

## Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. A propósito de 6 observaciones

J. ORTEGA CARNICER, A. AMBRÓS CHECA, C. MARTÍN RODRÍGUEZ, F. RUIZ LORENZO, M. PORTILLA BOTELHO Y L. GÓMEZ GRANDE

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General de Ciudad Real. España.

La metformina es una biguanida utilizada en el tratamiento de pacientes adultos obesos afectados de una diabetes mellitus tipo 2 que reduce un 36% la mortalidad cuando se compara con el tratamiento convencional. Su administración tiene determinadas contraindicaciones que limitan su utilización y, cuando se hace caso omiso de ellas, especialmente la insuficiencia renal aguda, la metformina se acumula y aparece una acidosis láctica que puede ser fatal. Se presentan 6 pacientes con insuficiencia renal aguda que tuvieron una acidosis metabólica aguda extrema ( $\text{pH} < 6,90$  y bicarbonato  $< 5 \text{ mEq/l}$ ) e hiato aniónico aumentado mientras recibían tratamiento antidiabético con metformina. El ácido láctico sérico, analizado solamente en los 4 pacientes que sobrevivieron, estuvo elevado. Dos pacientes fallecieron tras presentar una parada cardíaca evitable. En conclusión, la acidosis láctica que aparece durante el tratamiento antidiabético con metformina exige un rápido diagnóstico y tratamiento que permitan retirar el fármaco e iniciar rápidamente una hemofiltración continua o hemodiálisis prolongadas con bicarbonato.

**PALABRAS CLAVE:** metformina, insuficiencia renal, acidosis láctica, hiato aniónico, diabetes.

### OVERDOSE OF METFORMIN SECONDARY TO ACUTE RENAL INSUFFICIENCY: A REPORT OF SIX CASES

Metformin is a biguanide used in the treatment of obese adults with type 2 diabetes mellitus; metformin decreases mortality by 36% in comparison to conventional treatment. Metformin administration has certain contraindications that, when ignored, especially in the case of acute renal insufficiency, leads to the accumulation of the drug and consequent lactic acidosis that can be fatal. We present 6 patients with acute renal insufficiency that experienced extreme acute metabolic acidosis ( $\text{pH} < 6.90$  and bicarbonate  $< 5 \text{ mEq/l}$ ) and increased anion gap while receiving metformin for the treatment of diabetes. Serum lactic acid, only evaluated in the 4 patients that survived, was high. Two patients died after cardiac arrest that could have been avoided. In conclusion, lactic acidosis appearing during metformin treatment for diabetes requires rapid diagnosis and treatment to enable the drug to be withdrawn and prolonged continuous hemofiltration or hemodialysis with bicarbonate to be initiated.

**KEY WORDS:** metformin, kidney failure, lactic acidosis, anion gap, diabetes.

### INTRODUCCIÓN

La metformina es una biguanida utilizada en el tratamiento de pacientes adultos obesos o con sobrepeso afectados de diabetes mellitus (DM) tipo 2<sup>1</sup> que carece de efecto hipoglucemiante, que no estimula la secreción de insulina y que reduce en un 36% la mortalidad por cualquier causa cuando se compara con el tratamiento convencional<sup>2</sup>. Sin embargo, la ficha técnica de la metformina establece determinadas con-

Correspondencia: Dr. J. Ortega-Carnicer.  
Los Alisos, 10.  
13002 Ciudad Real.  
Correo electrónico: jortegacar@gmail.com

Manuscrito aceptado el 18-XII-2006.

**TABLA 1. Contraindicaciones y precauciones de la metformina**

<p><b>Contraindicaciones:</b>                  Hipersensibilidad a la metformina                  Cetoacidosis diabética, precoma diabético                  Afectación función renal:                  Creatinina &gt; 1,5 mg/dl en hombres y &gt; 1,4 mg/dl en mujeres.                  Patología aguda que implique riesgo de alteración renal:                  Deshidratación                  Infección grave                  Shock                  Administración contrastes yodados                  Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar hipoxia tisular:                  Insuficiencia cardíaca o respiratoria                  Infarto de miocardio reciente                  Shock                  Insuficiencia hepática, abuso de alcohol                  Lactancia</p> <p><b>Precauciones:</b>                  Acidosis láctica                  Control frecuente función renal (creatinina sérica):                  Edad avanzada                  Inicio tratamiento antihipertensivo, diurético o antiinflamatorio no esteroideo                  Administración contrastes yodados: suspender metformina antes y no reanudarla hasta pasadas 48 horas (y sólo con creatinina normal)                  Cirugía: interrumpir metformina 48 horas antes y reanudarla 48 horas después de la intervención quirúrgica con anestesia general</p>
--

traídicaciones y precauciones que limitan su utilización (tabla 1) y, cuando se hace caso omiso de ellas, especialmente la insuficiencia renal aguda, la metformina puede acumularse y originar una acidosis láctica que puede ser fatal<sup>3-5</sup>. Se presentan 6 pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda que tuvieron una acidosis metabólica aguda extrema (pH < 6,90 y bicarbonato < 5 mEq/l) e hiato aniónico aumentado mientras recibían tratamiento antidiabético con metformina. El ácido láctico sérico, analizado solamente en los 4 pacientes que sobrevivieron, estuvo elevado. El caso número 3 ha sido publicado con anterioridad<sup>6</sup>. Para evitar la repetición de casos de acidosis láctica se difundió una alerta de seguridad farmacológica sobre la metformina en la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha<sup>7</sup>.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

### Caso 1

Mujer de 58 años que acudió al hospital por dolor en el hueso poplíteo y vómitos de 48 horas de duración. Sus antecedentes incluían DM, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, insuficiencia cardíaca congestiva y depresión. Al ingreso las constantes vitales fueron normales y la exploración mostró signos de trombosis venosa profunda. La analítica sanguínea mostró normalidad iónica, hematológica y de la función renal y hepática. La enferma fue diagnosticada de trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores mediante ecografía y recibió tratamiento con insulina NPH, metformina (850 mg/12 horas), enoxaparina, torasemida, enalapril, clorazepato dipotásico, alopurinol, mirtazapina y digoxina. Durante los primeros dos días la enferma continuó con vómitos y sin apenas ingerir líquidos y, 24 horas más tarde, refirió dolor abdominal con astenia, vómitos, trastornos

visuales y oliguria. Al quinto día de ingreso la paciente sufrió una parada cardíaca por fibrilación ventricular y, tras ser resucitada por el médico intensivista, quedó midriática, anúrica y con una puntuación de 3 en la escala de Glasgow. La presión arterial fue de 120/45 mmHg (con noradrenalina), la frecuencia cardíaca de 115 latidos/ minuto y la temperatura de 36° C. Los datos analíticos más significativos se muestran en la tabla 2. Durante las primeras horas recibió fluidos, 500 mEq de bicarbonato sódico y noradrenalina, con lo que reinició diuresis, pero la gasometría arterial no mejoró (pH de 6,90 y bicarbonato 7,1 mEq/l). La realización de una sesión de hemodiálisis mejoró la acidosis metabólica (pH de 7,28 y bicarbonato de 16 mEq/l) y la hiperpotasemia (5,2 mEq/l). Tras superar una neumonía por aspiración la paciente se trasladó a planta en situación de estado vegetativo y falleció al decimonoveno día del ingreso.

### Caso 2

Varón de 68 años, con historia de DM tratada con metformina, que ingresó en el hospital por dolor precordial secundario a un infarto agudo de miocardio posteroinferior. Tres días después fue trasladado a planta con una función renal normal y tratado con dieta, diltiazem, aspirina y enoxaparina. Seis días más tarde recibió el alta hospitalaria bajo tratamiento con metformina (850 mg/12 h), torasemida, nitroglicerina y trimetazidina. Ocho días después, sin suspender la metformina, se le realizó una coronariografía en el hospital de referencia que demostró una lesión única en la arteria circunfleja, y le colocaron un stent. Seguidamente, sin control de la creatinina sérica postcateterismo, se reanudó la administración de metformina. También recibió tratamiento

TABLA 2. Principales datos analíticos durante la descompensación clínica

Caso	1	2	3	4	5	6
Glucosa, mg/dl	183	237	214	171	150	291
Urea, mg/dl	236	179	198	206	136	187
Creatinina, mg/dl	9,4	11,6	7	10,3	8,6	10
Sodio, mEq/l	142	132	148	143	150	134
Potasio, mEq/l	7,5	6,4	3	7,3	6	4,6
pH	6,74	6,79	6,88	6,8	6,76	6,8
PCO <sub>2</sub> , mmHg	32,8	24	21,2	22	9,7	21
PO <sub>2</sub> , mmHg	394	59	129	135	145	76
Bicarbonato, mEq/l	4,5	3,7	4	3,4	1,4	0
Hiato aniónico	47	38	50	44	48	45
Ácido láctico, mg/dl	–	–	159	129	105	135

con aspirina, clopidogrel, ramiprilo, diltiazem y glibenclamida. A los 5 días del cateterismo el paciente acudió de nuevo a nuestro hospital refiriendo dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos, disnea, escozor torácico y anuria. La presión arterial era de 115/60 mmHg, la temperatura de 36,5° C y la frecuencia cardíaca de 80 latidos/minuto. Las enzimas cardíacas fueron normales, y los datos analíticos más significativos se muestran en la tabla 2. El paciente fue diagnosticado de insuficiencia renal aguda secundaria a contrastes iodados y recibió tratamiento con aporte de volumen y bicarbonato. Como este tratamiento no mejoró la situación clínica, se inició una sesión de hemodiálisis, durante la cual sufrió una parada cardíaca por asistolia ventricular. Reanimado por el médico intensivista, el paciente falleció con el diagnóstico añadido de intoxicación por metformina.

### Caso 3

Mujer de 74 años que ingresó en el hospital por obnubilación y anuria tras presentar durante 5 días dolor abdominal y vómitos. Entre sus antecedentes destacaba una DM tratada con metformina (850 mg/8 h) y glibenclamida. La presión arterial era de 105/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 155 latidos/minuto y la temperatura de 36,7° C. En la exploración destacaba deshidratación intensa, desorientación, respiración de Kussmaul, dolor abdominal con peristaltismo débil y ausencia de defensa abdominal. La tabla 2 muestra los principales datos analíticos, destacando además una hiperamilasemia de 2.605 U/l. Una tomografía computarizada abdominal descubrió un aumento del tamaño de la cabeza del páncreas sugerente de pancreatitis aguda. Tras suspender la administración de metformina, la paciente fue intubada orotraquealmente y conectada a un respirador mecánico. También recibió tratamiento a base de fluidos con suplementos de potasio, noradrenalina, bicarbonato, insulina, amiodarona, imipenem y furosemida. Al segundo día de ingreso, tras administrar 750 mEq de bicarbonato y 140 mEq de potasio, se normalizó el equilibrio ácido-básico (pH 7,41 y bicarbonato 20 mEq/l) e hidroelectrolítico (sodio 147 mEq/l, potasio 3,5 mEq/l) y la creatinina descendió a 5,5 mg/dl. Al tercer día de ingreso, por la presencia de deposiciones mucosas re-

petidas, se realizó una colonoscopia que puso de manifiesto una formación polipoidea sésil situada junto al esfínter anal y de 14 cm de longitud. La muestra endoscópica fue informada como adenoma vellosa de recto. Al séptimo día de ingreso la enferma fue extubada, y dos días más tarde fue trasladada a planta para extirpación del adenoma.

### Caso 4

Varón de 77 años que acudió al hospital por deterioro progresivo del estado general, disnea y anuria tras episodio diarreico de dos días de duración. Sus antecedentes incluían DM, hipertensión arterial, bronquitis crónica, dislipidemia, alergia a la penicilina y pancreatitis aguda dos años antes. Seguía tratamiento habitual con metformina (850 mg/8 h) y glicazida, nebivolol, tamsulosina, metamizol y paracetamol. Tres semanas antes del ingreso, a raíz de un episodio de retención urinaria y disminución de fuerza en las piernas, le diagnosticaron cáncer de próstata con metástasis diseminadas, incluidas las óseas en vértebras lumbares. Al ingreso el enfermo estaba consciente, taquipneico, con tiraje intercostal y cianosis central y periférica. La presión arterial era de 135/85 mmHg, la frecuencia cardíaca de 90 latidos/minuto y la temperatura de 36° C. La exploración puso de manifiesto un abdomen doloroso, un globo vesical palpable y una marcada debilidad de las extremidades inferiores. Los datos analíticos más significativos se muestran en la tabla 2. La colocación de una sonda vesical obtuvo 1,5 litros de orina. El paciente fue diagnosticado de vejiga neurógena por compresión medular e intoxicación por metformina. Mientras se preparaba una hemodiálisis urgente, la administración intravenosa de gluconato cálcico y bicarbonato sódico (500 mEq) disminuyó el potasio sérico a 6,6 mEq/l y elevó el pH a 7,13. Una sesión de hemodiálisis corrigió parcialmente el deterioro gasométrico (pH de 7,36 y bicarbonato de 9,6 mEq/l) y redujo los niveles de potasio a 5,4 mEq/l y de creatinina a 7,6 mg/dl. La presencia de una poliuria postobstructiva evitó hemodiálisis adicionales. Siete días más tarde el enfermo fue dado de alta a su domicilio con una creatinina de 1 mg/dl y un pH de 7,4.

### Caso 5

Mujer de 61 años con antecedentes de DM tratada con metformina y glibenclamida que acudió al hospital por presentar durante tres días vómitos y diarrea, y, el día del ingreso, dolor abdominal. Otros antecedentes incluían hipertensión arterial, hipotiroidismo e implante de prótesis de rodilla derecha por artrosis. Seguía tratamiento habitual con captopril y levotiroxina. Durante los 15 días previos al ingreso la paciente tomó diversos antiinflamatorios (diclofenaco, naproxeno y rofecoxib) por dolores intensos en la rodilla derecha. En la exploración destacó normotermia, somnolencia, hiperventilación y sequedad de mucosas. La presión arterial fue de 169/81 mmHg, la frecuencia cardíaca de 92 latidos/minuto y la temperatura de 36° C. La tabla 2 muestra los principales datos analíticos. Se suspendió la administración de metformina y, puesto que la administración de 425 mEq de bicarbonato apenas mejoró la gasometría (pH 6,97 y bicarbonato 4,9 mEq/l), se realizó una sesión de hemodiálisis que elevó el pH a 7,27. Seis días más tarde, la enferma fue dada de alta con creatinina de 1,2 mg/dl y pH de 7,45.

### Caso 6

Mujer de 61 años trasladada desde un hospital comarcal por fallo renal agudo. La enferma refirió que había tenido diarrea intensa y vómitos desde hacía una semana. Sus antecedentes incluían hipertensión arterial y DM tratadas con irbesartán, amlodipino y metformina (850 mg/12 h). La exploración puso de manifiesto intensa deshidratación, taquipnea y bradipsiquia, aunque respondía a órdenes. El abdomen estaba blando y no doloroso. La presión arterial fue de 90/40 mmHg, la frecuencia cardíaca de 70 latidos/minuto y la temperatura de 35,8° C. La tabla 2 muestra los principales datos analíticos. La amilasa sérica era de 94 U/l. El aporte de fluidos normalizó la presión arterial y la administración de 165 mEq de bicarbonato elevó el pH a 7,06 y el bicarbonato a 4 mEq/l. La paciente fue sometida a una sesión de hemodiálisis urgente y se suprimió el tratamiento con metformina. A las 12 horas del ingreso la creatinina era de 2,2 mg/dl y el pH de 7,43, pero la amilasa ascendió a 1.319 U/l, con normalidad del calcio iónico y de los triglicéridos. Una tomografía computarizada abdominal descubrió una infiltración de la grasa peripancreática con líquido libre abdominal compatible con pancreatitis aguda. No se encontraron causas conocidas de pancreatitis, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercalcemia, alcoholismo, litiasis biliar o trauma. La paciente tuvo una evolución favorable y fue trasladada a planta a las 72 horas del ingreso.

## DISCUSIÓN

La acidosis láctica se caracteriza por una elevada concentración de lactato sanguíneo (> 45 mg/dl o 5 mmol/l) asociada a una acidosis metabólica con hia-

to aniónico aumentado, y cuya etiología se debe a un aumento de la producción (tipo A) o a una disminución de la utilización (tipo B) del ácido láctico<sup>7</sup>. La acidosis láctica tipo A se produce cuando existe un déficit de oxígeno, usualmente debido a una alteración de la oxigenación/perfusión (shock, infarto de miocardio, inhalación de monóxido de carbono, etc.), mientras que la acidosis tipo B se observa cuando se compromete el metabolismo del lactato en ausencia de hipoxia, habitualmente causada por una acumulación de fármacos o drogas (metformina, etanol, salicilatos, etilenglicol, etc.)<sup>8</sup>. La acidosis láctica que aparece durante el tratamiento con metformina tiene una incidencia baja (8 casos por 100.000 pacientes tratados por año), una mortalidad elevada (del 42 al 50%), un comienzo sutil y unos síntomas inespecíficos, como malestar, mialgias, disnea, somnolencia o molestias abdominales (diarrea, náuseas, vómitos y distensión o calambres abdominales)<sup>9-11</sup>. Se cree que las biguanidas reducen la gluconeogénesis de la alanina, el piruvato y el lactato, lo cual lleva a que los niveles del ácido láctico se acumulen en ciertas circunstancias<sup>11</sup>.

Una reciente revisión Cochrane<sup>10</sup> ha demostrado que no hay pruebas de que la metformina se asocie a un mayor riesgo de acidosis láctica, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes, siempre que se prescriba el fármaco en las condiciones de estudio y teniendo en cuenta sus contraindicaciones, y que la mayoría de los casos informados de acidosis láctica por metformina se encontraban en pacientes con enfermedades subyacentes graves (contraindicaciones de uso) que en sí mismas podrían haber causado la acidosis láctica (tabla 1). La frecuente presencia de contraindicaciones o precauciones que limitan la utilización de la metformina, como en los casos descritos, ha sido referida en diversos estudios. Así, en un hospital universitario dedicado a la diabetes, Sulkin et al<sup>12</sup> estudiaron a 84 pacientes consecutivos que ingresaron mientras tomaban metformina y encontraron que sólo 41 (46%) no tenían una contraindicación o precaución para usarla. Igualmente, Holstein et al<sup>13</sup> analizaron a 308 pacientes diabéticos consecutivos tratados ambulatoriamente con metformina, e ingresados en un hospital general por una enfermedad aguda o para optimizar el tratamiento anti-diabético, y encontraron que el 73% de éstos tenía al ingreso contraindicaciones, factores de riesgo o enfermedades intercurrentes que exigían la retirada de la metformina. También Calabrese et al<sup>14</sup> publicaron un estudio sobre 263 hospitalizaciones correspondientes a 204 pacientes que recibieron al menos una dosis de metformina durante su estancia hospitalaria. Los pacientes tuvieron al menos una contraindicación absoluta para recibir metformina en 71 ingresos (27%) y en 29 (41%) de ellos no se suspendió su administración.

Todos los pacientes descritos tuvieron una insuficiencia renal aguda de causa multifactorial (contrastes iodados, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e hipovolemia) asociada a una acidosis metabólica gra-

ve con hiato aniónico aumentado mientras recibían tratamiento antidiabético con metformina. Esta marcada acidosis metabólica en ausencia de hipoxemia sugirió que existía una acidosis láctica tipo B, como pudo demostrarse en los 4 pacientes en que se determinó el ácido láctico. Dos pacientes tuvieron una pancreatitis aguda probablemente debida a la administración de metformina, la cual a dosis terapéuticas<sup>15,16</sup> o tóxicas<sup>17</sup> ha sido incluida recientemente entre las causas raras de inflamación pancreática farmacológica. Parece que la metformina lesiona las células acinares del páncreas y lleva a un escape intercelular de las enzimas digestivas desde los túbulos<sup>15</sup>. Dos pacientes fallecieron a consecuencia de una parada cardíaca evitable.

El tratamiento de la acidosis láctica asociada a la utilización de metformina consiste en suspender la administración del fármaco, tratar los procesos subyacentes (principalmente la afectación renal) y, puesto que la metformina es dializable, realizar una hemofiltración continua o hemodiálisis prolongadas con bicarbonato que permiten eliminar el tóxico y corregir también los desequilibrios hidroelectrolíticos (hiperpotasemia e hiperlactacidemia)<sup>18-20</sup>. La administración intravenosa de bicarbonato como método para corregir la acidosis metabólica no está exenta de riesgos, incluyendo la aparición de hipernatremia y alcalosis metabólica, el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, las alteraciones del calcio y del potasio, la vasodilatación refleja y la depresión miocárdica<sup>21,22</sup>. En conclusión, la acidosis láctica que aparece durante el tratamiento antidiabético con metformina exige un rápido diagnóstico y tratamiento que permita retirar el fármaco e iniciar rápidamente una hemofiltración continua o hemodiálisis prolongadas con bicarbonato.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.
2. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.

3. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol*. 2002;15:398-402.
4. Orban JC, Giunti C, Levraut J, Grimaud D, Ichai C. L'acidose lactique reste une complication grave du traitement par metformine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22:461-5.
5. DePablo VA, Mailer K, Yoburn D, Crausman RS. Lactic acidosis associated with metformin use in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Geriatrics*. 2005;60:36-41.
6. Ortega Carnicer J, Ambrós Checa A, Diarte de Miguel J. Pancreatitis aguda, fallo renal agudo, intoxicación por metformina y adenoma vellosos rectal. *Med Intensiva*. 2006;30:409-10.
7. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Alarcos (Ciudad Real). Alerta sobre seguridad de metformina: riesgo grave de acidosis láctica. Disponible en: [http://sescam.jccm.es/web/farmacia/guiapublicaciones/VI\\_05\\_TratamientoFarmacologicoDiabetesMellitus](http://sescam.jccm.es/web/farmacia/guiapublicaciones/VI_05_TratamientoFarmacologicoDiabetesMellitus)
8. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:S15-9.
9. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338:265-6.
10. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Riesgo de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de metformina para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, Oxford: Update Software Ltd; 2006. Número 1.
11. Stang MR, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22:92.
12. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:925-8.
13. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabetes Med*. 1999;16:692-6.
14. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao H. Evaluation of prescribing practices. Risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med*. 2002;162:434-7.
15. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med J*. 2004;80:239-40.
16. Fimognari FL, Corsonello A, Pastorell R, Antonelli-Incalzi R. Metformin-induced pancreatitis. A possible adverse drug effect during acute renal failure. *Diabetes Care*. 2006;29:1183.
17. Ben MH, Thabet H, Zaghoudi I, Amamou M. Metformin associated acute pancreatitis. *Vet Hum Toxicol*. 2002;44:47-8.
18. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1046-7.
19. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wol G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2157-8.
20. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther*. 2006;28:396-400.
21. Mizock B, Falk J. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. 1992;20:80-93.
22. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67S1:S39-86.