

Trabajo Fin de Máster

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN
MEDICINA

**Análisis de factores asociados con la
presentación, evolución y mortalidad de la
acidosis láctica asociada a metformina en el
área sanitaria correspondiente a un hospital de
tercer nivel durante un periodo de 10 años.**

*Analysis of risk factors related to the presentation,
evolution and mortality of metformin associated lactic
acidosis in the healthcare area corresponding to a
tertiary hospital during a period of 10 years.*

Autor:

José Antonio Ferreras Gascó

Director:

José María Peña Porta

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
Curso 2020/2021

"Análisis de factores asociados con la presentación, evolución y mortalidad de la acidosis láctica asociada a metformina en el área sanitaria correspondiente a un hospital de tercer nivel durante un periodo de 10 años."

Dr. José Antonio Ferreras Gascó

Índice

Índice.....	3
Abreviaturas.....	4
Resumen.....	6
Abstract.....	7
Antecedentes y justificación.....	8
Introducción	8
Breve reseña histórica del uso de biguanidas	9
Farmacología y mecanismo de acción.....	9
Toxicidad de la metformina.....	10
Beneficios adicionales de la metformina	11
Problemática referente a la prescripción.....	11
Relación metformina-acidosis láctica	13
Hipótesis.....	14
Objetivos	14
Objetivo principal	14
Objetivos secundarios.....	15
Metodología.....	15
Diseño de estudio	15
Sujetos de estudio y criterios de selección	15
Criterios de inclusión	15
Fuentes de datos	15
Ámbito de realización.....	16
Variables clínicas y analíticas	16
Análisis estadístico	17
Aspectos éticos.....	18
Resultados.....	19
Discusión	23
Conclusiones.....	26
Recomendaciones	26
Bibliografía.....	27

Abreviaturas

AL: Acidosis Láctica

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FRA: Fracaso Renal Agudo

HCULB: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

HD: Hemodiálisis

HDFVVC: Hemodiafiltración Venovenosa Continua

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MALA: Acidosis Láctica Asociada a Metformina (*Metformin Associated Lactic Acidosis*)

OMS: Organización Mundial de la Salud

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular Estimado

TRS: Terapia Renal Sustitutiva

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Resumen

Objetivo

Analizar los casos de acidosis láctica asociada a metformina durante un periodo de 10 años en el Área Sanitaria III de Aragón. Analizar los factores clínicos y analíticos asociados y la mortalidad.

Material y métodos

Se trata de un análisis clínico-epidemiológico, retrospectivo y unicéntrico de una serie de 72 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: en tratamiento con metformina y que cumplan criterios analíticos definitorios de acidosis láctica: $\text{pH} \leq 7,35$ y nivel de lactato ≥ 5 mmol/litro acompañado o no de niveles cuantificados de metformina por encima de 5 mcg/mL (valores terapéuticos: 1-2 mcg/mL). Estos episodios procedieron de pacientes que hayan ingresado durante el periodo comprendido entre enero 2010 y julio 2020.

Resultados

Setenta y dos casos (52.8 % varones). Edad media de 76.03 ± 10.371 años; 46 de ellos con niveles séricos de metformina cuantificados ($26,41 \pm 17,87$) mcg/mL; el 97.2% en contexto de fracaso renal agudo; 40.3% afectados de enfermedad renal crónica; se determinó sobredosificación de metformina en 17 casos (23.6%); 26 (36.1%) precisaron ingreso en UCI; 36 (50%) precisaron tratamiento depurador (hemodiálisis en 26 casos, hemofiltración venovenosa continua en 8 casos y 2 pacientes precisaron ambas técnicas). Existió correlación significativa entre: niveles de metformina y: creatinina pico, pH y lactato sérico. La mortalidad fue del 23.6%; hubo diferencias significativas entre los fallecidos y los supervivientes respecto a la creatinina final, pH, bicarbonato sérico y actividad de protrombina. El análisis de regresión logística multivariante asociado a la mortalidad en nuestra serie arrojó significación estadística en cuanto al pH y creatinina pico.

Conclusiones

La MALA es un cuadro con un destacable potencial inductor de gravedad y cuenta con una elevada mortalidad, existe un importante número de pacientes bajo tratamiento con dosis supratrapéuticas de metformina según su estadio de ERC. Prácticamente todos los casos en el contexto de un fracaso renal agudo de origen prerrenal. Un notable porcentaje de casos de nuestra serie era consumidor de fármacos nefrotóxicos de modo simultáneo. Es preciso advertir a los pacientes en tratamiento con metformina sobre las posibles situaciones inductoras de esta entidad, en especial la deshidratación, con fines de la suspensión del fármaco durante el proceso.

Palabras claves

Metformina, Acidosis láctica, Fracaso renal agudo

Abstract

Objective

To analyze the cases of metformin associated lactic acidosis during a period of 10 years in the Health Area III of Aragon. Analyze clinical and analytical associated factors and mortality.

Methods

This is a clinical-epidemiological, retrospective and single-center analysis of a series of 72 cases who met the inclusion criteria: metformin-treated patients who meet the defining analytical criteria for lactic acidosis: $\text{pH} \leq 7.35$ and lactate level \geq of 5 mmol/L with or without quantified metformin levels above 5 mcg/ml (therapeutic Levels: 1-2 mcg/mL). These events came from patients who were admitted during the period between January 2010 and July 2020.

Results

Seventy-two cases (52.8% male). Average age of 76.03 ± 10.371 years; 46 of them with quantified serum levels of metformin (26.41 ± 17.87) mcg/mL; 97.2% in the context of acute kidney injury; 40.3% affected by chronic kidney disease; metformin overdose was determined in 17 cases (23.6%); 26 (36.1%) required intensive care unit admission; 36 (50%) required renal replacement therapy (hemodialysis in 26 cases, continuous venovenous hemodiafiltration in 8 cases, and 2 patients required both techniques). There was a significant correlation between: metformin levels and: peak creatinine, pH and serum lactate. Mortality was 23.6%; there were significant differences between the deceased and the survivors regarding final creatinine, pH, serum bicarbonate and prothrombin activity. The multivariate logistic regression analysis associated to mortality in our series showed statistical significance in terms of peak pH and creatinine.

Conclusions

MALA is a condition with a remarkable severity-induce potential and has a high mortality rate. There is a significant number of patients under treatment with supratherapeutic doses of metformin according to their chronic kidney disease stage. Almost all cases in the context of prerenal acute renal failure. A noteworthy percentage of cases in our series were users of simultaneously nephrotoxic drugs. Patients under treatment with metformin must be warned about the possible inducing-situations of this entity, especially dehydration, in order to suspend the drug during the process.

Key Words

Metformin, Lactic Acidosis, Acute Kidney Injury

Antecedentes y justificación

Introducción

Es evidente que la metformina es uno de los principios activos más prescritos a nivel global. Está ampliamente respaldada como terapia inicial de la DM2 por organizaciones investigadoras debido a su bajo costo, perfil de seguridad y beneficios cardiovasculares [1]. En consecuencia, es preciso prestar suma atención a sus potenciales efectos adversos, destacando por su evidente repercusión su posible relación con la AL; la llamada "Acidosis Láctica Asociada a Metformina" (MALA).

Hacia la década de 1950 existían 3 compuestos de biguanida que estuvieron disponibles para uso clínico; fenformina, buformina, y metformina. Sin embargo, en 1976, se retiró la fenformina del mercado estadounidense y de otros países debido a altas tasas de AL con resultado mortal; de igual modo la buformina se eliminó de muchas naciones industrializadas por causas similares [2]. Cabe destacar que con la metformina esta complicación ocurre con notable menor frecuencia. Aun así, el miedo a MALA y la contraindicación del uso de metformina en pacientes con deterioro de la función renal persiste y tiene sus raíces en la historia de AL asociada a biguanida, en particular la experiencia con la fenformina; concluyen DeFronzo y colaboradores [3]. Hay quienes aducen que la menor incidencia de AL relacionada a metformina comparadas con el resto de las biguanidas es debido al manejo más conservador que se ha llevado a cabo con esta.

Según las series consultadas la mortalidad de este cuadro oscila entre el 25-50%; cifra ya estimada en estudios realizados hace dos décadas [4]. Sin embargo, en el momento actual en la literatura médica es objeto de debate la verdadera incidencia y a la vez trascendencia de la metformina en el cuadro de acidosis metabólica; es decir, hasta qué punto es protagonista o espectadora es la metformina en esta entidad atribuida.

En el presente trabajo se muestra un análisis de factores relacionados con la presentación, evolución y mortalidad de los casos de MALA atendidos en nuestra área sanitaria en la última década. De igual forma presentamos un análisis descriptivo de nuestra muestra de pacientes afectos, así como el conglomerado de variables clínicas y analíticas con repercusión en el resultado final del ingreso.

Breve reseña histórica del uso de biguanidas

En tiempos medievales, la *Galega officinalis* (también conocida como “lila francesa o ruda cabruna”) era utilizada para el tratamiento de la diabetes [5-7]. En la década de 1920 se demostró que el ingrediente activo en los extractos de esta planta responsable de la disminución de los niveles de glicemia era la guanidina, una base fuerte utilizada para la fabricación de plástico y explosivos.

Hacia 1950-60, tres compuestos de biguanida estaban disponible para uso clínico: fenformina, buformina y metformina; las primeras dos retiradas en muchos países industrializados en 1976 y 1995 (respectivamente), por su relación con casos fatales de AL. En la actualidad únicamente disponemos de la metformina; fármaco incluido en la actual lista de fármacos esenciales de la OMS [8] por sus implicaciones en el tratamiento de la DM2.

Farmacología y mecanismo de acción

La metformina es rápidamente absorbida en el intestino delgado alcanzando el pico de concentración plasmática 2 horas tras la ingesta [9]. Es una molécula pequeña (129 Daltons) filtrada por el glomérulo y secretada sin metabolizar no unida a proteínas por secreción tubular proximal [10]. Es un hecho conocido desde hace décadas que en pacientes con TFGe entre 30-60 ml/min/1.73m², es decir, ERC estadio 3, el aclaramiento de este fármaco se ve reducido hasta un 75% [11]. Sin embargo, se ha demostrado que los niveles del fármaco se mantienen en rango terapéutico cuando la TFGe es mayor a 30 ml/min/1.73m² sin afectar significativamente los niveles circulantes de lactato [2].

Aunque se desconoce su mecanismo de acción exacto, es bien sabido que la metformina reduce la glucemia por diversos mecanismos, a destacar: 1) inhibición de la gluconeogénesis hepática, 2) aumento de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, 3) incremento del consumo de glucosa mediado por insulina en tejidos periféricos como el músculo e hígado y 4) reducción de ácidos grasos libres como sustrato para la gluconeogénesis [5,12].

Debido a estos aspectos es conocido el impacto favorable de este fármaco con relación al perfil lipídico (reduce niveles de lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, aumenta de forma discreta las lipoproteínas de alta densidad) [13] y contribución en la pérdida de peso en pacientes obesos [14].

El efecto inhibitorio sobre la gluconeogénesis hepática es el resultado de un déficit energético relativo originado por la disminución del adenosín trifosfato producido en las mitocondrias. En este organelo el fármaco inhibe el complejo I de la cadena respiratoria por un mecanismo no esclarecido del todo [15]. Por

otra parte, sí que está mejor descrita su acción en cuanto a la inhibición de la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial, que también origina un desacoplamiento del mecanismo de respiración celular [16].

En situación de hipoxia tisular el ácido pirúvico resultante como producto final de la glucólisis citoplasmática es metabolizado por la enzima lácticodeshidrogenasa hacia la producción de ácido láctico (AL tipo A). Cuando no existe hipoxia el ácido pirúvico se incorpora a la mitocondria y es utilizado como sustrato del ciclo de Krebs que se acopla a la cadena respiratoria para producir adenosín trifosfato mediante la fosforilación oxidativa. El efecto final de las biguanidas es similar al producido por la hipoxia (AL tipo B) [17].

Toxicidad de la metformina

Es bien conocido que entre los efectos adversos comunes derivados del consumo de metformina destacan los de perfil gastrointestinal (hasta un tercio de los pacientes) [6]. Sin embargo, históricamente el principal efecto tóxico atribuido por diversos autores, y a su vez más temido, es la MALA; un tipo de AL perteneciente al grupo de las "tipo B, no-hipoxémicas" previamente enunciada.

La MALA es una entidad que suele desencadenarse por la acumulación de metformina, usualmente en el contexto de un FRA, ERC y/o sobredosificación del compuesto activo, llevando a cabo una disfunción mitocondrial que resulta en una disminución de la gluconeogénesis/glucogenólisis y aumento de glucolisis; además de la activación del metabolismo anaeróbico intestinal [7, 18]. Algunas series de casos reportan una mortalidad de hasta un 48% [19,20].

En una revisión sistemática de 347 ensayos aleatorizados y estudios observacionales que comparaban metformina *versus* placebo *versus* otros fármacos antidiabéticos en el tratamiento de la DM2 en población general llevado a cabo por Salpeter y colaboradores [21], no hubo casos de AL (mortal y no mortal) durante un seguimiento de 70,490 pacientes-año en el grupo consumidor de metformina. Esto pudiera explicarse a causa de la exclusión de aquellos pacientes con alteración de la función renal. Es importante destacar que las concentraciones plasmáticas de metformina son aproximadamente 2 a 4 veces mayores en pacientes con DM2 y ERC con una TFGe de 30 a <60 ml/min/1,73 o <30 ml/min/1,73 respectivamente en comparación con sujetos sanos [22].

Un estudio sobre la enfermedad renal en pacientes diabéticos realizado por Hung y colaboradores [23] utilizando datos históricos de Taiwán del "*Lancet Endocrinology and Diabetes*", demostró una mortalidad un 35% superior en usuarios de metformina comparados con no usuarios; hazard ratio 1.35 (IC 95% 1.20-1.51). Si bien la incidencia de acidosis metabólica fue mínima (1.6 casos

por cada 100 pacientes-año), las estimaciones puntuales de este trabajo sugieren un mayor riesgo de acidosis metabólica en los usuarios de metformina en comparación con los no usuarios. Sin embargo, la asociación entre el uso de metformina y acidosis metabólica no fue estadísticamente significativa. Análisis secundarios de este estudio mostraron una relación dosis-dependiente en cuanto la tasa de mortalidad.

Beneficios adicionales de la metformina

Un análisis retrospectivo referente a pacientes afectados de DM2 con reciente prescripción de tratamiento (metformina *versus* otros antidiabéticos) extraído de la base de datos del seguro médico nacional en Taiwán, mostró una disminución importante en cuanto a la incidencia de cáncer renal en el grupo usuario de metformina (80 vs 190 casos por 100,000 personas-año respectivamente) [24]. Este aspecto cobra especial relevancia en la enfermedad renal diabética debido al elevado riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias [25].

Es evidente que se necesitan más estudios para determinar el balance riesgo/beneficio del uso de metformina, poniendo sobre la balanza el riesgo cardiovascular y antioncogénico; aspectos destacables mostrados en el estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [26].

Son muchas las propiedades que están siendo descritas en los últimos años aparte de las implicadas en el control de la glucemia y el cáncer [27]. Se atribuyen aplicaciones de este fármaco en el síndrome de ovario poliquístico [28] y actualmente algunos investigadores apuntan la importancia de la metformina en el campo de la lucha en favor de combatir el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas (incluso en pacientes no diabéticos) hecho que recientemente ha sido evaluado en un ensayo clínico [29].

Por todo esto no sería extraño que en un futuro próximo el uso de este fármaco, lejos de disminuir, adquiriera cierto auge en cuanto al número de prescripciones.

Problemática referente a la prescripción

En un estudio de 83,850 veteranos en Estados Unidos ≥ 65 años con aclaramiento de creatinina 15-49 ml/min/1.73m², la metformina se posicionaba entre los tres fármacos que en conjunto representaba el 76% de los medicamentos prescritos incorrectamente en población con aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min/1.73m² [30]. En la revisión sistemática realizada por

Inzucchi y colaboradores [2], arrojó que hasta un tercio de los pacientes usuarios de metformina tenía criterios para contraindicación.

Aunque actualmente se desconoce el intervalo preciso de TFGe relacionado con la toxicidad de la metformina, algunos autores recomiendan que 1) sea revalorada en pacientes con TFGe 45-60 ml/min/m² y 2) sea retirada en TFGe <45 ml/min/m² y aquellos pacientes con fragilidad o predisposición al FRA [31].

En contraposición hay sociedades profesionales con posiciones encontradas, verbigracia; un estudio basado en registros a larga escala encontró que el uso de metformina puede disminuir significativamente la mortalidad en pacientes <80 años con TFGe 30-60 ml/min/m², por lo tanto, el beneficio del uso de este fármaco probablemente supere el riesgo en este tipo de pacientes [32]. De hecho, según las últimas guías de la KDIGO establece recomendaciones de este tipo con un nivel de evidencia 1B; versa "recomendamos tratar con metformina a los pacientes afectos de DM2, ERC y una TFGe de 30 ml/min/1.73m²".

Esta disyuntiva es actual materia de debate, por tales motivos concluyen diversos autores que quizás sea muy prematuro liberalizar el uso de la metformina en pacientes con deterioro de la función renal [7, 18, 23, 31, 33].

Una evidencia de lo antes enunciado queda sobre el tapete en el trabajo realizado por *Chang y colaboradores* [34] donde no se encontró asociación entre el uso de metformina y riesgo de padecer AL; sin embargo, se evidenció que la ERC es un importante factor de riesgo asociado.

Este estudio, que contó con 283,491 pacientes, es uno de los más grandes conocidos a la fecha, con una población envejecida que representaba hasta un tercio del total a estudio. Este trabajo proporcionó información –hoy fundamental– sobre la tolerancia de la metformina en este grupo de pacientes. La presencia de ERC estuvo asociada a un riesgo siete veces mayor para presentar AL y es por mucho el factor de riesgo más importante identificado. Es decir, este estudio apoya la hipótesis que relaciona de manera más potente la AL con la ERC que con la metformina en sí.

Hace poco más de una década se pudo observar en algunos estudios [35,36] que las guías de prescripción del momento en el paciente con deterioro de la función renal (poco ha variado a la fecha) no son cumplidas rigurosamente en la práctica clínica diaria.

Debido a que el exceso de metformina plasmática es una condición predisponente necesaria para la génesis de la MALA, métodos alternativos para administrar el fármaco a pacientes diabéticos de alto riesgo con fines de minimizar la exposición mientras se logra un control glucémico eficaz son

deseables. Limitar la exposición con el simple hecho de administrar dosis menores no provee un control glucémico óptimo [3].

Relación metformina-acidosis láctica

La AL se define como una acidosis metabólica anión-gap con pH <7.35 y niveles plasmáticos de lactato >5 mmol/L. En su forma severa es asociada a fallo multiorgánico, particularmente neurológico (estupor, coma, convulsión) y cardiovascular (hipotensión, fibrilación ventricular). Como se ha establecido previamente, en diversas pequeñas series de casos en pacientes hospitalizados con AL han establecido relación de esta entidad con la exposición a metformina.

Aunque el posible rol de la metformina en la AL no puede ser del todo excluido, un vasto grupo de autores establecen un papel de espectador (no implicado) en la relación causal. Esto se explica, en parte, a la normalidad o elevación no correlacionada con el nivel de acidosis cuando se han obtenido niveles de metformina en estos pacientes [37,38]. De hecho, en diversas publicaciones los niveles plasmáticos de metformina no presentan correlación diagnóstica ni pronóstica. En contraposición, en una serie de casos los niveles elevados de metformina estaban asociados con una reducción de la mortalidad [39].

Algunos estudios [38,40,41] han mostrado que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de MALA tenían normofunción renal, sugiriendo que la prescripción a partir de parámetros de función renal no necesariamente es capaz de prevenir la AL; incluso si la metformina fuese responsable.

Resulta interesante el hecho de que, en el trabajo enunciado previamente realizado por *Chang y colaboradores* [34], la incidencia global de AL aumenta de manera proporcional a la edad, sin embargo, no se hallaron diferencias entre los usuarios de metformina y no usuarios tras estratificar los grupos por edad, dato que apoya la no causalidad o relación de la metformina con la AL. Desde hace 4 décadas datan estudios que muestran de manera significativa que, aunque el riñón es un metabolizador primario del lactato (responsable del aclaramiento de un 30% aproximadamente), la magnitud de aclaramiento de este producto metabólico no se correlaciona con la función renal [42].

Autores como *Lalau* distinguen en la práctica clínica tres situaciones diferentes [43]:

1) *Metformin-unrelated lactic acidosis* –MULA–: en ausencia de acumulación de metformina; especialmente cierta cuando los niveles sanguíneos de metformina son normales, por debajo de lo normal o incluso indetectables. *Lalau* sostiene que este grupo es más numeroso y el que comporta peor pronóstico.

2) *Metformin-induced lactic acidosis* –MILA–: se refiere a la hiperlactacidemia causada exclusivamente por la metformina. Un caso típico es la intoxicación voluntaria por metformina en ausencia de drogas concomitantes; otro caso más común es la acumulación aguda de metformina debida únicamente al FRA.

3) *Metformin-associated lactic acidosis* –MALA–: el caso más complejo. La palabra «asociada» significa que la inducción de la hiperlactacidemia es consecuencia (en grado variable) de la acumulación de metformina y una o más enfermedades concomitantes asociadas. Según *Lalau* este grupo es menos frecuente de lo sospechado y su pronóstico es mejor que el de la MULA, otorgando a la metformina un factor «protector».

La dificultad de la aplicación de estas definiciones, ciertamente confusas, recae en disponer de la determinación de los niveles de metformina en tiempo real, hecho que no se suele producir en la práctica habitual.

A pesar de una acidemia más grave, la supervivencia es relativamente mayor con metformina comparada a otras causas de AL [36], especialmente en pacientes con FRA o ERC que tienen niveles elevados de metformina con acidosis marcada y reciben de inmediato intervenciones depuradoras de metformina (como la terapia de HDFVVC o HD), que reducen efectivamente los niveles de metformina a pesar de su gran volumen de distribución (1-5L/kg) [44,45]. Este aumento de la supervivencia en el contexto del uso de TRS es esperable debido a que esta aporta más beneficios que el simple hecho de la eliminación del fármaco ya que incluye: 1) corrección más rápida, previsible y eficaz de la acidosis que la conseguida con tratamiento médico (fluidoterapia), 2) mejora la hiperlactacidemia, 3) corrige alteraciones hidroelectrolíticas asociadas y 4) proporciona soporte a la función renal, deteriorada en este contexto [46].

Hipótesis

La MALA es una entidad con elevada mortalidad y guarda relación con el deterioro de la función renal.

Objetivos

Objetivo principal

Analizar los casos de MALA durante un periodo de 10 años en el Área Sanitaria III de Aragón.

Objetivos secundarios

- Analizar los factores clínicos y analíticos asociados a la MALA.
- Analizar la tasa de mortalidad de la MALA.
- Analizar las correlaciones existentes entre los niveles séricos de metformina con el pH, lactato y creatinina pico.
- Estratificar los resultados en función de: sexo, comorbilidad, presencia de FRA (y su estadio), presencia de ERC (y su estadio) y necesidad de TRS (y tipo).

Metodología

Diseño de estudio

Análisis clínico-epidemiológico, retrospectivo y unicéntrico.

Sujetos de estudio y criterios de selección

Emplazamiento: área Sanitaria III de Aragón. Hospital de referencia: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCULB), España. Periodo de estudio: enero 2010 - julio 2020.

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan criterios analíticos definitorios de AL: pH sanguíneo $\leq 7,35$ y nivel de lactato en plasma ≥ 5 mmol/litro.
- Pacientes bajo tratamiento antidiabético con metformina con o sin niveles plasmáticos determinados.

Fuentes de datos

1) Servicio de Toxicología del HCULB: unidad centralizadora exclusiva del procesamiento de niveles de metformina del área sanitaria III de Aragón. Aportó un listado de aquellos pacientes con niveles cuantificados de metformina y que presentaran un resultado ≥ 5 mcg/ml. Posteriormente se comprobó que en estos posibles casos se cumplieran los criterios analíticos definitorios de acidosis láctica: pH en sangre $\leq 7,35$ y nivel de lactato en plasma ≥ 5 mmol/litro. Los niveles de metformina se determinaron mediante el método de cromatografía líquida-tándem masas (high-performance liquid chromatography coupled with triple-quad tandem mass spectrometry) Agilent Technologies®.

2) Servicio de documentación clínica del HCULB: aportó un listado adicional de pacientes con códigos diagnósticos al alta compatibles con AL en pacientes diabéticos que tomaban metformina, aunque en estos casos no se determinaron los niveles del fármaco.

Previo aprobación de la solicitud de autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del sector de Zaragoza III (dirección médica del HCULB) y cumplimentación del acuerdo de confidencialidad y de finalidad de uso en estudios de investigación, los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los pacientes, manteniendo en todo momento la confidencialidad y el anonimato de estos, almacenando dicha información en una base de datos. Las pérdidas no fueron reemplazadas.

Ámbito de realización

El estudio se realizó dentro de la actividad asistencial y práctica clínica habitual. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes incluidos recopilando las variables clínicas y analíticas enunciadas en el siguiente apartado.

Variables clínicas y analíticas

- Cuadro clínico al ingreso:
 - Disminución de ingesta y somnolencia.
 - Malestar general.
 - Bronquitis.
 - Hiperglucemia.
 - Intolerancia digestiva (Náuseas, vómitos, diarrea).
 - Anuria.
 - Fiebre.
 - Hipoglucemia.
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Sobre ingesta intencional
 - Disnea.
 - Dolor torácico.
 - Síncope.
 - Oliguria.
- Sexo.
- Edad.
- Índice de comorbilidad de Charlson.
- Miligramos de metformina al día ingeridos.
- Formulación de metformina.
 - (sola o en combinación).
- Número de principios activos ingeridos al día.
- Servicio hospitalario de ingreso.

(Nefrología, UCI en exclusiva, Endocrinología, Medicina Interna, Cirugía General, Psiquiatría, Aparato Digestivo, Cardiología, Urgencias en exclusiva).

- Presencia de FRA
- Estadío del FRA.
- Etiología del FRA.
- Creatinina basal.
- TFGe.

Estimado con la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

- Creatinina pico durante el ingreso.
- Creatinina final al alta.
- Días de estancia hospitalaria.
- Necesidad de ingreso en UCI.
- Necesidad de TRS.
- Tipo de TRS.

(HD o HDFVVC)

- Número de sesiones de TRS.
- pH sanguíneo.
- Lactato plasmático.
- Bicarbonato plasmático.
- Anión GAP.
- Presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂).
- Actividad de protrombina plasmática.
- Potasio sérico.
- Nivel de hemoglobina.
- Niveles plasmáticos de metformina.
- Resultado final del ingreso (fallecido/no fallecido).
- Causa de la muerte.
- Presencia de sobredosificación de metformina*.

*según las recomendaciones de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios: TFGe <30 mL/minuto, contraindicada; TFGe entre 30-44, dosis máxima total 1000 mg/día; TFGe entre 45-59, dosis máxima total 2000 mg/día, TFGe entre 60-89, dosis máxima total 3000 mg/día [47].

Análisis estadístico

El investigador exportó los datos almacenados en una base de datos de los pacientes seleccionados que cumplieran criterios anteriormente explicados en el apartado fuente de datos, cedidos mediante dos listados por los servicios de documentación clínica del HCULB y toxicología durante el periodo de tiempo enero 2010 y julio 2020. Esta base de datos no contiene datos identificativos de los pacientes.

Los datos han sido revisados para identificar posibles errores lógicos y de inconsistencia, así como vulneraciones de los criterios de selección. Los datos han sido transferidos para su análisis al programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Para la comparación de las variables entre el grupo de fallecidos y supervivientes se utilizó el test no paramétrico de Mann Whitney. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de Chi cuadrado. Si las condiciones requeridas para la utilización de este test no se cumplían se sustituyó por el test exacto de Fisher. Se efectuó un análisis de correlación entre variables cuantitativas mediante el coeficiente de Spearman. Finalmente se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante para seleccionar las variables asociadas con la mortalidad en nuestra serie.

Aspectos éticos

No fue necesaria ninguna póliza de seguros. Respecto a las implicaciones asistenciales, la realización de este estudio no interfirió con las pertinentes al centro ya que no se vio alterada la práctica habitual ni tuvo implicaciones para el participante o su familia. No se utilizaron alumnos ni se realizaron anuncios ni otro material de reclutamiento. No se compensó a los participantes (con dinero u otros servicios).

No fue necesario la elaboración de un documento de consentimiento informado ya que los datos se recogieron y almacenaron codificados, además de que muchos de los pacientes habían fallecido en el momento de realización del estudio.

El presente trabajo respeta los principios establecidos en la declaración de Helsinki y cumple la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica. Todos los datos personales fueron codificados numéricamente, sin incluir datos identificativos, siendo el investigador principal el único con acceso a la identidad del paciente.

Resultados

La muestra está compuesta por 38 varones (52.8%) y 34 mujeres (47.2%) para un total de 72 casos, con una edad media de 76.03 ± 10.371 años de edad. Índice de Charlson 5.67 ± 1.752 .

Número de principios activos ingeridos al día 9.54 ± 3.986 ; al analizar los diversos grupos de principios activos se comprobó que 48 de los pacientes (66.7%) estaban bajo tratamiento con un IECA o ARA II, 42 pacientes diurético (58.3%), 37 (51.4%) estatinas, 13 (18.1%) de los pacientes tomaban AINEs.

El 56.9% (41) de los pacientes tomaba metformina sola y el 43.1% restante la tomaba en combinación con otro antidiabético oral. La pauta más frecuente fue la de 850 miligramos de metformina cada 12 horas (28 pacientes, 38.9%). Trece pacientes (18.1%) recibían además insulino terapia.

El cuadro clínico más frecuente que motivó la consulta fue de perfil gastrointestinal (náuseas, vómitos o diarrea) en 32 casos (44.4%), seguido en notable menor cuantía de malestar general inespecífico (8 casos; 11.1%), disnea (5 casos; 6.9%), dolor torácico (4 casos; 5.6%) y síncope (3 casos; 4.2%). El resto de los pacientes consultaron por otros motivos (hipoglucemia, insuficiencia cardíaca, anuria, fiebre, coma entre otros).

El mayor número de casos (31) conformando un 43.1% fue atendido en el servicio de Nefrología, seguido por el servicio de Medicina Interna con 26 casos (36.1%). El resto de los pacientes ingresó en otros servicios: Cardiología (3 casos), Endocrinología y Digestivo (2 casos), Cirugía General y Psiquiatría (1 caso). Un paciente fue atendido en el servicio de Urgencias, donde falleció y finalmente 5 pacientes (6.9%) ingresaron directamente en la unidad de cuidados intensivos. La duración media de la hospitalización fue de 11.61 ± 9.7 días.

En lo que respecta a la función renal basal de la muestra: 43 casos (59.7%), no existían datos sugestivos de enfermedad renal crónica (ERC) siendo su filtrado glomerular basal > 60 mL/min; en contraposición el restante 40.3% tenía una ERC conocida.

En cuanto al grupo afecto de ERC (29 casos; 40.3% de la muestra), 11 pacientes (37.9%) presentaban un estadio 3a (FG entre 60 y 45 mL/min), 14 pacientes (48.3%) un estadio 3b (FG entre 44 y 30 mL/min) y finalmente 4 pacientes (13.8%) un estadio 4 (FG < 30 mL/min).

Como consecuencia de ello se determinó la existencia de sobredosificación de metformina en 17 pacientes (23.6% de la muestra), con la siguiente distribución: 4 casos correspondiente al estadio 4 (metformina contraindicada), 12 casos estadio estadio 3b y 1 caso estadio 3a. Hubo dos casos de sobreingesta intencional; el resto (70) se presentó en contexto de un episodio de FRA conformando un 97.2% de la muestra.

En cuanto a la etiología del FRA el 90.3% (65 pacientes) fue de origen prerrenal, 5.6% (4 pacientes) de origen parenquimatoso y 1 paciente (1.4%) de origen obstructivo. En 57 casos (79.2%) el FRA alcanzó es estadio III según la clasificación KDIGO, en 6 casos (8.3%) estadio II y en los 7 restantes (9.7%) estadio I.

Un total de 26 pacientes (36.1%) precisaron ingreso en UCI frente a 46 casos (63.9%) que no lo requirieron. En 36 pacientes (50%) fue necesario aplicar TRS. Respecto al tipo de técnica: la hemodiálisis se empleó en 26 casos (72.2%), la hemofiltración venovenosa continua (HDFVV) se aplicó en 8 casos (22.2%); 2 pacientes (5.6%) precisaron ambas técnicas. La duración de las sesiones de hemodiálisis llevadas a cabo por el servicio de Nefrología fue programada en cuatro horas, mientras que la duración de las sesiones de HDFVV en la UCI se situó en torno a 6 horas.

Existió una correlación significativa entre la dosis diaria de metformina ingerida y los niveles séricos del fármaco; se pudo determinar este último parámetro en un total de 46 pacientes (63,9%). También existió correlación significativa entre los niveles de metformina y otras variables: la creatinina pico ($p=0.001$) ([fig.1](#)), el pH ($p=0.002$) ([fig.2](#)), el nivel de lactato sérico ($p=0.004$) ([fig.3](#)). De igual forma se detectó correlación entre el índice de comorbilidad de Charlson y el número de principios activos ingeridos ($p=0.001$), como también existió entre el pH y el nivel de potasio sérico ($p=0.003$) ([fig.4](#)).

Un total de 17 pacientes (23.6%) de nuestra serie falleció durante el ingreso, frente a 55 (76.4%) que sobrevivieron. De un total de veintiséis pacientes que requirieron UCI, ocho fallecieron mostrando una mortalidad del 30%. En la [tabla 1](#) se muestra la comparación entre las variables clínicas y analíticas entre los dos grupos: los fallecidos y los supervivientes. Solo existieron diferencias significativas con respecto a la creatinina final, pH, bicarbonato sérico y actividad de protrombina.

Un 23.6% del total de los pacientes (17 de 72) presentó sobredosificación. Siete pacientes tenían historia de consumir la conocida "triple whammy" o triple golpe: un inhibidor de la enzima convertida de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y un diurético.

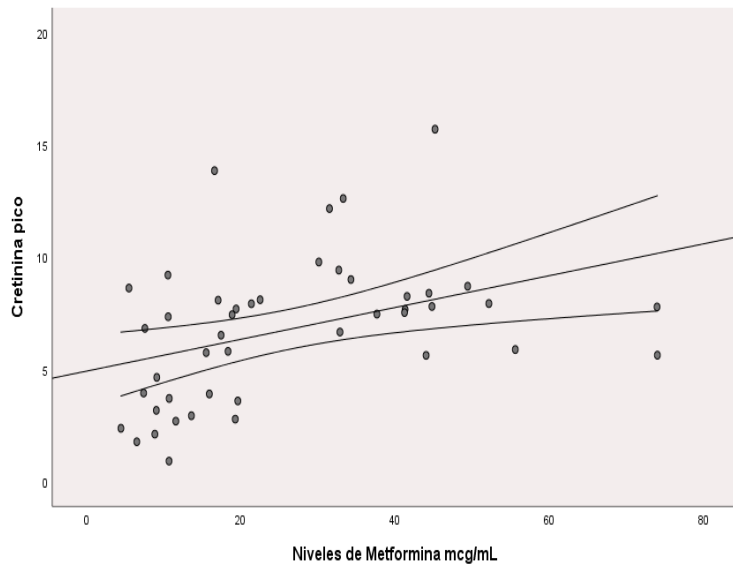


Figura 1 – Correlación entre los niveles séricos de metformina y la creatinina pico. $p = 0.001$

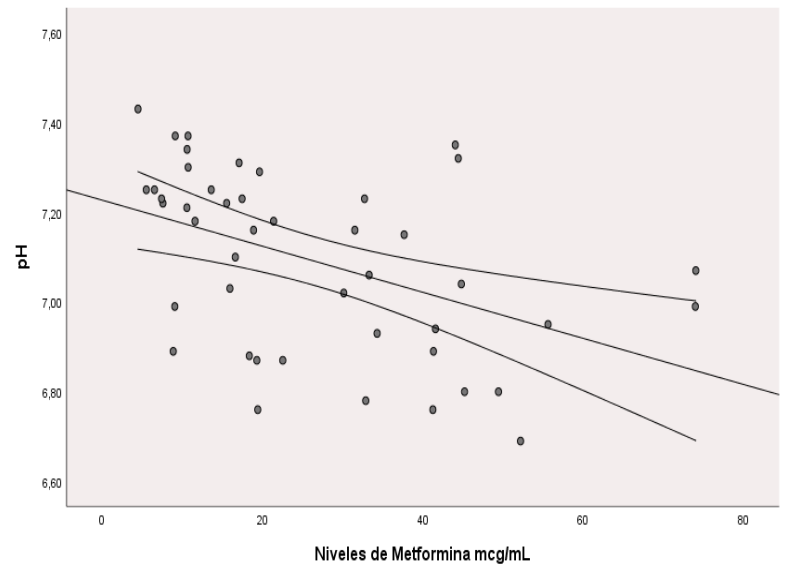


Figura 2 – Correlación entre los niveles séricos de metformina y el pH. $p = 0.002$

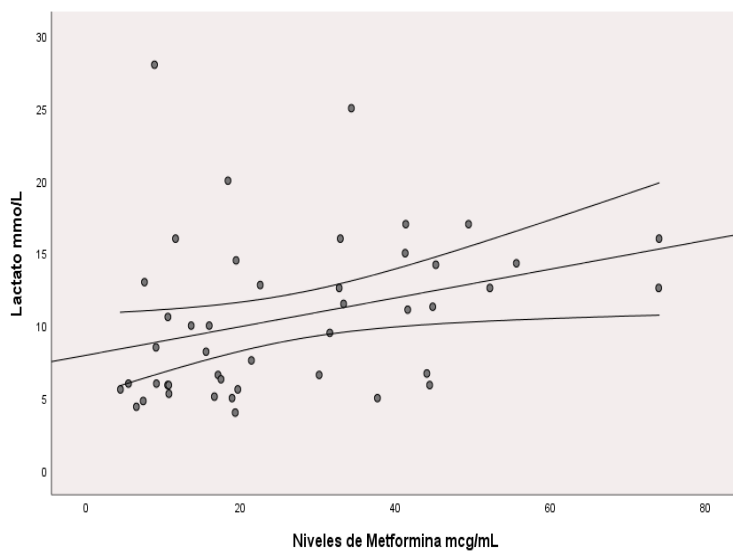


Figura 3 – Correlación entre los niveles séricos de metformina y el lactato. $p = 0.004$

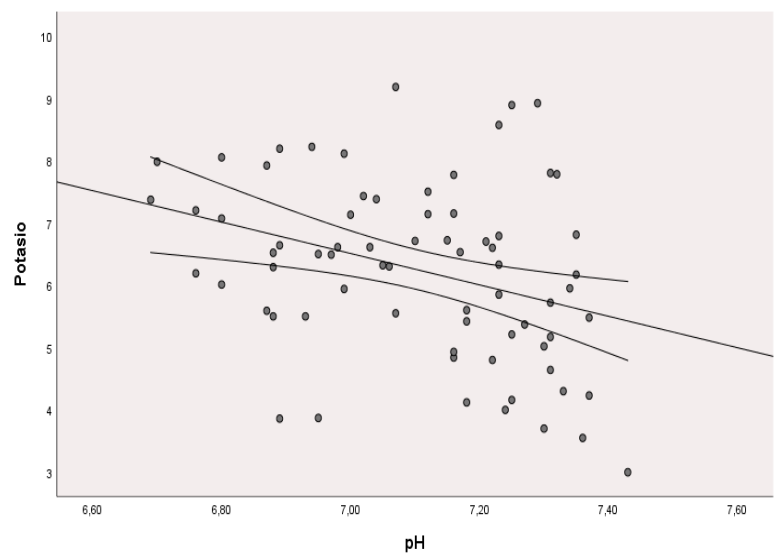


Figura 4 – Correlación entre el pH y el potasio. $p = 0.004$

Tabla 1 – Comparación de diversas variables entre los grupos de fallecidos y supervivientes

	Fallecidos (n = 17)	Supervivientes (n = 55)	Significación estadística
Edad (años)	74,06 ± 12,31	76,64 ± 9,74	ns
Índice de Charlson	5,41 ± 1,97	5,75 ± 1,7	ns
Número fármacos diarios	8,59 ± 4,24	9,84 ± 3,9	ns
Dosis diaria de Metformina (mg/día)	1844,12 ± 349,05	1771,82 ± 410,59	ns
Creatinina basal (mg/dL)	1 ± 0,31	1,16 ± 0,41	ns
Filtrado basal (ml/min)	66 ± 21,9	60,06 ± 21	ns
Creatinina pico (mg/dL)	5,02 ± 2,42	6,5 ± 3,63	ns
Creatinina final (mg/dL)	3,95 ± 2,28	1,36 ± 0,65	0,000
pH	7,023 ± 0,173	7,1238 ± 0,195	0,045 *
Bicarbonato (mmol/L)	8,758 ± 6,0986	11,615 ± 6,1044	0,07 *
pCO ₂ (mmHg)	30,12 ± 12,232	32,40 ± 12,277	ns
Anión GAP (mmol/L)	28,096 ± 6,1817	26,977 ± 7,9408	ns
Lactato (mmol/L)	11,029 ± 6,2163	9,844 ± 5,0107	ns
Actividad de protrombina (%)	58,99 ± 32,88	77,50 ± 27,52	0,025
Potasio (meq/L)	6,12 ± 1,49	6,29 ± 1,41	ns
Hemoglobina (g/dL)	11,11 ± 2,31	11,63 ± 2,27	ns
Estancia (días)	6,35 ± 7,19	13,24 ± 9,8	0,009
Ingreso en UCI (%)	8/17 (47,1 %)	18/55 (32,73 %)	ns
Necesidad de TRS (%)	7/17 (41,2 %)	29/55 (52,7 %)	ns
Niveles de Metformina (mcg/mL)	22,63 ± 14,63	27,36 ± 18,65	ns
Sobredosificación (%)	3/17 (17,6 %)	14/55 (25,5 %)	ns

ns: diferencia no significativa.

**: utilizada la prueba U de Mann-Whitney.*

Discusión

Desde su descripción en 1957 por J. Stern la metformina se ha convertido en uno de los principios activos más prescritos del mundo [1]. El estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* mostró que este fármaco se asoció en pacientes diabéticos tipo 2 con una disminución de la mortalidad de todas las causas, destacando la de origen cardiovascular respecto a tratados con sulfonilureas o insulina [26]. Además de su efecto hipoglucemiante son muchas las aplicaciones las que se van describiendo en los últimos años, por ejemplo: cáncer, ovario poliquístico, entre otras [10,25, 27-29].

Por tales motivos se sobreentiende no sería extraño que en los próximos tiempos se intensifique el uso de este fármaco, en este contexto es de suma importancia tener en cuenta que la metformina, como la práctica totalidad de los fármacos, no está exenta de efectos secundarios, entre los que tradicionalmente son más destacados su relación con la posible inducción de la acidosis láctica que en algunos casos puede llegar a ser letal. Sin embargo, existe constante debate en la literatura sobre la verdadera incidencia e importancia de esta. Una revisión Cochrane de hace una década concluyó que no había claras evidencias sobre la asociación de la metformina a un mayor riesgo de acidosis láctica en comparación con otros hipoglucemiantes.

Es preciso destacar que en este estudio se recogen todos los casos con niveles de metformina determinados sin posibilidad de error, dado que solo existe un laboratorio de toxicología en nuestra área sanitaria que centraliza estas peticiones de niveles de fármaco. Por tal motivo estos datos pueden ser de utilidad de cara a la obtención de información relacionada con medidas de incidencia.

Existe actual disparidad entre los estudios sobre la relación entre los niveles de metformina y el grado de acidosis láctica, pues los resultados son discordantes entre los diferentes trabajos [2, 38, 43]. No obstante, cabe resaltar aquí los hallazgos de del estudio realizado por Boucaud-Maitre et al. que cuenta con un amplio tamaño muestral en el que quedó patente la correlación entre los citados parámetros [48], como también ha podido ser comprobado en nuestro trabajo.

La controversia se extiende a las actuales recomendaciones sobre la dosificación del fármaco en pacientes afectos de insuficiencia renal, pues existen diferencias en cuanto a criterio entre las sociedades científicas y las opiniones de expertos [7]. En tal sentido es pertinente tomar en cuenta los resultados del citado estudio realizado en Taiwán por *Hung* en el que se comparó la mortalidad de

una amplia cohorte de pacientes afectados de ERC estadio 5 tratados con metformina con pacientes no tratados.

El grupo tratado mostró de modo significativo una mayor mortalidad que paradójicamente no se relacionó con una mayor incidencia de acidosis láctica en este grupo. Los autores argumentan que la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial podría ser más nociva en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluso sin llegar a provocar acidosis láctica

En nuestro estudio se detectó un 23.6% de casos de sobredosificación según tasa de filtrado glomerular; dato compatible con los arrojados por la bibliografía consultada [2,30]. Este es un aspecto, con cierta facilidad de corrección, en el que es preciso hacer hincapié, pues sería bastante sencillo emplear una adecuada prescripción (solo falta con realizar una analítica de rutina que aporte datos de función renal) y realizar los ajustes oportunos en cuanto a la indicación y eventual dosis del fármaco. Evidentemente la función renal debe ser monitorizada periódicamente según las necesidades de cada paciente en particular, temática recogida en las diferentes guías de prescripción actual).

Es preciso destacar que ese elevado número de episodios de MALA detectado en nuestro trabajo se ha debido a una inadecuada vigilancia en cuanto a la prescripción/dosificación por falta de insistencia (y posible inercia terapéutica) de los facultativos encargados de la prescripción y vigilancia del fármaco. No obstante, y en defensa de los profesionales de la salud implicados en la prescripción de la metformina, se puede argumentar que en el pasado reciente ha existido discrepancia entre las últimas guías europeas, un tanto más laxas en el tratamiento con metformina en pacientes afectados de ERC en contraparte de las norteamericanas que siguen contraindicándola en pacientes con FG por debajo de 30 ml/min [49]. De hecho, la ficha técnica hasta fechas recientes señalaba que la metformina no debía utilizarse en pacientes con FG <60 ml/min, pero se prescribía en la práctica clínica de forma habitual en teórica contraindicación.

Gracias a los datos obtenidos de nuestro estudio se puede perfilar un patrón típico de presentación de caso: paciente de edad avanzada, con importantes comorbilidades y polimedicado (en un significativo número de casos con fármacos potencialmente asociados a la causalidad del FR) que sufre un proceso que cursa con deshidratación (generalmente de perfil gastrointestinal) que a pesar de ello ha continuado tomando de forma pauta la metformina. La consecuencia final es un episodio de FRA (usualmente estadio III) con la consecuente acumulación de metformina; de modo proporcional a la elevación de los niveles séricos, incrementan los niveles de lactato y disminuye el pH.

Del total de los pacientes un 36.1% requirió ingreso en UCI y exactamente la mitad de la muestra (36/72) requirió TRS, datos que muestran la potencial gravedad del cuadro, que finalmente se tradujo en nuestra serie en una mortalidad del 23.6%. La mayoría de los pacientes fueron atendidos en los servicios de Nefrología y Medicina Interna.

En nuestro análisis se detectaron deferencias significativas entre los fallecidos y supervivientes respecto a la creatinina final, pH, bicarbonato, actividad de protrombina y, desde luego, estancia hospitalaria; donde se intuye ha sido mayor en el grupo de supervivientes. El análisis de regresión logística binaria multivariante para seleccionar las variables asociadas con la mortalidad en nuestra serie arrojó significación estadística en cuanto al pH y creatinina pico.

La metformina es una molécula pequeña (129 Daltons) con una baja unión a proteínas por lo que difunde libremente a través de los dializadores y los hemofiltros. El factor limitante para su depuración extracorpórea es su volumen de distribución relativamente grande (1-5 L/kg) aunque este puede verse reducido en el contexto del FRA. La justificación del TRS va más allá de la eliminación del fármaco del organismo puesto que además incluye los beneficios previamente comentados en el apartado *“relación metformina-acidosis láctica”* [46].

Respecto a la modalidad del TRS a emplear, una reciente revisión sistemática del grupo de trabajo del tratamiento extracorpóreo de las intoxicaciones pone de relieve la superior eficacia de la hemodiálisis frente a las técnicas continuas, por lo que si la estabilidad hemodinámica del paciente lo permite es preferible optar por la primera opción utilizando bicarbonato en el baño durante la sesión de hemodiálisis y sometiendo al paciente a una monitorización exhaustiva durante la sesión [46].

De modo adicional, un interesante trabajo hecho en 2017 ha puesto de manifiesto que la duración de las sesiones debe ser prolongada, entre cinco y seis horas, y que hay que monitorizarlos niveles de metformina y de lactato ante el posible rebote de estos al finalizar la sesión de diálisis [50].

El presente estudio posee una serie de limitaciones: en primer lugar, es retrospectivo por lo que se han podido producir sesgos en la selección de los pacientes incluidos y errores en la recogida e interpretación de los datos de la historia clínica; aunque se ha prestado atención al detalle al realizar esta labor. En segundo lugar, no existe un grupo control, pero podemos argumentar que hubiera resultado difícil reunir en nuestro medio una serie de 72 casos afectos de acidosis láctica no atribuible a MALA durante el periodo de estudio para utilizarlos como controles.

Cabe destacar que el tamaño muestral de nuestro trabajo es considerable, solo superado por un par de trabajos de los publicados en esta materia actualmente: *Huang (2015)* [51], desde Australia durante el periodo 1971-2014 con un total de 152 casos y prácticamente igualado (73 casos) por *Chan (1999)* [52], desde Francia durante el periodo 1984-1992. Por tal motivo entendemos aportará información clínica relevante.

Conclusiones

1. La MALA es un cuadro con una destacable mortalidad: el pH, el bicarbonato sérico, la creatinina pico y final fueron variables asociadas.
2. La MALA es un cuadro que cursa con un elevado potencial de inducir gravedad; un elevado número de pacientes precisa terapia renal sustitutiva e/o ingreso en la UCI a lo largo de este cuadro.
3. Existe un elevado número de pacientes con sobredosificación de metformina en función de su estadio de ERC.
4. Existe una correlación significativa entre los niveles séricos de metformina y: la creatinina pico, el pH y el nivel de lactato sérico.
5. La mayoría de los pacientes afectos de MALA se presentan en el seno de un FRA prerrenal, mayormente estadio III.
6. Un destacable porcentaje de pacientes afectos de MALA es consumidor de fármacos nefrotóxicos de modo simultáneo.

Recomendaciones

1. Se hace hincapié en la importancia de advertir a los pacientes, a la hora de prescripción, de los efectos nocivos que pueden desencadenarse al permanecer ingiriendo el fármaco en situaciones que supongan un estado de deshidratación.
2. Es preciso realizar una adecuada dosificación inicial acorde al nivel de función renal basal de los pacientes.
3. Es necesaria la monitorización de la función renal durante el tratamiento con metformina con fines de realizar los ajustes de dosis pertinentes, de ser necesarios.
4. Se enfatiza en la importancia de tomar en cuenta esta entidad cuando se enfrente un caso clínico compatible, y desde luego, solicitar añadido al resto de pruebas complementarias de rutina la determinación de niveles séricos de metformina.
5. Se debe revisar con cierta periodicidad la totalidad de fármacos tomados por cada paciente con fines de evitar la toma de nefrotóxicos de forma simultánea.

Bibliografía

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1364–1379. [PubMed: 22517736].
2. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK: Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; 312: 2668–2675.
3. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20–9.
4. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG: Biguanide-associated lactic acidosis: case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 152:2333-2336, 1992.
5. Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Risks of metformin in type 2 diabetes and chronic kidney disease: Lessons learned from Taiwanese data. *Nephron*. 2017;135(2):147–53.
6. Bailey CJ, Day C: Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–564.
7. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP: Should restrictions be relaxed for metformin use in chronic kidney disease? No, we should never again compromise safety! *Diabetes Care* 2016; 39: 1281–1286.
8. EEML - electronic essential medicines list [Internet]. Essentialmeds.org. [citado el 5 de julio de 2021]. Disponible en: <https://list.essentialmeds.org/>
9. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50: 81–98.
10. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, Day RO: The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36: 733–746.
11. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, Goodman AM, Liu CY, Benet LZ, Cogan MG: Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1094–1102.

12. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetology* 2017; 60:1577.
13. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, Chen YD, Reaven GM: Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1–8.
14. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, Sonne DP, Lundstrøm LH, Almdal T: Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; 2: E162–E175.
15. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*.2013;56:1898–906.
16. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510: 542–6.
17. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*. 2001; Suppl17: S15–9.35.
18. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM: Metformin in chronic kidney disease: more harm than help? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 579–581.
19. Lalau JD, Race JM: Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999; 20: 377–384.
20. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F: Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191–2196.
21. 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; 4: CD002967.
22. Frid A, Sterner GN, Londahl M, Wiklander C, Cato A, Vinge E, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 2010; 33:1291–3.
23. Hung SC, Chang YK, Liu JS, Kuo KL, Chen YH, Hsu CC, Tarng DC: Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 605–614.
24. Tseng CH: Use of metformin and risk of kidney cancer in patients with type 2 diabetes. *Eur J Cancer* 2016; 52: 19–25.

25. Tseng CH: Type 2 diabetes mellitus and kidney cancer risk: a retrospective cohort analysis of the National Health Insurance. *PLoS One* 2015; 10: e0142480.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
27. Lei Y, Yi Y, Liu Y, Liu X, Keller ET, Qian Ch-N, Zhang J, et al. Metformin targets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer*. 2017; 36:17.
28. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015; 21:560–74.10.
29. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, Espeland MA. Metformin as a tool to target aging. *Cell Metab*. 2016; 23:1060–5.
30. Chang F, O'Hare AM, Miao Y, Steinman MA: Use of renally inappropriate medications in older veterans: a national study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2290–2297.
31. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K: Restricting Metformin in CKD: continued caution warranted. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 1101–1102.
32. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892–1899. doi:10.1001/archinternmed.2010.409.
33. Kalantar-Zadeh K, Uppot RN, Lewandrowski KB: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23–2013. A 54-yearold woman with abdominal pain, vomiting, and confusion. *N Engl J Med* 2013; 369: 374–382.
34. Chang C-H, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016; 25(10):1196–203.
35. Biradar V, Moran JL, Peake SL, Peter JV. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2010; 12(3):191–195. [PubMed: 21261578].
36. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010; 14(6):R226. [PubMed: 21171991].
37. Lalau JD, Lacroix C, De Cagny B, Fournier A. Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure: a critical analysis of

- its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(suppl 4):126–129. [PubMed: 7800245].
38. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(2):129–135. [PubMed: 24283301].
39. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care*. 1995; 18(6):779–784. [PubMed: 7555503].
40. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, Price G, McKnight JA. Severe acidosis in patients taking metformin—rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med*. 2006; 23(4):432–435. [PubMed: 16620273].
41. Scotton DW, Wierman H, Coughlan A, Walters M, Kuhn C. Assessing the appropriate use of metformin in an inpatient setting and the effectiveness of two pharmacy-based measures to improve guideline adherence. *Qual Manag Health Care*. 2009; 18(1):71–76. [PubMed: 19148031].
42. Bartlett S, Espinal J, Janssens P, Ross BD. The influence of renal function on lactate and glucose metabolism. *Biochem J* 1984; 219:73–8.
43. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, de Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. *Diabetes ObesMetab*. 2017; 19:1502–12.
44. Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit Care* 2011; 15:107.
45. Nguyen HL, Concepcion L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int* 2011; 15(Suppl. 1): S68–S71.
46. Calello DP1, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Laverne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatments in poisoning workgroup, extracorporeal treatment for metformin poisoning: Systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. *Crit Care Med*. 2015; 43:1716–30.
47. FICHA TECNICA METFORMINA [Internet]. Aemps.es. [citado el 13 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83865/FT_83865.html.
48. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman J, BouhanickB, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med*. 2016; 33:1536–43.
49. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1: S1-S109.

50. Ayoub P, Hétu PO, Cormier M, Benoit A, Palumbo A, Dubé MC, et al. Toxicokinetics of metformin during hemodialysis. *Kidney International reports*. 2017; 2:759–65.
51. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia. *J Diabetes Complications*. 2015; 29:1261–5.
52. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med*. 1999; 16:273–81.