



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Metformina 1000 mg tableta
Institución:	Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Antihiper glucémico en Diabetes Mellitus no Insulino dependiente
Alternativas del PNME:	Metformina 850 mg tableta
Motivo de la solicitud:	<ul style="list-style-type: none">- Reacción adversa que determine la suspensión del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME.- Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME. Confort del paciente, mejor dosificación.- Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME.
Dosificación diaria:	1, 2 ó 3 veces al día.
Vía de administración	Vía Oral
Costo diario S/.	El Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas reporta S/. 1.20
Otros Datos de la solicitud:	Duración del tratamiento: De por vida

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Mar-Abr 2005	60	1500	1500



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO Nº 17 - 2006

METFORMINA 1000mg tableta

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Metformina 850mg tableta
ATC/DCI: ¹	A10BA02: Biguanida
DDD: ¹	2g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ²	Incluido en el grupo de otros antidiabéticos
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Diabetes mellitus tipo 2

INTRODUCCION

- La diabetes mellitus es una enfermedad seria con implicaciones en salud pública debido al incremento de la incidencia y costos asociados con el tratamiento de diabetes mellitus y sus complicaciones relacionadas. Un subtipo de esta enfermedad es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) también conocida como diabetes mellitus no insulino-dependiente que puede ser causada por la resistencia a la insulina, una relativa deficiencia de insulina ó un defecto en la secreción de insulina⁴.
- DM2 es un desorden metabólico crónico que se caracteriza por elevados niveles de glucosa en sangre, resulta de defectos en la secreción y en la acción de la insulina^{10,13}. Además la resistencia a la insulina y la falla de las células β son genéticamente determinadas en alguna magnitud¹¹ además los individuos con DM2 también se caracterizan por reducción de las células β probablemente debido a un incremento de apoptosis celular¹⁰, sin embargo, los factores medioambientales contribuyen a exacerbar ambas anormalidades¹¹.
- La DM2 afecta a más del 90% de pacientes con diabetes^{4,10}, es una enfermedad metabólica completa,¹⁰ cuya prevalencia se ha incrementado dramáticamente en las pasadas dos décadas; la diabetes causa falla renal en la etapa final, donde uno de cada tres pacientes que entran a diálisis o programas de transplante son diabéticos, además la neuropatía autonómica ocurre en 50% a 60% de pacientes con DM2, los infartos cardiacos y cerebrales ocurren dos a cuatro veces con mas frecuencia en personas con diabetes que en los que no tienen esta enfermedad. El costo del tratamiento de diabetes asociada a complicaciones excede \$100 billones por año¹³. Estas complicaciones a largo



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

plazo de la DM2 son microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y vasculopatía periférica)¹¹, recientemente los estudios prospectivos a largo tiempo han demostrado que el mejorar el control de la glicemia en los pacientes con DM2 puede prevenir estas complicaciones¹³.

- El manejo tradicional de la hiperglicemia en DM2 incluye dieta y ejercicios, seguidos por agentes antihiperlipemiantes en múltiples asociaciones, y eventualmente administración de insulina. En la mayoría de los pacientes, el uso de diferentes niveles de intervención está influido por el logro del objetivo metabólico, principalmente representado por una Hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) < 7%, asimismo por niveles de glicemia en ayunas y post-prandial < 100 y < 140 mg/dl respectivamente¹⁰.
- En pacientes con diagnóstico nuevo de DM2 en quienes la terapia con insulina no está indicada y están inadecuadamente controlados con dieta y ejercicios, se recomienda que la terapia farmacológica se inicie con un agente oral, como una sulfonilurea o metformina como monoterapia¹³. Cuando los objetivos del tratamiento no son alcanzados, una dosis más alta del medicamento, una terapia adicional o la administración de insulina puede ser considerada^{10,13}.
- Actualmente se conocen cinco clases de agentes orales, cada uno trabaja a través de diferentes mecanismos de acción, están disponibles para mejorar el control de la glicemia en pacientes con DM2¹³, de ellos la Metformina es la biguanida que ha sido ampliamente usada durante los últimos 25 años, pues reduce los niveles de glicemia primordialmente por disminución endógena de la producción de glucosa en el hígado¹⁰.

FARMACOLOGIA

- La metformina fue introducida en Estados Unidos de Norteamérica en 1995^{13,14}, es un agente antihiperlipemiente que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con DM2, disminuye la glicemia basal y postprandial^{7,15}, mejora la sensibilidad periférica y hepática a la insulina, reduce la producción basal de glucosa hepática y aumenta la captación y utilización de glucosa estimuladas por insulina en los tejidos periféricos^{6,7,13,14,15}.
- La Metformina es una biguanida usada como agente antihiperlipemiente en pacientes con DM2^{7,11,13,14}, en especial en pacientes obesos con DM2 en la que los niveles de glicemia solo se pueden controlar a través de medios farmacológicos. A diferencia de las sulfonilureas, las biguanidas no tienen un efecto hipoglicemiente en las personas sanas y no estimulan la liberación de insulina¹².
- La Metformina actúa incrementando la fosforilación y activación del AMP cinasas, una enzima envuelta en la regulación de expresión de los genes, combustible en el

3



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

metabolismo y balance de energía. La activación del AMP cinas en los hepatocitos lleva a reducir la actividad transcripcional del factor nuclear SREBP en la expresión de enzimas lipogénicas, también disminuye la activación de la enzima citoplásmica acetil-coenzima A carboxilasa (ACC), la que regula el metabolismo graso, con efectos directos en la vía gluconeogénica¹⁰.

- La biodisponibilidad de las tabletas de Metformina de liberación regular alcanza 50 a 60% en ayunas^{4,7,15}, los niveles pico plasmáticos fueron aproximadamente 0.6, 1.1, 1.4 y 1.8 µg/ml para una dosis diaria de 500, 1000, 1500 y 2000mg respectivamente⁷, observándose una absorción decreciente con el incremento de la dosis. La unión de la Metformina a proteínas plasmáticas es despreciable, no tiene metabolismo hepático y el 90% se elimina por vía renal por secreción tubular⁴, por ello, el deterioro de la función renal disminuye la eliminación de Metformina y puede causar su acumulación¹⁵. El tiempo de vida media de eliminación plasmática es 1.5 a 6.2 horas luego de una dosis simple y luego de estar recibiendo Metformina por 6 días, el tiempo de vida media se incrementa a 19.8 horas⁴. Además se ha identificado que en sangre el tiempo de vida media de eliminación es 17.6 horas⁷.
- La dosis de metformina debe ser individualizada en base a su efectividad y tolerancia, mientras no se exceda la dosis diaria máxima recomendada, que es 2550mg en adultos, cuya dosis puede ser dividida y administrada con los alimentos. El tratamiento debe iniciarse con bajas dosis, con un incremento gradual de la dosis, para minimizar los efectos adversos gastrointestinales y permitir identificar la dosis mínima requerida para adecuar el control glicémico del paciente⁷.
- La dosis usual de inicio es 500 mg dos veces al día¹³ ó 850mg una vez al día, dado con los alimentos^{7,15}, la dosis de inicio debe tomarse con las comidas mas largas del paciente para prevenir los síntomas gastrointestinales¹⁵. El incremento de dosis puede realizarse aumentando 500mg semanalmente o 850mg cada 2 semanas, hasta un total de 2000 a 2550 mg/día dividido en dosis^{7,13}. Los niveles de glicemia en ayunas empiezan a disminuir dentro de 3 a 5 días después de iniciada la terapia y alcanza el punto mas bajo dentro de 1 a 2 semanas¹³.
- Metformina está aprobada por la FDA en el tratamiento de la DM2, en adultos y niños, con nivel de recomendación IIa es decir se puede recomendar en la mayoría de los casos y con categoría de evidencia A en adultos, pues está basada en datos derivados de metanálisis de estudios controlados aleatorizados con resultados homogéneos entre los estudios individuales. Está Indicado para el tratamiento de DM no insulino dependiente como monoterapia o en combinación con sulfonilureas o insulina.
- Según el BNF la Metformina está indicada en tratamiento de diabetes mellitus, es la única biguanida disponible, no es intercambiable con las sulfonilureas y es el medicamento de elección en pacientes diabéticos con sobrepeso en quienes una estricta

4



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

dieta ha fallado para controlar la diabetes, además es una opción apropiada en pacientes que no tienen sobrepeso⁶.

- La Metformina 1000mg tableta no está considerada en la 14° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS² y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país³.
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de METFORMINA 1000mg para administración por vía oral, en la presentación de tableta o comprimido recubierto, la cual cuenta con 04 registros sanitarios vigentes, todos ellos como Especialidad Farmacéutica. Además en nuestro país, la Metformina también se comercializa bajo la forma farmacéutica de METFORMINA 850mg tableta o comprimido recubierto, el cual cuenta con 30 registros sanitarios vigentes.

EFICACIA

- El efecto neto de la Metformina es disminuir la síntesis de lípidos y glucosa e incrementar la oxidación grasa¹⁰, entonces la Metformina reduce tanto los niveles de glucemia post-prandiales y en ayunas, además puede producir un moderado efecto favorable sobre los lípidos séricos, con cierta estabilización o pérdida de peso¹¹. El desarrollo de las complicaciones microvasculares fueron similarmente reducidas en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con sulfonilureas, insulina o metformina¹³.
- El objetivo terapéutico debe ser disminuir la glicemia en ayunas y Hemoglobina glicosilada al normal o cerca al normal, usando las dosis efectivas mas bajas de Metformina, cuando es usada como monoterapia o en combinación con sulfonilurea o insulina⁷.
- La siguiente tabla muestra las características de los efectos de la Metformina comparado con las sulfonilureas¹³:

Efecto	Metformina	Sulfonilurea
Disminución de la glicemia en ayunas	60-70 mg/dl ^{4,13,15}	60-70 mg/dl ^{4,13,15}
Disminución de la HbA _{1c}	1.5% – 2.0% ^{4,13,15}	1.5% – 2.0% ^{4,13,15}
Niveles de Triglicéridos	Disminuye	No afecta
Nivel de HDL colesterol	Ligero incremento	No afecta
Nivel de LDL colesterol	Disminuye	No afecta
Peso corporal	Disminuye	Incrementa
Insulina plasmática	Disminuye	Incrementa

- En un metanálisis que incluyó 29 ensayos con 37 grupos (5259 participantes), que comparó Metformina con sulfonilureas, placebo, dieta, tiazolidinedionas, insulina, meglitinidas e inhibidores de la glucosidasa; los resultados primarios de estos estudios indicaron que los pacientes obesos asignados al control glucémico intensivo con



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

metformina presentaron un mayor beneficio que con la glibenclamida o la insulina para todos los resultados relacionados con la diabetes ($P = 0,009$), y para la mortalidad por todas las causas ($P = 0,03$); además los pacientes asignados a la monoterapia con metformina presentaron un beneficio significativo en el control de la glucemia, el peso, la dislipidemia y la presión arterial diastólica. La Metformina presenta un notable beneficio para la HbA_{1c} en comparación con el placebo y la dieta, además de un beneficio moderado en el control de la glucemia, el colesterol LDL y el IMC o el peso en comparación con las sulfonilureas, por lo que se concluye que la Metformina podría ser la primera opción terapéutica en la DM2 acompañada de sobrepeso u obesidad, ya que puede prevenir algunas complicaciones vasculares y la mortalidad. Las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, los tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no presentan mayores beneficios que la Metformina¹¹.

- En un metanálisis que evaluó los estudios clínicos controlados aleatorizados publicados entre 1957 y 1996 sobre los efectos de metformina en la regulación de la glicemia y del peso corporal, se identificaron nueve estudios que comparaban Metformina con placebo y diez estudios que comparan Metformina con sulfonilurea. Los resultados indicaron que la Metformina bajó significativamente la glicemia y HbA_{1c} comparado con el placebo; la Metformina y sulfonilurea tuvieron igual efecto en la disminución de la glicemia y la HgA_{1c}, además se mostró que la eficacia antihiperlipémica de Metformina y sulfonilureas fueron idénticas¹⁴. Pero el peso corporal fue significativamente más bajo después de Metformina comparado con tratamiento de sulfonilurea, también se observó un incremento de peso corporal después del tratamiento con sulfonilurea; por ello, se indicó que el tratamiento con Metformina ha tenido un avance sobre las sulfonilureas, debido a que la obesidad es el mayor problema en la DM2¹⁴.
- La ganancia de peso no ocurre en pacientes con DM2 que recibieron Metformina sola o en combinación con otros agentes orales o insulina, tal como lo muestran los estudios donde se observó una pérdida de peso (2 a 3kg) durante los primeros 6 meses de tratamiento con Metformina¹³. Este medicamento tiene especiales beneficios en pacientes con DM2 con sobrepeso, porque provoca la reducción de la grasa visceral secundaria a pérdida de peso o redistribución de la grasa, además tiene beneficios cardiovasculares adicionales en las personas resistentes a insulina tratadas con metformina¹⁵.

SEGURIDAD

- Las reacciones adversas más frecuentes de la Metformina son la deficiencia de cobalamina, diarrea, dispepsia, flatulencia, náusea, vómitos^{4,12,13} y astenia. Estos efectos gastrointestinales ocurren en cerca de 30% de pacientes durante el inicio de la terapia con Metformina, dichos efectos son usualmente transitorios^{4,13} y resuelven con tratamiento continuo, se recomienda que para minimizar estos efectos, la terapia debe



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

ser iniciada con bajas dosis e incrementar gradualmente la dosis por semana⁴. Menos del 4 a 5% de pacientes no pueden tolerar la terapia con metformina^{11,13}, principalmente por los efectos gastrointestinales no graves y requieren la interrupción del medicamento¹¹.

- La Metformina no incrementa la secreción de insulina, por ello, la hipoglicemia es rara en pacientes diabéticos tratados con Metformina solamente. La acidosis láctica es la reacción adversa más seria de la Metformina, aunque no es frecuente pues se ha reportado 3 casos en 100 000 pacientes^{4,13}.
- En un metanálisis que evaluó la monoterapia con Metformina, al comparar Metformina con sulfonilureas, se analizaron nueve ensayos donde se informaron más eventos hipoglucémicos en los participantes con sulfonilureas (34 versus 126; P = 0,04), y más episodios de diarrea con Metformina (30 versus 13; P = 0,03). Además cuando se comparó Metformina con placebo, la Metformina provocó una cantidad significativamente mayor de episodios de diarrea (46 versus 14; P = 0,0005), pero el análisis no exhibió diferencias significativas para el malestar abdominal ni para la hipoglicemia¹¹.
- En un metanálisis donde se evaluó la incidencia de la acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de la Metformina en comparación con el placebo y otros tratamientos que reducen la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los datos combinados de los 206 ensayos comparativos y los estudios de cohortes no revelaron casos de acidosis láctica fatal o no fatal en 47 846 pacientes tratados por año con Metformina o en 38 221 pacientes tratados por año en el grupo sin Metformina; el límite superior para la verdadera incidencia de la acidosis láctica asociada a la Metformina fue 6,3 casos por cada 100 000 pacientes (IC: 95%) y el límite superior para la verdadera incidencia de la acidosis láctica en el grupo sin Metformina fue de 7,8 casos por cada 100 000 pacientes, entonces se concluyó que el uso de la Metformina probablemente no está vinculado al riesgo de la acidosis láctica, pues no hay pruebas en los ensayos comparativos prospectivos o en los estudios observacionales de cohortes de que la Metformina se asocie con un mayor riesgo de acidosis láctica o un aumento en los niveles del lactato, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes si se prescribe en las condiciones del estudio¹².
- La acidosis láctica es una complicación seria, pero rara, causada por acumulación de Metformina por lo que se debe usar con precaución en consumo excesivo de alcohol, en ancianos, especialmente los mayores de 80 años (debido a la disminución de la función renal), en enfermedad hepática, en Hipoxemia, deshidratación o sepsis, también en cirugía, en hipoperfusión tisular significativa, porque incrementan el riesgo de acidosis láctica^{4,13}.
- Metformina está contraindicado en falla cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico, especialmente inestable o aguda, porque se incrementa el riesgo de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

acidosis láctica; en los medios de contraste iodados, de uso intravascular por su posible alteración aguda de la función renal; también en acidosis metabólica que incluye cetoacidosis⁴. Además el deterioro de la función renal es una contraindicación importante para el uso de metformina porque este medicamento tiene una alta excreción renal¹³.

- Metformina es un medicamento considerado con categoría B por la FDA, pues la información reciente sugiere que los niveles anormales de glicemia durante el embarazo están asociados con alta incidencia de anomalías congénitas, se recomienda el uso de insulina durante el embarazo para mantenimiento de los niveles de glicemia, porque los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos⁷.

COSTO

- En un análisis de costo realizado se indica que el costo de Metformina es mayor que el costo de las sulfonilureas de segunda generación y que la Acarbosa; asimismo es menor que Repaglinida, como se muestra en la tabla siguiente:¹³

Medicamento	Dosis Diaria usual Mg	Costo \$
Glipizida	10 – 20	3.38
Glibenclamida	5 – 20	14.95
Metformina	1500 – 2550	48.38
Acarbosa	150 – 300	41.05
Repaglinide	1 – 4	57.12

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Metformina en pacientes con DM2 se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/mensual. Esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosificación y costo de Metformina 850mg considerado en el PNME y la diferencia de costos en comparación a Metformina 1000mg en pacientes adultos:

Medicamento	Dosis Diaria max (mg)	Nº de Tab	Costo/unidad S/.	Costo Tratamiento/día S/.	Costo Tratamiento/mes S/.	Δ costo Metformina 1g – Metformina 850 mg
METFORMINA 1000mg TAB	2500	2,5	0,56 ⁸	1,4	42	
METFORMINA 850 mg TAB	2550	3	0,27 ⁹	0,8	24,3	17,7

- Se ha estimado el número de pacientes al año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 60 pacientes con tratamiento crónico; considerando que el tratamiento de DM2 es crónico, entonces los casos estimados en el bimestre se mantienen todo el



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

año sin considerar nuevos casos. De acuerdo a ello se ha realizado el costo estimado anual en el que se observa que el coste del tratamiento anual con Metformina 1000mg tableta sería de S/. 504 y para Metformina 850mg tableta sería de S/. 291,6 lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/. 212,4. El costo del tratamiento anual con Metformina 1000mg sería superior al coste anual de Metformina 850mg tableta; donde además existe la dificultad de la forma de dosificación de las tabletas de Metformina 1000mg.

III. CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus es una enfermedad con implicaciones en salud pública debido al incremento de la incidencia y costos asociados a su tratamiento y a sus complicaciones relacionadas; se ha demostrado que mejorar el control de la glicemia en los pacientes con DM2 puede prevenir las complicaciones de la enfermedad. En pacientes con diagnóstico nuevo de DM2 que están inadecuadamente controlados con dieta y ejercicios, se recomienda que la terapia farmacológica se inicie con un agente oral, como una sulfonilurea o Metformina como monoterapia, por lo que la Metformina podría ser la opción terapéutica en la DM2 acompañada de sobrepeso u obesidad.
- La Metformina es un agente antihiper glucemiante indicado en el tratamiento de DM2, cuya dosis debe ser individualizada en base a su efectividad y tolerancia; dicho tratamiento se inicia con baja dosis, con un incremento gradual de esta dosis, para minimizar los efectos adversos gastrointestinales e identificar la dosis mínima efectiva; se considera como dosis usual de inicio a 500 mg dos veces al día ó 850mg una vez al día. La Metformina 1000mg no está considerada en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente en nuestro país.
- El deterioro de la función renal es una contraindicación importante para el uso de Metformina porque tiene una marcada excreción renal. La acidosis láctica es la reacción adversa más seria de la Metformina, aunque no es frecuente; además las reacciones adversas mas frecuentes de la Metformina son efectos gastrointestinales que ocurren en un 30% de pacientes durante el inicio de la terapia, dichos efectos suelen ser transitorios y se resuelven con tratamiento continuo, para minimizar estos efectos, se recomienda que la terapia debe ser iniciada con bajas dosis e incrementar gradualmente la dosis por semana.
- En un estudio comparativo de costos se consideró la prescripción de Metformina como tratamiento crónico y donde el costo del tratamiento anual con Metformina 1000mg sería superior al costo anual de Metformina 850mg tableta, además existe la dificultad de la forma de dosificación de las tabletas de Metformina 1000mg tanto para iniciar el tratamiento como para alcanzar la dosis máxima.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de Metformina 1000 mg tableta, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas no se encuentra justificada para el tratamiento de Diabetes mellitus no insulino-dependiente.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Metformina. Accesado Mayo 2006.
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS a <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Mayo 2006.
6. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Mayo del 2006.
7. Food and Drug Administration. USA 2006. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=GLUCOPHAGE>
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas. 2005.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DEAUM. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2005.
10. Giorgino F., et al. Pathophysiology of type 2 diabetes: Rationale for different oral antidiabetic treatment strategies. Diabetes Research and Clinical Practice 68S1 (2005) S22–S29.
11. Sáenz A, et al. Monoterapia con Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. (Revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
12. Salpeter S, et al. Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. (revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
13. DeFronzo R. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. Annals of Internal Medicine 1999;131:281-303.
14. Johansen K. Efficacy of Metformina in the Treatment of NIDDM. Meta-analysis. Diabetes Care 1999;22:33-37.
15. Kirpichnikov D., et al. Metformin: An Update. Annals of Internal Medicine 2002;137:25-33.