

Evaluación de la prescripción de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 de una institución de Atención Primaria en Salud en Cartagena de Indias, Colombia

Rodolfo Llinás Castro^a, Luis Alvis-Estrada^b e Irma Castillo Ávila^b

^aEmpresa Social del Estado Hospital Local Cartagena de Indias. Cartagena de Indias, Colombia.

^bGrupo de Investigación Cuidado a la salud de los colectivos, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

Correspondencia:
Rodolfo Llinás Castro. Pie de la popa, calle Nueva del Toril. Calle 33 #22-54. Cartagena de Indias. Colombia.

Correo electrónico:
rodolfollinas@yahoo.com

Recibido el 4 de julio de 2016.
Aceptado para su publicación el 18 de octubre de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Objetivo: Evaluar la prescripción de metformina (contraindicación, dosificación, control efectos adversos) para el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a una institución de salud de baja complejidad de Cartagena de Indias, Colombia).

Diseño: Estudio descriptivo de farmacoepidemiología dirigido específicamente a la utilización de medicamentos, basado en los datos recogidos mediante revisión de historias clínicas de pacientes diabéticos tipo 2.

Emplazamiento: Realizado en una institución de salud de Atención Primaria en la ciudad de Cartagena de Indias (Colombia).

Participantes: 331 pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 18 años inscritos al programa de atención de diabetes durante los años 2013 y 2014 y que tuvieron un mínimo 6 meses de control.

Mediciones Principales: Prescripción adecuada de metformina basada en tres condiciones: 1) no existir contraindicación para el uso del fármaco, 2) prescripción de la dosis según la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y 3) prevención de aparición de efectos adversos gastrointestinales.

Resultados: El 16,4 % (IC 95 %: 12,5 % - 21,1 %) de los paciente tenían alguna contraindicación para el empleo de metformina. En un 27,4 % (IC 95 %: 22,5 % - 32,9 %) se prescribió una dosis inadecuada para la filtración glomerular. En el 54,4 % (IC 95 %: 48,6 % - 60,1 %) de sujetos se prescribió de manera inadecuada el medicamento.

Conclusiones: Aunque la metformina es el medicamento considerado como terapia inicial de primera línea para el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2, en un alto porcentaje de pacientes se prescribe de forma inadecuada, se utiliza estando contraindicado y su dosificación no considera la TFG.

PALABRAS CLAVE: Farmacoepidemiología. Metformina. Dosificación. Tasa de Filtración Glomerular.

ABSTRACT

Evaluation of the prescription of Metformin in patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Health Primary attention Institution in Cartagena de Indias, Colombia

Objective: To evaluate the prescription of metformin (contraindication, dosage, adverse effects) for the treatment of type 2 diabetic patients, attending a low-complexity health institution in Cartagena de Indias, Colombia.

Design: Descriptive study with a pharmacoepidemiological focus, specifically aimed at the field of studies on drug usage, and based on data collected from medical records of patients with type 2 diabetes.

Setting: Performed in an institution of Primary Health Care in the city of Cartagena de Indias, Colombia.

Participants: 331 type 2 diabetic patients, over 18 years old, who were enrolled in diabetes care program during 2013 and 2014 and who had been under supervision for at least six months.

Main measurements: Appropriate prescription of metformin based on three conditions: 1) absence of contraindications for the use of the drug, 2) dose prescription according to the estimated glomerular filtration rate (GFR) and 3) prevention of gastrointestinal adverse effects.

Results: 16.4 % (C.I. 95 % 12.5 % - 21.1 %) of the patients had some contraindication for the use of metformin. 27.4 % (C.I. 95 % 22.5 % - 32.9 %) were prescribed a dose inappropriate for the GFR. 54.4 % (C.I. 95 % 48.6 % - 60.1 %) were prescribed the drug inappropriately.

Conclusion: Though Metformin is considered the initial first-line therapy for the management of patients with type 2 diabetes, in a high percentage of cases it is prescribed inappropriately, it is administered in spite of being contraindicated, and its dosage does not consider the GFR.

KEY WORDS: Pharmacoepidemiology. Metformin. Dosage. Glomerular Filtration Rates.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, los fármacos que incluye el paquete básico de servicios de salud para los pacientes diabéticos atendidos por medicina general sólo incluyen las opciones metformina, glibenclamida e insulina (humana y análoga). La metformina se encuentra actualmente incluida en las principales guías de práctica clínica, de forma unánime, como terapia inicial de primera línea para el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2. Su eficacia y tolerabilidad están bien evaluadas, es segura y, sobre todo, con bajo coste¹.

Esta posición de privilegio de la metformina viene avalada por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran que su uso está asociado con una disminución significativa en la mortalidad cardiovascular más allá del control glucémico, sugiriendo la implicación de diferentes mecanismos vasculo-protectores, y resaltando además su bajo riesgo de hipoglucemia¹⁻³.

Sin embargo, el uso de metformina está restringido por sus contraindicaciones^{4,5}. Su dosificación debe ajustarse a la función renal del paciente⁶, se debe tener en cuenta su dosis máxima efectiva⁷ y se intentarán prevenir sus efectos gastrointestinales⁸. Esto permitirá lograr los beneficios del fármaco y mantener la adherencia del paciente.

La dosis máxima de metformina habitualmente recomendada es de 2 g/día. Dosis más altas se asocian a menudo con una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y con anemia causada por deficiencia de vitamina B₁₂ sin lograr una reducción de la glucosa en ayunas y de la hemoglobina glicada (HbA1c) significativamente diferentes^{7,9,10}.

Todos los aspectos que pueden predecir toxicidad de un fármaco, como aquellos derivados de la dosificación, las comorbilidades del paciente y los efectos adversos, suponen riesgos para la salud y se necesita la evaluación consciente y rigurosa del paciente y sus circunstancias antes de iniciar la medicación y durante el proceso de tratamiento. Por todo lo anterior, este estudio evalúa la prescripción de metformina en aspectos relacionados con contraindicaciones, dosificación y control de efectos adversos en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a una institución de salud de baja complejidad en Cartagena de Indias, Colombia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de farmacoepidemiología dirigido a la utilización de medicamentos de tipo descriptivo. Se utilizaron los datos recogidos mediante revisión de historias clínicas de los pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 18 años que fueron inscritos al programa de atención de diabetes durante los años 2013 y 2014, y que siguieron un control durante al menos 6 meses en una institución de

baja complejidad. Se incluyeron en el programa 823 pacientes en el 2013, y 517 pacientes hasta septiembre de 2014.

Con una prevalencia esperada asumida del 50 %, un error de 5 % y un nivel de confianza del 95 % el tamaño muestral obtenido fue de 384 historias clínicas. Al tratarse de una población finita (1340), el tamaño de muestra fue ajustado a un resultado de 299 historias clínicas. Al adicionar un 10 % en caso de pérdidas la muestra definitiva fue de 331. Para la selección de la muestra se utilizó un muestreo aleatorio simple del listado de pacientes, utilizando la herramienta Muestra de Microsoft Excel.

Los datos recogidos de las historias clínicas durante agosto y septiembre de 2015 fueron los siguientes: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), creatinina sérica, estimación o no de la tasa de filtración glomerular por el médico que atiende, resultado de la tasa de filtración glomerular calculada por los investigadores, fármaco antidiabético prescrito, presencia de contraindicación para el uso de metformina, dosis prescrita de metformina, prescripción de metformina con los alimentos principales.

En los pacientes que tenían registro de creatinina, los investigadores estimaron la tasa de filtración glomerular a través de la ecuación de predicción de Cockcroft-Gault corregida, debido a que es la fórmula utilizada en esta institución¹¹.

Las siguientes condiciones se consideraron contraindicación para la terapia con metformina^{4,5}: enfermedad renal estadio IV-V (estimación de tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal-SC-); insuficiencia cardíaca que requiera tratamiento farmacológico (criterios diagnósticos de Framingham o confirmada por ecocardiograma); riesgo de hipoxia: insuficiencia cardíaca descompensada (grado funcional II, III, IV de acuerdo a escala *New York Heart Association* - NYHA), anemia severa (menos de 8 g/dl), EPOC severo (Estadio III y IV de la clasificación GOLD para severidad de EPOC) y asma persistente (Clasificación clínica de severidad del asma de la guía GINA); insuficiencia respiratoria (PaO₂ <60 mmHg en reposo acompañado o no de PaCO₂ >45 mmHg); infección grave (infección que se acompaña de datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica); enfermedad hepática grave (Grado C de la Escala de Child-Pugh); antecedente de acidosis láctica; infarto de miocardio reciente; reciente cirugía bariátrica en los últimos 3 - 4 meses; edad mayor de 80 años.

La dosis de metformina se correlacionó con la estratificación de la tasa de filtración glomerular (TFG), y basándonos en lo expuesto por Lipska se especificó como inadecuado prescribir más de 1000 mg/día de metformina a los pacientes con TFG entre 30 - 45 ml/min/1,73 m² SC y prescribir más de 2000 mg/día a aquellos pacientes con TFG >45 ml/min/1,73 m² SC⁶. Todos aquellos pacien-

tes sin creatinina disponible en sus registros fueron considerados con una contraindicación para el uso de metformina.

Se estimó como prevención de los efectos adversos gastrointestinales el registro en la historia clínica de la prescripción de la biguanida simultáneamente con desayuno, almuerzo y/o cena.

La calidad de las prescripciones fue evaluada siguiendo la siguiente definición que considera una prescripción adecuada de metformina si se reúnen las tres siguientes condiciones: 1) no existir contraindicación por alguna condición del paciente, 2) prescripción de una dosis adecuada conforme a la TFG estimada del paciente y 3) prevención de aparición de efectos adversos gastrointestinales. La ausencia de una de estas tres condiciones determina la prescripción como inadecuada.

Los datos fueron almacenados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel y se llevó a cabo el análisis

mediante el programa estadístico SPSS versión 21. Del análisis estadístico se obtuvieron tablas que muestran frecuencias absolutas y relativas así como medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Del total de la población el 61,3 % (203) fueron mujeres. La media de edad para el grupo de estudio fue de 54,3 años (DE: 12,2). El 73,7 % (244) de los diabéticos tipo 2 tenían un IMC \geq 25 kg/m² y el 1,5 % (5) presentaban un IMC < 18,5 Kg/m². (Tabla 1)

En el 10,6 % (35) de los pacientes no se encontró referencia a la creatinina sérica en ninguna de las consultas médicas evaluadas, el 43 % (144) de los pacientes no tenían estimación de la tasa de filtración glomerular por parte del médico general que brindaba la atención y el 32,9 % (109) de los pacientes disponían del resultado de su creatinina, aunque el profesional sanitario no realizó la estimación de la TFG. (Tabla 1)

CARACTERÍSTICAS	N	%
Sexo		
- Femenino	203	61,3
- Masculino	128	38,7
Categoría IMC		
- Bajo peso	5	1,5
- Normo peso	82	24,8
- Sobrepeso	127	38,4
- Obesidad	117	35,3
Presencia determinación creatinina		
- No	35	10,6
- Si	296	89,4
Cálculo TFG		
- No	144	43,5
- Si	187	56,5
Categorías según TFG		
- Menos de 30	2	0,6
- 30 a 45	14	4,2
- 46 a 60	28	8,5
- Más de 60	252	76,1
- No calculada	35	10,6

Tabla 1. Características de los participantes.

En total, el 84,9 % (IC 95 %: 80,6 % - 88,3 %) utilizó metformina, siendo el fármaco más prescrito, el 57,1 % (IC 95 %: 51,7 % - 62,3 %) de los pacientes utilizará glibenclamida y la insulina fue usada por el 18 % (IC 95 %: 14,6 % - 22,9 %) de los participantes.

La principal contraindicación en los pacientes en los que se empleó metformina fue no disponer de datos de creatinina, seguido de la presencia de infarto del miocardio reciente. (Tabla 2)

Se observó que de los 281 pacientes que utilizaban metformina en el presente estudio, 244 tenían TFG > 45 ml/min/1,73 m² SC, en 41 de ellos (16,8 %) (IC 95 %: 12,8 % - 21,5 %) se prescribió en dosis inadecuada, 8 pacientes tenían una TFG entre 30 - 45 ml/min/1,73 m² SC y a 7 de estos 8 se les prescribieron dosis inadecuadas. 29 pacientes a los que se les prescribió metformina no contaban con datos de creatinina y estimación de la TFG, por lo que cualquier dosis es inadecuada. En 77 (27,4 %) de los 281 pacientes a los que se prescribió metformina se hizo con dosis no adecuadas.

En un 37 % (104) (IC 95 %: 31,5 % - 42,8 %) de los pacientes que tenían prescrito este medicamento no se encontró documentado que se les recomendara que fuera ingerido simultáneamente con desayuno, almuerzo y/o cena.

Sólo el 45,6 % (128) (IC 95 %: 39,8 % - 51,4 %) de los pacientes que utilizaron metformina en este estudio mostró una prescripción adecuada del medicamento según los criterios previamente establecidos.

DISCUSIÓN

Un alto porcentaje de pacientes tratados con metformina presentaba una prescripción inadecuada del medicamento, recetándose el fármaco en pacientes con alguna contraindicación, sin valorar en algunos casos su función renal y pautando dosis no adecuadas a su TFG.

La metformina fue el antidiabético más prescrito, frente a la glibenclamida y la insulina. Su utilización

requiere estricta observación de la farmacología; el desconocimiento o la falta de interés por los conceptos básicos expondrían al paciente frente a un riesgo para su salud.

La elevada proporción de pacientes con una inadecuada prescripción puede representar un incremento del riesgo de presentar acidosis láctica que es el efecto adverso más grave esperado. Su aparición parece incrementarse más por las patologías concomitantes que por el propio uso de la metformina, mostrando una incidencia de acidosis láctica extremadamente baja cuando todas las contraindicaciones y precauciones son respetadas¹²⁻¹⁵.

Las evidencias previas sobre el porcentaje de pacientes que utilizan metformina con presencia de contraindicaciones son diversas. Holstein¹⁶ encontró una alta proporción de pacientes con alguna contraindicación o factor de riesgo que recomendaban no continuar utilizando la metformina, aunque la población estudiada correspondía a ingresos hospitalarios por una enfermedad aguda o para optimizar el manejo de su diabetes. De igual modo, Calabrese¹⁷ y Sweileh¹⁸ mostraron que casi el 60% de pacientes que tomaban metformina presentaban contraindicaciones. Otros autores observaron que los pacientes con contraindicaciones para tomar metformina oscilaban entre el 25 %¹⁹ y el 5 %²⁰. A excepción de este último estudio, todos los anteriores documentaron una alta proporción de pacientes con contraindicación para el uso del medicamento comparado con los resultados de la presente investigación.

Pongwecharak observó que la principal contraindicación fue la presencia de enfermedad renal²¹, mientras que Holstein¹⁶ y Sweileh¹⁸ indicaron que la insuficiencia cardíaca fue la principal contraindicación.

Al analizar las principales causas de contraindicación, los datos expuestos mostraron como principal motivo la ausencia de registro de creatinina sérica y la consiguiente falta de estimación de la TFG. Esto puede representar una limitación para la comparación de nuestros resultados con los de otras publicaciones. Sin embargo, mostramos

CONTRAINDICACIONES	N	%
Sin datos de creatinina	29	10,3
Infarto del miocardio reciente	7	2,5
Mayor de 80 años	6	2,1
Riesgo de hipoxia	2	0,7
Enfermedad renal	1	0,4
Insuficiencia cardíaca	1	0,4

Tabla 2. Principales contraindicaciones en pacientes diabéticos tipo 2 que utilizaron metformina

la deficiencia en la calidad de la prescripción del medicamento al no considerar la función renal en la evaluación de la restricción de su uso por enfermedad renal y, además, se debe indicar que este hecho también pudo conducir a un subregistro de esta patología como una más frecuente causa de contraindicación.

Existe evidencia sobre la presencia de escasos efectos adversos secundarios a este fármaco en personas con leve a moderada reducción de la función renal, considerando actualmente que la metformina está contraindicada únicamente ante la presencia de una tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m² SC^{6,22}, aunque la mayoría de los estudios analizados previamente han considerado como contraindicación una TFG <60 ml/min/1,73 m² SC.

Las recomendaciones actuales de los diferentes organismos regulatorios y guías de práctica clínica de asociaciones científicas especializadas en diabetes mantienen importantes diferencias con respecto a este tema²³. Lo anterior muestra la necesidad de realizar estudios sobre la variación o no de esta contraindicación, como lo ha manifestado Vasisht²⁴, quien resalta que, a pesar de la alta utilización de esta biguanida en pacientes con tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1,73 m² SC, existe una baja incidencia de acidosis láctica, apoyando la recomendación de bajar este umbral²⁴. En este sentido, el estudio de Carbayo mostró que de los 107 pacientes que usaban metformina sólo 1 presentaba una TFG <30 ml/min/1,73 m² SC, recomendando ese punto de corte como contraindicación absoluta de este medicamento²⁵.

En la práctica clínica diaria, como lo demuestran los hallazgos de esta investigación, la metformina se está utilizando en pacientes con enfermedad renal crónica leve a moderada, aunque no logramos precisar si la prescripción en estos pacientes se realiza con base en el conocimiento o no de las más recientes recomendaciones. Sin embargo, si hemos demostrado que la dosificación es inadecuada respecto a la función renal, sobre todo porque muchas veces se prescribe el fármaco sin conocer la estimación de filtración glomerular de los pacientes tratados.

Una importante causa de contraindicación de la metformina fue tener una edad mayor de 80 años. Este rango de edad es en realidad una contraindicación relativa, por tanto se debe evaluar de forma estrictamente individual cada paciente, independientemente de su edad, a través de la estimación de su tasa de filtración glomerular y demostrar que la función renal no se encuentra reducida. Aun así, el uso de metformina en personas mayores debe ser críticamente examinado, pues las mayorías de contraindicaciones tienen una alta asociación con la edad^{16,17}.

Finalmente, hay que precisar que no son numerosos los estudios sobre esquema terapéutico de

metformina. Diversos autores han registrado una prevalencia de prescripción inadecuada de anti-diabéticos orales entre el 17,2 % y el 90,5 % en función del emplazamiento, los fármacos objeto de estudio, la definición de prescripción inadecuada y la magnitud de la investigación²⁶.

En las publicaciones previas hay divergencia en las definiciones de prescripción adecuada de metformina, especificándola de forma muy básica y únicamente con base en el índice de masa corporal del paciente y/o dosificación e intervalo de dosificación^{27,28}. Los criterios de definición de prescripción adecuada en el actual estudio fueron más estrictos, evaluando la prescripción en pacientes con contraindicación independiente de su IMC, examinando su dosificación no con un rango único sino correlacionado con la función renal, lo cual no se evaluó en otras publicaciones.

Debido a los diferentes conceptos de prescripción adecuada, existe por lo tanto una restricción para la comparación de los presentes resultados. Pese a lo anterior, se encontró que existe un alto porcentaje de prescripciones inadecuadas y que los principales errores consisten en prescribir el fármaco aunque exista alguna contraindicación, no valorar la función renal antes de utilizarlo y no determinar la dosificación de acuerdo con la función renal.

Por tanto, se hace necesario implementar estrategias educativas que capaciten al personal médico para una correcta utilización de los fármacos antidiabéticos. En este sentido, tanto las universidades como las sociedades científicas deben jugar un papel primordial y cada institución de salud debería contar con guías de prescripción para los medicamentos utilizados en las principales enfermedades crónicas como la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070-80.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
3. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5(3):157-67.
4. Mata Cases M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Aten primaria.* 2008;40(3):147-53.
5. Millán CO. Metformina (primer escalón terapéutico): titulación de la dosis. *Diabetes Práctica.* 2003;34:3-10.
6. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care.* 2011;34(6):1431-7.
7. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care.* 2012;35(2):446-54.
8. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* 2011;37(2):90-6.

9. Al Khaja KA, Sequeira RP, Damanhori AH. Medication prescribing errors pertaining to cardiovascular/antidiabetic medications: a prescription audit in primary care. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26(3):410-7.
10. Scarpello JH. Review: Optimal dosing strategies for maximizing the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2001;1(1):28-36.
11. Gimeno J, Lou L, Molinero E, Campos B, Boned B, Sánchez Vaño R. Concordancia entre las fórmulas de Cockcroft Gault y del estudio MDRD para estimar la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes tipo 2. *Nefrología.* 2006;26(5):615-8.
12. Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. *J Nephrol.* 2013;75:6.44.
13. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2218-24.
14. Richey FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2291-5.
15. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;30(1):78-83.
16. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med.* 1999;16(8):692-6.
17. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):434-7.
18. Sweileh WM. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci.* 2007;29(6):587-92.
19. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans J, Sullivan F, Morris AD. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes—a population based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med.* 2001;18(6):483-8.
20. Lasser KE, Seger DL, Yu DT, Karson AS, Fiskio JM, Seger AC, et al. Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):338-44.
21. Pongwecharak J, Tengmeesri N, Malanusorn N, Panthong M, Pawangkapin N. Prescribing metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm World Sci.* 2009;31(4):481-6.
22. Martínez A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Nefrología.* 2012;32(4):419-26.
23. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama.* 2014;312(24):2668-75.
24. Vasisht K, Chen SC, Peng Y, Bakris G. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(12):1079-83.
25. Carbayo JJ, Tuesta R, Sastre JF, Criado JJ, Gómez C, Rodríguez J. Valoración de la función renal en diabéticos tipo 2 y su adecuación al tratamiento antidiabético oral. *Rev Clin Med Fam.* 2014;7(1):8-13.
26. Zavala MA, Lima R, Gallegos MM. Utilización de hipoglucemiantes orales en una unidad médica familiar de Comalcalco, Tabasco, México, 2013. *Rev. mex. cienc. Farm.* 2014;45(3):81-5.
27. García AG, Paniagua JS, Aguilar CÁ. Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aten primaria. 2005;35(7):348-52.
28. Castro A, Reyes H, Pérez R. Evaluación de un programa de educación médica continua para la atención primaria en la prescripción de hipoglucémicos. *Salud pública Méx.* 2008;50:S445-S52.