

Metformina y diabetes mellitus tipo 2

Manel Mata Cases

Introducción

Los beneficios del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) van ligados a su impacto en complicaciones microvasculares y macrovasculares que comporta la hiperglucemia a largo plazo. En 1929 se descubrió la insulina y en los años cincuenta se empezó a utilizar las sulfonilureas y las biguanidas. Concretamente, metformina se comercializó en 1957, por lo que se cumplen 50 años de su uso en el campo de la diabetes. Pero no fue hasta 1998 en que se publicaron los resultados del mayor estudio de intervención realizado en pacientes con DM2, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que demostró que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia a largo plazo puede reducir la aparición de complicaciones microvasculares, aunque únicamente en el subgrupo de pacientes con sobrepeso tratados con metformina, la morbimortalidad cardiovascular¹ (fig. 1). La publicación de estos resultados relanzó el uso de este fármaco, que ha pasado de ser limitado a constituir actualmente la base del tratamiento de la DM2, tal como preconizan las guías de práctica clínica más recientes²⁻⁴ y el estándar para comparar los nuevos fármacos y estrategias terapéuticas.

En el presente artículo se actualizarán las evidencias sobre los beneficios del tratamiento con metformina en la DM2 tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos orales e insulina, así como las crecientes críticas a sus contraindicaciones por el riesgo de acidosis láctica.

Efectos farmacológicos de metformina y contraindicaciones

Mecanismo de acción y efectos beneficiosos

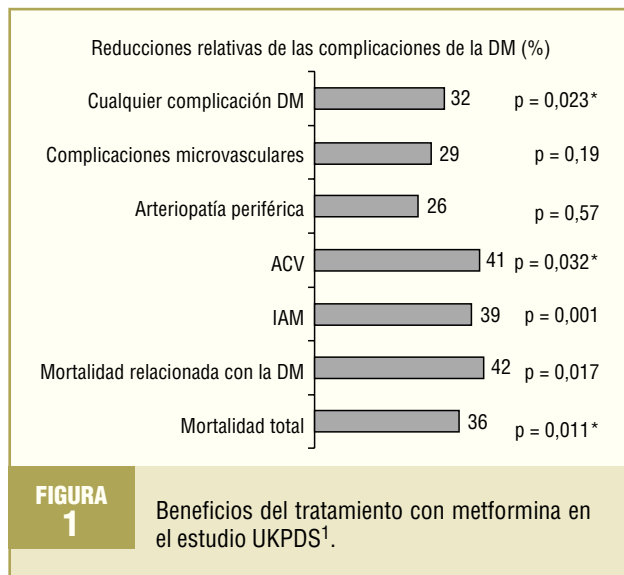
El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la gluconeogénesis hepática, aunque, en menor grado, también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular^{5,6}. Metformina es la única biguanida

Puntos clave

- Metformina es el fármaco de primera elección tanto en pacientes obesos como con normopeso, y es eficaz tanto en monoterapia como en asociación con otros fármacos orales o insulina.
- Diferentes estudios observacionales muestran que los pacientes tratados con metformina tienen una mortalidad total y cardiovascular menor que los tratados con otros fármacos orales o insulina.
- Numerosos estudios observacionales muestran que el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina es muy bajo y no es superior al de otros fármacos orales a pesar de que se utiliza en un porcentaje importante de pacientes en que está teóricamente contraindicada.
- Dada la gravedad de la acidosis láctica, se debe evitar metformina en caso de insuficiencia renal severa (filtrado glomerular < 30 ml/min) o insuficiencia cardíaca de grado III-IV de la clasificación de la NYHA.
- La asociación sulfonilurea-metformina constituye la combinación con mayor experiencia de uso, menor coste y mayor efectividad, aunque no están bien establecidos los beneficios a largo plazo.

recomendada, tanto en adultos como en adolescentes y niños mayores de 10 años, ya que fenformina y buformina tienen un riesgo inaceptablemente elevado de acidosis láctica⁶.

Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA_{1c} entre el 1,5 y el 2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias y se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos, colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad, PAI-1 y otros marcadores de inflamación vascular^{5,6}. En un reciente metaanálisis de Cochrane, no se han observado reducciones de peso en los ensayos clínicos en que se comparaba con placebo o dieta, pero sí un menor incremento de peso en los ensayos frente a sulfonilureas, glitazonas o insulina⁵. Se elimina por vía renal sin metabolizar.



1.704 pacientes con sobrepeso fueron aleatorizados a tratamiento convencional (411) o tratamiento intensivo: metformina (342), sulfonilureas (542) o insulina (409). ACV: accidente cerebrovascular, DM: diabetes mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio.

*Diferencias significativas respecto a insulina y sulfonilureas.

Dosificación y pauta de administración

Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) con la comida principal para mitigar los efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada una o 2 semanas hasta un máximo de 2 o 3 comprimidos según la respuesta clínica, ya que la respuesta es dependiente de la dosis. Un 85% de los pacientes consiguen la máxima reducción de HbA_{1c} (2%) con dosis de 2.000 mg, sin obtener reducciones adicionales cuando se llega a los 2.500 mg⁶. Sin embargo, 2.550 mg fue la dosis media diaria utilizada en el estudio UKPDS¹.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente es la intolerancia gastrointestinal: dolor abdominal, flatulencia y, muy especialmente, diarrea (30%), que es dependiente de la dosis, autolimitada y transitoria, y que suele remitir al reducir la dosis del fármaco. Un 5% de los pacientes no toleran ni siquiera la dosis mínima⁶. Otros efectos, como el sabor metálico, son mucho menos frecuentes. El déficit de absorción de vitamina B₁₂, observado en un 30% de los pacientes, raramente causa anemia perniciosa.

El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica, lo que ha conllevado su contraindicación en la insuficiencia renal o cardíaca y otras situaciones que predisponen a ella (tabla 1). Debe suspenderse temporalmente el tratamiento en caso de infarto agudo de miocardio (IAM), infecciones graves y cualquier otra situación que predisponga a insuficiencia renal aguda o acidosis (deshidratación, diarreas severas). En la cirugía mayor programada se debe suspender 48 h antes. En caso de exploraciones

TABLA 1 Contraindicaciones de metformina

Contraindicaciones	
Insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min)	
Insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento farmacológico	
Acidosis metabólica aguda o crónica	
Insuficiencia hepática	
Lactancia, cetoacidosis o alergia	
Precauciones	
Edad > 80 años (determinar antes el filtrado glomerular)	
Infarto agudo de miocardio	
Ingesta excesiva de alcohol	
Suspender temporalmente	
Estudios radiológicos con contraste yodado (mismo día)	
Cirugía mayor (desde 48 h antes)	
Situaciones agudas con riesgo de fallo renal: deshidratación, diarrea, infección con riesgo de shock (neumonía, pielonefritis)	

radiológicas con contraste yodado es suficiente suspenderla el día de la prueba.

Acidosis láctica asociada a metformina

El riesgo de acidosis láctica ha sido el principal freno a la utilización de metformina, a pesar de estar disponible en el mercado desde 1957. Es muy poco frecuente y su incidencia se estima en unos 3 casos por 100.000 pacientes/año⁶. Prácticamente todos los casos se han dado en individuos con insuficiencia renal y en situaciones de hipoxemia, como el shock, en los que la mortalidad es de hasta un 50%⁷. En los últimos años se ha cuestionado el papel de metformina en la acidosis láctica, y se llegó a considerar que podría tratarse de una asociación no causal en pacientes con una enfermedad aguda grave⁷⁻⁹ y que incluso podría tener un efecto protector en la mortalidad asociada a acidosis láctica en los pacientes que la estaban tomando⁷. Así, en estudios observacionales, los pacientes tratados con metformina tienen un riesgo de acidosis láctica igual o menor que el del conjunto de diabéticos^{10,11}. De hecho, no se ha demostrado ninguna relación de metformina con la acidosis láctica ni con las concentraciones de ácido láctico en la revisión Cochrane, que incluye 206 ensayos clínicos comparativos y estudios de cohortes desde 1959 (47.846 pacientes-año tratados con metformina y 38.221 pacientes-año de los grupos control)⁸. En esta misma revisión no hubo ninguna diferencia en la incidencia de acidosis láctica (diferencia, 0,00); los límites superiores del intervalo de confianza del 95% fueron 6,3 por 100.000 para metformina y 7,8 para los comparadores⁸. Además, diferentes estudios observacionales han revelado que metformina se utiliza en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca en los que está teóricamente contraindicada, sin que se haya observado un aumento en la incidencia de acidosis láctica¹⁰⁻¹⁵ (tabla 2). Así, el porcentaje de pacientes con alguna contraindicación oscila entre el 25 y el 75%¹⁶. Sin embargo, se sigue publicando casos, lo que se interpreta como que existe un sesgo de publicación para los casos en que esta complicación sucede en un paciente tratado con metformina^{7,9}.

En conclusión, el número de casos de acidosis láctica asociada a metformina es bajo considerando el amplio uso que se está haciendo actualmente. El hecho de que metformina se haya utilizado sin problemas en pacientes con contraindicaciones puede interpretarse como la evidencia de que no produce acidosis láctica⁹. Sin embargo, los casos de acidosis láctica por sobredosis en pacientes jóvenes con intenciones suicidas indica que la acumulación de metformina en caso de insuficiencia renal podría precipitar una acidosis láctica en pacientes de riesgo. Sin embargo, si se excluyen los casos de sobredosis, los expertos consideran que la mayor parte de los casos no están causados directamente por metformina^{7,9,17}.

¿Deben modificarse las contraindicaciones de metformina?

Metformina está contraindicada fundamentalmente en las situaciones que predisponen a la acidosis láctica: la insuficiencia renal (por el riesgo de acumulación del fármaco), las situaciones que predisponen a la hipoxia (insuficiencia cardíaca o respiratoria crónicas), la cirrosis con insuficiencia hepática, el alcoholismo y en situaciones agudas como la deshidratación, el IAM o el shock (tabla 1). Puede prescribirse en pacientes ancianos aunque siempre debería calcularse antes el filtrado glomerular, ya que la creatinina sérica no es una medida fiable de la función renal en las personas de edad avanzada, especialmente en las mujeres.

Si se respetasen estrictamente las contraindicaciones de metformina, un gran número de pacientes se verían privados de los beneficios del tratamiento, por lo que son numerosos los autores que abogan por no suspenderla sistemáticamente ya que no hay suficientes evidencias que lo justifiquen¹⁶⁻²⁰. Para McCormack et al¹⁷, los beneficios del tratamiento con metformina en los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca superan ampliamente el riesgo potencial de acidosis láctica.

Metformina e insuficiencia renal

La ficha técnica en Estados Unidos contempla como contraindicación la creatinina > 1,5 mg/ml en varones y 1,4 en mujeres, mientras que en Europa se contraindica ante un filtrado glomerular menor de 60 ml/min, y en algunas guías regionales se permite hasta valores no inferiores a 30 ml/min^{19,20}. Sin embargo, no existe ninguna evidencia sobre el grado de función renal que protege o predispone a la acidosis láctica^{17,19}. Así por ejemplo, en un ensayo clínico en que se aleatorizó a 393 pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica entre 1,3 y 2,2 mg/dl) acompañada de otras enfermedades crónicas que también la contraindi-

TABLA 2 Casos de acidosis láctica en estudios observacionales en pacientes con alguna contraindicación a metformina

Estudio	Pacientes con metformina (n)	Duración	Pacientes con contraindicación	Casos de acidosis láctica
Sulkin et al, 1997	89	3 meses	54%	0
Holstein et al, 1999	308	3,5 años	73%	0
Emslie-Smith et al, 2000	1.847	2,5 años	24,5%	1*
Calabrese et al, 2002	204	6 meses	44%	0
Eurich et al, 2003	1.160	5 años	100% (insuficiencia cardíaca)	0
Massoudi et al, 2005	1.861	3 años	100% (insuficiencia cardíaca)	0
Cryer et al, 2005	7.227	1 año	0% (creatinina > 1,4 o 1,5 mg/ml)	0

*1 paciente con infarto de miocardio + insuficiencia renal.

Elaborado a partir de estudios citados en las revisiones de Misbin⁹ y Tahrani et al¹⁶.

caban (cardiopatía isquémica, EPOC e insuficiencia cardíaca) a seguir con metformina o suspenderla, sin que se observara ninguna diferencia en cuanto a complicaciones y no hubo ningún caso de acidosis láctica en los 4 años que duró el ensayo¹⁵. Los autores concluyen que puede ser utilizada siempre y cuando la creatinina sérica no sobrepase los 2,2 mg/ml y no consideran necesaria su suspensión cuando existe cardiopatía isquémica, EPOC o insuficiencia cardíaca¹⁵. Por otra parte, recientemente se han publicado 2 estudios poblacionales británicos en que se analiza el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula del Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) en pacientes diabéticos, con el objetivo de establecer un umbral seguro para su prescripción^{19,20}. En el estudio de Warren et al¹⁹, con 11.297 diabéticos tratados con metformina, se establece como límite inferior para su prescripción un filtrado glomerular de 40 ml/min o incluso 36 ml/min, que incluiría a todos los pacientes tratados con el fármaco. En ese estudio, un 25,5% de los pacientes tenían contraindicación por tener un filtrado glomerular < 60 ml/min. En el otro estudio, en 12.482 diabéticos, los autores proponen no prescribirla si hay insuficiencia renal severa (filtrado glomerular < 30 ml/min), mientras que con un filtrado glomerular entre 30 y 40 se debería valorar el riesgo-beneficio e individualizar la decisión²⁰. Esta propuesta parece muy razonable teniendo en cuenta la gran cantidad de personas de edad avanzada que podrían verse privadas de los beneficios del tratamiento con metformina al generalizarse el uso del MDRD. Por otro lado, se debe insistir en enseñar al paciente que debe suspenderla inmediatamente ante cualquier situación aguda que predispone a la acidosis láctica (tabla 1).

Metformina e insuficiencia cardíaca

Metformina está contraindicada en la insuficiencia cardíaca que requiere tratamiento farmacológico en Europa, mientras que en Estados Unidos sólo en las clases III-IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA). Sin embargo, diferentes estudios observacionales ponen de relieve que el tratamiento con metformina es

seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca^{13,14,16} y algunos autores proponen no contraindicarla en esta situación¹⁴⁻¹⁸. En 2 estudios observacionales realizados en Escocia (Tayside)¹³ y en Estados Unidos¹⁴, en que se siguió a los pacientes durante al menos un año después del alta, se han observado reducciones significativas en las hospitalizaciones (*odds ratio* [OR] = 0,87)¹³ y en la mortalidad por todas las causas (OR = 0,70 y 0,86)^{13,14}, en comparación con otros fármacos orales o insulina. Ante estos resultados, parece razonable mantener la metformina si el paciente está estable^{17,18} y suspenderla, al menos temporalmente, en las situaciones de reagudización o agravamiento de la insuficiencia cardíaca¹⁷. Probablemente debería modificarse la ficha técnica del fármaco y contraindicarlo únicamente en la insuficiencia cardíaca severa (grados III y IV de la clasificación de la NYHA), es decir, cuando la disnea limita notablemente la actividad del paciente y, por tanto, el riesgo de descompensación aguda es mayor.

Metformina como fármaco de primera elección

Tanto el documento conjunto de las sociedades de diabetes estadounidense (ADA) y europea (EASD) sobre el tratamiento de la DM2⁴ como la guía de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)³ consideran metformina como el

fármaco de primera elección en monoterapia, reservando los demás fármacos orales y la insulina para el tratamiento combinado con metformina (fig. 2). Estas recomendaciones y el algoritmo de tratamiento se han incorporado en el documento anual de recomendaciones de la ADA Standards of Care del 2007 (disponible en: http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/30/suppl_1/S4).

Tradicionalmente se había recomendado empezar con metformina en pacientes con sobrepeso y con un secretagogo en los pacientes con normopeso. Sin embargo, ambas guías consideran que siempre es de elección metformina, ya que tiene claras ventajas sobre el resto de los fármacos orales puesto que mejora la sensibilidad a la insulina y no comporta aumento de peso ni hipoglucemias^{3,4}.

Con el fin de conocer si una glitazona podría ser preferible como fármaco inicial se diseñó el estudio ADOPT (Diabetes Outcome Progression Trial), en el que se aleatorizó a 4.360 pacientes con DM2 sin tratamiento farmacológico previo a recibir hasta 8 mg de rosiglitazona, hasta 15 mg de glibenclamida y hasta 2 g de metformina²¹. La incidencia acumulada de fracaso de la monoterapia (variable principal) a 5 años fue del 15% con rosiglitazona, el 21% con metformina y el 34% con glibenclamida, con reducciones relativas del riesgo del 32% (rosiglitazona frente a metformina) y el

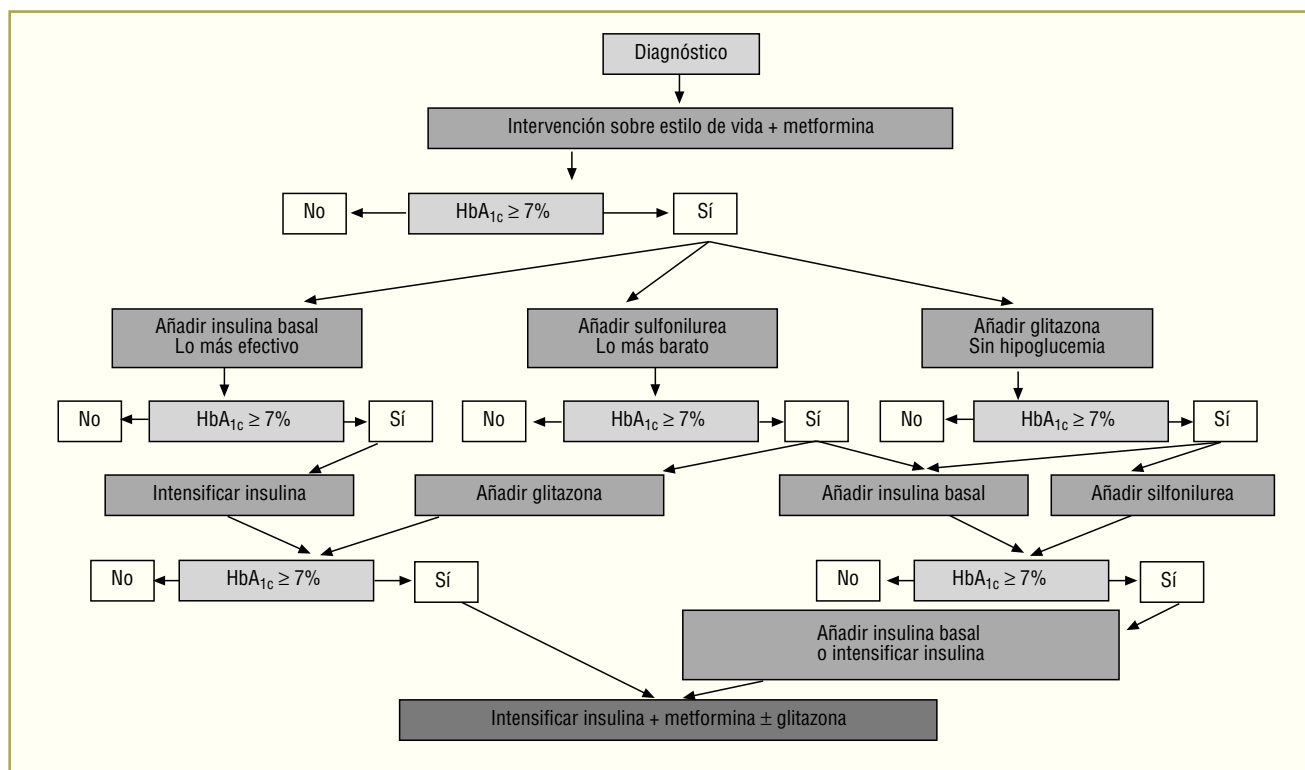


FIGURA 2

Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

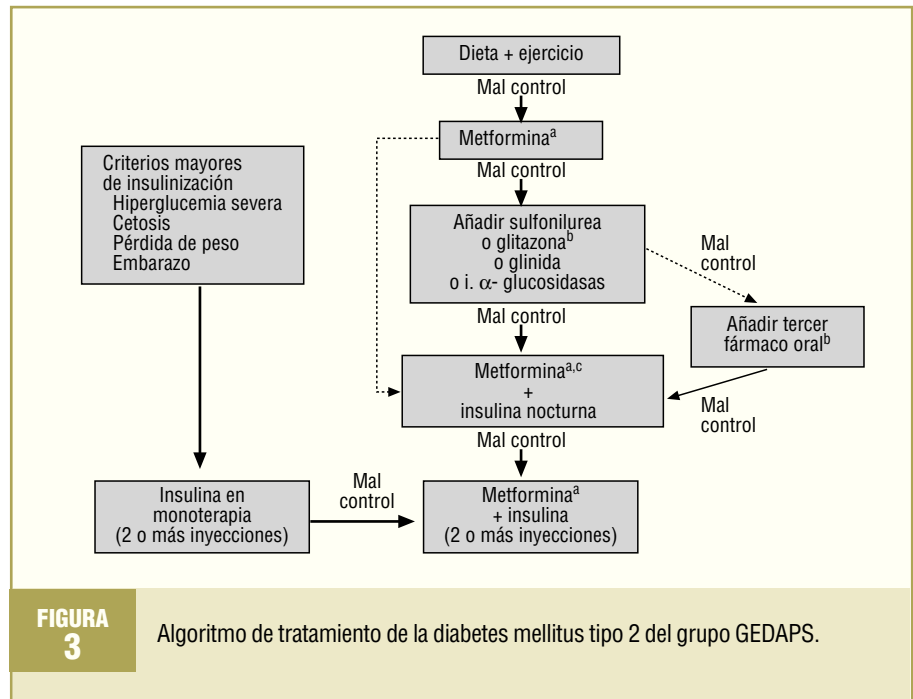
Documento de consenso ADA/EASD 2006⁴ (disponible en: http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/30/suppl_1/S4).

63% (rosiglitazona frente a glibenclamida). Rosiglitazona comportó un mayor incremento de peso y edemas que metformina y glibenclamida, pero menos efectos gastrointestinales que metformina y menos hipoglucemias que glibenclamida. Aunque los resultados sobre el control glucémico parecen mejores con rosiglitazona, si tenemos en cuenta el coste superior y la mayor frecuencia de efectos adversos de rosiglitazona, metformina continúa siendo el fármaco de primera elección.

Tratamiento combinado de metformina con otros fármacos orales

Para mejorar el control glucémico cuando fracasa la monoterapia todas las guías de tratamiento proponen añadir un segundo fármaco oral^{2,3}, aunque la más reciente de la ADA/EASD⁴ propone al mismo nivel la adición de insulina nocturna (la opción que considera más eficaz), una sulfonilurea (la opción más económica) o una glitazona (la opción con menor riesgo de hipoglucemias) (fig. 2). La justificación de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo, sino en el hecho de que es factible aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos.

La combinación de metformina y una sulfonilurea constituye la asociación con más experiencia de uso. La adición de metformina a pacientes tratados con sulfonilurea disminuye la HbA_{1c} en 1,5 a 2 puntos sin aumentar significativamente el número de hipoglucemias^{2,5,6}. Otras asociaciones de fármacos orales también se han mostrado eficaces, aunque las reducciones de la HbA_{1c} observadas dependen de la potencia del fármaco añadido y no son superiores a las descritas con la combinación de sulfonilurea más metformina². El grupo GEDAPS en su nuevo algoritmo (disponible en: <http://www.redgedaps.org/images/recmateriales/algoritmos-gedaps-ADAEASD2006.pdf>) opta por dicha asociación, aunque también contempla como alternativa opcional la adición de insulina nocturna (fig. 3). Recientemente se ha publicado un análisis interino del estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) en que se compara rosiglitazona añadida a sulfonilurea o metformina con la asociación de sulfonilurea y metformina, sin que se haya observado diferencias significativas en la morbimortalidad cardiovascular entre las tres pautas²². Sin



Disponible en: <http://www.redgedaps.org/images/recmateriales/algoritmos-gedaps-ADAEASD2006.pdf>. En línea discontinua, otras alternativas para considerar. ^aSi está contraindicada o no se tolera, considerar otros fármacos (habitualmente una sulfonilurea). ^bConsiderar glitazona si hay obesidad abdominal: menor riesgo de hipoglucemias pero mayor coste que sulfonilurea. ^cSi el paciente toma 2 o más fármacos orales, mantener la misma dosis de metformina y valorar suspender el resto. ^dHabitualmente: metformina más sulfonilureas más glitazona.

embargo, mientras no se conozcan los resultados definitivos de este estudio (finales de 2008), no podremos saber si, tal como establece el algoritmo ADA/EASD, se puede considerar al mismo nivel la asociación de glitazona más metformina que la de sulfonilurea más metformina⁴.

Asociación de metformina-sulfonilurea y mortalidad

En el estudio UKPDS se probó esta asociación mediante la asignación aleatoria a tratamiento con metformina en un subgrupo de pacientes con mal control a pesar de dosis plenas de sulfonilurea (clorpropamida o glibenclamida), y se observó a los 6,6 años de seguimiento un aumento significativo de la mortalidad relacionada con la diabetes (RR = 1,96, p = 0,0039) frente al grupo que siguió con la sulfonilurea sola, lo que puso en cuestión la seguridad de esta combinación¹. Los autores atribuyeron este hecho al azar ya que, además del pequeño número de eventos, ambos grupos presentaron una mortalidad menor que la esperada en comparación con el total de la cohorte del estudio. De hecho, aunque la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con la combinación, el número total de eventos cardiovasculares fue similar¹. Por otro lado, un estudio observacional del grupo escocés de Tayside durante la década 1991-2000, en una población de 5.730 pacientes, también mostró una mortalidad cardiovascular ajustada mayor en los pacientes tratados con la asociación (OR = 2,43) o con sulfonilurea sola (OR = 1,70) en comparación con metformina sola²³. Sin embargo, en el subgrupo

que empezó simultáneamente el tratamiento con ambos fármacos se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular ajustada del 38% (OR = 0,62). Finalmente, más recientemente se ha publicado otro estudio observacional con datos de un registro de la región de Saskatchewan (Canadá) con mayor tamaño muestral (12.188 pacientes) y también 10 años de seguimiento (1991-2000). En este estudio, la mortalidad cardiovascular ajustada en relación con los tratados con sulfonilurea sola fue menor en el grupo tratado con la asociación de metformina más sulfonilurea (OR = 0,61) o con metformina sola (OR = 0,75)²⁴. A pesar de estas controversias, actualmente se acepta que esta asociación es segura y de primera elección cuando fracasa cualquiera de los 2 fármacos en monoterapia^{2-4,6} y así se recoge en el algoritmo del grupo GEDAPS (fig. 3).

Tratamiento combinado de insulina con metformina

Cuando no se consigue un control adecuado con 2 o 3 fármacos orales, la mejor opción es añadir una dosis de insulina nocturna manteniendo metformina, en lugar de la insulinización en monoterapia^{2-4,6}. El aumento de peso y las hipoglucemias son menores que con la insulinización en monoterapia^{2,6}. También en los pacientes tratados con dos o más dosis de insulina y un control deficiente se aconseja añadir metformina, ya que se reducen la HbA_{1c} y los requerimientos de insulina^{2,6}.

Conclusiones

Metformina actualmente es el fármaco de primera elección en la DM2, tal como reconocen las principales guías de práctica clínica, y es eficaz tanto en monoterapia como en asociación con otros fármacos orales o insulina. Sus demostrados beneficios en cuanto a las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad observados en el UKPDS y el menor riesgo de hipoglucemias e incremento de peso que presenta frente a otras opciones terapéuticas la hacen preferible en todos los pacientes con DM2. En lo que respecta a las contraindicaciones del fármaco, probablemente se deban modificar ya que el riesgo de acidosis láctica es similar al de otros antidiabéticos aun cuando no se respeten sus contraindicaciones. Sin embargo, dado que la acidosis láctica es una complicación tan grave, no se debería prescribir en caso de insuficiencia renal severa (filtrado glomerular < 30 ml/min) o insuficiencia cardíaca de grado III-IV de la clasificación de la NYHA.

Bibliografía

1. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-64.
2. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Actualización 2004. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:187-97.
3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579-93.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
5. Saenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuan A, Ausejo Segura M, Roque M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria*. 2005;36:183-91.
6. Mata Cases M, Franch Nadal J, Goday Arno A. Tratamiento oral con Metformina en la diabetes mellitus tipo 2: monoterapia y tratamiento oral combinado. *Med Clin (Barc)*. 2004;5:14-8.
7. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin-associated lactic acidosis". *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001;3:195-201.
8. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1):CD002967.
9. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1791-3.
10. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health – is metformin a case in point? *Diabetologia*. 2005;8:2454-9.
11. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Int Med*. 2004;255:179-87.
12. Emslie-Smith AM, Boyle DIR, Evans JMM, Sullivan F, Morrish AD. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine*. 2001;18:483-8.
13. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28:2345-51.
14. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111:583-90.
15. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*. 2002;13:428.
16. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007;335:508-12.
17. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ*. 2005;173:502-4.
18. Inzucchi SE. Metformin and heart failure: innocent until proven guilty. *Diabetes Care*. 2005;28:2585-7.
19. Warren RE, Strachan MW, Wild S, McKnight JA. Introducing estimated glomerular filtration rate (eGFR) into clinical practice in the UK: implications for the use of metformin. *Diabet Med*. 2007;24:494-7.
20. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24:1160-3.
21. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.

22. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. *N Engl J Med.* 2007;357:28-38.
23. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia.* 2006;49:930-6.
24. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:497-502.