

CASO CLÍNICO

Acidosis láctica secundaria a metformina

Raúl Carrillo-Esper,* Teresa De la Torre-León,** Marcelo Alejandro De la Torre-León,***
Dulce María Carrillo-Córdova,**** Carlos Alberto Carrillo-Córdova****

RESUMEN

La acidosis láctica secundaria al uso de metformina es una entidad poco frecuente, pero de extrema gravedad. Se asocia a factores de riesgo: insuficiencia hepática, insuficiencia renal, edad avanzada, insuficiencia cardíaca. Se presenta un caso de acidosis láctica secundaria al uso de metformina en una paciente sin factores de riesgo para su desarrollo. La enferma requirió tratamiento sustitutivo de la función renal con lo que se presentó disminución significativa en los niveles de lactato y corrección de la acidosis metabólica a las pocas horas de inicio de la hemodiálisis. En los enfermos con acidosis láctica asociada a metformina se debe instaurar un tratamiento temprano para impactar de manera favorable en la evolución y en la mortalidad.

Palabras clave. Acidosis láctica. Metformina. Hemodiálisis.

ABSTRACT

Lactic acidosis secondary to metformin-administration is a rare entity but extremely serious. It is associated with several risk factors: hepatic failure, renal failure, elderly and heart failure. We presented a case of lactic acidosis secondary to metformin-administration in a patient without the presence of risk factors for its development. The patient required substitutive treatment for renal function, then, reduction of significant levels of lactate and correction of metabolic acidosis a few hours after initiation of hemodialysis. In patients with metformin-associated lactic acidosis, early treatment should be instituted to promote a favorable evolution and mortality.

Key words. Lactic acidosis. Metformin. Hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia global de la diabetes mellitus (DM) se incrementa rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, considerándose como una causa importante de morbimortalidad prematura a nivel mundial. La Federación Internacional de Diabetes (FID) en 2012 estimó que más de 371 millones de personas padecen esta enfermedad y que 4.8 millones de personas mueren a causa de la misma.¹ En México se constituye como la segunda causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 75 defunciones por cada 100 mil habitantes y se considera como una de las principales causas de discapacidad laboral, ceguera,

amputaciones e insuficiencia renal.² El incremento en la incidencia depende de varios factores: el componente genético y ambiental, la edad, el estilo de vida y el sexo del enfermo, ya que la frecuencia incrementa en pacientes femeninos. La DM se caracteriza por originar graves daños y complicaciones microvasculares (retinopatía, cardiopatía, nefropatía, neuropatía) y macrovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral y enfermedad vascular periférica), dichas comorbilidades deterioran la calidad de vida y presentan muerte prematura.³

Se define a la DM como un conjunto de enfermedades que se caracterizan por una acción insuficiente de la insulina endógena, provocando hiperglucemia, alteraciones

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefatura Unidad Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva.

** Residencia de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur.
Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva. *** Residencia de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Materno Perinatal Mónica Pretellini Sáenz. **** Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:

Dra. Teresa de la Torre León
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.
Correo electrónico: teredt9@hotmail.com

en los lípidos séricos y lesiones vasculares; se divide en diabetes tipo 1 (DM1) y diabetes tipo 2 (DM2).¹

La DM2 no es curable y debe tener un adecuado control metabólico para disminuir las complicaciones y secuelas, el tratamiento se divide en farmacológico y no farmacológico.^{4,5}

- **Tratamiento no farmacológico.** Se basa en modificaciones del estilo de vida, educación al paciente para controlar la enfermedad y disminuir las complicaciones. Modificaciones en la alimentación, ejercicio y las terapias conductuales favorecen la disminución del peso y el control glucémico y su combinación incrementa la eficacia.⁵
- **Tratamiento farmacológico.** De acuerdo con su mecanismo de acción los fármacos utilizados para el tratamiento de la DM se dividen en cinco grupos:⁵
 - a) Modificadores de la absorción de los nutrientes.
 - b) Reducción a la resistencia a la insulina.
 - c) Secretagogos de insulina: los que incrementan la secreción de insulina.
 - d) Insulinas y sus análogos.
 - e) Los que aumentan la cantidad de incretinas.

En pacientes con DM2, obesos o no, el tratamiento se basa en monoterapia con metformina que reduce de 1 a 2% la HbA1c (hemoglobina glucosilada). Si el paciente es obeso, el uso de la biguanida se asocia con pérdida de peso (de 1 a 5 kg), sin incrementar el riesgo de hipoglucemia. La metformina produce cambios importantes en el control de la glucemia y moderados en el peso, los lípidos, la insulinemia y la presión arterial diastólica. Las sulfonilureas, los inhibidores de la alfa-glucosidasa, las tiazolidinedionas, las meglitinidas, la insulina y la dieta no tienen mayores efectos benéficos en el control de la glucemia, el peso corporal o de los lípidos, comparados con la metformina.^{2,5}

La metformina no es inocua y tiene efectos adversos, principalmente a nivel digestivo (diarrea, flatulencia, vómitos, anorexia). Estos efectos son dosis dependientes y se pueden minimizar con un ajuste lento de la dosis. Otros efectos adversos son disgeusia, mala absorción de vitamina B12, hipoglucemia y acidosis láctica. La incidencia de acidosis láctica secundaria al uso de metformina es de 6.3 por cada 100,000 pacientes/años, se considera poco frecuente y los enfermos con acidosis láctica secundaria a metformina (ALAM) generalmente presentan factores de riesgo para su desarrollo, los más comunes: insuficiencia renal y la insuficiencia hepática en asociación con dosis

supraóptimas de este fármaco. El rango normal de lactato es de 0.5 a 1.6 mmol/L y se incrementa en muchos contextos clínicos, cuando existe el antecedente de la ingesta de metformina con asociación de algún tipo de insuficiencia se debe considerar como un diagnóstico de primera intención. Se considera que la hiperlactatemia es un marcador independiente de mortalidad (tasa de mortalidad de 15 a 50%), cuando los niveles de lactato son > 3.5 mmol/L la mortalidad se eleva hasta 70%.⁶

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de acidosis láctica secundario a metformina y revisar la literatura relacionada con esta importante e interesante entidad.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 66 años con diagnóstico de DM2 manejada con metformina 850 mg cada 24 h, que requirió incremento de la dosis por descontrol metabólico hasta recibir dosis de 2,550 mg/24 h. La enferma inició su padecimiento con presencia de diaforesis, temblor, irritabilidad y debilidad generalizada, se agregó dolor abdominal difuso intenso (8/10). Evolucionó con deterioro neurológico caracterizado por respuesta incoherente al interrogatorio, desorientación, somnolencia, acompañada de alteraciones hemodinámicas caracterizadas por hipotensión arterial y taquicardia sinusal, presencia de taquipnea e hipoxemia y otros síntomas inespecíficos como diaforesis, piel fría y náusea, motivo por el que se decidió su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

Los signos vitales reportados al ingreso:

- TA 85/56 mmHg.
- FC 124 lpm.
- FR 18 rpm.
- SO₂ 86%.
- T 35.1 °C.
- Glucemia capilar 23 mg/dL.
- Gasometría arterial pH 6.8 (7.35-7.45).
- pCO₂ 32.7 mmHg (35 a 45 mmHg).
- pO₂ 112 mmHg (60-80 mmHg).
- Lactato 16 mmol/L (0-1.6 mmol/L).
- HCO₃ 7.3 mmol/L (20 ± 2 mmol/L).
- Diferencia de iones fuertes (DIF) 18 puntos (normal 40).
- Anión Gap 21 mmol/L (10-12 mmol/L).
- Na 138 mmol/L (134-145 mmol/L).

- K 4.64 mmol/L (3.5-4.5 mmol/L).
- Cl 103 mmol/L (90-110 mmol/L).
- Calcio 9.4 mg/dL (8.5-10 mg/dL).
- Fósforo 5.56 mg/dL (3 a 5 mg/dL).
- Magnesio 2.06 mg/dL (1.8-2.4 mg/dL).
- Albúmina 4.62 g/dL (3.5-4.5 g/dL).

Se inició manejo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) ante la evidencia de acidosis láctica y repercusión multiorgánica (hematológica, respiratoria, neurológica). El tratamiento básico consiste en eliminar la causa de la hiperlactatemia y esto se realiza con tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR), además del tratamiento de soporte: oxígeno suplementario, hidratación, tratamiento de la hipotermia y de la hipoglucemia.

DISCUSIÓN

El uso de las biguanidas se remonta a la Edad Media, cuando se empleó la *Galega officinalis* (principio activo guanidina) para el tratamiento de la hiperglicemia. Fue en 1918 cuando se evidenció de manera clínica su efecto hipoglucemiante. Entre 1957 y 1960 se introdujeron en el mercado las biguanidas (fenformina, buformina y metformina) con gran popularidad como tratamiento de primera opción en los pacientes diabéticos, en 1976 estos fármacos fueron retirados del mercado por su asociación con acidosis láctica.⁷ Las biguanidas no estimulan la secreción de insulina por las células beta del páncreas y no pueden considerarse de forma estricta como hipoglucemiantes. Su principal mecanismo de acción reside en disminuir la producción hepática de glucosa al disminuir tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis, además incrementan la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. Está claro que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y es una fármaco de primera elección cuando la resistencia a la insulina es el principal mecanismo en la etiopatogenia de la diabetes.^{5,7}

Las biguanidas se absorben rápidamente en el intestino delgado y sólo la fenformina se une a las proteínas plasmáticas y sufre, en parte, metabolización hepática. La buformina y la metformina no se unen a las proteínas plasmáticas y se eliminan por vía renal sin sufrir ninguna modificación. El pico plasmático de la metformina se produce a las 2-3 h de la ingesta, su vida media plasmática oscila entre 2 y 6 h y a las 12 h 90% se eliminará por la orina.⁸

El efecto adverso más frecuente de las biguanidas son las alteraciones gastrointestinales (hasta en 30% de los casos). Estos efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos,

malestar abdominal, diarrea y sabor metálico.⁷ Los síntomas generalmente se manifiestan al iniciar el tratamiento y son transitorios. Existen alteraciones en la absorción de la vitamina B12 en los pacientes tratados durante periodos prolongados sobre todo con metformina con escasa repercusión clínica. Dentro de los efectos adversos la acidosis láctica se considera la más grave, siendo letal en 30-50% de los casos; sin embargo, con el uso de la metformina este efecto es muy raro y para que se produzca es necesario que exista una sobredosificación del fármaco y/o la coexistencia de una disminución en su eliminación, o bien, situaciones que incrementen la producción de ácido láctico.⁸ Por lo que no se recomienda el uso de metformina en enfermos con insuficiencia renal (creatinina > 1.4 mg/dL), hepatopatía avanzada, insuficiencia respiratoria y/o cardíaca, alcoholismo y situaciones que supongan un estrés importante (IAM, traumatismos graves o procesos infecciosos).⁹ También se considera prudente retirar su administración de forma transitoria en caso de inyección de un contraste radiológico por el riesgo de insuficiencia renal aguda. La única biguanida recomendable para uso clínico es la metformina; se considera el fármaco de primera elección en los diabéticos tipo 2 con sobrepeso, ya que en estos casos generalmente predomina la insulinoresistencia sobre el déficit de insulina. Evidentemente, sólo se indicará si no se consiguen los objetivos terapéuticos tras efectuar dieta y un programa de ejercicio adecuados. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (500-850 mg) en una toma, coincidiendo con las comidas, e incrementarla de forma gradual a intervalos de dos semanas hasta conseguir los objetivos terapéuticos o alcanzar una dosis máxima de 2,550 mg/día (tres comprimidos/día). De esta forma se minimizan los efectos secundarios, especialmente la diarrea y otros problemas digestivos, que son la principal causa de abandono del tratamiento.¹⁰

Los síntomas de la ALAM son inespecíficos (náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales y mialgias) y el comienzo es sutil, lo que hace necesario un alto nivel de sospecha para establecer un diagnóstico de manera precoz. Se define a la hiperlactatemia como un nivel anormalmente alto de lactato: 2 a 5 mmol/L (normal 0.5-1 mmol/L) y a la acidosis láctica como un nivel de lactato mayor de 5 mmol/L con repercusión en el pH menor a 7.34.¹¹

Existen tres situaciones en donde se puede presentar la ALAM, cada una de ellas con un pronóstico diferente:

- La acidosis láctica tiene una asociación directa con la dosis del fármaco y está condicionada a una patología

de base (cardiopatía isquémica, choque de cualquier etiología, insuficiencia respiratoria, cardíaca o hepática) con mal pronóstico.

- Acumulación de metformina no asociada a patología, voluntaria o accidental con buen pronóstico.
- La coexistencia de la enfermedad grave y la acumulación de metformina. En este grupo la acidosis láctica es secundaria a una causa específica y agravada por la presencia de lesión renal aguda. Con pronóstico variable de acuerdo con el tratamiento instaurado.¹²

En el caso de la enferma no se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de ALAM y no se consideraron estrictamente necesarios para el desarrollo de la misma. Sin embargo, de existir algún factor de riesgo para su desarrollo, son éstos los que más influyen en el pronóstico, la mortalidad se eleva hasta 50% cuando existe una condición asociada a sólo la ingesta de metformina.

El ácido láctico y el ácido pirúvico se forman en gran parte como subproductos del metabolismo de la glucosa y de la alanina. El metabolismo de la glucosa a piruvato por la vía glucolítica se produce en el citosol y no requiere de oxígeno. El piruvato se desintegra hasta el dióxido de carbono y agua, por la vía del ciclo del Krebs: proceso aeróbico que tiene lugar en el interior de las mitocondrias. Así, la concentración del ácido pirúvico en el citoplasma refleja el equilibrio que existe entre la producción por glucólisis y la degradación por oxidación mitocondrial. La concentración de lactato en sangre es 10 veces mayor que la de piruvato

(relación L/P). El piruvato es el único precursor conocido del lactato y los factores que regulan su metabolismo también controlan los del lactato. La concentración sanguínea del piruvato es uno de los reguladores del lactato en sangre; así la concentración del ión hidrógeno en sangre (H⁺) y la relación nicotín adenín dinucleótido reducido/nicotín adenín dinucleótido (NADH/NAD⁺) que refleja el estado de oxidoreducción del citosol, es otro factor que regula los niveles sanguíneos del lactato. Cualquier fenómeno que acelere la glucólisis originará la acumulación de piruvato.¹³

El ATP, el NADH y los iones de hidrógeno se producen secundarios a la reacción glucolítica anaerobia. La función mitocondrial adecuada y la disponibilidad adecuada de oxígeno son la base de la oxidación del NADH en NAD⁺ y la utilización del piruvato dentro del ciclo del ácido cítrico a través de la vía piruvato deshidrogenasa, una fuente primaria y mucho más eficaz de ATP que la vía glucolítica. De acuerdo con el tejido del que se trate, el piruvato también se puede utilizar en la gluconeogénesis a través de la piruvato carboxilasa. Cuando no hay reserva de oxígeno para el uso inmediato, las vías mitocondriales dejan de producir NAD⁺ y la única fuente del compuesto es la oxidación del piruvato en lactato en el citosol, con la consiguiente acumulación del lactato. En la hipoxia también se deteriora la fosforilación oxidativa en la mitocondria y se agotan los depósitos celulares de ATP. Esto estimula la vía glucolítica anaerobia en un intento de satisfacer las demandas de ATP del organismo, lo que repercute en una producción excesiva de piruvato. Todas estas alteraciones

Cuadro 1. Evolución analítica de la gasometría arterial.

pH	pCO ₂	HCO ₃	Lactato	EB	DIF	DIFe	AG
6.98	32.7	7.3	16	-24.8	26.8	17.8	23
6.93	35.3	7.1	14.1	-26.2	28.8	17.5	21.3
7.00	20.3	4.8	14	-27.1	24.3	14.4	21.6
7.15	28.7	9.8	10.9	-17.9	24.1	20.1	22.8
7.23	27.6	11.3	10.5	-14.7	24.9	21.7	21.7
7.28	26.3	12	10.8	-13.1	25.4	22.5	20.7
7.17	22.1	7.8	12.1	-19.5	19.5	18.2	21.2
7.19	22.3	8.2	9.3	-18.6	23.1	19.9	26.8
7.18	24.7	8.9	8.3	-18.1	24	20	24.8
7.43	27.4	18	3.6	-4.7	28.0	29	15.6
7.52	27.5	22.4	2.2	0.6	32	36	13.6
7.51	28.2	22.2	2	0.2	35	38	11.3
7.45	37.7	26.3	2.5	0.3	36.7	29	12.9
7.48	37.2	27.3	2.6	4.4	38	41	12.2
7.42	48.8	31.2	0.7	6.2	37.9	39.3	7.6
7.41	41.2	24.9	0.8	2.6	39	37	10.8
7.50	37.2	29.4	1.1	6.5	41	38.1	11.9

Véanse los parámetros iniciales, evolución y remisión de la acidosis láctica posterior al inicio del tratamiento sustitutivo de la función renal. pH: potencial de hidrógeno. pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono. HCO₃: bicarbonato de sodio. EB: exceso de base. DIF: diferencia de iones fuertes. DIFe: diferencia de iones fuertes efectiva. AG: anión Gap.

homeostáticas originan incremento de la relación NADH/NAD⁺, producción del ión hidrógeno, acumulación de lactato, falla mitocondrial y acidosis láctica. De acuerdo con la causa de acidosis láctica, se puede dividir de la siguiente manera:^{13,14}

- **Tipo A.** Acidosis láctica en la que hay evidencia clínica de perfusión tisular y oxigenación inadecuada. Ejemplos: ejercicio, hipoperfusión tisular secundaria a sepsis-choque séptico, anemia.
- **Tipo B.** Acidosis láctica en la que no existe evidencia clínica de una inadecuada perfusión tisular y se subdivide en:
 - a) B1. Asociado con enfermedades (cetoacidosis).
 - b) B2 Asociado a fármacos y toxinas (biguanidas, salicilatos, isoniácida, alcohol).
 - c) B3. Asociado a los errores innatos del metabolismo (deficiencia de piruvato deshidrogenasa).

Existe una asociación directa entre la causa de la acidosis láctica, el patrón evolutivo y el pronóstico de la enfermedad: la ALAM sigue siendo una complicación grave que amenaza la vida. Existen factores del paciente, del fármaco y de la prescripción que desempeñan un papel determinante en el pronóstico.¹⁵

El tratamiento de la acidosis láctica es fundamentalmente etiológico y de soporte.

- El primer paso es corregir la causa subyacente (retirar fármaco, uso de antibióticos).
- Soporte hemodinámico (reanimación hídrica, uso de vasopresores, inotrópicos).
- Soporte metabólico. En pacientes con hipoglucemia corregir con infusión de glucosa.
- Tratamiento sustitutivo de la función renal.
- Otras terapias (bicarbonato, dicloroacetato).

Las medidas terapéuticas tienen como objetivo restablecer la generación de ATP por las células hipóxicas, mejorar el flujo sanguíneo renal, corregir la acidosis metabólica/láctica, evitar el deterioro hemodinámico, neutralizar del exceso de hidrogeniones, incrementar el metabolismo del lactato y la eliminación del fármaco mediante diálisis.¹⁶

El dicloroacetato estimula la enzima piruvato-deshidrogenasa y, por tanto, favorece el paso de piruvato a acetil-coenzima A dentro de la mitocondria, disminuyendo los niveles de lactato, piruvato y alanina.^{15,17}

Con la hemodiálisis se elimina el fármaco en 12% durante las primeras 2 h y posteriormente se elimina 1.5%

por hora. En nuestra enferma se utilizó TSFR con técnica híbrida, se utilizó la hemodiafiltración continua por 8 h durante tres días con corrección eficaz del estado ácido-base y depuración de la curva de lactato sérico (Cuadro 1). La hemodiálisis con baño de bicarbonato y glucosa proporciona los dos elementos necesarios para la restitución del ATP por las células hipóxicas. La hemodiálisis es considerada como el tratamiento de elección, ya que corrige equilibrio ácido-base, elimina los aniones de lactato y reduce los niveles de metformina.¹⁷

CONCLUSIONES

La ALAM es un evento adverso raro, pero importante, este efecto influye en la toma de decisiones de la estrategia en el tratamiento de los pacientes con DM2, sobre todo en aquellos que presentan contraindicaciones para el uso de metformina; ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática.

La relación entre la metformina y acidosis láctica es compleja y la visión convencional de esta relación minimiza la presencia de ALAM y de su tasa de mortalidad.

El hígado es el órgano clave tanto para el efecto anti-diabético de la metformina y del desarrollo de acidosis láctica; esta última se atribuye a deterioro mitocondrial y agotamiento del adenosin trifosfato. La hemodiálisis se debe realizar de manera sistemática en las formas graves de acidosis láctica, ya que proporciona tratamiento sintomático y etiológico (eliminación de lactato y de la metformina).

Dada la importancia del hígado en la depuración de lactato se propone centrarse en la gravedad y el pronóstico de la enfermedad hepática, ya que la disfunción renal es sólo una condición necesaria para la acumulación de metformina y que se considera peligrosa cuando se asocia con insuficiencia hepática. Por último, en vista de la impresionante eficacia de la metformina, sería paradójico negar a la mayoría de los pacientes con DM2 el acceso a la metformina debido a la alta prevalencia de contraindicaciones.

REFERENCIAS

1. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007; 24: 451-63.
2. Gil L, Sil M, Dominguez E, Torres L, Medina J. Guía de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51: 104-19.
3. Alpizar S. Acciones anticipadas ante diabetes mellitus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 36: 3-5.
4. Bourn D. Impaired glucose tolerance in NIDDM: Does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994; 17: 1311-9.

5. Simo H, Hernández C. Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 845-60.
6. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin L, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 45-9.
7. Lalau J. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010; 33: 727-40.
8. Macías R, Bobes M, Yano RR, Fernández D. Metformin-induced lactic acidosis due to acute renal failure. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34: 115-8.
9. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1791-3.
10. Holanda M, Superviola B, González A, Marco J, Ugarte P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutr Hosp* 2007; 22: 124-5.
11. Gainza F, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica. *Nefrología* 1998; 18: 357-61.
12. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12: 1-5.
13. Poggi T, Martin D, Billette V. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 478-88.
14. Uribarri J, Carrull H. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine* 1998; 77: 73-82.
15. De la maza L, García V, Álvarez C. Acidosis láctica por metformina. *Endocrinol Nutr* 2007; 54: 325-7.
16. Carrillo R, Sosa J. Acidosis láctica por metformina. *Med Int Mex* 2010; 26: 276-80.
17. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvantis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther* 2006; 28: 396-400.