

Importancia de la hemodiafiltración precoz en el tratamiento de la acidosis láctica asociada a la administración de metformina

Anna Baró-Serra¹, Bernat Guasch-Aragay², Nàdia Martín-Alemany², Josep M. Sirvent¹, Martí Vallès-Prats²

¹ Servicio de Medicina Intensiva (UCI). Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Nefrologia 2012;32(5):664-9

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11395

RESUMEN

La metformina es un fármaco muy utilizado en pacientes con diabetes tipo 2. La acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) en pacientes diabéticos es poco frecuente, pero puede llegar a ser grave. De todas formas, la relación entre metformina y acidosis láctica ha sido muy controvertida. Presentamos siete casos de pacientes con ALAM que llegaron a nuestro centro en un período de un año y que fueron tratados de forma precoz con hemofiltración. Existen algunos factores de riesgo que parecen predisponer a esa patología, como fracaso renal agudo, situaciones de hipoxemia y sepsis, insuficiencia cardíaca o respiratoria, historia previa de acidosis láctica, hepatopatía y en cuadros de deshidratación. Es por ello por lo que se desaconseja su utilización en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m². Todos los pacientes que presentamos fueron tratados de forma precoz con hemofiltración. La mortalidad de nuestra serie fue del 16,6%. Consideramos que la ALAM es una enfermedad grave que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoces. El tratamiento renal sustitutivo no es la solución para todos los pacientes, pero puede mejorar el pronóstico en aquellos que están más graves si se inicia de forma precoz. Creemos importante limitar el uso de la metformina en los pacientes diabéticos con función renal alterada, a pesar de que todavía existe controversia en los distintos estudios publicados.

Palabras clave: Metformina. Acidosis láctica. Insuficiencia renal. Hemodiafiltración.

Correspondencia: Anna Baró Serra
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta.
Av. de Francia, s/n. 17002 Girona.
annabaro@hotmail.com

The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin

ABSTRACT

Metformin is a drug widely used in type 2 diabetic patients. The metformin-associated lactic acidosis (ALAM) in diabetic patients is rare but can be serious. However, the relationship between metformin and lactic acidosis has been controversial. We present seven cases of patients with ALAM who came to our centre over a period of one year and who were treated early with hemofiltration. There are some risk factors that appear to predispose to the pathology, such as: acute renal failure, hypoxemia, and sepsis situations, cardiac or respiratory failure, previous history of lactic acidosis, liver disease, and dehydration boxes. That is why their use is discouraged in patients with GFR below 30mL/min/1.73m². All patients described were treated early with hemofiltration. The mortality in our series was 16.6%. We believe that the ALAM is a serious condition that requires prompt diagnosis and early treatment. Renal replacement therapy is not the solution for all patients but can improve prognosis in those more severe if started early. We should limit the use of metformin in diabetic patients with impaired renal function, although there is still controversy in the various published studies.

Keywords: Metformin. Lactic acidosis. Kidney failure. Hemodiafiltration.

INTRODUCCIÓN

La metformina es un fármaco utilizado frecuentemente en los pacientes con diabetes tipo 2. La acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) es una complicación poco frecuente pero

que se presenta con una elevada mortalidad en los pacientes diabéticos. La relación entre metformina y acidosis láctica ha sido motivo de controversia; a pesar de la reciente revisión Cochrane en que no se contraindica su administración, varios autores evidencian que existe una relación entre su administración y la presentación de esta importante complicación.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar el diagnóstico, el tratamiento precoz y la supervivencia de una serie de pacientes con ALAM. Presentamos siete casos de pacientes con ALAM que llegaron a nuestro centro en un período de un año y que fueron tratados de forma precoz con hemodiafiltración.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Varón de 63 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/8 h; hipertenso, hiperuricémico, con síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, anemia normocítica normocroma e insuficiencia renal crónica en estadio 3A (filtrado glomerular estimado [FGe] de 35 ml/min/1,73 m² por MDRD). Consulta a su hospital comarcal por anuria de 24 horas de evolución con hipogastralgia, diarrea y sensación disneica. Sin fiebre. Hemodinámica estable. La analítica inicial se describe en la tabla 1 y en ella destaca un empeoramiento de la función renal e hipercaliemia, con acidosis metabólica severa, lactato y anión GAP elevados. Presenta agitación psicomotora, taquipnea, tendencia a la hipotensión arterial y depresión respiratoria, por lo que se procede a intubación orotraqueal y se inicia perfusión de dopamina. Se administra bicarbonato sódico para corrección del pH y se inicia tratamiento para la hipercaliemia. El paciente es trasladado a nuestro centro, donde ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A su llegada, presenta acidosis metabólica e hipercaliemia en corrección, pero destaca aumento importante del lactato en sangre e inestabilidad hemodinámica. El paciente se mantiene en anuria. Se decide iniciar hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), administración de bicarbonato, perfusión de noradrenalina y dopamina por refractariedad, así como tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam, aunque no presentaba parámetros sépticos y los cultivos finalmente resultaron negativos. El paciente se extubó a los 5 días de ingreso en UCI. La perfusión de aminos se pudo retirar a las 72 h de ingreso. Se mantuvo HDFVVC durante 5 días hasta que inició diuresis espontánea. El paciente fue trasladado a planta de Nefrología sin requerir hemodiálisis. Fue dado de alta después de 16 días de hospitalización y con un FGe de 32 ml/min/1,73 m², que se mantuvo en el control ambulatorio.

Caso 2

Varón de 75 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/8 h; hipertenso, con enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia renal crónica en estadio 3A (FGe de 35 ml/min/1,73 m² por MDRD), que consulta a otro centro por diarrea, sensación disneica y oligoanuria de 8 días de evolución. A su llegada al centro presenta hemodinámica estable. La analítica inicial se describe en la tabla 1; destaca acidosis metabólica severa con anión GAP elevado, empeoramiento de la función renal e hipercaliemia severa. Electrocardiograma en taquicardia sinusal con ondas T picudas. No se realizó tratamiento de la acidosis metabólica ni de la hiperpotasemia y se trasladó a nuestro centro. A su llegada, con tensión arterial (TA) 95/50, en la analítica presentaba empeoramiento de la acidosis metabólica y aumento del lactato. Ingresó en la UCI, donde se inicia HDFVVC y perfusión de noradrenalina, que se puede retirar a las 24 horas. Se realiza tratamiento de la acidosis con bicarbonato sódico y tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona, sin aumento de parámetros sépticos y con cultivos que resultaron negativos. Se inicia ventilación mecánica no invasiva sin necesidad de intubación. Se mantiene con HDFVVC durante 2 días hasta presentar diuresis espontánea y mejoría de la función renal, sin requerir sesiones de hemodiálisis posterior. Es dado de alta con FGe > 60 ml/min/1,73 m², siguiendo control ambulatorio.

Caso 3

Varón de 70 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con glicazida y metformina, 850 mg/8 h, hipertenso y con hipertrofia benigna de próstata, que consulta a otro centro por malestar general y vómitos de 48 horas de evolución. Función renal previa normal. A su llegada presenta hemodinámica estable. La analítica inicial se describe en la tabla 1. Destaca acidosis metabólica severa con anión GAP elevado, empeoramiento de la función renal con hiperpotasemia severa. Se realizó tratamiento de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica y se decide traslado a nuestro centro. A su llegada, se objetiva empeoramiento de la función renal con aumento del lactato en sangre. Electrocardiograma en ritmo sinusal, con ondas T picudas. Dada la estabilidad del paciente, se administra bicarbonato sódico y se decide hemodiafiltración convencional intermitente, que toleró sin incidencias. Presentó muy buena evolución posterior, con normalización de la analítica sin necesidad de nuevas sesiones de hemodiálisis. Fue dado de alta tras 5 días de hospitalización, con un FGe > 60 ml/min/1,73 m², siguiendo control ambulatorio.

Caso 4

Mujer de 78 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/24 h, hipertensa, dislipémica, con antecedente de ictus isquémico y controlada en consultas de cardiología por angina y disnea clase funcional II (ecocardiografía con alteraciones segmentarias apicales, disfunción ventricular leve con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del

Tabla 1. Características de los pacientes

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7
Sexo/edad	Varón/63 años	Varón/75 años	Varón/70 años	Mujer/78 años	Varón/76 años	Varón/52 años	Varón/75 años
Antecedentes	DM2 (metformina) HTA SAHOS IRC (FG 35-40)	DM2 (metformina) HTA EPOC IRC (FG 35)	DM2 (metformina + glicazida) HTA HBP	DM2 (metformina) HTA	DM2 (metformina + vildagliptina) EPOC Microlitiasis renal	DM2 (metformina) EPOC	DM2 (metformina) HTA Asma
Motivo de consulta	- Hipogastralgia - Diarrea - Disnea - Anuria (24 h)	- Hipogastralgia - Diarrea - Disnea - Oligoanuria	- Malestar general - Vómitos	- Malestar general - Dolor interescapular - Diarrea	- Malestar general - Dolor abdominal	- Malestar general - Diarrea - Disminución nivel de conciencia (GCS 10)	- Malestar general - Fiebre - Dolor abdominal - Vómitos
TA inicial	140/72	138/46	131/51	132/52	200/110	170/120	136/86
Creatinina (mg/dl)	10	14	10,4	1,7	11	13,7	1,5
Urea (mg/dl)	135	320	200	121	251	219	44
Na/K (mEq/l)	136/7,8	135/8	135/9	128/5,7	/6,7	/5,6	141/3,5
pH	6,8	7,11	6,9	6,9	6,96	6,8	7,32
Bicarbonato (mEq/l)	13	9,2	7,6	11,1	4	-	21
Lactato (mg/dl)	14	-	-	-	-	-	-
Anión GAP	23	49	30	21	-	-	-
Tiempo de derivación	5 horas	10 horas	5 horas	11 horas	5 horas	4 horas	13 horas
TAi en nuestro centro	70/55	95/50	125/55	51/42	105/60	62/37	119/75
Análítica a la llegada a nuestro centro	Lactato 135 K 5,1 pH 7,26; HCO ₃ 24	Lactato 77 K 8,8 pH 6,96; HCO ₃ 4,5	Lactato 91 K 7 pH 7,08; HCO ₃ 9,2	Lactato 129 K 4,9 pH 7,17; HCO ₃ 17,5	Lactato 135 K 6,2 pH 7,02; HCO ₃ 7,02	Lactato > 135 K 4,4 pH 6,89; HCO ₃ 4,4	Lactato 88 K 4,9 pH 7,11; HCO ₃ 18
Adarimiento lactato 24 h							
ECG	Normal	BRDHH	TQS con T picudas	BRDHH	BRDHH	Normal	Normal
Cultivos	Negativos	Negativos	-	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
Antibioticoterapia	Piperacilina-Tazobactam	Ceftriaxona	-	Piperacilina-tazobactam	Ceftriaxona	Piperacilina-tazobactam	Ceftriaxona + claritromicina
Tratamiento	HDFVVC 5 días	Diálisis (HTA) + HDFVVC 2 días	Diálisis	HDFVVC 24 horas	HDFVVC 24 horas	HDFVVC 6 horas	HDFVVC 24 horas
Aminas	Noradrenalina (2,35 µg/kg/min) + dopamina (4,4 µg/kg/min)	Noradrenalina (0,55 µg/kg/min)	-	Noradrenalina (1,78 µg/kg/min) + dopamina (13,3 µg/kg/min)	Noradrenalina (1,12 µg/kg/min)	Noradrenalina (2,95 µg/kg/min)	Noradrenalina (0,235 µg/kg/min)
Ventilación	IOT	VMNI	Espontánea	IOT	IOT	IOT	Espontánea
Ingreso en UCI	7 días	4 días	NO	2 días (éxito)	9 días	9 días	4 días
T. hospitalización	16 días	9 días	7 días	2 días	15 días		11 días

BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de his; DM2: diabetes mellitus 2; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; GCS: escala de Glasgow; HBP: hipertrofia benigna de próstata; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; HTA: hipertensión arterial; IOT: intubación orotraqueal; IRC: insuficiencia renal crónica; SAHOS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; T.: tiempo; TA: tensión arterial; TAI: tensión arterial inicial; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

63%; coronariografía normal). Función renal previa normal. La paciente consulta a otro centro por malestar general con

astenia y debilidad en extremidades inferiores de dos días de evolución, con algún episodio diarreico. Estando en su Ser-

vicio de Urgencias, presenta dolor epigástrico con irradiación a la espalda, inestabilidad hemodinámica con TA 65/35, bradicardia a 35 lpm, sudoración y oligoanuria. La analítica inicial se describe en la tabla 1. Destaca acidosis metabólica severa con anión GAP elevado. Se administra bicarbonato y se inicia perfusión de dopamina. Se intuba a la paciente por insuficiencia respiratoria y se deriva a nuestro centro. A su llegada se halla hemodinámicamente inestable, con TA 51/42 y anuria; se inicia perfusión de noradrenalina y se mantiene dopamina por refractariedad. La analítica se muestra en la tabla 1. Se realiza ecocardiografía urgente que no muestra alteraciones significativas. Se le realiza una tomografía axial computarizada (TAC) tóraco-abdominal que no muestra patología aguda. Se ingresa en UCI, donde se corrige la acidosis metabólica, y se inicia HDFVVC. Con mala evolución posterior, la paciente presenta fallo multiorgánico refractario, siendo éxitus a las 36 horas de su ingreso.

Caso 5

Varón de 76 años, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/24 h, y vildagliptina; EPOC, litiasis renal derecha diagnosticada por cuadro de hematuria y en tratamiento con ibuprofeno. Función renal previa normal. El paciente consulta a otro centro por malestar general y dolor abdominal de tres días de evolución. La analítica inicial se describe en la tabla 1. Destaca acidosis metabólica severa, empeoramiento de la función renal con hiperpotasemia severa. De forma rápidamente progresiva presenta insuficiencia respiratoria, por lo que se procede a intubación orotraqueal. Se realiza tratamiento con bicarbonato sódico y se decide su traslado a nuestro centro. A su llegada presenta hemodinámica inestable con necesidad de noradrenalina a dosis altas; en la analítica se muestra un empeoramiento de la acidosis metabólica y aumento del lactato. Se ingresa en la UCI, donde se inicia HDFVVC durante 24 horas. El paciente presenta muy buena evolución posterior, con normalización de la analítica sin necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y es dado de alta después de 15 días de hospitalización, con FGe de 48 ml/min/1,73 m², siguiendo control ambulatorio.

Caso 6

Varón de 52 años originario de Bélgica, y que se encontraba en nuestro país de vacaciones, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/24 h, EPOC y fumador. Función renal previa normal. El paciente consulta a otro centro por malestar general y disminución del nivel de conciencia de horas de evolución. Al parecer, había presentado diarreas en las últimas 24 horas. La analítica inicial se describe en la tabla 1. Destaca escala de Glasgow (GCS) de 10 e hipoglucemia severa, de 49 mg/dl; acidosis metabólica severa, insuficiencia renal aguda con creatinina de 13,7 mg/dl e hiperpotasemia severa. Se deriva a nuestro centro, donde llega con

TA 110/70, empeoramiento de la acidosis metabólica y de la función renal, aumento de lactato, GCS de 13 con pupilas anisocóricas fotorreactivas. Se administra bicarbonato y se realiza una tomografía computarizada craneal que descarta patología intracraneal, con posterior reversión espontánea de la anisocoria. Ingresa en la UCI inestable, se inicia perfusión de noradrenalina a altas dosis y se procede a intubación orotraqueal. Se inicia HDFVVC y profilaxis antibiótica con piperacilín-tazobactam sin aumento de parámetros sépticos y con cultivos que resultaron negativos. Se descartó intoxicación por metanol o etilenglicol y al mismo tiempo se inicia perfusión de etanol, que se retira a las 12 horas de ingreso al descartarse intoxicación mediante pruebas de laboratorio. Presenta acidosis metabólica mantenida con lactato > 135 mg/dl y aumento de la inestabilidad hemodinámica durante las primeras 24 horas. A las 36 horas de ingreso se pueden disminuir las aminas vasoactivas hasta llegar a retirarse el séptimo día de ingreso. Buena evolución posterior sin necesidad de tratamiento renal sustitutivo; se trasladó a su país después de 13 días de hospitalización en nuestro centro, con creatinina de 2,59 y un FGe de 26 ml/min/1,73 m².

Caso 7

Varón de 75 años, alérgico a la aspirina, la penicilina y las quinolonas, hipertenso, asmático, con diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg/24 h. El paciente consulta a su hospital comarcal por cuadro de malestar general con fiebre y vómitos abundantes. La analítica inicial se describe en la tabla 1. Destaca ligera insuficiencia renal con acidosis metabólica. Se realiza ecografía abdominal que resulta normal. Se deriva a nuestro centro. A su llegada a Urgencias, presenta hemodinámica inestable con TA indetectable e insuficiencia respiratoria; se inicia perfusión de aminas vasoactivas a dosis bajas. Dado su estado crítico, se le realiza TAC, que no mostró hallazgos patológicos. Ingresa en la UCI, se continúa con perfusión de aminas vasoactivas a dosis bajas. Se inició HDFVVC durante 24 horas por oligoanuria. Se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y claritromicina, a pesar de no aumentar los parámetros sépticos y con cultivos negativos. Buena evolución posterior, con normalización de la analítica sin necesidad de tratamiento renal sustitutivo. El paciente es dado de alta a su domicilio después de 11 días de hospitalización, con FGe > 60 ml/min/1,73 m².

DISCUSIÓN

La acidosis láctica puede aparecer durante el tratamiento con metformina y tiene una incidencia baja; diferentes estudios hablan de una incidencia de 1 a 8 casos por cada 100.000 pacientes tratados por año¹⁻³. Como en todos nuestros casos, habitualmente se presenta con un cuadro de síntomas inespecíficos, como malestar general, mialgias o molestias abdominales (diarrea, náuseas y vómitos). El

empeoramiento de la función renal se presenta a consecuencia de la deshidratación y la nefrotoxicidad farmacológica causada por la acumulación de la metformina como resultado de la reducción de su eliminación renal (acidosis láctica tipo B). Se define analíticamente por un pH inferior a 7,35; bicarbonato menor de 22 mEq/l; lactato superior a 5 mmol/l; y anión GAP aumentado [$\text{Na} - (\text{HCO}_3 + \text{Cl}) > 10-12$]. Según distintos estudios⁴, en la ALAM se suelen presentar unos niveles de pH en sangre inferiores, en comparación con las acidosis lácticas de otro origen.

La metformina es un fármaco de la familia de las biguanidas que se ha utilizado desde principios de 1950 en pacientes afectos de diabetes mellitus tipo 2 y que ha demostrado una reducción en la mortalidad de hasta el 36% en pacientes obesos⁵, y también una disminución en la morbilidad y mortalidad por patologías cardiovasculares⁴. Su mecanismo de acción es antihiperlipémico y se basa en la inhibición de la gluconeogénesis hepática, el aumento de la utilización celular de la glucosa, la disminución de la absorción gastrointestinal de glucosa y la reducción del metabolismo hepático del lactato⁶. La toxicidad de la metformina se basa en su unión a la membrana mitocondrial y a la inhibición de la fosforilación oxidativa, haciendo que el piruvato sea transformado en lactato. Tiene una vida media de 1,5 a 2 horas, circula no unida a proteínas y en un 90% se elimina por vía renal. En situaciones de insuficiencia renal aguda (FGe menor de 60 ml/min/1,73 m²), la vida media de la metformina aumenta, con riesgo de acumularse³.

El lactato se produce a través del metabolismo del piruvato. El piruvato es el resultado final de la glucólisis, y éste, mediante el ciclo de Krebs, se acaba transformando en CO₂ y agua, y en situaciones de anaerobiosis se convierte en lactato. El aumento en las concentraciones séricas de lactato (> 45 mg/dl) pueden ser debidas a un aumento en su producción, a una disminución en su metabolización o a la existencia de alteraciones en la oxirreducción celular. Puede verse aumentada la concentración de lactato en situaciones de inestabilidad hemodinámica e hipoxia tisular (acidosis láctica tipo A) y en la acumulación de algún fármaco o droga (acidosis láctica tipo B)².

La relación entre la acidosis láctica y metformina ha sido fuente de debate⁴, pero parece existir una relación causal. Se han identificado unos factores de riesgo para el desarrollo de la ALAM, como el fracaso renal agudo, situaciones de hipoxemia como sepsis, insuficiencia cardíaca o respiratoria, historia previa de acidosis láctica, en pacientes con enfermedad hepática^{4,6,8} y en cuadros de deshidratación². Se recomienda utilizar con precaución la metformina en pacientes con FGe inferior a 60 ml/min/1,73 m², y no utilizarla si el filtrado es inferior^{1,9} a 30 ml/min/1,73 m². A pesar de ello, las recientes revisiones Cochrane concluyen que no hay claras evidencias de que la metformina se asocie a un mayor riesgo de acidosis láctica en comparación

con otros tratamientos hipoglicemiantes¹⁰. Dos de nuestros pacientes ya padecían de filtrado glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m² previo al proceso descrito, hecho que ya contraindica su uso. En los otros casos, la clínica gastrointestinal previa y el fracaso renal agudo prerrenal predisponen a la acumulación de la metformina, hecho que favorece la elevada producción de lactato.

La ALAM tiene un muy mal pronóstico si no se diagnostica y se trata de forma precoz⁴. El tratamiento de elección consiste en suspender la administración del fármaco y, puesto que la metformina es dializable, se ha definido como tratamiento de elección el tratamiento renal sustitutivo^{2,5,11,12}, mediante hemodiálisis prolongada o bien con HDFVVC cuando hay inestabilidad hemodinámica. Esta terapia corrige el equilibrio ácido-base, elimina el lactato y disminuye los niveles de metformina. Aun así, estudios recientes en UCI muestran una mortalidad del 30%⁵ y se ha relacionado con los niveles elevados de lactato⁴. En nuestra serie, los pacientes con niveles de lactato más elevados fueron los que tuvieron una evolución más tórpida, si bien falleció sólo uno de ellos (14,2%). Algunos estudios, paradójicamente, concluyen que la ALAM tiene un mejor pronóstico⁴ a pesar de presentar niveles de pH menores que en las otras causas de acidosis láctica.

Consideramos que la ALAM es una enfermedad grave que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoces. El tratamiento renal sustitutivo no es la solución para todos los pacientes, pero puede mejorar el pronóstico en los pacientes graves si se inicia precozmente. Creemos importante limitar el uso de la metformina en los pacientes diabéticos con función renal alterada, a pesar de que todavía hay controversia en los estudios publicados.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chico JL, Saborido E, Rivero C, Sanmartín E, Sayagues L, Casado R. Hemofiltración en acidosis láctica por biguanidas. *NefroPlus* 2008;1:37-9.
2. Fitzgerald E, Mathieu S, Ball A. Metformin associated lactic acidosis. *BMJ* 2009;339:b3660.
3. Almirall J, Bricullé M, González-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2436-8.
4. Friessecke S, Abel P, Roser M, Felix S, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010;14:R226.

5. Ortega Carnicer J, Ambrós Checa A, Martín Rodríguez C, Ruiz Lorenzo F, Portilla Botelho M, Gómez Grande L. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. A propósito de 6 observaciones. *Med Intensiva* 2007;31:521-5.
6. Heras M, Mon C, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ. Hipoperfusión renal y sobredosificación de metformina como causa de acidosis láctica severa. *Nefrología* 2003;23:465-6.
7. Finkle SN. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Crit Care* 2009;13:110.
8. Pilmore HL. Review: metformin: potencial benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:412-8.
9. Robles NR, Blanco J. Antidiabéticos e insuficiencia renal. *Nefrología* 2002;22:325-8.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14(4):CD002967.
11. Peña JM, Pernaute R, Vicente C. Fracaso renal agudo y acidosis láctica severa por metformina tratada con éxito mediante hemodiálisis. *Nefrología* 2004;24:89-90.
12. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:R149.