los toman de manera incorrecta (17).

En Ecuador, la farmacovigilancia está a cargo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), entidad encargada de la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de riesgos asociados a los



medicamentos, una vez comercializados. No obstante, esta agencia no involucra las interacciones del medicamento comercializado con nutrientes o plantas medicinales, a pesar de que existe la costumbre de asociar su toma a los horarios de comida y/o ingerirlos con infusiones de plantas medicinales (14) (18). Aunque existe evidencia que respalda una mejor absorción de algunos medicamentos con las comidas, como el caso de la halofantrina¹ con la ingesta concomitante de alimentos ricos en grasa, también existen efectos negativos que alteran la acción terapéutica del fármaco, por ejemplo, la absorción de la warfarina² que disminuye con la administración simultánea de alimentos ricos en vitamina K. Así mismo, pueden ocurrir interacciones fármaco-plantas medicinales (13) (19).

En consideración a estos criterios, la presente revisión sistemática busca sintetizar evidencia científica acerca de las interacciones metformina–nutriente y metformina–planta medicinal en el tratamiento de diabetes, con el propósito de construir el fundamento teórico para el futuro desarrollo de una fuente de consulta de rápida accesibilidad que permita al usuario (paciente, nutricionista, médico, farmacéutico) identificar rápidamente potenciales interacciones metformina–nutriente y metformina–planta medicinal con el fin de obtener resultados terapéuticos deseados y prevenir RAM.

¹ Fármaco para tratar la malaria

² Fármaco anticoagulante

CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Un fármaco (principio activo) es toda sustancia química que altera el funcionamiento del organismo de los seres vivos mediante interacciones a nivel molecular dando lugar a una respuesta. Un medicamento es el producto elaborado farmacéuticamente que puede contener uno o más fármacos, con la finalidad de prevenir, diagnosticar, tratar o curar enfermedades (20) (21).

Las interacciones farmacológicas se producen cuando el efecto de un fármaco se altera por la acción de otro, que puede ser un medicamento, sustancias tóxicas, alimentos, plantas medicinales o por las condiciones fisiológicas de cada individuo. Estas interacciones pueden producir incremento o disminución del efecto farmacológico (19) (20) (22).

Las interacciones medicamento-alimento implican interacciones físicas, químicas o mecanismos biológicos que tienen relación directa con la presencia del fármaco en el organismo y los componentes de la dieta. Son capaces de generar efectos negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico, así como en el estado nutricional del individuo. Estas interacciones se clasifican en función del tipo de sustrato afectado (medicamento o alimento) (21) (22):

- **Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos.** Los alimentos pueden alterar la farmacocinética y la concentración plasmática del medicamento, modificando su actividad terapéutica. Así el efecto farmacológico puede aumentar, disminuir o retardarse (13) (20).
- **Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos.** Se produce cuando los medicamentos modifican la utilización normal de los nutrientes. Adicionalmente pueden alterar los procesos de absorción, metabolismo y excreción de los nutrientes, dando lugar a consecuencias de tipo nutricional (13) (20).

Las plantas medicinales, consideradas por la mayor parte de la población como productos inocuos, se utilizan como terapia complementaria o alternativa de una enfermedad, por ende, su interacción con los medicamentos prescritos es común debido a que ambos contienen principios activos que pueden generar interacciones farmacológicas que alteren la farmacocinética o farmacodinámica y causen efectos adversos, llegando incluso a poner en riesgo la salud del paciente (20) (23) (24) (25).

2.2. TIPOS DE INTERACCIONES: FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

La farmacocinética corresponde a todas las acciones que el organismo ejerce sobre el fármaco: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción (LADME). Así, las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un fármaco altera las acciones del organismo con respecto a otro fármaco (19) (20) (21) (22).

La liberación y absorción de un medicamento es susceptible a modificaciones por distintos factores fisiológicas como el pH, el tiempo de vaciado gástrico, la motilidad intestinal y las secreciones gastrointestinales, mismas que están condicionadas por la presencia de alimentos, la administración simultánea de otros fármacos o el consumo de plantas medicinales (19) (20) (21). Por ejemplo, los opioides³, antidepresivos y antimuscarínicos⁴ retrasan el vaciamiento gástrico, mientras que las sales de magnesio aceleran el tránsito intestinal afectando la absorción del medicamento (20).

Además, en la distribución de un fármaco puede haber un desplazamiento de éste debido a la presencia de un nutriente u otro fármaco que interfiere en la unión a proteínas plasmáticas o tejidos que compiten a ese nivel. Esto puede contribuir a que aumente la forma libre del fármaco, es decir, la forma farmacológicamente activa y que ésta no se encuentre en su sitio de acción en concentraciones apropiadas, impidiendo que cumpla el efecto terapéutico deseado (13) (19) (20) (21).

³Medicamentos que alivian el dolor

⁴Antagonistas de receptores colinérgicos utilizados en hiperactividad gastrointestinal



Con respecto al metabolismo puede existir inducción o inhibición del sistema enzimático citocromo P-450. Un ejemplo conocido de interacción medicamento-nutriente es la supresión de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450 en la pared del intestino delgado tras la ingesta de zumo de pomelo. Este proceso disminuye el metabolismo de primer paso, generando un aumento de la biodisponibilidad y de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo cual podría desencadenar síntomas de sobredosificación (19) (20) (21).

La excreción de los fármacos se da principalmente por las vías biliar y renal. Los alimentos alteran significativamente la eliminación renal del medicamento y sus metabolitos. Así, la carne y los lácteos acidifican la orina mientras que las verduras y frutas la alcalinizan. Al existir un cambio en el pH del medio se producen modificaciones en la proporción del fármaco ionizado y no ionizado, lo cual influye en la cantidad de fármaco que es eliminado (19) (20) (21).

La farmacodinamia involucra los efectos bioquímicos, fisiológicos y los mecanismos de acción que genera el fármaco en el organismo. Las interacciones farmacodinámicas se generan cuando dos fármacos compiten por un mismo receptor o sitio de acción. Esta competencia desencadena cambios en el efecto farmacológico por la potenciación o antagonismo del fármaco ante la presencia de otro; este tipo de interacciones son relativamente predecibles ya que se relacionan con los efectos que producirá el fármaco (19) (20) (21) (22) (26).

Las interacciones farmacodinámicas son menos frecuentes y ocurren cuando un alimento u otra sustancia ejercen un efecto terapéutico similar al de determinado medicamento ya que actúan sobre el mismo sistema fisiológico (19) (20) (21). Por ejemplo, el arroz cumple una función astringente y la ciruela es considerada un laxante, por lo que podrían potenciar el efecto de medicamentos que poseen estas propiedades. La vitamina K antagoniza el efecto de la warfarina⁵ mientras que la vitamina D aumenta el riesgo de toxicidad de la digoxina⁶ (20).

⁵Fármaco anticoagulante

⁶Fármaco antiarrítmico.



2.3 PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-NUTRIENTE Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es todo efecto no deseado de un medicamento que puede ser nocivo y que se produce a dosis terapéuticas. Las RAM son eventos que pueden afectar gravemente el estado de salud de las personas (22) (27) (28).

Existe evidencia de que aproximadamente 2 - 12% del total de las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Además, cerca de 5 - 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves, de las cuales el 0,05 - 0,44% son fatales (29).

En Europa, el promedio de los ingresos hospitalarios debido a RAM fue de 3,5%, y 10,1% de casos presentaron RAM durante su estancia hospitalaria en el periodo 2000-2014. De hecho, se ha reportado que alrededor de 197.000 personas mueren anualmente por RAM en la Unión Europea (27). Un meta-análisis de estudios realizados en España evidenció una prevalencia de 7,3% de pacientes con RAM y 5,1% de ingresos por RAM en el Servicio de Urgencia (30).

En Latinoamérica, la prevalencia e incidencia de efectos adversos reportados es de 10,5% y 19,8%, respectivamente. Sin embargo, no se especifica el porcentaje de reacciones adversas causadas por interacciones farmacológicas (31).

2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

2.4.1. Polimedicación

El término “polimedicación” hace referencia a la administración simultánea de varios medicamentos en un individuo. Mientras mayor es el número de fármacos que se le administra al paciente, mayor será la posibilidad de aparición de una interacción farmacológica (21). El adulto mayor y el paciente hospitalizado constituyen el grupo poblacional que está frecuentemente expuesto a las interacciones farmacológicas. En Estados Unidos, el 65% de los adultos mayores usa regularmente más de tres

medicamentos y 20% de ellos toman hasta diez medicamentos semanales. En el caso de Latinoamérica, se estima que más del 40% de los adultos mayores ingieren cinco o más medicamentos, mientras que el 12% utiliza diez o más (32) (33).

2.4.2. Estado de salud

El estado de salud de un individuo puede interferir en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos (20). Los adultos mayores por su condición fisiológica tienden a presentar deterioro en las funciones biológicas. En referencia a los aspectos farmacocinéticos, la absorción se ve alterada por aumento del pH, por disminución del vaciado gástrico, del flujo sanguíneo y de la motilidad intestinal. Así mismo, la distribución del medicamento se modifica por disminución del agua corporal, de la masa muscular y de la concentración sérica de albúmina, con el incremento simultáneo de tejido adiposo y alfa-glucoproteína. Por otro lado, el metabolismo y la eliminación del medicamento se afectan por la alteración fisiológica hepática y renal de este grupo etario. En lo que respecta a los procesos farmacodinámicos, se observa disminución en la sensibilidad y número de los receptores, así como alteración en los mecanismos homeostáticos: barorreceptores, quimiorreceptores, sistema inmunológico y centro termorregulador (20).

A su vez, el paciente enfermo presenta cambios fisiopatológicos que inciden en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Por ejemplo, la insuficiencia hepática aguda está relacionada con una alteración del metabolismo y de la eliminación del medicamento mientras que la crónica se asocia con modificaciones importantes de todos los procesos farmacocinéticos, principalmente la distribución y eliminación del medicamento. También se ha observado que en el choque séptico existe hipoperfusión tisular, lo cual afecta la distribución del medicamento al músculo, piel y tracto gastrointestinal (20) (21) (32) (34).

2.4.3. Dieta poco variada

La dieta es un régimen alimentario que constituye el esquema de alimentación de un paciente. La dieta se caracteriza por el tipo y cantidad de alimentos que consume un individuo o un grupo poblacional en un tiempo dado (35). Cuando los componentes de la dieta se encuentran presentes en el tracto gastrointestinal en el momento de la

administración del medicamento pueden alterar la farmacocinética del medicamento. En efecto, la absorción de determinados medicamentos se ve alterada por una dieta alta en fibra, así como una dieta hiperlipídica estimula la secreción de sales biliares, lo cual incrementa la captación intestinal de medicamentos lipofílicos. De igual manera, las dietas hiperprotéicas producen inducción del metabolismo de los medicamentos, una dieta ácida aumenta la reabsorción renal de fármacos ácidos y la eliminación de fármacos básicos, mientras que una dieta alcalinizante produce lo contrario (8) (21) (36).

2.4.4. Intervalo terapéutico del fármaco

El intervalo terapéutico es la diferencia entre la concentración mínima efectiva y la concentración mínima tóxica del medicamento. Este intervalo es variable, aunque específico de cada principio activo: cuanto mayor sea el intervalo, existe mayor seguridad del fármaco, por el contrario, un margen terapéutico estrecho incrementa el riesgo de toxicidad y predispone a que se produzcan interacciones farmacológicas que puedan alterar las concentraciones plasmáticas del medicamento. Por esta razón, los medicamentos con índice terapéutico estrecho requieren un seguimiento y control rigurosos (21) (37).

2.5 MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es un trastorno metabólico crónico, caracterizado por:

- Un síndrome metabólico (hiperglucemia, polifagia, polidipsia, poliuria) y alteraciones en el metabolismo de lípidos y de proteínas;
- Un síndrome vascular que afecta a todos los órganos, particularmente el corazón, la circulación cerebral y periférica, los riñones y la retina; y,
- Un síndrome neuropático que puede ser autónomo y periférico (1) (20) (38).

Por otra parte, la DM2 se produce por tres alteraciones metabólicas:

- Disfunción en las células beta de los islotes pancreáticos en la secreción insulínica;
- Resistencia periférica a la insulina; o,

- Sobreproducción de glucosa hepática.

Entre los pilares fundamentales del tratamiento para este tipo de diabetes, a más de la dieta y ejercicio, se encuentra el tratamiento farmacológico (1).

2.5.1. Biguanidas: metformina

La metformina es una biguanida eficaz en el control metabólico de la diabetes mellitus tipo II, constituyendo el medicamento de elección de primera línea, en el tratamiento de esta patología y uno de los más antiguos ampliamente difundido, reconocido por sus propiedades antihiper glucemiantes y su capacidad para mejorar el perfil lipídico del paciente. También, es capaz de prevenir enfermedades hepáticas crónicas y las complicaciones micro y macrovasculares asociadas con DMT2. Así mismo, se ha demostrado que favorece la reducción de peso y los niveles plasmáticos de glicemia e insulina (21) (39) (40) (41) (42).

Mecanismo de acción

Disminuye los niveles de glucosa sanguínea por acciones extra-pancreáticas, inhibiendo la gluconeogénesis hepática y, en menor grado, la glucogenólisis. Además, retrasa la absorción intestinal de la glucosa ya que favorece el consumo de este nutriente en la pared intestinal; simultáneamente incrementa la sensibilidad a la insulina en el músculo, mejorando así la captación de la glucosa periférica para su correspondiente utilización en los tejidos (16) (40).

Se considera un fármaco cardioprotector ya que incrementa la actividad fibrinolítica y disminuye la actividad plaquetaria. También reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y su oxidación hasta en un 30% y mejora el perfil lipídico provocando una disminución de la concentración sérica de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como un descenso de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (1) (20).

Farmacocinética

La metformina se caracteriza por una absorción lenta e incompleta en el tracto gastrointestinal, especialmente en el intestino delgado. La absorción se completa a

las seis horas con una biodisponibilidad de 50 a 60% por vía oral (20) (39) (43). Se distribuye rápidamente en tejidos y fluidos, acumulándose principalmente en el tubo digestivo y en menor medida en riñón, hígado y glándulas salivales (39). Su metabolismo no es medible, debido a que la metformina no presenta ninguna biotransformación (20). Cerca del 90% es eliminado por la orina en 12 horas y el 100% en un lapso de 24 horas, su eliminación se produce por filtración glomerular y secreción tubular (1) (39).

Está contraindicada en caso de evidencia o riesgo de insuficiencia renal, hepatopatía grave o situaciones con riesgo de hipoxia; adicionalmente puede producir trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, y diarrea; y se ha demostrado que el uso prolongado de metformina conlleva a una deficiencia de vitamina B12. El efecto secundario más grave reportado es la acidosis láctica (21) (44) (45).

2.6. INTERACCIONES METFORMINA-NUTRIENTE Y METFORMINA-PLANTA MEDICINAL

2.6.1. Interacciones metformina-nutriente/alimento

En un estudio realizado en individuos sanos, se administró 10 g de goma guar (fibra soluble) y 1,7 g de metformina, evidenciándose un retraso en la absorción del medicamento y una reducción de aproximadamente 40% en la concentración de los niveles plasmáticos en comparación con la administración de metformina sola (46). Por otra parte, el ajo presenta importantes interacciones farmacológicas con los hipoglucemiantes orales, incluida la metformina, debido a su capacidad de incrementar la liberación de insulina (47).

2.6.2. Interacciones metformina-planta medicinal

La administración simultánea de ginseng con hipoglucemiantes orales, incluida la metformina, potencia el efecto hipoglucemiante del medicamento, por lo que requeriría un seguimiento y monitoreo de las concentraciones plasmáticas de metformina y su respectivo reajuste de dosis (47).



2.7. PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTO-NUTRIENTE/ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL

En 1968, la Organización Mundial de la Salud propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional que actualmente se encuentra en Uppsala, Suecia. En este programa participan 86 países en conjunto con la Organización Panamericana de Salud (OPS) y han desarrollado la Red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF) que cuenta con sistemas de farmacovigilancia en las Américas para promover la adopción de buenas prácticas y aumentar la seguridad del paciente y de la población con respecto al uso de medicamentos. A partir de la década de los 90, doce países se han incorporado como miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS (48). Así mismo, las Agencias Regulatoras de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá han establecido la normativa de mencionar en la etiqueta de los productos herbales, sus posibles interacciones con medicamentos, en caso de existir evidencia confirmada (49).

Por su parte, en Ecuador, la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria tiene la misión de garantizar la salud de la población mediante la regulación y el control de la calidad, seguridad, eficacia e inocuidad de los productos de uso y consumo humano, entre ellos los medicamentos. A través del Centro Nacional de Farmacovigilancia se monitorea las reacciones adversas e interacciones producidas por la administración de medicamentos. Sin embargo, el alcance de esta agencia no incluye el reporte de las interacciones de los medicamentos con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales, lo cual constituye un factor de riesgo para la presencia potencial de este tipo de interacciones en la población (50).



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones metformina -nutriente y metformina - planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la diabetes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión/exclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones metformina - nutriente y metformina - planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la diabetes.
2. Determinar la ecuación de búsqueda para la revisión sistemática de la información contenida en las bases de datos electrónicas.
3. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre interacciones metformina - nutriente y metformina - planta medicinal.
4. Evaluar la calidad científica de los estudios seleccionados mediante la escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.
5. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios primarios seleccionados.

CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática cualitativa.

4.2 ÁREA DE ESTUDIO

La revisión sistemática cualitativa posee un alcance mundial, sin embargo, para la ejecución de este estudio se ha considerado su importancia local.

El cantón Cuenca, capital de la provincia del Azuay, está conformado por 22 parroquias y una población total de 505.585 habitantes, distribuidos en un 65,3% en el área urbana y el 34,7% en el sector rural (51). La ciudad de Cuenca se encuentra ubicada a 2.540 metros sobre el nivel de mar (msnm), factor que favorece a una amplia diversidad de flora y fauna, beneficiando a la práctica ancestral andina (14) (51).

La población cuencana tiene una gran influencia cultural caracterizada principalmente por la medicina tradicional, ya que se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de determinadas patologías, y a la percepción errónea, sobre la completa inocuidad de estos productos. Además, resalta la costumbre de la administración concomitante de fármacos con tiempos de comida, asociado a la facilidad de recordar o conjuntamente con plantas medicinales para potenciar el efecto farmacológico del medicamento (14). Este problema empieza desde la prescripción médica, debido a que existen normas establecidas a nivel nacional para la atención médica en hospitales y centros de salud públicos con un tiempo máximo de 15 minutos, limitando al profesional médico en el desarrollo de una prescripción completa y satisfactoria.

4.3 UNIVERSO Y MUESTRA

La búsqueda de información se realizó a través de ecuaciones de búsqueda diseñadas específicamente para las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Scopus* y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). La investigación se enfocó en estudios de origen

primario, publicados en revistas científicas indexadas durante el periodo 1960 – 2018 sobre las interacciones farmacológicas de metformina con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales.

Por medio de la aplicación de las tres ecuaciones de búsqueda diseñadas para esta revisión sistemática se obtuvieron 1.123 artículos: 261 de *PubMed*, 152 de *Scopus* y 710 de la BVS. De este total se eliminaron 13 artículos duplicados, por lo que el número total de estudios a revisar fue de 1.110.

Posteriormente, se realizó un análisis individual de cada artículo sobre el cumplimiento de los criterios de inclusión previamente definidos a fin de seleccionar los artículos que se incluyeron en este estudio. Así, se seleccionaron 20 artículos. Del total de estudios, 15 reportaron interacciones medicamento-nutriente, de éstos: siete reportaron interacciones farmacodinámicas, dos interacciones farmacocinéticas y seis estudios no reportaron interacción mientras que cinco presentaron interacciones medicamento-planta medicinal, de los cuales dos se refieren a interacciones farmacodinámicas y tres no reportaron interacción alguna.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Tipo de publicación: artículos de origen primario publicados en revistas científicas indexadas.
- Fuentes documentales: *PubMed*, *Scopus* y BVS.
- Periodo: 1960 – 2018.
- Idioma de las publicaciones: inglés y español.
- Palabras clave utilizadas: términos MeSH.
- Artículos de origen primario referidos a interacciones farmacológicas entre nutrientes/alimentos o plantas medicinales con metformina.

4.5 VARIABLES

El presente estudio consideró las siguientes variables:

1. Base de datos electrónica de carácter científico.
2. Revista científica indexada.
3. Año de publicación.
4. Idioma.
5. Términos MeSH.
6. Evaluación GRADE.

La correspondiente operacionalización de las variables previamente mencionadas se encuentra en el Anexo 1.

4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.6.1 Método: Se realizó una revisión estructurada de artículos científicos de origen primario publicados en revistas indexadas en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Scopus* y *BVS*.

4.6.2 Técnicas: La búsqueda, identificación y selección de los artículos científicos se realizó mediante el procedimiento descrito a continuación:

4.6.2.1 IDENTIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES

Se eligió la mayor cantidad de artículos primarios publicados en idioma inglés y español en las bases de datos *Scopus*, *PubMed* y *BVS*. Estas bases de datos recopilan revistas científicas indexadas con publicaciones en el área de la salud (farmacología, nutrición y medicina).

La búsqueda se ejecutó mediante el empleo de términos MeSH y la creación de

ecuaciones de búsqueda específicas para cada una de las tres bases de datos electrónicas. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron conforme a las recomendaciones PICO (*Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome*) (52). A manera de ejemplo, se incluye la ecuación de búsqueda para *PubMed* en el Anexo 2.

Adicionalmente, con la finalidad de mejorar la estrategia de búsqueda y evitar la duplicación de artículos se empleó el gestor bibliográfico “Zotero”.

4.6.2.2 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES

La selección se desarrolló en consideración a los criterios de inclusión previamente establecidos. Posteriormente se ejecutó la lectura del *abstract* o resumen de cada uno de los artículos potenciales seleccionados. En caso de dudas sobre algún artículo en esta etapa se realizó la lectura completa del texto.

A fin de incrementar la seguridad del proceso, las dos autoras de la tesis actuaron como revisores independientes en la selección de los artículos.

El proceso de análisis y selección de los artículos se reportó en una matriz en Excel en la que constaron los artículos identificados, los eliminados y las causas de la eliminación, lo cual permitió a la Asesora de este estudio, evaluar la concordancia de selección de ambos revisores.

4.6.2.3 EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS PRIMARIOS

De igual forma que en la selección de artículos potenciales, la extracción de los datos estuvo a cargo de dos revisores (las autoras de la tesis) con la finalidad de garantizar la confiabilidad de los resultados reportados. En esta etapa también se empleó una matriz en Excel en la que se incluyó información sobre el tema del estudio publicado en el artículo, los resultados obtenidos de los artículos seleccionados y la calidad metodológica de los mismos. La valoración de la calidad metodológica de los artículos incluidos se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE (53).

4.6.3 ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados se presentan en este trabajo mediante resúmenes de la información obtenida. Los resultados en mención fueron obtenidos a través de una metodología sistemática y reproducible.

La interpretación de los resultados incluyó una discusión sobre las limitaciones del estudio y los posibles sesgos. Adicionalmente se discutió sobre la solidez metodológica de los resultados y su aplicabilidad, junto con recomendaciones para la ejecución de estudios en el futuro.

4.6.4 INSTRUMENTO

La información extraída de cada uno de los artículos seleccionados se registró en bases de datos elaboradas en el programa Microsoft Excel. Los resúmenes de dicha información se presentan en las Tablas 1a, 1b, 1c, 1d y en los Gráficos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

4.7 PROCEDIMIENTOS

4.7.1 AUTORIZACIÓN

Al ser una revisión sistemática de artículos científicos publicados en bases de datos electrónicas, el presente estudio no requiere de autorización específica ya que su proceso incluye revisión y evaluación de los resultados de estudios de acceso libre y público.

4.7.2 CAPACITACIÓN

La capacitación para la determinación de las ecuaciones de búsqueda para cada una de las bases de datos electrónicas, para la evaluación de la calidad científica de los artículos elegidos, y para la ejecución de la revisión sistemática estuvo a cargo de la Dra. Adriana Orellana, Asesora *ad hoc* de este proyecto de investigación.

4.7.3 SUPERVISIÓN

El presente proyecto de investigación fue supervisado por la Mg. Daniela Vintimilla y la Dra. Adriana Orellana, Directora y Asesora *ad hoc* respectivamente de este proyecto de investigación.



4.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Al tratarse de una revisión sistemática cualitativa de artículos científicos de fuente primaria, este estudio no involucra el análisis estadístico de datos. La evaluación cualitativa de la calidad científica de cada uno de los estudios seleccionados se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE (44).

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

A pesar de que se trata de una revisión sistemática de artículos científicos de origen primario, de acceso libre y público, y que, por lo tanto, el presente proyecto no requiere de autorización ética para su desarrollo, este estudio cuenta con la aprobación de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca para su ejecución.

4.10 RECURSOS

4.10.1 RECURSOS HUMANOS

Recursos humanos directos:

Autores del trabajo de titulación: Roxana Idrovo y Doménica Ulloa

Directora: Mg. Daniela Vintimilla

Asesora *ad hoc*: Dra. Adriana Orellana

CAPÍTULO V

5 RESULTADOS

5.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES

La búsqueda realizada en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y BVS permitió obtener 1.123 artículos: 261 de PubMed, 152 de Scopus y 710 de BVS. De este número obtenido, se eliminaron 13 artículos duplicados quedando un total de 1.110 artículos.

La selección de artículos potenciales se ejecutó en base a los criterios de inclusión previamente definidos obteniéndose un total de veinte y cinco artículos. De ellos, cinco fueron excluidos debido a que el texto completo no se encuentra disponible a través de las bases de datos electrónicas de acceso de la Universidad de Cuenca y aunque también se envió una solicitud directa a los autores de los artículos no se obtuvo la versión completa de los mismos. Por lo tanto, veinte artículos fueron seleccionados para la ejecución de la presente revisión sistemática. Ver Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura.

5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO

Del total de artículos analizados, el 75% corresponden a ensayos clínicos controlados aleatorizados, 10% a estudios transversales analíticos, 10% a reportes de caso, y el 5% restante a los casos y controles. Ver Gráfico 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio.

5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR CONTINENTE Y PAÍS

Los estudios se agruparon según el continente en función del país en el que se llevó a cabo la investigación.

Así, el 40% de artículos seleccionados se realizaron en Asia, 35% en Norte América, 20% en Europa, y 5% en Sudamérica. Ver Gráfico 3: Clasificación de artículos por continente.

En referencia al país, la mayoría de estudios (35%) se realizaron en Estados Unidos, seguido de India y Taiwán con 10% cada uno. Además, se incluyeron nueve estudios que se ejecutaron individualmente en Polonia, Korea, Japón, Irán, Francia, Dinamarca, Chile, Arabia Saudita y Alemania. Ver Gráfico 4: Clasificación de artículos por país.

Gráfico 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura

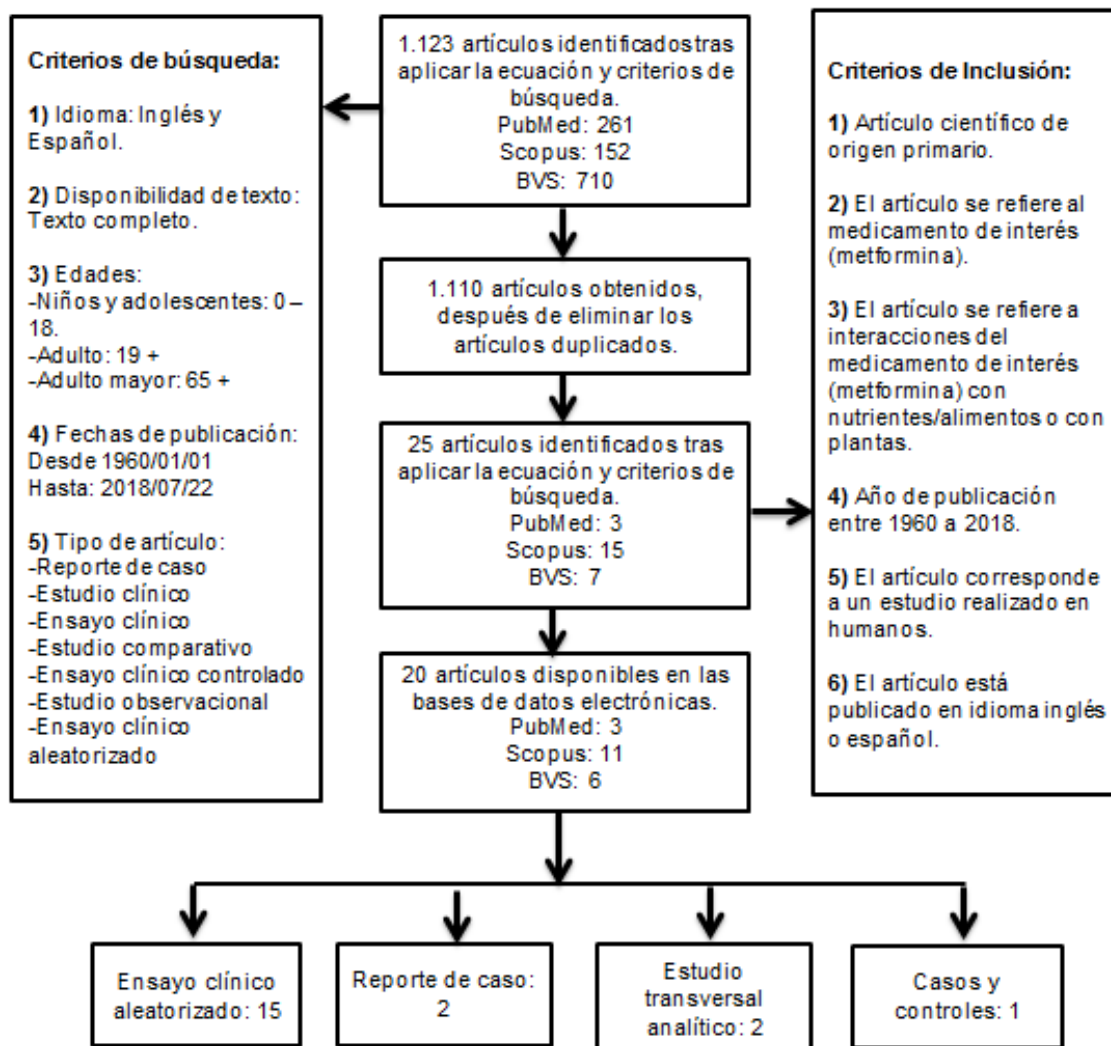
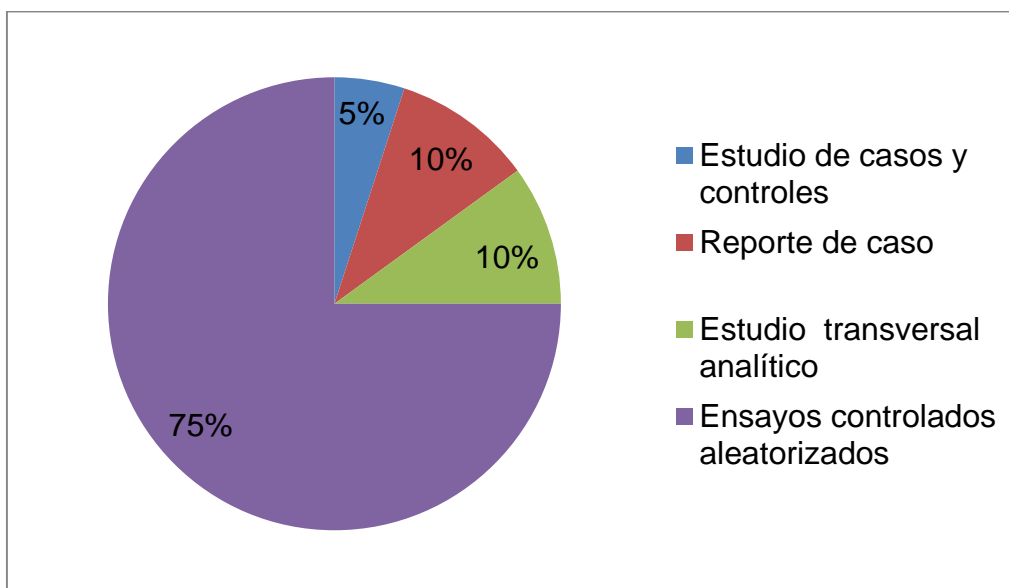
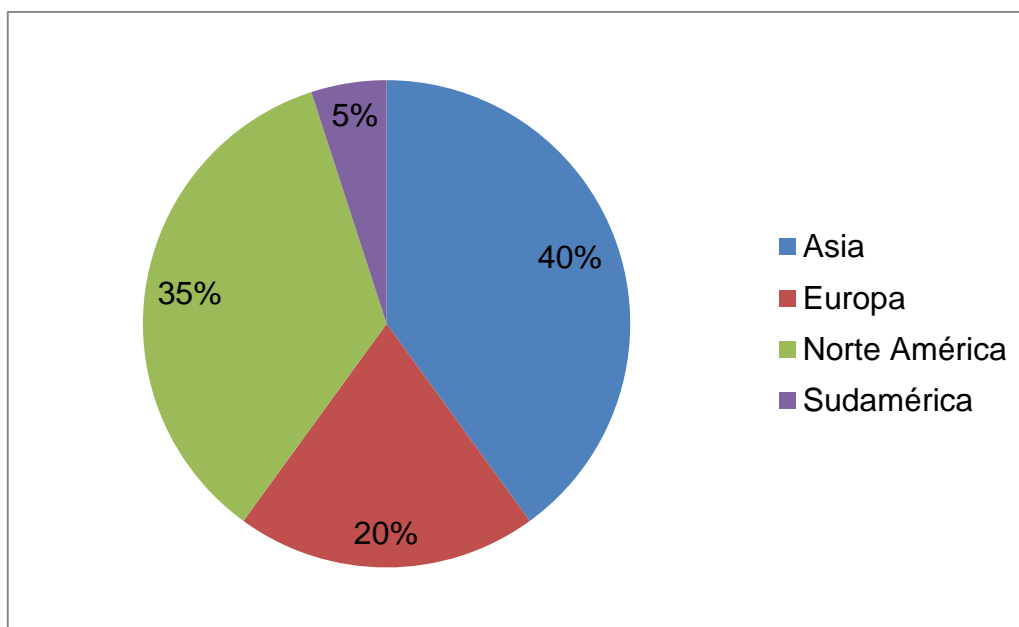


Gráfico 2. Clasificación de artículos por tipo de estudio.



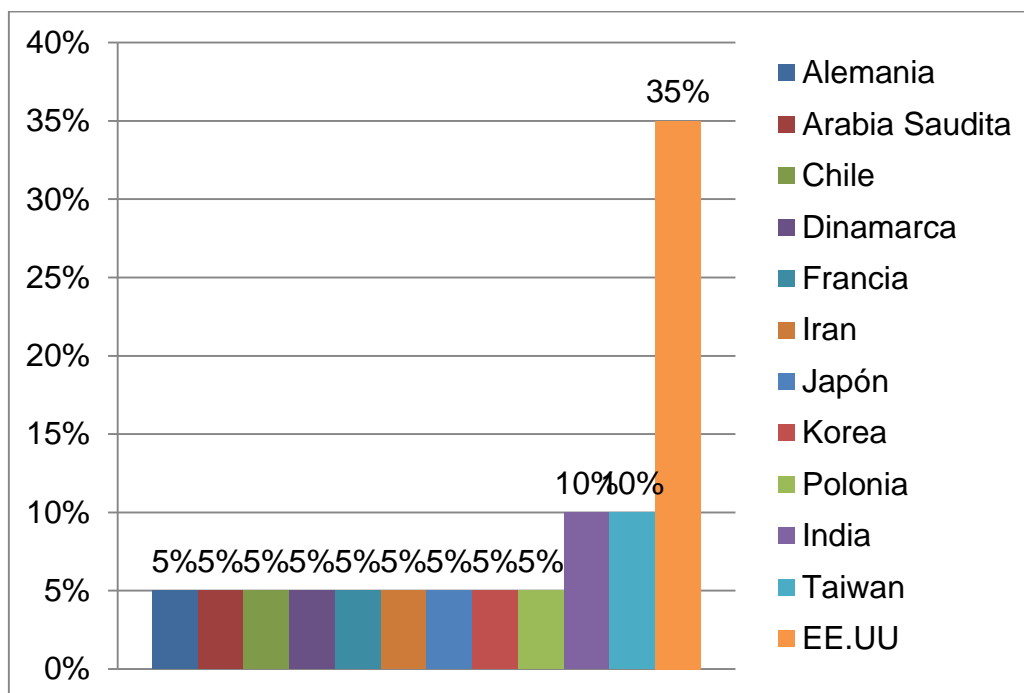
Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

Gráfico 3. Clasificación de artículos por continente.



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

Gráfico 4. Clasificación de artículos por país.

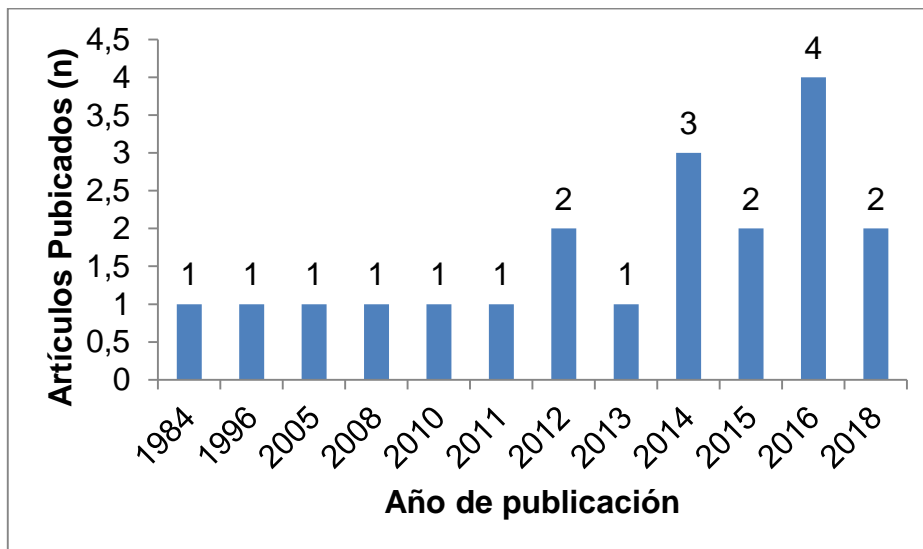


Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

5.4. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR AÑO DE PUBLICACIÓN

Del total de artículos seleccionados, el número de estudios publicados sobre interacciones metformina-nutriente y metformina-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la diabetes muestra un incremento desde el 2014, siendo el año 2016 con el mayor número de publicaciones de este tipo. Probablemente este incremento está asociado a la creciente prevalencia mundial de DMT2 y al uso común de metformina, en el tratamiento de esta patología. Así, estos factores posiblemente han influenciado la necesidad actual de conocer las potenciales interacciones farmacológicas de metformina, con la finalidad de prevenirlas o reconocerlas oportunamente (41) (42). Ver Gráfico 5: Clasificación de artículos por año de publicación.

Gráfico 5. Clasificación de artículos por año de publicación.



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

5.5. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR OBJETIVO DE ESTUDIO

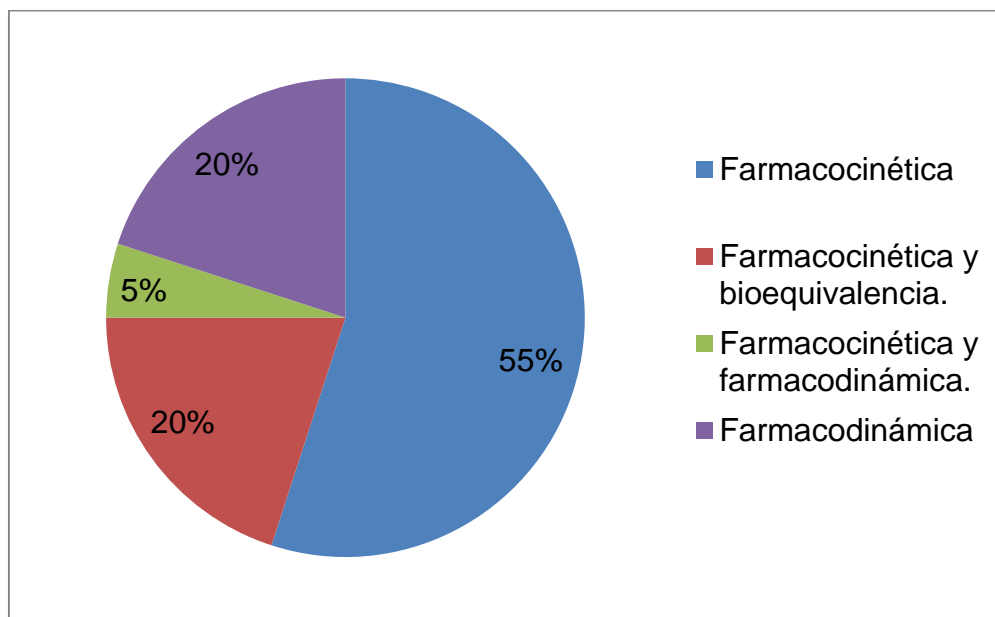
Al clasificar los artículos seleccionados en la revisión según el objetivo de estudio, la mayoría de ellos (55%) analizaron la farmacocinética (PK) mientras que el 20% se enfocó en los aspectos de la farmacodinamia (DP), otro 20% en la farmacocinética y bioequivalencia y el 5% restante analizó simultáneamente la PK y la DP. Ver Gráfico 6: Clasificación de artículos por objetivo de estudio.

5.6. CLASIFICACIÓN POR INTERACCIONES IDENTIFICADAS

Después del análisis de cada artículo incluido en esta revisión sistemática, se encontró que 15 estudios investigaron las interacciones metformina–nutriente/alimento. De este total, siete reportaron interacciones farmacodinámicas (dos antagónicas y cinco sinérgicas), dos interacciones farmacocinéticas (un estudio indicó biodisponibilidad y absorción disminuida de la metformina y el otro, incremento de la absorción de calcidiol 25-hidroxi vitamina D) mientras que los seis artículos restantes no reportaron interacción alguna. Ver Gráfico 7: Clasificación por interacciones identificadas metformina – nutriente/alimento.

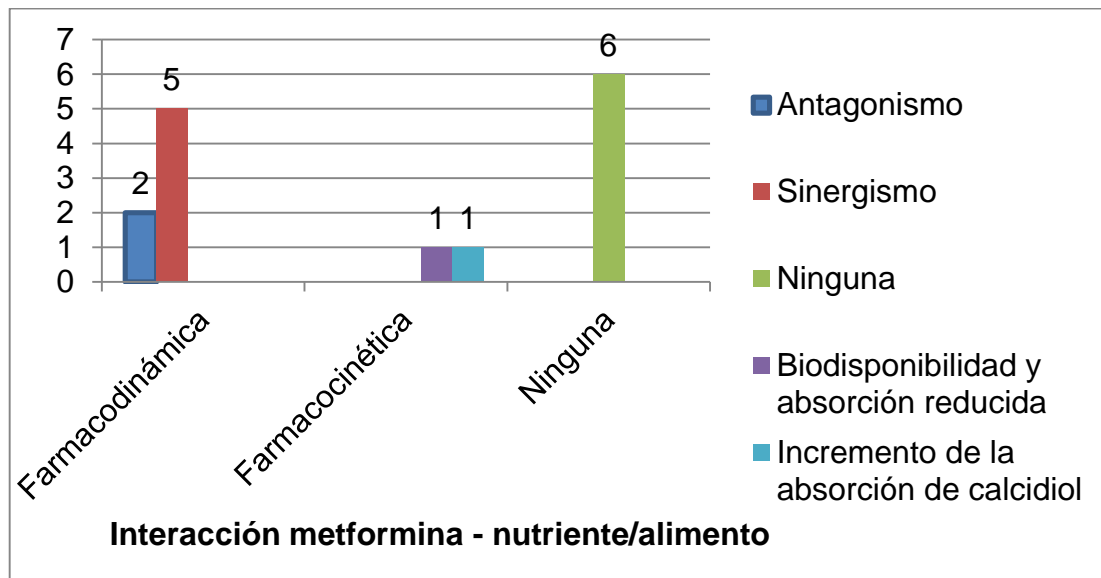
En cuanto a las interacciones metformina–planta medicinal se identificaron cinco estudios, de los cuales dos manifestaron interacciones farmacodinámicas que correspondieron a sinergismo y tres no presentaron ninguna interacción. Ver Gráfico 8: Clasificación por interacciones identificadas metformina – planta medicinal.

Gráfico 6. Clasificación de artículos por objetivo de estudio.



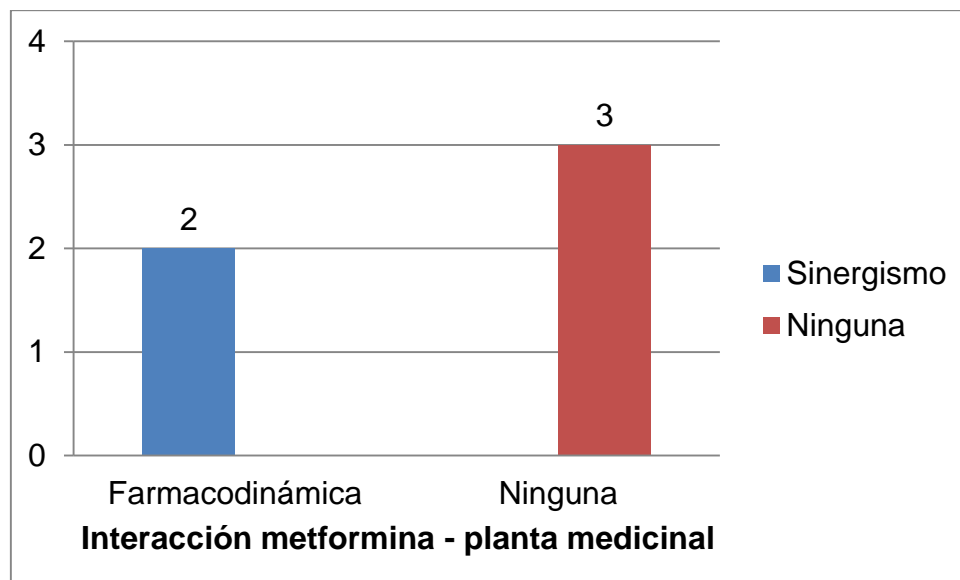
Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

Gráfico 7. Interacciones identificadas metformina – nutriente/alimento



Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

Gráfico 8. Interacciones identificadas metformina – planta medicinal



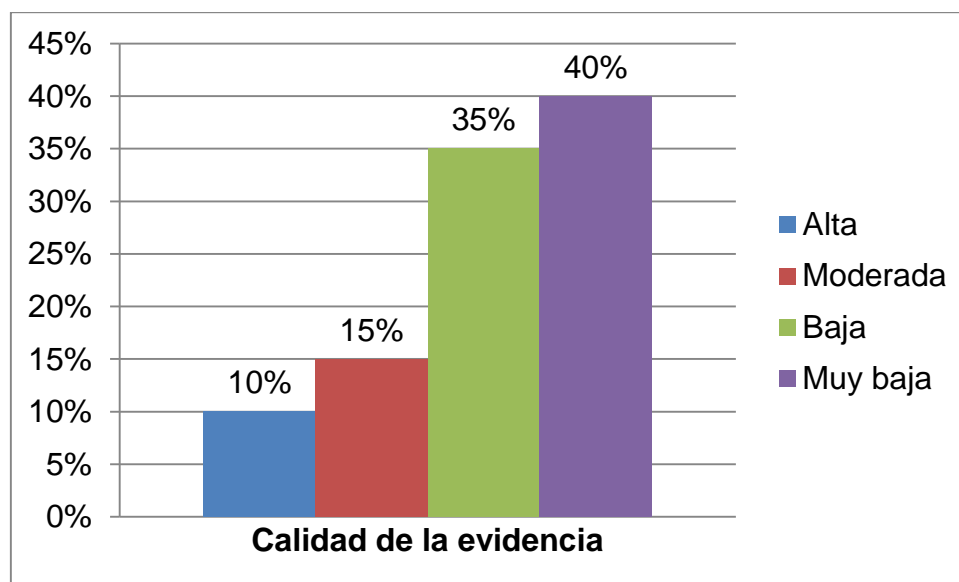
Fuente: Matriz resumen de artículos científicos
Elaboración: Autores

5.7. CALIDAD METODOLÓGICA DE LA EVIDENCIA OBTENIDA

El análisis de la calidad metodológica de los artículos seleccionados para esta revisión sistemática se ejecutó a través de la aplicación de la escala de evaluación GRADE. Esta escala de calidad metodológica califica a los artículos evaluados en cuatro rangos: muy baja, baja, moderada, y alta. Según la escala GRADE y en términos generales, los estudios observacionales poseen evidencia científica de baja calidad, mientras que los ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados tienen evidencia científica de alta calidad. Sin embargo, es necesario aclarar que existen limitaciones y fortalezas que influyen en la calidad de la evidencia científica (53). Ver Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).

Así, con la aplicación de la escala GRADE para la evaluación de los artículos incluidos en esta revisión, tan solo el 10% correspondió a artículos de alta calidad metodológica y el 15% a moderada, mientras que un 35% tienen una calidad científica baja y el 40% muy baja. Ver Gráfico 8: Calidad metodológica de la evidencia obtenida.

Gráfico 9. Calidad metodológica de la evidencia obtenida.



Fuente: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)
Elaboración: Autores

Tabla 1a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos

Artículo No.	Autor(es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Información sobre el financiamiento del estudio	Tipo de estudio
29	Greenway <i>et al.</i>	2014	Inglés	A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report.	Beneficial Microbes	Estados Unidos	Mary Beth Burnett de la Clínica para pacientes ambulatorios. Pennington Biomedical Research Center, quien asistió en la preparación del manuscrito para publicación. NuMe Health, LLC contribuyó con el probiótico utilizado en este reporte de caso.	Reporte de caso
146	Mita <i>et al.</i>	2016	Inglés	Bioequivalence and food effect assessment for vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets relative to free combinations of vildagliptin and metformin in Japanese healthy subjects	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Japón	Novartis Pharma K.K.	Ensayo controlado aleatorizado
148	de Bruin <i>et al.</i>	2016	Inglés	Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.	Alemania y Suecia	AstraZeneca.	Ensayo controlado aleatorizado
150	Boulton <i>et al.</i>	2011	Inglés	Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects	Clinical Drug Investigation	Estados Unidos	Bristol-Myers Squibb Co. and AstraZeneca.	Ensayo controlado aleatorizado
151	Chang <i>et al.</i>	2015	Inglés	Bioequivalence, Food Effect, and Steady-State Assessment of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in	Clinical Therapeutics	Estados Unidos	Bristol-Myers Squibb Co. and AstraZeneca.	Ensayo controlado aleatorizado



				Healthy Subjects				
188	Wu <i>et al.</i>	2018	Inglés	Chinese herbal products and the reduction of risk of breast cancer among females with type 2 diabetes in Taiwan: A case-control study.	Medicine	Taiwan	Jung-Nien Lai.	Estudio de casos y controles
282	Zabłocka-Słowińska <i>et al.</i>	2014	Inglés	Dietary supplementation during diabetes therapy and the potential risk of interactions	Advances in Clinical and Experimental Medicine	Polonia	No describe información sobre el financiamiento.	Estudio transversal analítico
322	Prado <i>et al.</i>	2012	Español	Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2	Revista Chilena de Pediatría	Chile	Fondos del Concurso de Investigación DA-CLC 2009, de la dirección académica de la clínica Las Condes.	Ensayo controlado aleatorizado
334	He <i>et al.</i>	2008	Inglés	Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1.000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers	Current Medical Research and Opinion	Estados Unidos	Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA.	Ensayo controlado aleatorizado
336	Murphy <i>et al.</i>	2015	Inglés	Effect of food on the pharmacokinetics of canagliflozin/metformin (150/1.000 mg) immediate-release fixed-dose combination tablet in healthy participants	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Estados Unidos	Janssen Research & Development, LLC.	Ensayo controlado aleatorizado
445	Sambol <i>et al.</i>	1996	Inglés	Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man	British Journal of Clinical Pharmacology	Estados Unidos	No describe información sobre el financiamiento.	Ensayo controlado aleatorizado
578	Stage <i>et al.</i>	2014	Inglés	Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone	British Journal of Clinical Pharmacology	Dinamarca	Psychiatric Research Council of Southern Denmark y Danish Council for Independent Research Medical Science.	Ensayo controlado aleatorizado
804	Gopi <i>et al.</i>	2012	Inglés	Pharmacokinetic evaluation of Metformin hydrochloride with stevias in human volunteers	Journal of Pharmaceutical Sciences and Research	India	No describe información sobre el financiamiento.	Ensayo controlado aleatorizado
809	Moon <i>et al.</i>	2016	Inglés	Phase 1 and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study of Metformin, Losartan, and Linagliptin Coadministered With DW1029M in Healthy Volunteers	Clinical Pharmacology in Drug Development	Korea	Ministerio de salud y bienestar, República de Corea (número de subvención: HI13C0857).	Ensayo controlado aleatorizado
856	Sobieraj y Freyer.	2010	Inglés	Probable hypoglycemic adverse drug reaction associated with prickly pear cactus, glipizide, and metformin in a patient with type 2 diabetes mellitus	The Annals of Pharmacotherapy	No describe.	No describe información sobre el financiamiento.	Reporte de caso
867	Ziai <i>et al.</i>	2005	Inglés	<i>Psyllium</i> decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in	Journal of Ethnopharmacology	Irán	Endocrinology and Metabolism	Ensayo controlado aleatorizado



				diabetic outpatients			Research Center of Tehran University of Medical Sciences	
956	Slama <i>et al.</i>	1984	Inglés	SUCROSE TAKEN DURING MIXED MEAL HAS NO ADDITIONAL HYPERGLYCAEMIC ACTION OVER ISOCALORIC AMOUNTS OF STARCH IN WELL-CONTROLLED DIABETICS	The Lancet	Francia	Universidad Pierre et Marie Curie-Paris VI y por la Fundación Benjamin Delessert.	Ensayo controlado aleatorizado
1009	El-Aal <i>et al.</i>	2018	Inglés	The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial.	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	India	No describe información sobre el financiamiento.	Ensayo controlado aleatorizado
1093	Lin <i>et al.</i>	2016	Inglés	Using continuous glucose monitoring to assess contributions of premeal and postmeal glucose levels in diabetic patients treated with metformin alone.	Diabetes & Metabolism	Taiwán	Bayer y Novartis (Taiwán).	Estudio transversal analítico
1102	Alkharfy <i>et al.</i>	2013	Inglés	Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study.	Cardiovascular Diabetology	Arabia Saudita	Rey Abdulaziz Ciudad de Ciencia y Tecnología (KACST Grant no: AT-29-38), Riyadh, KSA.	Ensayo controlado aleatorizado

Tabla 1b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados

Artículo No.	Método(s) de reclutamiento	Participantes	Método(s) de recolección de datos	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Medida de los resultados
29	Reporte de caso clínico de un paciente que acudió a médico particular.	1 hombre adulto, caucásico, con diagnóstico de DMT2.	Historia clínica del paciente, exámenes bioquímicos, valoración de la evolución del paciente en respuesta al tratamiento de metformina con probiótico.	Evaluar el efecto del formulado de probiótico en un paciente con DMT2 en tratamiento farmacológico con metformina.	Al combinar la metformina con el probiótico los niveles de glucosa sanguínea en ayunas del paciente disminuyeron de 325 mg / dl a 100 mg / dl al cabo de 8 semanas y la hemoglobina glicosilada (HgbA1c) de 8,8% a 6,3% en la semana 10.	Exámenes de sangre y heces.
146	Consentimiento informado firmado por los participantes.	50 hombres adultos japoneses, con peso corporal mínimo de 50 kg, IMC entre 18 y 25 kg/m ² y en buenas condiciones de salud.	Exámenes bioquímicos.	Evaluar la bioequivalencia de la dosis combinada de tabletas de vildagliptina/metformina (50/250 mg y 50/500 mg) con combinaciones libres de los medicamentos y el efecto de la comida en la farmacocinética de la vildagliptina y metformina con la administración de tabletas de dosis combinada (50/500 mg).	La concentración máxima de metformina disminuyó en un 26% ante la presencia de alimentos en comparación con el estado de ayuno; y el tiempo máximo medio se retrasó debido a la ingesta de alimentos (4 horas) a diferencia del estado de ayunas (3 horas). El área bajo la curva no fue afectada por los alimentos.	Exámenes de sangre. Cromatografía líquida. Espectrometría de masas. Mediciones y análisis farmacocinéticos utilizando Phoenix WinNonlin versión 6.2. Análisis estadísticos de varianza ANOVA.
148	Consentimiento informado firmado por los participantes.	Estudio 1: 120 Mujeres y hombres adultos sanos con IMC entre 18-29,9 kg/m ² . Estudio 2: 17 Mujeres y hombres adultos sanos con IMC entre 18-30 kg/m ² o un peso mayor o igual a 50	Exámenes bioquímicos.	Estudio 1: Evaluar la bioequivalencia de las dosis combinadas de tabletas de dapagliflozina/metformina (2,5/850 mg, 5/1.000 mg) y comprimidos libres de estos medicamentos, además del efecto de la comida (no alta en grasa) en la farmacocinética de la dapagliflozina y metformina con la	La ingesta de una comida hiperlipídica antes de la administración de la dosis combinada de dapagliflozina y metformina redujo la concentración máxima de ambos medicamentos, sin embargo, no afectó el área bajo la curva. La absorción de metformina fue más rápida en el estado de ayuno, pero se retrasó 2 horas tras la ingesta de comida hiperlipídica. A pesar de que los dos	Exámenes de sangre. Análisis estadísticos con el software SAS v. 9.1.3 y v. 9.2. Cálculo de los parámetros farmacocinéticos: enfoque estándar

		kg.		administración de tabletas de dosis combinada (5/1.000 mg). Estudio 2: Evaluar el efecto de comida hipercalórica e hiperlipídica en la disponibilidad de la metformina y dapagliflozina administradas en tabletas de dosis combinada (5/1.000 mg).	estudios no fueron diseñados para ser comparados la cantidad absorbida de los medicamentos fue similar tanto en la ingesta de comida hipercalórica hiperlipídica como en la comida normocalórica, por lo tanto, el efecto farmacodinámico es mínimo.	no compartimental WinNonlin. Análisis estadísticos de varianza ANOVA.
150	Los sujetos se sometieron a evaluaciones para determinar su participación 21 días previos al inicio de la dosificación, los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión se asignaron al azar a los respectivos tratamientos. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.	Estudio 1: 30 sujetos adultos sanos: 16 hombres y 14 mujeres con IMC menor o igual a 32 kg/m ² . Estudio 2: 30 sujetos sanos: 13 hombres y 17 mujeres adultos con IMC menor o igual a 32 kg/m ² .	Exámenes bioquímicos.	Estudio 1: Evaluar la bioequivalencia de la dosis prolongada y la dosis combinada de tabletas de saxagliptina/metformina (5/500 mg) y comprimidos libres de estos medicamentos, además del efecto de la comida. Estudio 2: Evaluar la bioequivalencia de la dosis prolongada y la dosis combinada de tabletas de saxagliptina/metformina (5/1.000 mg) y comprimidos libres de estos medicamentos, así como la farmacocinética en estado estacionario.	No se observó ningún efecto significativo de los alimentos en la farmacocinética de la dosis prolongada de saxagliptina/metformina 5/500 mg en el estudio 1.	Exámenes de sangre. Cromatografía líquida de alto rendimiento y espectrometría de masas. Métodos farmacocinéticos: software SAS versión 8.2. Análisis estadísticos: SAS versión 9.1.3.
151	Los sujetos se sometieron a evaluaciones 21 días previos al inicio del tratamiento, los que cumplieron con todos los criterios de inclusión fueron asignados al azar a los tratamientos. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.	Estudio 1: 36 sujetos adultos sanos: 22 hombres y 14 mujeres con IMC entre 18 y 32 kg/m ² . Estudio 2: 36 sujetos adultos sanos: 27 hombres y 19 mujeres adultos con IMC entre 18 y 32 kg/m ² .	Exámenes bioquímicos.	Estudio 1: Evaluar la bioequivalencia, el efecto de la comida y la farmacocinética en estado estacionario de la dosis prolongada y la dosis combinada de tabletas de dapagliflozina/metformina (5/500 mg) y comprimidos libres de estos medicamentos en sujetos sanos. Estudio 2: Evaluar la bioequivalencia, el efecto de la comida y la farmacocinética en el estado estacionario de la dosis prolongada y la dosis combinada de tabletas de dapagliflozina/metformina (10/1.000 mg) y comprimidos libres de estos medicamentos en sujetos sanos.	La concentración máxima y el área de bajo de la curva de la metformina indicaron un mínimo efecto de la comida en la farmacocinética de este medicamento. No hubo problemas de tolerabilidad con los comprimidos de dosis prolongada y combinada en cualquiera de las dosis en estado de alimentación o en ayunas.	Exámenes de sangre. Métodos bioanalíticos. Parámetros farmacocinéticos: WinNonlin Professional Network ed., versión 5.2. Análisis estadístico (utilizando SAS versión 9.1.3).

188	Las participantes del estudio se reclutaron de manera aleatoria a través de la Base de datos de investigación del seguro nacional de salud, el cual cuenta con un registro médico de la población desde el año 1996.	33.828 Mujeres Adultas y adultas mayores con diabetes mellitus tipo 2.	Seguimiento de 12 años extraído de la base de datos de investigación del seguro de salud nacional, historia médica y familiar.	Determinar si la terapia de la medicina tradicional china podría disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con DMT2 e identificar fórmulas a base de hierbas chinas que puedan brindar un alivio temprano a los síntomas relacionados con la diabetes.	El uso de metformina o la medicina tradicional china (MTC) no aumentan el riesgo de cáncer de mama. El riesgo disminuye significativamente cuando los pacientes toman metformina y otros 2 tipos de fármacos antidiabéticos, el mismo efecto es notado en pacientes que usaron MTC, incluyendo la serie <i>Di Huang Wan</i> .	Análisis estadísticos: SAS versión 9.4. Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular la relación de riesgo ajustada y los intervalos de confianza del 95%.
282	Los participantes fueron entrevistados sobre el uso de medicamentos antidiabéticos y suplementos dietéticos. Consentimientos informados completos por parte de los participantes.	150 adultos y adultos mayores (50 hombres y 100 mujeres) con diagnóstico de DMT2.	Recordatorio de 24 horas, entrevistas.	Evaluar la frecuencia de suplementación nutricional en los pacientes que consumen antidiabéticos orales, así como la ingesta de nutrientes y los posibles riesgos de interacciones.	El mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con metformina utilizan suplementos que contienen magnesio, hierbas, vitaminas del grupo B, vitaminas antioxidantes y ácidos grasos omega-3, un pequeño porcentaje de este grupo toma fibra dietética. La suplementación con vitaminas del complejo B puede prevenir la insuficiencia de vitamina B12 asociada al consumo de metformina. La espirulina posee mecanismos probables de acción que aumenta significativamente la probabilidad de interacción con antidiabéticos, no obstante, en este estudio, solo un bajo porcentaje de pacientes (5,2%) consume espirulina.	Cálculos de ingesta de nutrientes: software DIETA 5.0. Análisis estadísticos: software STATISTICA v. 10.0.
322	Las pacientes se seleccionaron del centro médico o de los colegios municipales de la comuna Lo Barnechea, se realizó evaluación previa. El paciente y uno de sus padres firmaron el consentimiento informado.	19 adolescentes obesas post menárquicas, con IMC > p95 según edad y sexo, con al menos un factor de riesgo de DM2.	Exámenes clínicos, antropométricos y bioquímicos.	Analizar el impacto antropométrico y metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2.	Se evidenció que 3 meses de terapia con metformina sumado a una intervención en el estilo de vida tuvo un efecto favorable en la antropometría. El efecto del tratamiento con metformina en el IMC fue estadísticamente significativo al compararlo con el placebo. Al comparar el período basal con el período de intervención se observó un aumento en el nivel de glicemia en ambos grupos, alcanzando significancia estadística sólo en el grupo con metformina.	Escala lickert, test de Wilcoxon signed Rank, test de Fisher, test Wilcoxon signed rank, test Mann Whitney Rank Sum, test Cohen's.
334	Seguimiento y evaluación 21 días previos al inicio del tratamiento para	24 adultos sanos (19 hombres y 5 mujeres) con peso mínimo de 50 kg e	Exámenes bioquímicos, signos vitales y electrocardiograma a todos los participantes.	Investigar el efecto de los alimentos en la farmacocinética de la dosis combinada de vildagliptina/metformina (50/1.000	Los perfiles de tiempo y concentración de la metformina durante la fase de absorción fueron menores ante la presencia de alimentos a comparación del estado de	Exámenes de sangre. Espectrometría de masas y

	determinar los sujetos que cumplían con los criterios de inclusión. Todos firmaron el consentimiento informado.	IMC entre 18-30 kg/m ² .		mg) en voluntarios sanos.	ayuno. Cuando la metformina fue administrada con alimentos la concentración máxima disminuyó en un 26% y el tiempo máximo se prolongó a 4 horas en comparación a 2 horas cuando se administró en estado de ayuno, pero el área bajo la curva fue similar en estado de ayuno y alimentación.	cromatografía líquida. Métodos farmacocinéticos: técnicas no compartimentales WinNonlin Pro versión 5.0.1. Análisis estadísticos: análisis de varianza ANOVA
336	Seguimiento y evaluación 28 días previos al inicio del tratamiento para determinar los sujetos que cumplían con los criterios de inclusión. Todos firmaron el consentimiento informado.	24 adultos sanos (15 hombres y 9 mujeres) con peso mínimo de 50 kg e IMC entre 18-30 kg/m ² y presión arterial entre 90 y 140 mmHg.	Exámenes bioquímicos, signos vitales y electrocardiograma se analizó en todos los participantes.	Investigar el efecto de la ingesta concomitante de un desayuno estandarizado hiperlipídico en relación con el estado de ayuno en la farmacocinética del comprimido de combinación de dosis fija de liberación inmediata de canagliflozina/metformina (150/1.000 mg).	Los parámetros farmacocinéticos de la metformina fueron similares en condiciones de ayuno y alimentación. No se demostró un efecto de la comida en el área bajo la curva, pero la concentración máxima de metformina disminuyó en un 16% cuando el fármaco fue administrado con alimentos, de igual manera el tiempo de la fase de absorción plasmática de la metformina disminuyó con la administración de alimentos (3 horas) en comparación con el estado de ayuno (2 horas).	Exámenes de sangre. Espectrometría de masas y cromatografía líquida. Métodos farmacocinéticos: técnicas no compartimentales software WinNonlin versión 5.2.1. Análisis estadísticos: SAS versión 9.2.
445	Consentimiento informado firmado por los participantes que cumplieron los criterios de inclusión.	24 adultos hombres sanos con un peso dentro del 10% normal para su altura.	Exámenes bioquímicos: sangre y orina a todos los participantes.	Evaluar los factores (dosis, forma y el efecto de la comida) que pueden influenciar la farmacocinética de la metformina HCl en sujetos sanos.	La administración de comida concomitante con la tableta de metformina HCl de 850 mg disminuye la velocidad en aproximadamente 37 minutos de la absorción del fármaco, así como la concentración máxima en un 39%, el área bajo la curva en 24%, el aclaramiento renal y la disponibilidad del fármaco fue menor en un 27%, y la cantidad de fármaco excretado en la orina 16% menor, todo esto comparado con el tratamiento B (tableta de metformina de 850 mg).	Exámenes de sangre y orina. Cromatografía líquida de alto rendimiento. Análisis farmacocinéticos: técnicas no compartimentales; Análisis estadísticos: ANOVA y prueba de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch Multiple F.
578	Los sujetos fueron reclutados de un biobanco farmacogenético	20 hombres adultos con IMC entre 22,4-24,7 kg/m ² con funcionamiento	Exámenes de sangre y orina, prueba de tolerancia oral a la glucosa.	Investigar la farmacocinética en estado estacionario y la Interacción farmacodinámica entre la hierba de San Juan y la	Las concentraciones séricas de insulina y péptido C fueron estadísticamente más altas después de la ingesta de hierba de San Juan (SJW) a los 30 minutos y esto	Exámenes bioquímicos. La glucosa plasmática se determinó en



	(número EudraCT: 2010-020374-41), que almacena ADN de 400 individuos, los participantes elegidos cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado.	normal de hígado y riñones y la hemoglobina glicosilada dentro del rango normal.		metformina.	dio lugar a concentraciones reducidas de glucosa plasmática después de 60 y 90 minutos. El tratamiento con SJW causó una reducción pequeña, aunque estadísticamente significativa, en el aclaramiento renal de la metformina. No hubo ningún efecto de SJW en la farmacocinética de metformina en estado estable.	anABL800 FLEX®. La insulina y el péptido C se midieron en unas cobas e 411®. Cromatografía líquida de alta presión. Análisis estadísticos: prueba t de Student y STATA 13. Análisis farmacocinético mediante el programa WinNonlin 6.3.
804	Los participantes firmaron el consentimiento, informado y debieron cumplir los criterios de inclusión en base a historia médica y exámenes de rutina para comprobar su buen estado de salud.	10 hombres adultos sanos con un rango de peso entre 57-79 kg.	Exámenes bioquímicos antes y después de la administración de la metformina y estevia.	Evaluar la biodisponibilidad de clorhidrato de metformina cuando se administra conjuntamente con estevia en adultos sanos.	La estevia no alteró la concentración máxima, tiempo máximo, tiempo medio y área bajo la curva de la metformina, es decir no existe alteración farmacocinética.	Evaluación farmacocinética: sistema de HPLC). Interpretación de datos: Shimadzu, sistema (SCL - 20 AVP). Análisis estadístico: software Kinética (Versión 4.4.1)
809	Evaluación 21 días antes del inicio del tratamiento, se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de la selección en el Centro de Ensayos Clínicos del Hospital de la Universidad Nacional de Chonbuk	36 hombres coreanos adultos sanos con un IMC entre 17,5 y 30,5 kg/m2.	Exámen físico, medición de signos vitales, electrocardiografía y exámenes de laboratorio (hematología, química y análisis de orina).	Evaluar las interacciones farmacológicas entre el extracto botánico de la corteza de raíz de <i>Morus alba linne</i> y <i>Puerariae radix</i> con la metformina, losartán y linagliptina en su estado estacionario.	La concentración máxima media de la metformina disminuyó en un 12,7% cuando se administró conjuntamente con DW1029M en comparación cuando fue administrada sola, sin embargo, no hubo efecto en el grado de absorción de metformina medida por el área bajo la curva. Los valores del tiempo máximo de la metformina no se modificaron tras la administración de DW1029M.	Exámenes de sangre, ECG de 12 derivaciones, evaluaciones de laboratorio y mediciones de signos vitales, Análisis farmacocinéticos. Cromatografía líquida con espectroscopia de masas. Análisis estadísticos: Phoenix, WinNonlin versión 6.3.

856	Reporte de caso clínico de un paciente que fue referido al equipo de farmacia para la educación sobre medicamentos como parte de un servicio de administración de terapia de medicamentos.	Un hombre adulto mexicano de 58 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (diagnosticada hace 10 meses), osteoartritis, hiperlipidemia, hipertensión y enfermedad degenerativa de la columna vertebral, IMC de 31,75 kg / m ² con exámenes de sangre, función renal y función hepática normales	Historia clínica del paciente, exámenes bioquímicos, valoración de la función renal y hepática, valoración de la evolución del paciente, autocontrol de la glucosa por parte del paciente.	Informar el caso de una reacción adversa a un medicamento en un paciente con DMT2 que toma nopal, glipizida y metformina.	Durante su visita con el educador certificado en diabetes, el paciente informó 4 eventos hipoglucemiantes, con lecturas de glucosa en sangre de 49 a 68 mg / dL, que se obtuvieron de manera autocontrolada al sentir malestar general, además la HbA _{1c} disminuyó de 12,4% a 6,6% en un periodo de 2 meses, durante los cuales el tratamiento farmacológico del paciente consistía en: glipizida XL 10 mg una vez al día y metformina 1000 mg dos veces al día, durante este tiempo el paciente reportó que no hubo otros cambios en sus hábitos de vida, aunque consumió nopal en batido con jugo de fruta todos los días. Al suspender la glipizida, el paciente no informó episodios adicionales de hipoglucemia.	Registro de autocontrol del paciente de la glucosa en sangre y glucosa en sangre en ayunas de 3 a 4 veces por semana. Exámenes bioquímicos de sangre.
867	Un total de 57 pacientes voluntarios, con diabetes controlada solo con dieta o con dieta más glibenclamida o metformina, se sometieron a la fase de evaluación, donde se aplicó un cuestionario que recolectó datos demográficos, antecedentes familiares de enfermedad, y el tratamiento farmacológico.	49 adultos hombres y mujeres con diagnóstico de DMT2.	Exámenes bioquímicos, presión arterial, peso y entrevistas para controlar la adherencia al tratamiento.	Determinar los efectos de la fibra de cáscara de <i>psyllium</i> , como complemento al tratamiento farmacológico y dieta sobre los niveles de lípidos y glucosa, en pacientes con DMT2.	Se observó mayor tolerancia gástrica a la metformina en el grupo que recibió <i>psyllium</i> . Los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas disminuyeron significativamente en el grupo que recibió <i>psyllium</i> en la semana 6 y 8 en relación al grupo control. La hemoglobina glicosilada disminuyó de 10,5 a 8,9%, mientras que en el grupo con placebo incrementó de 9,1 a 10,5%. El colesterol HDL disminuyó significativamente en el grupo de placebo y aumentó no significativamente en el grupo de <i>psyllium</i> .	Análisis de varianza de medidas unidireccionales. Prueba t de Student, prueba de Kruskal-Wallis.
956	Todos los pacientes voluntarios sanos fueron ingresados en el hospital con fines educativos o por chequeo médico antes del estudio.	Estudio 1: 6 adultos (3 hombres y 3 mujeres) con diabetes mellitus tipo 1 y un peso entre 98-110% de su peso ideal. Estudio 2: 12 adultos y adultos mayores (7 hombres y 5 mujeres) con DMT2 y un peso	Estudio 1: valores de glucosa y cantidad de insulina se obtuvo midiendo cada dos minutos por el páncreas artificial. Estudio 2: Se realizó muestras de sangre cada 15 minutos de 30 a 180 minutos después del comienzo de la comida, se aisló el plasma. Los pacientes fueron distribuidos al azar: 4 controlados solo con dieta, 1 paciente con dieta y	Evaluar el efecto hiperglucémico de la sacarosa administrada con comida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2 que reciben diferentes tratamientos farmacológicos.	En el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 la secreción de insulina fue mayor después de la comida con almidón en comparación con la comida con sacarosa, pero no fue significativo. Las curvas de variación de la glucosa en sangre tras las dos comidas estaban superpuestas, sin embargo, los valores de glucosa en ayunas fueron mayores en el grupo que consumió sacarosa. Evitar el uso de la sacarosa durante las comidas podría	Exámenes bioquímicos. Análisis estadísticos: varianza con 3 factores (orden de la comida, sujeto y tipo de comida). La glucosa en plasma se analizó con un autoanalizador

		entre 112-128% de su peso ideal.	glibenclamida, 5 pacientes con dieta y metformina, y 2 pacientes con glibenclamida y metformina.		ayudar a los pacientes diabéticos bien controlados a cumplir con su prescripción diaria en la dieta mientras mantienen un buen control de la glucosa en la sangre.	Beckman y la insulina mediante un radioinmunoensayo y una separación de carbón.
1009	Los pacientes con DMT2 fueron elegidos entre los sujetos que asisten a los centros de salud del Organismo de Obras Públicas y Socorro de las Naciones Unidas para los Refugiados de Palestina en el Cercano Oriente (OOPS) en la Franja de Gaza. El diagnóstico de los pacientes con DMT2 se realizó de acuerdo con los criterios de la OMS. Todos firmaron el consentimiento informado.	40 adultos hombres palestinos con DMT2, con función hepática y renal normales.	Exámenes de sangre, parámetros antropométricos y presión arterial.	Investigar el efecto de la suplementación con vitamina C y/o E sobre la eficacia en la terapia hipoglucemiante oral en pacientes palestinos con DMT2.	Después de 3 meses con suplementación de vitaminas C y/o E en los grupos 2, 3 y 4 hubo cambios significativos en los valores de glucosa (glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina, HOMA - IR, Índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina) en comparación con el grupo control. En cuanto a los efectos en los biomarcadores de hígado y riñón, así como en el perfil lipídico, la suplementación simultánea de vitamina C y / o E durante 3 meses reveló cambios significativos y mejoras en los valores de la mayoría de estos biomarcadores en comparación con el grupo de control, pero algunos no mejoraron, como la urea y la creatinina.	Parámetros bioquímicos: autoanalizador (DiaSys), ensayo inmunoenzimático (ELISA). Análisis estadístico: SPSS versión 20, prueba t de Student, ANOVA y prueba post-hoc de Tukey.
1093	Los pacientes ambulatorios con DMT2 fueron elegibles para el estudio si habían sido tratados solamente con metformina en una dosis estable durante al menos 8 semanas, y se habían sometido al monitoreo continuo de glucosa entre el 15 de marzo de 2008 y el 15 de septiembre de 2015 en el Hospital Changhua Christian. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.	87 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hombres y mujeres adultos; de nacionalidad Taiwanesa; (47 que utilizaron CGMS y 40 que usaron iPro2). Al final quedaron 46 participantes (22 hombres y 28 mujeres), debido a inconsistencias en las muestras.	Monitoreo de glucosa: autocontrolada, utilizando el sistema de Oro CGMS y el dispositivo iPro2.	Determinar las contribuciones del exceso de glucemia basal (BEG) y glucemia prandial (PEG) a la glucemia general en pacientes con diabetes tipo 2 (T2D) tratados únicamente con metformina.	El estudio demostró que en pacientes tratados con metformina, las contribuciones respectivas de la glucosa postprandial y basal permanecen relativamente estables y equivalentes siempre y cuando los niveles de HbA1c permanezcan <7,7%.	Análisis estadístico: software SPSS versión 14.0, ANOVA. Análisis multivariable de regresión lineal.
1102	Un total de 760 pacientes adultos	348 pacientes adultos sauditas	Datos antropométricos, presión arterial, exámenes de laboratorio.	Determinar el efecto de la suplementación con vitamina D3	Con la excepción de la dieta y el grupo de combinación de agentes orales, todos los	Indicadores antropométricos,



	<p>sauditas con o sin DMT2 fueron reclutados como parte del Proyecto de Evaluación de Biomarcadores de la Universidad King Saud en colaboración con el Ministerio de Salud. Todos llenaron un cuestionario sobre datos médicos de relevancia y firmaron el consentimiento informado.</p>	<p>(195 hombres y 153 mujeres) con DMT2 controlada, y otros 151 adultos sauditas no diabéticos (72 hombres y 79 mujeres)</p>	<p>en una cohorte de la población de Saudi con DMT2 con la dieta, insulina y / o diferentes agentes hipoglucemiantes orales y compararlos con una cohorte de control en pacientes que no tienen DMT2.</p>	<p>demás grupos mostraron un aumento significativo en los niveles séricos de vitamina D en comparación con el estado promedio de referencia. Además, esta mejora en el estado de Vitamina D fue más pronunciada después de la suplementación de 6 meses. El aumento de los niveles de Vitamina D en el grupo de metformina no mostró mejoras metabólicas agregadas, es decir, la metformina no afecta negativamente la corrección de vitamina D en estos pacientes.</p>	<p>bioquímicos, Todas las mediciones se realizaron en un DEQAS- (Esquema de evaluación externa de la calidad de la vitamina D). Análisis estadísticos Software SAS versión 9.1.3. Procedimiento PROC GLM.</p>
--	--	--	---	---	---

Tabla 1c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: medicamento de interés e interacciones farmacológicas

Artículo No.	Medicamento de prescripción	Interacción farmacológica	Tipo de interacción	Nutriente / alimento involucrado	Hierba o planta medicinal involucrada	Consideraciones de seguridad	Limitaciones del estudio
29	Metformina 1.000 mg, dos veces al día, vía oral.	Nutriente-medicamento	Sinergismo	Formulación cobiotica: inulina, beta-glucano y extracto de arándanos. Consumido dos veces al día como batido.	No aplica.	No reporta interacciones adversas.	No se describe la cantidad administrada de cobiotico.
146	Estudio 2 periodo 3: vildagliptina/metformina 50/500 mg 30 minutos después del desayuno y 10 horas después del estado de ayuno.	Nutriente-medicamento	Antagonismo	Desayuno estándar japonés de aproximadamente 600 calorías, compuesto por 60% de carbohidratos, 20-30% de grasas y 10-20% de proteínas.	No aplica.	No reporta interacciones adversas.	El estudio se realizó solamente en pacientes masculinos, Metodología del estudio: ensayo clínico abierto.
148	Estudio 1: 2,5 mg dapagliflozina/ 850 mg metformina y 5 mg dapagliflozina/1.000 mg metformina, tabletas de dosis combinadas y tabletas individuales. Estudio 2: 1 dosis al día vía oral de dapagliflozina/metformina (5/1.000 mg) después de una comida hipercalórica hiperlipídica, y 1 dosis vía oral diaria de dapagliflozina/metformina (5/1.000 mg) después de al menos 8 horas de ayuno.	Nutriente-medicamento	Antagonismo	Estudio 1: Desayuno de 650 calorías (30% proveniente de grasas). Estudio 2: Comida hipercalórica e hiperlipídica: 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500-600 calorías de grasas (2 huevos fritos en mantequilla, 2 rodajas de tocino, 2 rodajas de tostadas con mantequilla, 4 onzas de papas fritas y 8 onz de leche entera).	No aplica.	No reporta interacciones adversas.	Metodología del estudio: ensayo clínico abierto.

150	<p>Estudio 1: Saxagliptina/metformina de 5/500 mg, 5 minutos después del desayuno en la mañana.</p> <p>Saxagliptina/metformina de 5/500 mg después de al menos 10 horas de ayuno. Estudio 2: Saxagliptina/metformina de 5/1.000 mg, 5 minutos después del desayuno en la mañana.</p>	Nutriente- medicamento	Ninguna	Desayuno estándar de 336 calorías: 46 calorías de grasas, 253 calorías de carbohidratos y 37 calorías de proteínas.	No aplica.	2 sujetos en el estudio 1 reportaron al menos 1 de los siguientes efectos adversos: diarrea, constipación, flatulencia y dolor de cabeza, después de recibir la dosis prolongada de Saxagliptina/metformina 5/500 mg con la comida.	Metodología del estudio: ensayo clínico abierto.
151	<p>Estudio 1: Tratamiento A: 1 dosis vía oral de dapagliflozina 5 mg y metformina 500 mg dosis prolongada libres; Tratamiento B: 1 dosis vía oral de dapagliflozina/metformina 5/500 mg dosis combinada; Tratamiento D: 1 dosis vía oral de dapagliflozina/metformina 5/500 mg dosis prolongada, todos 30 minutos después de la comida. Estudio 2: iguales indicaciones que el estudio 1, pero la dosis de dapagliflozina es 10 mg y de metformina 1.000 mg.</p>	Nutriente- medicamento	Ninguna	Comida baja en grasa, con un contenido calórico de 328-343 calorías.	No aplica.	En el estudio 2, 17 sujetos reportaron efectos adversos, de los cuales 6 fueron considerados con relación a los medicamentos de estudio, los efectos adversos más comunes en todos los tratamientos fueron de tipo gastrointestinal: dolor abdominal.	Metodología del estudio: ensayo clínico abierto. No se describe bien la distribución de nutrientes de la comida.
188	Metformina menos de 250 mg, Metformina 250-1.000 mg, metformina 1.000-2.500 mg, Metformina mas de 2.500 mg.	Planta- medicamento	Ninguna	No aplica	Productos herbales chinos menos de 500 g, productos herbales chinos (más de 500 g) excluyendo <i>Di Huang Wan</i> , y	No reporta interacciones adversas.	No se reporta

					productos herbales chinos (más de 500 g) incluyendo <i>Di Huang Wan</i> .		
282	Metformina (no describe dosis, ni frecuencia)	Nutriente-medicamento	Sinergismo	<i>Morus alba (mora)</i> , espirulina, vitamina B12, magnesio y cromo.	No aplica.	Debido a la propiedad hipoglucemiantes de <i>Morus alba</i> y espirulina podría existir potenciación del efecto antidiabético.	No se consideró el consumo de otros medicamentos de los pacientes para otras enfermedades reportadas como dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, no se reporta dosis del medicamento de interés ni de los nutrientes.
322	Una dosis diaria de 500 mg de metformina de liberación prolongada vía oral.	Nutriente-medicamento	Sinergismo	1.500 calorías al día.	No aplica.	Los efectos secundarios, después del tratamiento en ambos grupos mostraron un aumento significativo de glutamato oxalacetato transaminasa (GOT) y de glutamato piruvato transaminasa (GPT), así como una reducción significativa del nivel de hemoglobina, pero dentro de rangos normales.	Tasa de deserción de los participantes significativa, solo se aplicó a adolescentes mujeres, tiempo del estudio limitado. No describe interacciones directas entre nutrientes y el medicamento de interés, falta información sobre los alimentos administrados.
334	Periodo 1: una dosis vía oral en la mañana del comprimido de combinación de dosis fija de vildagliptina/metformina de 50/1.000 mg con 240 ml de agua con al menos 10 horas de ayuno. Periodo 2: una dosis vía	Nutriente-medicamento	Ninguna	Desayuno hiperlipídico estandarizado por la <i>Food and Drug Association (FDA)</i> de aproximadamente 1.000 calorías: 2 huevos fritos en mantequilla, 4 onz de papas fritas, 2 rebanadas de tostadas de pan blanco con mantequilla, 2	No aplica.	1 sujeto reportó dolor de cabeza y vómito moderado después de 5,5 horas de recibir el medicamento con la alimentación, pero los investigadores no asociaron estos síntomas como reacción al medicamento. No se	Todos los participantes del estudio fueron jóvenes sanos por lo que los resultados no se pueden extrapolar a adultos mayores o pacientes con comorbilidades.

	oral del comprimido de combinación de dosis fija de vildagliptina/metformina de 50/1.000 mg 5 minutos después del desayuno.			rodajas de tocino, 8 onz de leche entera.		reportaron eventos adversos graves y ningún sujeto se retiró del estudio debido a un evento adverso. Se sugiere administrar metformina con alimentos para reducir los síntomas gastrointestinales asociados con el medicamento.	
336	Tratamiento A: una dosis vía oral de canagliflozida/metformina de 150/1.000 mg con 240 ml de agua con al menos 10 horas de ayuno. Tratamiento B: una dosis vía oral del comprimido de combinación de dosis fija de liberación inmediata de canagliflozida/metformina de 150/1.000 mg 30 minutos después del inicio del desayuno.	Nutriente- medicamento	Ninguna	Desayuno hiperlipídico estandarizado.	No aplica.	La reacción adversa más frecuente fue la diarrea, la cual se reportó en ambos tratamientos. Se recomienda tomar metformina con alimentos para reducir los síntomas de intolerancia gastrointestinal con metformina.	No describe el contenido de nutrientes de la comida administrada a los participantes.
445	Tratamiento A: una tableta de metformina 500 mg; tratamiento B: una tableta de metformina 850 mg; tratamiento C: una solución de 850mg/100ml, cada uno administrado después de ayuno nocturno; tratamiento D: una tableta de metformina 850 mg, 5-10 minutos después de un desayuno	Nutriente- medicamento	Biodisponibilidad y absorción reducidas	Desayuno hipercalórico hiperlipídico.	No aplica.	Se presentaron reacciones adversas menores como: dolor de cabeza, diarrea, náusea y anorexia.	Solo fue realizado en hombres. No se describe claramente las condiciones en las que se administró la metformina en el tratamiento B, que es con el cual se realiza la comparación y análisis del tratamiento D (Metformina + alimentos).

	rico en calorías y alto en grasas. Los tratamientos se administraron con 240 ml, excepto el tratamiento C.						
578	Tableta de metformina (Actavis) en el día 1.500 mg de metformina se ingirieron dos veces al día; el día 2, se ingirieron 500 mg por la mañana y 1.000 mg por la noche, seguidos de 1.000 mg dos veces al día (08.00 am y 08.00 pm) para los días restantes hasta completar el período de 21 días, durante el periodo 1.	Planta- medicamento	Sinergismo	No aplica	1 cápsula de Modigen con 240-294 mg de extracto de la Hierba de San Juan (900 ug de hipericina) 2 veces al día a las 8 am y 8 pm por 21 días durante el periodo 2.	Se informaron efectos secundarios gastrointestinales leves en todos los sujetos, asociados a la rápida administración de la dosis de metformina.	Solo fue realizado en hombres, no hubo control de la ingesta de vitaminas, minerales y otras hierbas medicinales, no existió un control de análisis de la dieta.
804	Metformina HCl de 500 mg (Gliciphage) a las 8 am por 5 días y en el día 6 la misma dosis después de una noche de ayuno.	Planta- medicamento	Ninguna	No aplica.	1 g de estevia en polvo después de un periodo de una noche de ayuno con 150 ml de agua a las 8 am durante 5 días.	No se reporta reacciones adversas.	El estudio fue realizado en una muestra muy pequeña y solo fueron hombres adultos. Inconsistencias en los resultados, se menciona efectos del pantoprazol, pero no se describe en el diseño del estudio este medicamento.
809	Estudio 1: 500 mg de metformina (DIABEX) dos veces al día. Estudio 2: 50 mg de losartán (COZAAR) una vez al día. Estudio 3: 5 mg de linagliptina (TRAJENTA) una vez al día. Todos administrados con 240 ml de agua.	Planta- medicamento	Ninguna	No aplica.	DW1029M: extracto botánico estandarizado de la corteza de la raíz de <i>Morus alba linne</i> y <i>Puerariae radix</i> 300 mg dos veces al día cada 12 h en los días 1 a 6, y una sola dosis en la mañana del día 7.	Estudio 1: 4 sujetos informaron 6 reacciones adversas (RA), 2 que recibieron metformina con DW1029M y los otros 2 sujetos que recibieron metformina sola. Los efectos adversos relacionados con el fármaco incluyeron diarrea, que fue informada por un sujeto que recibió metformina con	El estudio se planificó como un estudio de factibilidad y el tamaño de la muestra fue mínimo, además se abarcó solo 7 días de dosificación; por lo tanto, solo evaluó los efectos a corto plazo. Se requieren más estudios de mayor duración.

						DW1029M y por dos sujetos que recibieron solo metformina. Otras RA informadas por un sujeto incluyeron elevación de alanina aminotransferasa, glóbulos blancos positivo en orina y dolor orofaríngeo. No se reportaron RA graves.	
856	Metformina de liberación prolongada 1.000 mg dos veces al día, glipizida de liberación prolongada 10 mg al día.	Planta-medicamento	Sinergismo	No aplica.	Cactus de pera espinosa (nopal) aproximadamente 15,24 cm de longitud una vez al día batido con jugo de fruta.	Un consumo elevado del nopal puede provocar hipoglucemias graves.	No se conoce la especie de nopal consumida por el paciente y no se especifica la cantidad exacta consumida. Se desconoce la hora exacta en la que fueron reportadas las hipoglicemias en relación a la administración del medicamento, no se aplicó la escala de probabilidad de Naranjo para determinar la reacción adversa medicamentosa.
867	Metformina y glibenclamida (no describe dosis, ni frecuencia).	Nutriente-medicamento	Sinergismo	No aplica.	Fármaco activo: <i>Plantago ovata</i> Forsk. (Diamed), con un peso de 5,1 g de cáscara de semilla de <i>psyllium</i> y excipientes inactivos que, en orden descendente, fueron: CMC, ácido cítrico, sabor artificial, aspartamo y agentes	Los efectos adversos se reportaron en el grupo que consumió <i>psyllium</i> : 4 personas reportaron flatulencia, 1 diarrea, 1 constipación y 11 redujeron el síntoma de sofoco. La administración conjunta metformina- <i>psyllium</i> mejora la tolerancia gástrica e incrementa la concentración plasmática de HDL.	No se describe el número de mujeres y hombres, ni la dosis y frecuencia de los medicamentos que recibían los participantes. Alto porcentaje de deserción de participantes en el estudio.

					colorantes, Diluido en 250 ml de agua 2 veces al día 20- 30 minutos antes del desayuno y merienda.		
956	Grupo b: 2,5 mg de glibencamida 2 veces al día; grupo c: 850 mg de metformina dos veces al día; grupo d: glibencamida 7,5 mg y metformina 1.700 mg una vez al día.	Nutriente- medicamento	Ninguna	El estudio contó con 2 sub estudios: Veinte gramos de sacarosa ingeridos luego de una comida regular. A todos los participantes se dio en dos días consecutivos en diferente orden al medio día dos tipos de comida: 100 g de carne asada, 200 g de alverjas hervidas, 30 g de queso suizo y adicional un cake hecho de 65 g de arroz, 20 g de leche desnatada y 40 g de sacarina (comida A) o cake a base de 40 g de arroz, 20 g de leche desnatada y 20 g de sacarosa (comida B), las dos comidas tenían 570 calorías (distribuidas en 70 g de carbohidratos, 16 g de grasas y 36 g de proteínas).	No aplica.	No se reporta reacciones adversas.	Muestra pequeña y no describe la metodología del diseño del estudio.
1009	500 mg de metformina 2 veces al día vía oral.	Nutriente- medicamento	Sinergismo	Grupo 1: grupo control; grupo 2: 500 mg de vitamina C; grupo 3: 400 mg de vitamina E; grupo 4: 500 mg de vitamina C y 400 mg de vitamina E, todos dos veces al día en conjunto con el	No aplica.	No se reporta reacciones adversas.	El estudio solo fue realizado en hombres.



				medicamento.			
1093	Metformina (no describe dosis ni frecuencia).	Nutriente- medicamento	Ninguna	Desayuno, almuerzo y merienda.	No aplica.	No se reporta reacciones adversas.	La inclusión de glucemia nocturna en el estudio puede haber sesgado los cálculos a favor de la contribución de la glucosa basal. La definición de normogluccemia se dio con el límite inferior de corte lo cual puede haber incrementado la contribución de la glucosa basal y reducido la contribución de la glucosa post prandial. Los sujetos no recibieron comidas estandarizadas lo cual puede haber afectado los niveles de glucosa. El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño. Los valores de HbA1c representaron un control glucémico promedio a largo plazo. No se especifica dosis ni frecuencia del medicamento.
1102	Metformina (no describe dosis, ni frecuencia)	Nutriente- medicamento	Incremento de absorción de calcidiol (25-hidroxivitamina D)	Tableta de suplementación de vitamina D 2.000 IU (Vigantoletten) diaria por 12 meses.	No aplica.	No se reporta reacciones adversas.	El pequeño tamaño de la muestra en ciertos grupos con DMT2 puede haber generado sesgos y los resultados de esos grupos deben ser interpretados cuidadosamente. No se tomó en cuenta factores como la actividad física y la dieta. Además, las dosis y frecuencia de los medicamentos no fue registrado por lo tanto no se puede verificar el efecto.

Tabla 1d. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE

Artículo No.	Calidad de evidencia GRADE	Justificación del GRADE asignado
29	Baja	El estudio reporta solamente el caso de una persona. Los resultados no están claramente definidos porque el ensayo clínico completo se encuentra en proceso.
146	Baja	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos.
148	Baja	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos. Los resultados del estudio 1 con respecto al efecto de la comida normocalórica no están claramente descritos.
150	Muy baja	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos.
151	Muy baja	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos.
188	Moderada	El diseño estadístico para estudios de casos y control es adecuado.
282	Baja	Riesgo de sesgos por los métodos de recolección de información aplicado a los pacientes. Limitaciones en el reclutamiento de la información.
322	Alta	La tasa de deserción de los participantes fue significativa, solo se aplicó a adolescentes mujeres, tiempo del estudio limitado.
334	Moderada	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos.
336	Baja	Al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos, es decir no es un estudio ciego, lo cual puede producir sesgos.
445	Baja	La muestra no incluye a mujeres, al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos. Falta de información importante para analizar los resultados.
578	Moderada	Sesgos en el diseño del estudio y al ser un ensayo clínico abierto, los investigadores como los sujetos estudiados tienen conocimiento del tratamiento al que están expuestos.
804	Muy baja	La muestra no incluye a mujeres y el tamaño no es representativo, los investigadores como los sujetos estudiados tenían conocimiento del tratamiento al que están expuestos. Inconsistencias entre diseño del estudio y resultados.
809	Baja	Limitaciones en el diseño del estudio (muestra pequeña y duración corta), además al ser un ensayo clínico abierto los investigadores como los sujetos estudiados tenían conocimiento del tratamiento al que están expuestos.
856	Muy baja	Al ser un reporte de caso solo se describe el caso de una persona, se requieren más estudios para comprobar los resultados, el estudio presenta varias limitaciones y sesgos.



867	Muy baja	No están bien descritas características de los participantes, falta de información sobre dosis de medicamentos para analizar resultados, no todos los participantes inicialmente incluidos finalizaron el estudio.
956	Muy baja	Limitaciones en el diseño del estudio, no se describen resultados con respecto a interacciones con los medicamentos descritos, muestra muy pequeña.
1009	Alta	El diseño del estudio es adecuado, la metodología aplicada para el análisis y medición de resultados es confiable.
1093	Muy baja	Limitaciones en el diseño del estudio que produce varios sesgos en los resultados obtenidos.
1102	Muy baja	Limitaciones en el diseño del estudio.

Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia GRADE
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de los factores de confusión.	
29	Greenway <i>et al.</i>	A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report.	Reporte de caso	Baja	Se investigó solo a un paciente expuesto a la intervención. (-1)	No aplica.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	1 persona.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Baja
146	Mita <i>et al.</i>	Bioequivalence and food effect assessment for vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets relative to free combinations of vildagliptin and metformin in Japanese healthy subjects	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. -Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. -Se seleccionaron solo sujetos masculinos, (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	49 personas completaron el estudio I y 48 personas el estudio II, de un total de 50 personas en cada estudio.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Baja
148	de Bruin <i>et al.</i>	Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Falta de ocultación de la asignación a grupos de	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	120 personas	Existe un gradiente dosis	No se analizan factores de	Baja

		metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability			tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)		sistemática.				respuesta. (+1)	confusión.	
150	Boulton <i>et al.</i>	Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	- Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	60 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.
151	Chang <i>et al.</i>	Bioequivalence, Food Effect, and Steady-State Assessment of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	- Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	72 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.

188	Wu <i>et al.</i>	Chinese herbal products and the reduction of risk of breast cancer among females with type 2 diabetes in Taiwan: A case-control study.	Estudio de casos y controles	Moderada	No se analizan factores de confusión. (-1)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	33.828 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Moderada
282	Zabłocka - Słowińska <i>et al.</i>	Dietary supplementation during diabetes therapy and the potential risk of interactions	Estudio transversal analítico	Baja	-No se consideró el consumo de otros medicamentos. -No se reporta dosis del medicamento de interés ni de los nutrientes. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	150 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Baja
322	Prado <i>et al.</i>	Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Solo existieron participantes mujeres. -La tasa de deserción fue significativa. (-1)	No existe inconsistencia en los resultados..	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 95% y un valor p <0,05.	No existe sesgo de publicación.	Tamaño de la muestra pequeño (19 adolescentes mujeres)	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Alta
334	He <i>et al.</i>	Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1.000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	- Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. El estudio reclutó sólo a jóvenes sanos. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	24 personas.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Moderada

336	Murphy <i>et al.</i>	Effect of food on the pharmacokinetics of canagliflozin/metformin (150/1.000 mg) immediate-release fixed-dose combination tablet in healthy participants	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	24 personas.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Baja.
445	Sambol <i>et al.</i>	Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. -Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. -Solo fue realizado en hombres. -No se describe claramente las condiciones como se administró el fármaco en el tratamiento B. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	24 personas.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Baja.

578	Stage <i>et al.</i>	Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. -Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. -Solo fue realizado en hombres. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 95% y un valor $p < 0,05$.	No existe sesgo de publicación.	20 personas	Existe un gradiente de dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Moderada
804	Gopi <i>et al.</i>	Pharmacokinetic evaluation of Metformin hydrochloride with stevias in human volunteers	Ensayo controlado aleatorizado	Baja	-No describe la metodología del estudio completamente. -El estudio solo recluta a pacientes varones. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión. (-2)	No existe sesgo de publicación.	10 personas.	No existe gradiente de dosis- respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.
809	Moon <i>et al.</i>	Phase 1 and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study of Metformin, Losartan, and Linagliptin Coadministered With DW1029M in Healthy Volunteers	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Falta de ocultación de la asignación a grupos de tratamiento. -Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. -El estudio se planificó como	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	IC 90% rango (0,80 - 1,25) (-1)	No existe sesgo de publicación.	36 personas.	Existe un gradiente de dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Baja.



					un estudio de factibilidad. -El tamaño de la muestra fue pequeño, además se abarcó solo 7 días de dosificación, por lo tanto, se evaluaron solo efectos a corto plazo. (-2)								
856	Sobieraj y Freyer.	Probable hypoglycemic adverse drug reaction associated with prickly pear cactus, glipizide, and metformin in a patient with type 2 diabetes mellitus	Reporte de caso	Muy baja	-La escala de probabilidad de Naranja (que determina la reacción adversa de un fármaco) no se aplicó. -No se especificó la cantidad y especie de cactus de pera espinosa (PPC) consumida. (-2)	No aplica.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	1sona. per	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.
867	Ziai <i>et al.</i>	<i>Psyllium</i> decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-No describe el número de hombres y mujeres. -No describe la dosis y frecuencia de los medicamentos. -Tasa de deserción alta (13 participantes). (-	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	36 personas.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.

					2)								
956	Slama <i>et al.</i>	Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-No describe si es de etiqueta abierta o se aplica el enmascaramiento tanto de los participantes y los investigadores, -No existe una descripción de la metodología del estudio. (-2)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión. (-2)	No existe sesgo de publicación.	Tamaño de la muestra pequeño (18 personas)	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.
1009	El-Aal <i>et al.</i>	The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial.	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	El estudio fue realizado solo en hombres. (-1)	No existe inconsistencia en los resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	Valor p <0,05.	No existe sesgo de publicación.	40 personas.	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores de confusión.	Alta.
1093	Lin <i>et al.</i>	Using continuous glucose monitoring to assess contributions of premeal and postmeal glucose levels in diabetic patients treated with metformin alone.	Estudio transversal analítico	Muy baja	-Inconsistencia en la selección de participantes. -No describe dosis y frecuencia de fármaco. -No existe descripción de la comida administrada. (-2)	-Existió una alta tasa de deserción. -No se administró comidas estándar, por lo que los niveles de glucosa sanguínea pueden haber variado con debido al contenido de	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión. (-2)	No existe sesgo de publicación.	46 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.



						las comidas. (-2)							
1102	Alkharfy <i>et al.</i>	Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study.	Ensayo controlado aleatorizado	Alta	-Factores como la dieta y la actividad física, no se tuvieron en cuenta en el estudio. -No se documentaron las dosis medias de los medicamentos y, por lo tanto, no se puede verificar el efecto dependiente de la dosis. (-2)	El pequeño tamaño de la muestra de algunos grupos de DMT2 puede haber creado un sesgo y, por lo tanto, los resultados de estos grupos deben interpretarse con cautela. (-2)	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	Valor p <0,05.	No existe sesgo de publicación.	348 personas.	No existe gradiente dosis-respuesta.	No se analizan factores de confusión.	Muy baja.

CAPÍTULO VI

6 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

6.1 Interacción metformina – nutriente/alimento

Del total de publicaciones incluidas en la revisión, quince reportaron las interacciones de metformina con nutrientes o alimento. Según la clasificación farmacéutica de la FDA, la metformina es un compuesto de clase III (altamente soluble pero poco permeable), por lo tanto es de esperar que la ingestión del medicamento conjuntamente con comida reduzca su biodisponibilidad (40).

Murphy *et al.* (artículo No.336, calidad de evidencia baja) y de Bruin *et al.* (artículo No.148, calidad de evidencia baja), demostraron que la concentración máxima de la metformina disminuyó en un 16% y 16,8%, respectivamente, cuando se administró el medicamento con alimentos en comparación con el estado de ayuno. No obstante, no se observaron cambios significativos en el área bajo la curva de metformina. Además, Sambol *et al.* (artículo No.445, calidad de evidencia baja) identificaron una disminución del 39% en la concentración máxima y un 24% en el área bajo la curva debido a la ingestión simultánea de un desayuno hipercalórico con metformina, es decir se evidenció un efecto en la absorción y por lo tanto, en la biodisponibilidad del medicamento. Este efecto no fue reportado en los dos primeros artículos mencionados, a pesar de que en los tres estudios se analizó la administración simultánea de metformina con un desayuno hipercalórico hiperlipídico (600 a 1.000 calorías) (54) (55) (56).

Los estudios realizados por He *et al.* (artículo No.334, calidad de evidencia moderada) y Mita *et al.* (artículo No.146, calidad de evidencia baja) presentaron el mismo porcentaje (26%) de disminución en la concentración máxima de la metformina aunque las dietas administradas fueron diferentes y se observaron además variaciones en el tiempo máximo del medicamento, el cual se prolongó 2 horas cuando se administró simultáneamente una dieta hipercalórica hiperlipídica (artículo No.334) y 1 hora con una dieta normocalórica (artículo No.146). En ambos

estudios, el área bajo la curva fue similar en estado de ayuno y alimentación, por lo tanto, aunque la tasa de absorción de la metformina disminuyó con los alimentos el grado de absorción no se modificó. En general, se recomienda que la metformina sea administrada en conjunto con comidas para disminuir los efectos secundarios gastrointestinales conocidos de este medicamento (54) (57) (58).

Boulton *et al.* (artículo No.150, calidad de evidencia muy baja) y Chang *et al.* (artículo No.151, calidad de evidencia muy baja) no reportaron efectos significativos de los alimentos en la farmacocinética ni farmacodinámica de la metformina. En ambos estudios el aporte calórico de las comidas fue similar (alrededor de 328-346 calorías), es decir una dieta normocalórica hipolipídica.

De igual forma, los estudios de Slama *et al.* (artículo No.956, calidad de evidencia muy baja) y Lin *et al.* (artículo No.1093, calidad de evidencia muy baja) no observaron interacciones entre metformina y alimentos, considerando que en el primer estudio la dieta que consumieron los participantes correspondió a un almuerzo normocalórico hiperprotéico mientras que en el segundo no se especifica el régimen dietético (42) (59) (60) (61).

En un estudio realizado en adolescentes obesas con riesgo de DMT2, Prado *et al.* (artículo No.322, calidad de evidencia muy alta) administraron una dosis diaria de metformina con una dieta hipocalórica de 1.500 calorías y un programa de ejercicios, reportando una interacción sinérgica, ya que existió una disminución en el peso, IMC y en los niveles de glicemia. Es importante considerar que la interacción reportada podría atribuirse al régimen hipocalórico y a la actividad física (40).

La fibra dietética es un nutriente que se incluye en todas las guías alimentarias para pacientes con DMT2 por sus propiedades en la reducción de glicemia postprandial, no obstante existe evidencia de que este nutriente afecta la farmacocinética de los hipoglucemiantes orales (46) (62). Según los hallazgos del estudio de Greenway *et al.* (artículo No.29, calidad de evidencia baja) en el que se reportó la administración de un probiótico compuesto por inulina, beta-glucano y extracto de arándano y los de Ziai *et al.* (artículo No.867, calidad de evidencia muy baja) que evaluó el efecto de 5,1 g de cáscara de semilla de *psyllium*, se demostró que los niveles de glucosa

sanguínea en ayunas y los de hemoglobina glicosilada disminuyeron significativamente después de ocho semanas de administración conjunta con metformina. Así, los resultados demuestran un efecto sinérgico asociado a esta co-administración específica, sin embargo no se analizaron los parámetros farmacocinéticos (63) (64).

Los resultados analizados en esta revisión sugieren que la fibra insoluble tiene un efecto sinérgico con la metformina. Sin embargo, un estudio realizado en 1989 en seis sujetos sobre la farmacocinética de la metformina al administrarse con 10 g de goma guar (fibra soluble) y una comida estandarizada reportó disminución en la absorción del medicamento. No obstante, es importante considerar que también se administró simultáneamente una comida estandarizada lo cual pudo haber influenciado en la farmacocinética de la metformina. Por lo tanto, se evidencia la necesidad de más estudios sobre este tema a fin de realizar recomendaciones más precisas (63) (64) (65).

Por otra parte, se ha demostrado que los niveles de las vitaminas antioxidantes A, E y C se encuentran disminuidas en pacientes con DMT2 debido al alto nivel de estrés oxidativo producido por el metabolismo de la glucosa. En la presente revisión, el estudio de El-Aal *et al.* (artículo No.1009, calidad de evidencia alta) reportó que la suplementación de vitaminas E y C en cuarenta pacientes con DMT2 tratados con metformina mejoró los valores de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada, insulina, índice HOMA⁷ y el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina, sin reacciones adversas observadas. A pesar de que es necesario realizar más investigaciones en el tema, considerando la alta calidad científica del estudio analizado en esta revisión se podría sugerir la suplementación de estas vitaminas en los pacientes con DMT2 (41) (66).

Según una revisión sistemática existe una fuerte asociación entre el consumo de metformina y la disminución de los niveles séricos de vitamina B12. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes en tratamiento con metformina sean suplementados con vitamina B12 con el fin de evitar la deficiencia de este nutriente (67) (68).

⁷ Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

Además, según Zablocka-Slowinska *et al.* (artículo No.282, calidad de evidencia baja) no se han reportado reacciones adversas con la administración simultánea de metformina-vitamina B12 (69).

En otro estudio, Alkharfy *et al.* (artículo No.1102, calidad de evidencia muy baja) analizaron la relación entre la vitamina D y metformina administradas simultáneamente, encontrando incremento en la absorción del calcidiol (25-hidroxitamina D) tras la suplementación de este micronutriente por seis meses, sin reacciones adversas. Sin embargo, un estudio de cohorte sugiere que el uso concomitante de metformina con vitamina D no altera los niveles séricos de este micronutriente, por ende, no sería necesaria la suplementación de esta vitamina en pacientes que consumen metformina. No obstante, se puede considerar la suplementación en caso de déficit de este micronutriente (70) (71).

La espirulina es un alga reconocida por sus propiedades hipoglucemiantes y sus posibles mecanismos de acción están asociados con la estimulación de las células β de los islotes pancreáticos para secretar insulina o aumentar el transporte de glucosa al tejido periférico. Según un estudio realizado en ratas diabéticas, al administrarse espirulina disminuyeron los niveles de glucosa sérica, hemoglobina glicosilada e incrementaron los niveles de insulina, pero no se estudió la interacción con antidiabéticos orales (72). En la presente revisión, un estudio realizado por Zablocka-Slowinska *et al.* (artículo No.282, calidad de evidencia baja) reportó sinergismo entre la metformina y espirulina, al administrarla conjuntamente como suplemento dietético, sin presentar efectos adversos (69).

6.2 Interacción metformina – planta medicinal

Las plantas medicinales son ampliamente consumidas por la población como terapia alternativa o complementaria para tratar diversas patologías o prevenirlas. Existe una variedad de plantas o hierbas medicinales que son empleadas por pacientes diabéticos debido a los efectos hipoglucemiantes atribuidos a las mismas (5) (73). En esta revisión sistemática se identificaron varios estudios enfocados en las interacciones que ocurren entre la metformina y las hierbas.



Por ejemplo, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum L*) ha sido ampliamente estudiada demostrando que posee diferentes propiedades como antidepresivo, antiviral y antibacterial. El estudio de Stage *et al.* (artículo No.578, calidad de evidencia moderada) analizó la interacción de esta hierba con la metformina, observando una reducción pequeña, pero estadísticamente significativa, en el aclaramiento renal de la metformina. Además, la tolerancia oral a la glucosa mejoró después del tratamiento con esta hierba. Sin embargo, debido a las limitaciones en el diseño del estudio, no está claro si esto fue por un cambio en la farmacodinámica de la metformina, un aumento en la concentración intrahepática del medicamento o un efecto directo de la hierba sobre la secreción de insulina y el metabolismo de la glucosa (74) (75).

Por otra parte, *Morus alba* (mora) se caracteriza por sus propiedades hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hipotensoras y anti-inflamatorias, ya que contiene antioxidantes y 1-deoxynojirimycin (DNJ), compuesto que inhibe la acción enzimática de α -glucosidasa y fagomina, induciendo la secreción de insulina (69) (76). Adicionalmente, los resultados de un metanálisis indican que el consumo de mora blanca disminuye la concentración plasmática de glucosa postprandial pero no afecta significativamente la hemoglobina glicosilada, el índice HOMA, ni la glucosa en ayunas, demostrando que el efecto hipoglucemiante de la planta puede ser peligroso al administrarse simultáneamente con antidiabéticos orales (76) (77).

Así mismo, Moon *et al.* (artículo No.809, calidad de evidencia baja) analizaron la interacción entre la metformina y un extracto botánico estandarizado de la corteza de la raíz de *Morus alba linne* y *Puerariae radix*, encontrando que la concentración máxima media del medicamento disminuyó en un 12,7%, sin afectar el grado de absorción y sin reportar reacciones adversas graves (76). Es importante considerar que los resultados de los estudios pueden ser influenciados según la parte de la planta utilizada. Además se debe considerar que el efecto observado puede deberse a la administración conjunta de mora blanca con *Puerariae radix*, este último es un compuesto herbal caracterizado por su efecto cardioprotector e hipoglucemiante, el cual ha sido ampliamente estudiado, demostrando su eficacia clínica como terapia

complementaria al tratamiento convencional de la DMT2 según una revisión sistemática realizada en el 2015 (78).

Sobieraj y Freyer (artículo No.856, calidad de evidencia muy baja) reportaron el caso de un paciente que informó sobre cuatro eventos hipoglucemiantes al consumir cactus de pera espinosa (nopal) en un batido con jugo de fruta administrado simultáneamente con glipzida y metformina. Sin embargo, al suspender la glipzida, el paciente no informó episodios adicionales de hipoglucemia, lo cual sugiere que el efecto adverso surgió por la interacción entre la glipzina y el nopal mas no por la metformina (79). Un estudio realizado en veinte sujetos mexicanos a quienes se administró una bebida a base de 50 mg de nopal no reportó cambios estadísticamente significativos de los niveles de glucosa sérica pero sí de hemoglobina glicosilada. Estos resultados indican que el nopal posee efectos hipoglucemiantes pero no se demuestran interacciones con la metformina, reflejando la necesidad de más estudios que aporten con información sobre esta posible interacción (80).

La *Stevia rebaudiana* (estevia) es un edulcorante no calórico natural ampliamente utilizado por pacientes con diabetes mellitus tipo I y II como un sustituto de la sacarosa. Además se le ha atribuido propiedades hipoglucemiantes a las hojas de esta planta (81). En el estudio de Gopi *et al.* (artículo No.804, calidad de evidencia muy baja) se demostró que el consumo concomitante de estevia con metformina no altera la farmacocinética ni farmacodinámica del medicamento (82). Estos resultados son concordantes con otro estudio que evaluó el consumo de diferentes dosis de metformina con estevia y sucralosa determinándose que el consumo simultáneo de éstos con el medicamento fue bien tolerado, sin reportarse reacciones adversas (83).

La metformina, además de ser reconocida como el medicamento de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, posee la capacidad de disminuir la incidencia, complicaciones y mortalidad de diferentes tipos de cáncer (84). Un estudio retrospectivo de casos y controles realizado por Chien-Tung *et al.* (artículo No.188, calidad de evidencia moderada) investigó el efecto de la medicina



tradicional china con metformina sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres con DMT2, demostrando una asociación positiva en la prevención de este tipo de cáncer al consumir los productos herbales chinos *Di Huang Wan* con la metformina además de no encontrar interacciones de esta planta con el medicamento (85).

CAPÍTULO VII

7 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.6 CONCLUSIONES

7.6.1 Interacción metformina – nutriente/alimento

En general, la administración conjunta de metformina con alimentos no presenta interacciones farmacológicas aunque existen excepciones en las que se reportan interacciones de tipo antagónico. Así, por ejemplo, existen estudios que recomiendan la ingesta simultánea de alimentos con metformina con la finalidad de evitar los efectos gastrointestinales secundarios del medicamento mientras que otros sugieren evitarla. Los hallazgos de los estudios que analizaron la interacción metformina-nutriente/alimento sugieren que podría existir una relación entre el tipo de dieta (normocalórica o hipercalórica) y la distribución de macronutrientes en la farmacocinética y farmacodinámica de la metformina. Se ha observado que en la mayoría de estudios en los que se administró un régimen hipercalórico-hiperlipídico la concentración máxima de la metformina disminuyó, a diferencia de los estudios en donde se aportaron dietas normocalóricas. Además el tipo de dieta conjuntamente con la práctica de actividad física potencia el efecto farmacológico de la metformina.

La suplementación de vitamina B12 en pacientes que consumen metformina es recomendable para evitar deficiencias de este nutriente. Además, la administración conjunta de metformina con vitamina D incrementa la absorción del calcidiol sin reacciones adversas. Por otra parte, la suplementación con vitaminas antioxidantes E y C manifiestan sinergismo con la metformina, al mejorar los parámetros de glucosa e insulina en pacientes con DMT2 sin reportes de reacciones adversas. Por lo tanto, la suplementación de vitamina D estaría recomendada como prevención al déficit de este nutriente mientras que la co-administración de las vitaminas C y E debería hacerse con el correspondiente seguimiento de la concentración plasmática de metformina.

La evidencia sugiere que la administración de fibra insoluble con metformina potencia el efecto de este medicamento al disminuir la concentración plasmática de glucosa en ayunas y de hemoglobina glicosilada. Aunque no se han reportado reacciones adversas debido a esta interacción, es necesario contar con más estudios de alta calidad científica para realizar recomendaciones más precisas.

Es necesario que se realicen más investigaciones que evalúen el riesgo potencial de actividades hipoglucemiantes de la espirulina con la metformina para poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia.

7.6.2 Interacción metformina – planta medicinal

La hierba de San Juan y el nopal, al administrarse conjuntamente con metformina son capaces de generar interacciones sinérgicas. Por otra parte, los estudios que analizan la interacción entre metformina y *Morus alba linne*, *Puerariae radix*, estevia y los productos herbales chinos *Di Huang Wa* no reportaron interacciones con el medicamento a pesar de sus propiedades hipoglucemiantes. No obstante, en consideración a las limitaciones de estos estudios y la calidad media-baja de los mismos no es posible garantizar con completa seguridad su consumo concomitante con metformina.

7.7 RECOMENDACIONES

Como resultado de este estudio se incluyen a continuación algunas recomendaciones dirigidas a médicos, farmacéuticos, nutricionistas y al Ministerio de Salud Pública:

1. La administración de metformina simultánea con las comidas puede ayudar a tolerar los efectos gastrointestinales secundarios debidas al medicamento;
2. Es posible recomendar una dieta normocalórica o hipocalórica acompañada de un programa de actividad física adaptado a las condiciones individuales de los pacientes que consumen metformina para mejorar los resultados de la terapia farmacológica;
3. Se debería considerar la suplementación de vitamina B12 a los pacientes que reciben metformina para evitar deficiencias de este micronutriente;

4. La suplementación con vitaminas E o C con administración simultánea de metformina puede causar sinergismo, por lo que su consumo concomitante debe ser valorado individualmente;
5. En caso de déficit de vitamina D, se puede recomendar la suplementación de este micronutriente en conjunto con la metformina ya que no altera la farmacocinética ni farmacodinámica del medicamento;
6. El consumo simultáneo de fibra dietética con metformina debe evitarse por la posibilidad de interacciones de tipo sinérgico;
7. No se recomienda el consumo de espirulina con metformina debido a una potencial interacción sinérgica;
8. No es seguro recomendar el consumo simultáneo de la hierba de San Juan o nopal con metformina debido a un potencial sinergismo del efecto hipoglucemiante;
9. El consumo concomitante de metformina con *Puerariae radix*, nopal, estevia y los productos herbales chinos *Di Huang Wan* no está asociado a interacciones farmacológicas;
10. La administración conjunta de la mora blanca con metformina puede estar asociada a efectos sinérgicos por lo que se recomienda evitarla;
11. En la práctica de la prescripción médica de metformina se debería incluir información sobre las posibles interacciones mencionadas en esta revisión;
12. Se recomienda que el Ministerio de Salud Pública provea información actualizada sobre las interacciones metformina-nutriente o metformina-plantas medicinales para su discusión y divulgación a través de los canales oficiales gubernamentales; y,
13. Que el Ministerio de Salud Pública con el apoyo académico de las Universidades desarrolle pautas y directrices para la valoración de las interacciones medicamento-nutriente/alimento y medicamento-planta medicinal así como para la determinación de la seguridad y eficacia de las plantas medicinales de uso común en el Ecuador.



CAPÍTULO VIII

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar Álvarez Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. Rev Cuba Farm. Marzo de 2011; 45(1):157-66.
2. Luján CG, Hernández BEP, Romero AM, Barraza FC. USO DE PLANTAS MEDICINALES Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS PARA EL CONTROL GLUCÉMICO DE LA DIABETES. Rev Chapingo Ser Zonas Arid. 2009;11.
3. Organización Mundial de la Salud. OMS | Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. 2016 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
4. Sato D, Morino K, Ogaku S, Tsuji A, Nishimura K, Sekine O, et al. Efficacy of metformin on postprandial plasma triglyceride concentration by administration timing in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover pilot study. J Diabetes Investig. 28 de enero de 2019;1-7.
5. Acosta-Recalde P, Lugo G, Vera Z, Morinigo M, Maidana GM, Samaniego L. Uso de plantas medicinales y fitoterápicos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Mem Inst Investig En Cienc Salud. 9 de agosto de 2018;16(2):6-11.
6. Organización Mundial de la Salud. OMS | Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales [Internet]. WHO. 2004 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
7. Chan L-N. Drug-nutrient interactions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. julio de 2013;37(4):450-9.



8. Araujo-López DA. Interacciones fármaco-nutrimiento, una realidad en la práctica clínica hospitalaria. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas*. 2015;20(2):125-34.
9. Torres DJD. Interacciones farmacológicas en la atención del adulto mayor. : 65.
10. Outomuro D, Actis AM. Estimación del tiempo de consulta ambulatoria en clínica médica. *Rev Médica Chile*. marzo de 2013;141(3):361-6.
11. Mino-León D, Galván-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernández S, Reyes-Morales H. Estudio farmacoepidemiológico de potenciales interacciones farmacológicas y sus determinantes, en pacientes hospitalizados. *Rev Investig Clínica*. 2011;63(2):170-8.
12. Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos [Internet]. 2003 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html#Js8121s.7.4>
13. San Miguel M, Sánchez J. Interacciones alimento/medicamento. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35(1):3-12.
14. Garzón López D, Quinche Guillén V. Perspectivas actuales sobre las prácticas de la medicina ancestral andina. Cuenca, Ecuador. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
15. Caro S, Díaz D, De las Salas R, Gutierrez E, Lemus C, Quintero S. Conocimientos relacionados con aspectos de la administración de medicamentos en la práctica de enfermería en tres hospitales del Atlántico (Colombia). *Salud Uninorte*. 2014; 30(3):371-80.



16. Min-Chin L, Shu Y, I-Ju C, Kai-Wei W, Hsiang-Feng W, Fu-In T. Nurses' knowledge of high-alert medications: A randomized controlled trial - ScienceDirect. Nurse Education Today. 2013; 33(1):24-30.
17. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. [Internet]. 2002 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/>
18. Ministerio de Salud Pública. Sistema Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. 2016 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/>
19. Pastor A, Arocas V, Delgado O, Eyaralar T. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1º ed. Madrid: Novartis; 2014. 66-95 p.
20. Velasquez L, Leza J, Moreno A, Hernandez I, Perez A. Farmacología Básica y Clínica. 18º. 2009.
21. Mestres C. Farmacología en nutrición. 1era ed. Madrid: Medica Panamericana; 2012.
22. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones [Internet]. 2004 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
23. Obach RS. Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data: An examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. Noviembre de 1999;27(11):1350-9.



24. Lima SC da S, Arruda GO de, Renovato RD, Alvarenga MRM. Representations and uses of medicinal plants in elderly men. Rev Lat Am Enfermagem. agosto de 2012;20(4):778-86.
25. Umaña SVÁ, Cerdas JVS, Quirós VDQ, Sáenz MG, Umaña SVÁ, Cerdas JVS, et al. Hepatotoxicidad por sustancias de origen botánico. Med Leg Costa Rica. Marzo de 2016; 33(1):85-95.
26. Aristil P. Manual de farmacología básica y clínica. 5° ed. México: Mc Graw Hill Interamericana; 2010.
27. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. Drug Saf. 1 de mayo de 2015; 38(5):437-53.
28. Alba JEM, Giraldo CG. Farmacovigilancia de interacciones medicamentosas en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. 13(22):11.
29. Rojas SGS, Morales MEP, López SGM, Pastrana LIC. Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. Rev Mex Cienc Farm. 2012;43(3):19-35.
30. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. An Med Interna. Diciembre de 2007;24(12):574-8.
31. Ministerio de Sanidad y Política Social de España, Organización Mundial de la Salud. ESTUDIO IBEAS: PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EN HOSPITALES DE LATINOAMÉRICA [Internet]. Disponible en: [http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/INFORME%20GLOBAL%20IBEA S.pdf](http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/INFORME%20GLOBAL%20IBEA%20S.pdf)



32. Rodrigues M, Oliveira C. Interacciones medicamentosas y reacciones adversas a los medicamentos en polifarmacia en adultos mayores: una revisión integradora. Rev Latino-Am Enfermagen. 2016; 24:e2800.
33. Salech F, Daniel Palma QF, Pablo Garrido QF. EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE MEDICAMENTOS EN EL ADULTO MAYOR. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de septiembre de 2016; 27(5):660-70.
34. Carrillo Esper R, Zavaleta Bustos M, Álvarez Alcántara H, Carrillo Córdova DM, Carrillo Córdova CA. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. Rev Fac Med México. junio de 2013;56(3):5-11.
35. Mahan K, Stump S, Raymond J. Krause Dietoterapia. 13va ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
36. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. Influencia de la dieta y la actividad físico-deportiva sobre el efecto de los fármacos. Arch Med Deporte. 2013; 30(1):30-42.
37. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción - Manual práctico: Anexo 1: Bases de la farmacología para la práctica diaria: Farmacocinética: Margen terapéutico [Internet]. 1998 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/7.1.3.2.html#Jh2991s.7.1.3.2>
38. Verdú MJ. Tratado de nutrición y alimentación 2 Situaciones fisiológicas y patológicas. 2da ed. España: Ergon; 2015.
39. Muñoz E, Ocampo D, Espinal E, Sanin J, Yopez N, Lopera E. Estudio de biodisponibilidad de metformina 850 mg tabletas de liberación inmediata. Rev CES Med. 2015;29(2):199-210.



40. Prado A. B, Gaete P. V, Corona H. F, Peralta V. E, Donoso A. P, Raimann T. X. Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Soc Boliv Pediatría*. 2014; 53(1):37-46.
41. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. Julio de 2018;12(4):483-9.
42. Lin S-D, Su S-L, Wang S-Y, Tu S-T, Hsu S-R. Using continuous glucose monitoring to assess contributions of premeal and postmeal glucose levels in diabetic patients treated with metformin alone. *Diabetes Metab*. Noviembre de 2016;42(5):336-41.
43. Rivera-Espinosa L, Pérez-Guillé G, Chávez-Pacheco JL, Torres-Espíndola LM, Juárez-Olguín H, Alemón-Medina R. Farmacocinética comparada de metformina, en forma sólida y en formulación extemporánea líquida para pediatría, en voluntarios adultos sanos. *Acta Pediátrica México*. Agosto de 2016;37(4):191-203.
44. Holanda Peña MS, Suberviola Cañas B, González Castro A, Marco Moreno JM, Ugarte Peña P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutr Hosp*. Febrero de 2007; 22(1):124-5.
45. Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, Williamson RS, Cashion WT, Odewole O, et al. Multivitamin Use and Serum Vitamin B12 Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003-2007. *PloS One*. 2016;11(8):e0160802.
46. Fernández Martínez N. Dietary fiber and its interaction with drugs. *Nutr Hosp*. 1 de junio de 2010;(4):535–539.



47. Tres J. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis San Navarra*. 2006; 29(2):233-52.
48. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2010 [citado 22 de junio de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
49. Food and Drug Administration. Guía de Etiquetado de Alimentos [Internet]. U.S. FDA. 2009 [citado 22 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/LabelingNutrition/ucm247920.htm>
50. Ministerio de Salud Pública. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Arcsa [Internet]. 2017 [citado 22 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/agencia-nacional-de-regulacion-control-y-vigilancia-sanitaria-arcsa/>
51. INEC. Población y Demografía [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. 2010 [citado 22 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>
52. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018; 106(4):420-31.
53. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook [Internet]. 2013 [citado 3 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.9rdbelsnu4iy>
54. Murphy J, Wang S-S, Stieltjes H, Wajs E, Devineni D. Effect of food on the pharmacokinetics of canagliflozin/metformin (150/1,000 mg) immediate-



- release fixed-dose combination tablet in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther.* marzo de 2015;53(3):256-64.
55. de Bruin TWA, Reece S, Hamer-Maansson JE, Parikh S, Tang W. Bioequivalence of fixed-dose combinations of dapagliflozin and metformin with single-component tablets in healthy subjects and the effect of food on bioavailability. *Clin Pharmacol Drug Dev.* Marzo de 2016; 5(2):118-30.
56. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, Goodman AM, Lin ET, Liu CY, et al. Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *Br J Clin Pharmacol.* octubre de 1996;42(4):510-2.
57. He Y-L, Flannery B, Campestrini J, Leon S, Zinny MA, Ligueros-Saylan M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* Junio de 2008; 24(6):1703-9.
58. Mita S, Chitnis SD, Kulmatycki K, Salunke A, He Y-L, Zhou W, et al. Bioequivalence and food effect assessment for vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets relative to free combination of vildagliptin and metformin in Japanese healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* abril de 2016;54(4):305-14.
59. Boulton DW, Smith CH, Li L, Huang J, Tang A, LaCreta FP. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects. *Clin Drug Investig.* 2011;31(9):619-30.
60. Chang M, Liu X, Cui D, Liang D, LaCreta F, Griffen SC, et al. Bioequivalence, Food Effect, and Steady-State Assessment of Dapagliflozin/Metformin Extended-release Fixed-dose Combination Tablets Relative to Single-



component Dapagliflozin and Metformin Extended-release Tablets in Healthy Subjects. Clin Ther. 1 de julio de 2015; 37(7):1517-28.

61. Slama G, Jean-Joseph P, Goicolea I, Elgrably F, Haardt MJ, Costagliola D, et al. SUCROSE TAKEN DURING MIXED MEAL HAS NO ADDITIONAL HYPERGLYCAEMIC ACTION OVER ISOCALORIC AMOUNTS OF STARCH IN WELL-CONTROLLED DIABETICS. The Lancet. 1984;324(8395):122-5.
62. González RI, Rubio LB, Menéndez SA, Martín RS. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. 2014; 22.
63. Greenway F, Wang S, Heiman M. A novel probiotic containing a prebiotic and an antioxidant augments the glucose control and gastrointestinal tolerability of metformin: a case report. Benef Microbes. Marzo de 2014; 5(1):29-32.
64. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. J Ethnopharmacol. 14 de noviembre de 2005;102(2):202-7.
65. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The Influence of Guar Gum on Absorption of Metformin from the Gut in Healthy Volunteers. Horm Metab Res. Febrero de 1989;21(2):81-3.
66. Valdes-Ramos R, Laura G-LA, Donaji M-CBE and B-AA. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets. 2015; 15(1):54-63.
67. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. PloS One. 2014;9(6):e100379.



68. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(4):1754-61.
69. Zablocka K, Dzielska E, Gryzkin I, Grajeta H. Dietary Supplementation During Diabetes Therapy and the Potential Risk of Interactions. *Clin Exp Med.* 2014; 23(6):939-46.
70. Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Sabico SB, Al-Othman A, Moharram O, Alokail MS, et al. Vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus type 2 on different therapeutic regimens: a one-year prospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 7 de agosto de 2013; 12:113.
71. Kos E, Liszek M, Emanuele M, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of Metformin Therapy on Vitamin D and Vitamin B12 Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 22 de Septiembre de 2011; 18(2):179-84.
72. Sadek KM, Lebda MA, Nasr SM, Shoukry M. *Spirulina platensis* prevents hyperglycemia in rats by modulating gluconeogenesis and apoptosis via modification of oxidative stress and MAPK-pathways. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* agosto de 2017;92:1085-94.
73. Maidana M, Gonzalez Y, Degen de Arrua R. Plantas medicinales empleadas por pacientes diabéticos en Paraguay. *Infarma.* 2015; 27:214-20.
74. Stage TB, Pedersen RS, Damkier P, Christensen MMH, Feddersen S, Larsen JT, et al. Intake of St John's wort improves the glucose tolerance in healthy subjects who ingest metformin compared with metformin alone. *Br J Clin Pharmacol.* Febrero de 2015; 79(2):298-306.



75. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(5):583-600.
76. Moon SJ, Kim S-Y, Lim C-H, Jang HB, Kim M-G, Jeon J-Y. Phase 1 and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Study of Metformin, Losartan, and Linagliptin Coadministered With DW1029M in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* julio de 2017;6(4):408-19.
77. Phimarn W, Wichaiyo K, Silpsavikul K, Sungthong B, Saramunee K. A meta-analysis of efficacy of *Morus alba* Linn. to improve blood glucose and lipid profile. *Eur J Nutr.* 1 de junio de 2017; 56(4):1509-21.
78. Zhang Z, Lam T-N, Zuo Z. *Radix Puerariae*: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *J Clin Pharmacol.* Agosto de 2013; 53(8):787-811.
79. Sobieraj DM, Freyer CW. Probable hypoglycemic adverse drug reaction associated with prickly pear cactus, glipizide, and metformin in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* Agosto de 2010;44(7-8):1334-7.
80. Fabela-Illescas HE, Ávila-Domínguez R, Hernández-Pacheco A, Ariza Ortega JA, Betanzos-Cabrera G. Efecto de una bebida a base de nopal (*Nopalea cochenillifera* (L) Salm-dyck) en pacientes de una población rural de Hidalgo, México: ensayo clínico piloto. *Nutr Hosp.* Diciembre de 2015; 32(6):2710-4.
81. Durán A S, Rodríguez N M del P, Córdón A K, Record C J. Estevia (*stevia rebaudiana*), edulcorante natural y no calórico. *Rev Chil Nutr.* Diciembre de 2012; 39(4):203-6.



82. Gopi G, Manikandan M, Roja DN, Thirumurugu S, Kannan K, Arumainayagam DC, et al. Pharmacokinetic Evaluation of Metformin Hydrochloride with Stevias in Human Volunteers. *J Pharm Sci.* 2012; 6.
83. Alemón-Medina R, Chávez-Pacheco JL, Rivera-Espinosa L, Ramírez-Mendiola B, García-Álvarez R, Sámano-Salazar C, et al. Extemporaneous Formulations of Metformin for Pediatric Endocrinology: Physicochemical Integrity, Cytotoxicity of Sweeteners, and Quantitation of Plasma Levels. *Clin Ther.* 1 de agosto de 2015; 37(8):1689-702.
84. Villegas Valverde CA, Frontela Noda M, García Figueredo I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. *Rev Cuba Endocrinol.* Diciembre de 2016; 27(3):80-90.
85. Wu C-T, Tsai Y-T, Lin J-G, Fu S, Lai J-N. Chinese herbal products and the reduction of risk of breast cancer among females with type 2 diabetes in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 3 de agosto de 2018; 97(31):e11600.

ANEXOS

Anexo 1: Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Base de datos electrónicas de carácter científico	Recopilación de publicaciones de contenido científico-técnico (artículos de revistas científicas) en el área específica de la salud (PubMed y Biblioteca Virtual de Salud BVS) y multidisciplinaria (Scopus), seleccionadas en base a la mayor cantidad de producción científica-técnica de interés recopilada.	Científico – tecnológica y de investigación	Base de datos en la que se encuentra el artículo científico de interés determinada mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda específica.	Escala cualitativa nominal: - <i>PubMed</i> - <i>Scopus</i> - <i>BVS</i>



Revista científica indexada	Publicación periódica, indexada, que compila artículos científicos para la difusión de información novedosa de carácter científico en el área de la salud.	Científico – tecnológica y de investigación	Nombre de la revista en la que se publicó el artículo científico de interés.	Escala cualitativa nominal: - Nombre de la revista científica indexada
Año de publicación	Fecha de publicación del artículo de interés en la revista científica indexada	Cronológica	Año de publicación registrado en el artículo científico de interés	Escala cualitativa ordinal: Años 1960 a 2018
Idioma	Sistema de signos que utilizó el autor del artículo para la publicación de su trabajo de investigación en la revista científica indexada	Lingüística	Idioma de publicación del artículo científico de interés	Escala cualitativa nominal: - Inglés -Español



<p>Término MeSH</p>	<p>Vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros científicos.</p>	<p>Científico-tecnológica y de investigación</p>	<p>Términos MeSH registrados en las bases de datos PubMed, Scopus y BVS.</p>	<p>Escala cualitativa nominal: -Términos MeSH relacionados con el tema de interacción farmacológica entre metformina y nutrientes/alimentos o plantas medicinales.</p>
<p>Evaluación GRADE</p>	<p>Instrumento empleado para evaluar la calidad científica de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Complementa el proceso de extracción de datos de una revisión sistemática.</p>	<p>Científico-tecnológica y de investigación</p>	<p>Resultado obtenido de la aplicación del cuestionario GRADE para la evaluación del artículo de interés</p>	<p>Escala cualitativa ordinal: 1. Probabilidad de sesgos a. bajo b. alto c. incierto 2. Probabilidad sobre la aplicabilidad de los resultados a. bajo b. alto c. incierto</p>



Anexo 2:

1	metformin [Mesh]
2	"Diabetes mellitus" [Mesh] OR diabetes OR hyperglycemia OR "glucose intolerance"
3	"food-drug interaction" [Mesh] OR "food drug interaction" OR "food-drug" OR "drug-food" OR "food interaction"
4	"herb-drug interaction"[Mesh] OR "herb drug interaction" OR "herb-drug" OR "drug-herb" OR "plant-drug interaction" OR "plant drug interaction" OR "plant-drug" OR "drug-plant" OR "herbal drug interaction" OR "herbal-drug interaction" OR "herbal-drug" OR "drug-herbal"