

# AVANCES EN DIABETOLOGÍA

[www.elsevier.es/avdiabetol](http://www.elsevier.es/avdiabetol)



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal

Manuel Vélez-Díaz-Pallarés\*, Isabel Cuesta-López, Ana Álvarez-Díaz, Covadonga Pérez-Menéndez-Conde, Eva Delgado-Silveria y Teresa Bermejo-Vicedo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 24 de septiembre de 2013; aceptado el 13 de noviembre de 2013  
Disponible en Internet el 25 de diciembre de 2013

#### PALABRAS CLAVE

Metformina;  
Diabetes mellitus tipo 2;  
Educación;  
Farmacia

#### Resumen

**Objetivo:** Implantar un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes ingresados con insuficiencia renal moderada-severa en tratamiento con metformina y analizar el impacto de la intervención farmacéutica en su prescripción.

**Material y método:** Estudio prospectivo de intervención desarrollado en un hospital general de 1.080 camas de 2,5 meses de duración. Se diseñó un algoritmo con el fin de hacer un uso seguro de la metformina en función del aclaramiento de creatinina. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomendó la suspensión del fármaco, mientras que en los de moderada se valoraron otros factores. Se analizó asimismo el grado de aceptación de la intervención farmacéutica, así como si hubo algún episodio de acidosis láctica inducida por metformina.

**Resultados:** Un 11,5% de los pacientes a los que se prescribió metformina presentó insuficiencia renal (16,1-59,8 ml/min de aclaramiento de creatinina). Un 65,3% de ellos además presentaba otra comorbilidad que *a priori* contraindicaba su uso. La aceptación de las intervenciones farmacéuticas fue del 65,7%, alcanzando un 80% cuando el paciente presentaba insuficiencia renal grave y se recomendaba suspenderla.

**Conclusiones:** La implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada-severa en tratamiento con metformina ha resultado en un uso seguro del fármaco. El grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas ha sido bueno, y no se registró ningún episodio de acidosis láctica inducida por metformina.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [mvelez.hrc@salud.madrid.org](mailto:mvelez.hrc@salud.madrid.org), [rebotado@hotmail.com](mailto:rebotado@hotmail.com) (M. Vélez-Díaz-Pallarés).

**KEYWORDS**

Metformin;  
Diabetes mellitus  
type 2;  
Education;  
Pharmacy

## Pharmaceutical intervention in metformin prescribing in patients with type 2 diabetes mellitus and renal insufficiency

**Abstract**

**Objective:** To implement a pharmaceutical care program for hospitalized patients with moderate to severe renal insufficiency treated with metformin and to analyze the impact of pharmaceutical intervention in its prescribing.

**Material and method:** Prospective intervention study developed in a general hospital of 1,080 beds over a 2.5 month period. An algorithm was designed in order to use metformin depending on creatinine clearance. In patients suffering from severe renal insufficiency the pharmaceutical intervention was to recommend the discontinuation of the drug, while for moderate insufficiency other factors were considered. The degree of acceptance of the pharmaceutical intervention was calculated, and whether there was any episode of metformin-induced lactic acidosis.

**Results:** Renal insufficiency (16.1-59.8 ml/min creatinine clearance) was observed in 11.5% of the patients taking metformin. Almost two-thirds (65.3%) of them had other comorbidities that also contraindicated the use of metformin. Acceptance of pharmaceutical interventions was 65.7%, reaching 80% if the patient suffered from severe renal impairment.

**Conclusions:** The implementation of a pharmaceutical care program for diabetic patients with moderate to severe renal insufficiency using metformin resulted in the safe use of the drug. The degree of acceptance of the pharmaceutical interventions was good and there were no episodes of metformin-induced lactic acidosis.

© 2013 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La metformina es el tratamiento de base recomendado en todos los estadios de la diabetes melitus tipo 2 por la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes*<sup>1</sup>. En España la Sociedad Española de Diabetes (SED) hace las mismas recomendaciones en cuanto a su utilización<sup>2</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a su uso son leves y de carácter digestivo, y su manejo clínico suele ser sencillo. Sin embargo, el efecto adverso que implica una mayor preocupación es la acidosis láctica inducida por metformina (MALT), que a pesar de tratarse de un evento raro (5 a 9 casos/100.000 pacientes-año) se ha estimado que históricamente conlleva una mortalidad que puede alcanzar el 40-50%<sup>3,4</sup>. Misbin et al. en una revisión indican que este efecto adverso está relacionado con el uso del fármaco cuando este está contraindicado<sup>5</sup>. Las contraindicaciones varían considerablemente de unas fichas técnicas a otras, así como de unos países a otros, por lo que el consenso en este sentido es bastante escaso<sup>6</sup>. Las que suelen figurar son: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca severa, hepática o respiratoria, alcoholismo y empleo de contrastes yodados<sup>2</sup>. En algunas guías se añaden además las enfermedades graves de tipo agudo, cirugía mayor, embarazo y lactancia<sup>7</sup>. En el caso concreto de la insuficiencia renal la disparidad es realmente elevada; por ejemplo la SED<sup>2</sup> y las guías americanas<sup>8</sup> contraindican su uso cuando el aclaramiento es menor a 60 ml/min, mientras que canadienses<sup>9</sup> y australianos sitúan el límite en 30 ml/min.

Con este escenario la metformina se clasifica como un medicamento de alto riesgo por el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP)<sup>10</sup>. Fármacos del mismo grupo, como

la fenformina y la buformina han sido retirados por relacionarse su uso con la acidosis láctica.

Sin embargo, tras el largo tiempo de comercialización y su elevada utilización a nivel mundial, parece ser que el balance beneficio-riesgo para este fármaco es mucho más favorable de lo que en un principio se describía, y por tanto sus indicaciones y contraindicaciones deberían revisarse y unificarse<sup>6,11-14</sup>. Las razones expuestas para esta afirmación son principalmente 3. En primer lugar, la incidencia de acidosis láctica en pacientes diabéticos tratados con metformina es similar o incluso menor a la de los no tratados<sup>15</sup>. En segundo lugar, el riesgo de aparición de una MALT debe relativizarse, puesto que a pesar de tratarse de un cuadro muy grave, su mortalidad en la actualidad dista mucho del 50% descrito por Stand el al.<sup>3</sup>, habiéndose publicado numerosos casos de pacientes que han sobrevivido a esta enfermedad en condiciones extremas<sup>16-20</sup>. Y por último, el uso de la metformina se realiza principalmente en pacientes que presentan contraindicaciones debido a que estas suelen ser comorbilidades inherentes al propio desarrollo de la enfermedad, sin que se hayan apreciado repuntes en la incidencia en MALT. En este sentido, hay estudios cuya población tenía contraindicado el uso de metformina hasta en el 94% de los pacientes y que han puesto en duda estas contraindicaciones tan restrictivas<sup>13</sup>. Algunos estudios destacan los beneficios de su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>21</sup> o incluso en ancianos con insuficiencia renal<sup>22</sup>.

En el caso particular de la insuficiencia renal no está claro que contraindicar el uso de metformina a pacientes con aclaramiento inferior a 60 ml/min, tal y como indican las fichas técnicas, sea lo más adecuado, ya que podría excluir a un alto número de pacientes de los beneficios del fármaco. Por lo tanto, dado que el ISMP recomienda que los medicamentos de alto riesgo sean objetivo prioritario en todos

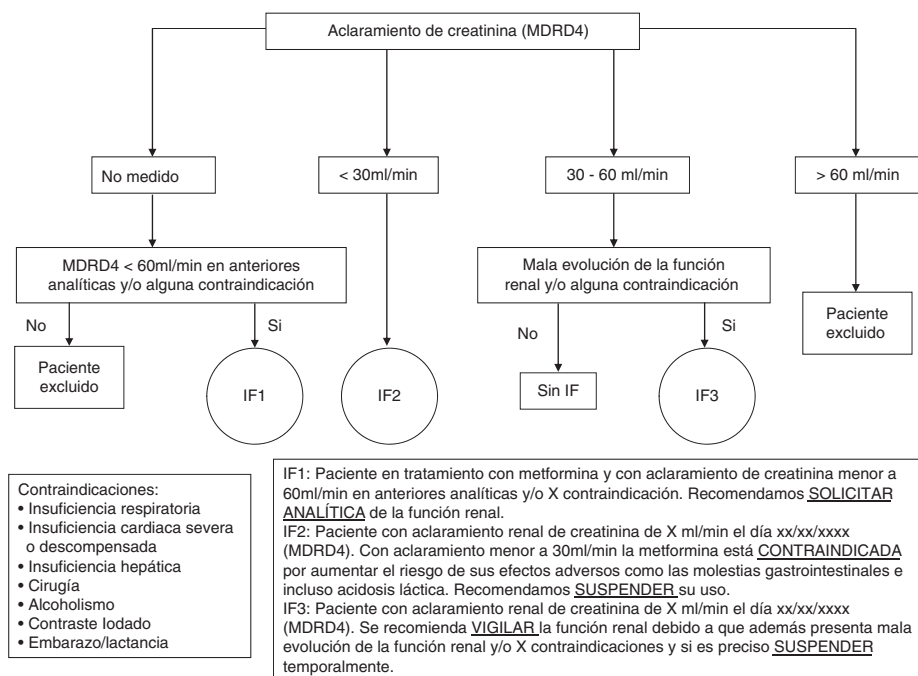


Figura 1 Algoritmo de actuación farmacéutica en la prescripción de metformina.

los programas de seguridad clínica que se establezcan en los hospitales<sup>10</sup>, implantar un programa de seguimiento farmacoterapéutico en el paciente diabético ingresado con insuficiencia renal moderada-severa en tratamiento con metformina se contempla como una estrategia de seguridad.

En la actualidad las nuevas tecnologías, y en concreto la prescripción electrónica asistida (PEA), permiten implantar e integrar este tipo de programas en los procesos asistenciales del farmacéutico al paciente hospitalizado. De esta manera el médico puede beneficiarse de las recomendaciones farmacéuticas para un paciente en concreto, así como de todo el soporte de ayudas que tienen estos software, como son la disponibilidad de bases de datos de medicamentos integrados con la última evidencia científica, alertas sobre dosis máximas, interacciones de relevancia, etc.

Así pues, nos planteamos como objetivo implantar un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes ingresados con insuficiencia renal moderada-severa en tratamiento con metformina y analizar el impacto de la intervención farmacéutica (IF) en su prescripción.

## Material y métodos

Estudio prospectivo de intervención desarrollado en un hospital general de 1.080 camas de 2,5 meses de duración. En el hospital está implantado un software de PEA que consta de ayudas a la prescripción como son dosis máximas, registro de alergias, duplicidades, contraindicaciones por edad e interacciones, e incorpora una base de datos con información sobre los medicamentos completamente actualizada. Además, facilita la implantación de programas de seguimiento farmacoterapéutico, ya que permite localizar pacientes con un medicamento en concreto y la

comunicación bidireccional entre médicos y farmacéuticos mediante mensajes *on-line*. Los mensajes de los farmacéuticos quedan registrados a modo de IF.

Diariamente y a primera hora de la mañana un farmacéutico seleccionó todas aquellas prescripciones médicas de pacientes ingresados que incluyesen la metformina. De estos pacientes recogió el dato de creatinina que figuraba en la aplicación informática del servicio de bioquímica del hospital y calculó el aclaramiento mediante la fórmula MDRD4. Para todos aquellos pacientes con aclaramiento menor a 60ml/min o sin analítica reciente se revisó la historia clínica anotándose la edad, el sexo, el servicio clínico a cargo del paciente y las comorbilidades que podrían contraindicar el uso de la misma<sup>2,7</sup>. Asimismo, se revisó la medicación concomitante en búsqueda de fármacos nefrotóxicos e interacciones, y se evaluó la evolución de la creatinina del paciente durante el periodo de ingreso con el fin de discernir entre insuficiencia renal crónica o aguda. Con todos estos datos se tomó una decisión sobre qué tipo de IF hacer siguiendo el algoritmo de la figura 1. Dicho algoritmo fue definido por 4 farmacéuticos responsables de la validación de los tratamientos a pacientes hospitalizados. Las IF se redactaron consultando las últimas actualizaciones de las guías de manejo del paciente diabético<sup>1,2</sup>.

Entre las 24 y 36 h posteriores de la IF se evaluó el impacto de la misma en la prescripción del fármaco, así como la justificación en caso de que la recomendación no fuera seguida. Se consideró como no valorable aquella IF en un paciente cuya alta hospitalaria estuviese comprendida entre las 0 y 36 h posteriores a la IF. En el momento del alta se revisó si alguno de los pacientes incluidos en el estudio había sufrido un episodio de MALT durante su ingreso.

El tratamiento de los datos se hizo conforme a las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley

**Tabla 1** Comorbilidades que contraindican el uso de metformina en pacientes con insuficiencia renal

| Característica             | Número de pacientes (porcentaje) |
|----------------------------|----------------------------------|
| Insuficiencia respiratoria | 29 (38,7)                        |
| IC severa o descompensada  | 17 (22,7)                        |
| Insuficiencia hepática     | 6 (8,0)                          |
| Cirugía                    | 5 (6,7)                          |
| Alcoholismo                | 3 (4,0)                          |
| Contraste yodado           | 1 (1,3)                          |
| Embarazo/lactancia         | 0 (0,0)                          |

IC: insuficiencia cardiaca.

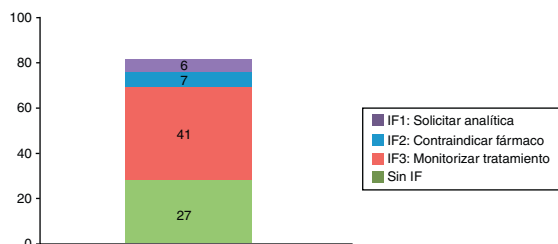
Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Todo el procesamiento de los datos se realizó mediante Excel 2010.

### Resultados

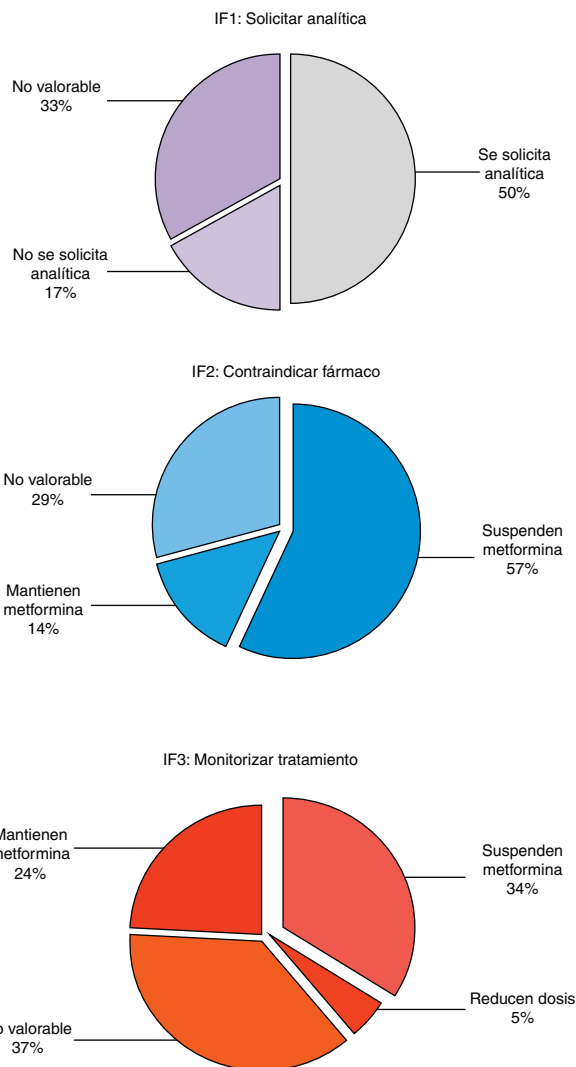
Se prescribió metformina a 654 pacientes, de los cuales 75 (11,5%) presentaron algún grado de insuficiencia renal durante el tratamiento (16,1-59,8 ml/min). La edad media de los pacientes fue de 76,1 ± 10,1 años (45 varones y 30 mujeres). Los pacientes incluidos en el programa ingresaron en 19 servicios diferentes, siendo los más representados cardiología con 9 pacientes (12,0%), neurología con 9 (12,0%) y cirugía vascular con 8 (10,7%). Además de la insuficiencia renal 49 pacientes (65,3%) presentaron otras comorbilidades que contraindicaban el uso de metformina (tabla 1). Asimismo, además de los 75 pacientes con insuficiencia renal se intervino en 6 pacientes con el fin de que se monitorizase su función renal. Ninguno de estos 81 pacientes presentó MALT durante el ingreso.

Los tipos de IF realizadas se muestran en la figura 2, destacando el alto número de pacientes con aclaramiento menor a 60 ml/min que no precisaron de IF (36,0%) de acuerdo con el algoritmo diseñado.

En la figura 3 se recoge el grado de aceptación de las IF realizadas. Para la IF 1, en la que se solicitaba pedir una analítica, el grado de aceptación de las IF valorables fue del 75% (3 solicitan analítica vs una que no solicita). Para la IF2, cuando los farmacéuticos recomendaban suspender metformina, el grado de aceptación fue del 80% (4 lo suspenden vs una que lo mantiene). Para la IF3 los médicos suspendieron o redujeron la dosis en un 62% de las IF valorables (14 suspensiones, 2 reducciones y 10 que mantuvieron el tratamiento). El dato global de aceptación fue del 65,7% (23 IF aceptadas de las 35 valorables). Los



**Figura 2** Distribución de las intervenciones farmacéuticas.



**Figura 3** Impacto de las intervenciones farmacéuticas en la prescripción de metformina.

servicios que más aceptaron las IF fueron cardiología (6 de 8 valorables) y cirugía cardiaca (3 de 3 valorables).

### Discusión

Este estudio pone de manifiesto la necesidad de implantar programas de seguimiento farmacoterapéutico a través de la PEA en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal en tratamiento con metformina.

El dato global de aceptación de las IF ha sido elevado (65,7%), fundamentalmente si el uso de metformina estaba contraindicado (80,0%). Ruano et al., con una metodología muy similar a la nuestra y un entorno semejante, obtienen un 69,8% de aceptación en sus recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia renal<sup>23</sup>. Sin embargo, Estellat et al. obtienen grados de aceptación notablemente inferiores (22,0%), indicando como causas la dificultad de los prescriptores para encontrar los comentarios realizados por los farmacéuticos en la PEA y el difícil manejo del software<sup>24</sup>. El éxito de nuestra herramienta informática puede deberse en gran medida a la facilidad de manejo de la

misma y a la formación individualizada que los médicos reciben antes de utilizarla. Además, el proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos ha sido sometido a análisis proactivos de seguridad con el fin de garantizar un uso seguro y adecuado del software<sup>25</sup>.

En segundo lugar, el seguimiento farmacoterapéutico que se realizó de cada paciente hizo que un alto porcentaje de pacientes con aclaramiento entre 30 y 60 ml/min no precisaran IF al estar prescrita siguiendo las recomendaciones de la más reciente evidencia. Esto se consiguió gracias a que los farmacéuticos no se limitaron a intervenir en función del dato aislado de aclaramiento, lo que hubiera provocado un exceso de alertas, sino que evaluaron individualmente cada caso en busca de otras comorbilidades y evolución analítica. La excesiva profusión de alertas ha demostrado ser contraproducente según algunos autores, ya que incitan a no tener en cuenta las mismas, y por tanto contribuye a la fatiga y sobreesimiento de las alertas mostradas<sup>26,27</sup>.

En cuanto a la aparición de la MALT no se produjo en ninguno de nuestros pacientes, a pesar de que el 100% tenía contraindicado el fármaco<sup>2,8</sup> y un 65,3% de los mismos presentaba al menos otra contraindicación además de la insuficiencia renal. Estos resultados coinciden con los publicados por otros autores en los que se observa cómo los pacientes que usan metformina en la práctica clínica tienen numerosas contraindicaciones que *a priori* desaconsejan su uso sin que se haya notificado un aumento en la incidencia de este efecto adverso<sup>13,21,22</sup>. En este sentido revisiones recientes recomiendan no contraindicar taxativamente el uso de la metformina y revisar las contraindicaciones clásicas<sup>6,11,28</sup>. En la actualidad se afirma que la única contraindicación absoluta debería ser la insuficiencia hepática y todas las demás deben relativizarse e individualizarse para cada paciente<sup>6</sup>.

En referencia a la insuficiencia renal diversos autores indican que deberá reducirse la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica, y estrechar la vigilancia en aquellos casos de insuficiencia renal aguda o reagudización de la crónica<sup>6,29</sup>. En una amplia serie de casos de MALT publicada, los pacientes con insuficiencia renal aguda triplicaban a los de insuficiencia renal crónica, más característica de edades más avanzadas y con más años de enfermedad<sup>3</sup>. En nuestro caso creemos que evaluar exclusivamente el dato aislado de la creatinina y aclaramiento no hubiese sido adecuado, pues nuestro perfil de paciente fue de edad avanzada (76,1 años), polimedicado y con un alto porcentaje de comorbilidades que podían incrementar los riesgos en su uso. En este sentido estudios con ancianos que tomaban dosis de metformina ajustada a la función renal con aclaramientos de entre 30 y 60 ml/min mostraron los mismos niveles de fármaco en sangre que aquellos con dosis plenas y aclaramientos superiores a 60 ml/min<sup>22</sup>. Además, en pacientes mayores de 80 años y con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal la más reciente evidencia científica sugiere que el beneficio del tratamiento con metformina supera los riesgos<sup>11</sup>. Por todo esto es esencial individualizar las recomendaciones, y esto nos ha permitido que pacientes que *a priori* podían tener contraindicado el uso de este fármaco pudieran beneficiarse de su uso.

Como limitaciones podemos citar aquellas derivadas de no incluir en el diseño del estudio un grupo control para evaluar el impacto real de las acciones tomadas. En este

sentido, no podemos asegurar plenamente que las acciones tomadas por los médicos prescriptores fueran consecuencia directa de las IF realizadas. Hacer un grupo control no se planteó ya que no hubiese sido ético dejar un grupo de pacientes al margen con el único fin de comparar, ya que se ha demostrado la eficacia de este tipo de programas en la seguridad del paciente. Por otra parte, creemos que el impacto de las acciones pudo ser mayor si hubiésemos conseguido tener una continuidad en los distintos niveles de atención al paciente, de forma que hubiésemos extendido nuestras acciones a los médicos de atención primaria. En el hospital numerosos médicos introdujeron la metformina poco antes del alta del paciente, y por tanto la IF no fue valorable ya que el mensaje no pudo ser leído.

Como conclusión podemos afirmar que la implantación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada-severa en tratamiento con metformina ha resultado en un uso seguro del fármaco. El grado de aceptación de las IF ha sido bueno y no se registró ningún paciente con MALT. Esta puede ser una buena estrategia para el seguimiento de este tipo de pacientes de complejo manejo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193–203.
2. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Nuñez-Cortes J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al., SED (Sociedad Española de Diabetes). Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: documento de consenso. *Av Diabetol*. 2010;26:331–8.
3. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients: Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20:377–84.
4. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22:925–7.
5. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1791–3.
6. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: Incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010;33:727–40.
7. García F, Rodríguez M, Malo F, Vázquez F, Modroño M, Fluiters E, et al. Guías clínicas-diabetes mellitus tipo 2. Atención Primaria en la Red. [consultado 1 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/>
8. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al., AACE Task Force for Developing Diabetes Comprehensive Care Plan. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 2:S1–53.
9. Harper W, Hanna A, Woo V, Dawson KG, MacCallum L, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:S53–60.



10. Institute for Safe Medication Practices. ISMP' list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2012. [consultado 1 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>
11. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ*. 2005;173:502-4.
12. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: Is metformin a case in point? *Diabetologia*. 2005;48:2454-9.
13. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: Is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007;335:508-12.
14. Carral San Laureano F, Ayala Ortega MC. Metformina y acidosis láctica: ¿asociación infrecuente o casualidad? *Av Diabetol*. 2010;26:273-5.
15. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2003;163:2594-602.
16. Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Rungby J. Survival following a metformin overdose of 63 g: A case report. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93:98-9.
17. Lalau JD, Masmoudi K. Unexpected recovery from prolonged hypoglycemic coma: A protective role of metformin? *Intensive Care Med*. 2005;31:493.
18. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100:1619-36.
19. Ahmad S, Beckett M. Recovery from pH 6.38: Lactic acidosis complicated by hypothermia. *Emerg Med J*. 2002;19:169-71.
20. Dell'Aglio D, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: Examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: A systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*. 2009;54:818-23.
21. 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.
22. Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Isnard F, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: An assessment of metformin. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1990;28:329-32.
23. Ruano M, Villamañán E, Larrubia Y, Buño A, Pérez E, Moreno A, et al. Adecuación de la farmacoterapia en insuficiencia renal: Utilidad de la prescripción electrónica. *Aten Farm*. 2012;14:27-33.
24. Estellat C, Colombet I, Vautier S, Huault-Quentel J, Durieux P, Sabatier B. Impact of pharmacy validation in a computerized physician order entry context. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:317-25.
25. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Carretero Accame E, Bermejo Vicedo T. Using health care failure mode and effect analysis to reduce medication errors in the process of drug prescription, validation and dispensing in hospitalised patients. *BMJ Qual Saf*. 2013;22:42-52.
26. Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, Murphy JE, Armstrong EP, Skrepnek GH, et al. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care*. 2007;13:573-8.
27. Phansalkar S, Edworthy J, Hellier E, Seger DL, Schedlbauer A, Avery AJ, et al. A review of human factors principles for the design and implementation of medication safety alerts in clinical information systems. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17:493-501.
28. Pozo-Fernández C, Pardo-Ruiz C, Sánchez-Botella C, Blanes-Castañer V, López-Menchero R, Gisbert-Sellés C, et al. Discrepancias entre documentos de consenso, guías, práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*. 2012;32:367-73.
29. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:1333-42.