



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

**“DESCRIPCIÓN ESTADÍSTICA DE LOS PACIENTES CON ACIDOSIS
LÁCTICA POR INGESTA LETAL DE METFORMINA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MILPA ALTA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION: CLINICO

PRESENTADO POR: MARIO VILLALBA CRUZ

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ADRIANA CLEMENTE HERRERA

- 2020 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Descripción estadística de los pacientes con acidosis láctica por ingesta
letal de metformina en el Hospital General de Milpa Alta”**

Mario Villalba Cruz

Vo. Bo.

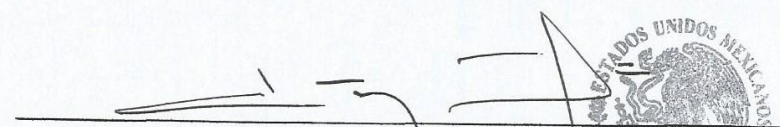
Dra. Adriana Clemente Herrera



Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina de Urgencias

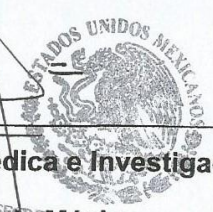
Vo. Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano.



Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

**Descripción estadística de los pacientes con acidosis láctica por ingesta
letal de metformina en el Hospital General de Milpa Alta**

Dr. Mario Villalba Cruz

Vo. Bo.

Dra. Adriana Clemente Herrera

Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina de Urgencias

Hospital General Dr. Enrique Cabrera Cosío

Secretaría de Salud de la Ciudad de México

AGRADECIMIENTOS

A dios que me guió en mi camino y sigue aquí conmigo, a mis padres como un homenaje póstumo, quienes en vida me enseñaron el camino del estudio, los que me impulsaron día a día a desarrollarme como persona y más aún en el ámbito profesional; quienes donde se encuentran sé que siguen guiándome mis pasos y me bendicen, no me resta más que agradecerles lo que hoy soy, que los amo y los amare por siempre.

A mi esposa y a mis dos hijos, los cuales han soportado ausencia de mi parte, quienes todos los días me dan un mensaje de apoyo, mis motores para poder salir delante y construir sueños a su lado, amada familia no me resta más que decirles que los amo.

A mis hermanos, los cuales siempre han estado ahí cuando los he necesitado, como fieles escuderos al pendiente de mí, y apoyándome en cada momento de este arduo y siempre fructífero trabajo.

Y por último y no menos importante, a mi mentora, mi maestra, mi guía, mi profesora, mi Sensei, la Dra. Adriana Clemente Herrera, que sin sus consejos y enseñanza no sería lo que hoy soy, quien me enseñó que la mejor manera de aprender es enseñando, de quien solo puedo tener admiración, respeto y agradecimiento, ya que sin ella este camino llamado especialidad no se hubiese hecho realidad.

*El sabio es como lumbre o hacha grande,
y espejo reluciente y pulido de ambas partes
y buen dechado de los otros, entendido y leído;
También es como un camino para los otros...*

Pensamiento Nahuatl

Rescatado por Fray Bernardino de Sahagún

INDICE

Introducción.....	1
Material y Métodos.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	24
Conclusión.....	25
Referencias bibliográficas.....	26

RESUMEN

La intoxicación por metformina puede originar potencialmente una acidosis láctica de gravedad variable, pero posiblemente mortal, cuyo diagnóstico y tratamiento rápido son cruciales. La dificultad para establecer una relación clara de causa y efecto surge de la multitud de acciones biológicas ejercidas por la metformina.

Objetivo: Revisión de la literatura para recopilar el conocimiento actual sobre el diagnóstico, manejo y pronóstico de la acidosis láctica asociada con metformina.

Material y Métodos: Se realizó un estudio minucioso, exhaustivo e intensivo en el Hospital General de Milpa Alta de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo, con los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias en el Hospital de Milpa Alta de 1 de Enero del 2019 al 31 de Mayo del 2019, se recopilaron los datos utilizando expedientes clínicos del Hospital General de Milpa Alta, durante un periodo de 5 meses. Después de la selección de 5 pacientes, de los cuales solo uno cumplió el criterio de ingesta letal, se decidió consultar artículos a texto completo como trabajo de investigación.

Se expone en particular el reporte de un caso clínico con dicho diagnóstico, así como observar que el pronóstico fue favorable, independientemente de que la paciente presento dos paradas cardiacas y se agregó a su diagnóstico encefalopatía anoxo-isquémica, comparado con 4 pacientes más quienes su diagnóstico de ingreso fue por la misma patología, sin embargo egresaron de manera temprana y sin complicaciones.

Resultados: El mecanismo directo a través del cual la metformina induce acidosis láctica aún no se conoce por completo. Las acciones contra el gluconeogénico y la inhibición de la cadena respiratoria parecen jugar un papel clave. El pronóstico depende principalmente de la presencia de condiciones comórbidas, en lugar del grado de acumulación de metformina o lactato. La diálisis prolongada parece ser un tratamiento adecuado. Se observó que en el caso de los pacientes analizados, presentaron mejoría la instaurar el tratamiento de manera pronta y oportuna, disminuyendo su tiempo de hospitalización, así como su mortalidad, además de que mientras menos tabletas se consuman, las secuelas son menores.

Conclusiones: el reconocimiento y la instauración del tratamiento de apoyo como de las técnicas de reemplazo renal son apropiadas para el manejo de la acidosis láctica asociada con metformina.

El Hospital General de Milpa Alta actualmente es reconocido como un centro de atención toxicológico, es por ello que se presentan pacientes de manera cotidiana

en esta unidad por intoxicaciones de diferente índole, así como actualmente se encuentra un programa en el cual se hace un manejo integral en el paciente que se intoxica con fines suicidas.

Es por ello que además del reconocimiento de la patología en estos pacientes, ayudó mucho su manejo inicial, lo que condicionó un pronóstico favorable.

Palabras clave: metformina, acidosis láctica

INTRODUCCIÓN

En individuos normales, los niveles de glucosa plasmática en ayunas oscilan entre 60 y 100 mg / dL (3.3 a 5.6 mmol /L). En pacientes con diabetes mellitus, la deficiencia de insulina o la resistencia a la insulina conducen a un estado de hiperglucemia. *Galega officinalis* (rue de cabra o lila francesa) se utilizó para tratar la diabetes en la Europa medieval. El ingrediente activo, la guanidina, se usó para sintetizar otros agentes antidiabéticos en la década de 1920, y los agentes hipoglucemiantes de biguanida fenformina y metformina estuvieron disponibles para uso clínico en la década de 1950.

Las biguanidas son agentes antihiper glucémicos, no agentes hipoglucemiantes; promueven la euglucemia pero, por sí solas, es poco probable que causen hipoglucemia. Las biguanidas se utilizan tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes hipoglucemiantes orales. Pueden exacerbar la hipoglucemia causada por otros tipos de medicamentos antidiabéticos.

La principal toxicidad por el uso agudo o crónico de biguanida es la acidosis láctica. La alta tasa de acidosis láctica grave causada por la fenformina llevó a la retirada de este medicamento del mercado estadounidense en 1976, aunque sigue estando disponible en varios países. La metformina es la principal biguanida en uso clínico.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia global de la diabetes Mellitus se incrementa rápidamente como resultado del envejecimiento de la población y los malos hábitos higiénicos dietéticos, así como el riesgo genético que se tiene al contar con antecedentes de familiares con dicha patología.

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.

En México se constituye como la segunda causa de muerte, con una tasa de mortalidad 75 defunciones por cada 100 mil habitantes y se considera como una de las principales patologías que genera discapacidad.

Respecto a su manejo además de las medidas no farmacológicas, se recomienda de manera cotidiana en los niveles de primer y segundo nivel el uso de hipoglucemiante, la metformina es uno de los tratamientos que mas se recomienda, la cual no es inocua y tiene efectos adversos.

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 generalmente presentan factores de riesgo para su desarrollo, como lesión renal aguda o falla hepática.

Se considera que la hiperlactatemia es un marcador independiente de la mortalidad (tasa de mortalidad de 15 a 50%) cuando los niveles de lactato son > 3.5, la mortalidad se eleva hasta 70%.

FARMACOLOGÍA

La metformina disminuye la resistencia a la insulina, disminuye la producción de glucosa hepática y aumenta la captación de glucosa periférica. Los mecanismos de acción propuestos incluyen una mayor supresión de la gluconeogénesis por la insulina, una reducción de la gluconeogénesis estimulada por glucagón y una mayor captación de glucosa por las células musculares y adiposas. Los efectos netos de estos cambios en pacientes diabéticos son disminuir la glucemia en ayunas y posprandial en un 20 a 40 por ciento, disminuir la hemoglobina A1C, disminuir ligeramente el peso corporal, disminuir la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumentar la lipoproteína de alta densidad (HDL).

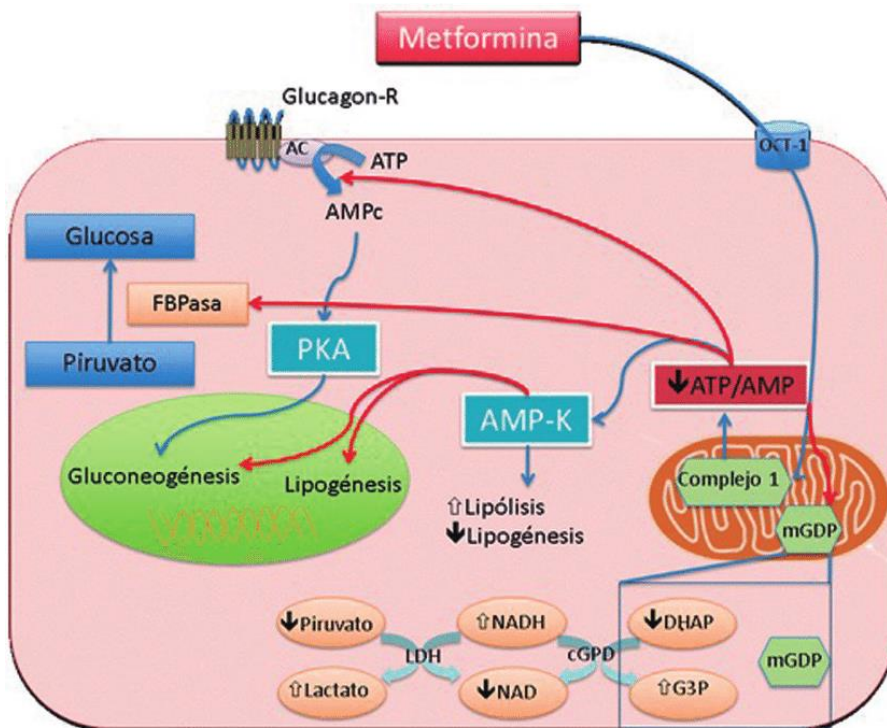


Figura 1. Fuente: Tomado y modificado de Ferrannini E. N Engl J Med. 2014;371:1547-8, Rena G, Diabetologia. 2013;56:1898-906.

La metformina es transportada dentro de la célula por el OCT1, resultando en una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial sobre el complejo 1 por mecanismos aún desconocidos. El déficit energético resultante conlleva a una reducción en el consumo energético traducido por disminución de la gluconeogénesis la cual se media por varias vías. Primero la razón ATP/AMP

disminuye por aumento del AMP; este déficit de ATP disminuye la glucólisis por ser necesaria durante dicho proceso enzimático. El AMP tiene funciones de señalización intracelular, inhibe alostéricamente la señalización de la Proteín cinasa A (PKA) a través de la supresión de la adenilato ciclasa activada por el receptor de glucagón, vía encargada de activar la transcripción nuclear de enzimas de la gluconeogénesis. Alostericamente inhibe la FBPasa enzima determinante en la vía metabólica de la gluconeogénesis. Activa la AMPK la cual tiene actividad regulatoria principalmente sobre la vía de los lípidos, pero también tiene efecto sobre la gluconeogénesis. Otro mecanismo de supresión de la gluconeogénesis mediado por la metformina a nivel mitocondrial, se debe a la supresión de la isoforma de Glicerolfosfato Deshidrogenasa (mGPD), el cual media la conversión del glicerol 3 Fosfato (G3P) a Dihidroxiacetona Fosfato (DHAP). Dicha disminución lleva a una disminución propiamente de la vía gluconeogénica, a su vez, por el aumento del NADH secundario al desbalance, produce un aumento del lactato por disminución de su conversión a piruvato mediada por la lactato deshidrogenasa. Figura 1.

FARMACOCINETICA

La absorción de metformina ocurre principalmente en la parte superior del intestino. El fármaco tiene una unión a proteínas plasmática despreciable y un volumen de distribución que varía de 63 a 276 L (1 a 5 L / kg). La vida media de eliminación de la metformina en pacientes que toman dosis múltiples y tienen una buena función renal es de aproximadamente cinco horas. La metformina se excreta activamente, no se metaboliza, a través de los transportadores en los túbulos proximales de los riñones, y puede acumularse en la insuficiencia renal.

La distribución de la metformina en el organismo sigue una cinética tricompartmental. Es susceptible de acumularse en determinados tejidos llegando incluso a alcanzar niveles superiores a los plasmáticos. En el plasma es estable, se une a las proteínas plasmáticas en una proporción despreciable, se metaboliza íntegramente en el riñón y se elimina por la orina el 90% en un plazo de 12 horas. La concentración plasmática de metformina considerada como dentro de la normalidad es de $0,6 \pm 0,5$ mg/l 1,2.

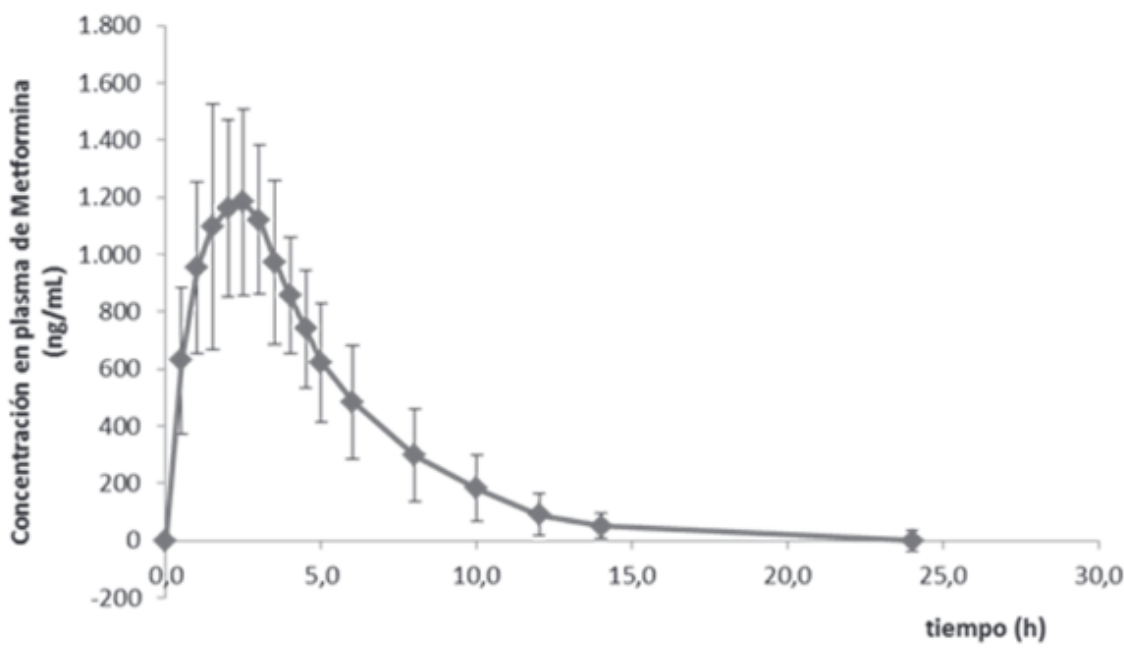


Figura 2.

Perfil farmacocinético plasmático promedio de 0-24 h de metformina en plasma luego de una sola dosis en voluntarios sanos (n=12)

Tomada: Muñoz-CarnagoE, Ocampo-Osorio DH, Espinal-López EE, Sanín J, Yepes-Jiménez N, Lopera-Maya EA. Estudio de biodisponibilidad de metformina 850 mg tabletas de liberación inmediata. Rev CES Med 2015;29(2): 199-210

Se han descrito múltiples efectos adversos asociados a la administración de metformina. Entre ellos destacan la acidosis láctica, trastornos gastrointestinales, hipoglucemia, malabsorción de vitamina B12 y ácido fólico y la hemólisis.

TOXICIDAD

La principal toxicidad de la metformina es la acidosis láctica, aunque puede contribuir a la hipoglucemia cuando se combina con otros fármacos hipoglucemiantes.

Acidosis láctica

Mecanismo: el mecanismo de la acidosis láctica asociada a la metformina es complejo. La metformina promueve la conversión de glucosa a lactato en el lecho esplácnico del intestino delgado. La metformina también inhibe el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que lleva a una disminución de la gluconeogénesis hepática del lactato, piruvato y alanina. Esto da como resultado lactato y sustrato adicionales para la producción de lactato.

Incidencia: en ausencia de sobredosis aguda, la acidosis láctica asociada con metformina rara vez se desarrolla en pacientes sin comorbilidades como insuficiencia renal o hepática o infección aguda. Una revisión sistemática de 347 ensayos y estudios de cohortes no reveló ningún caso de acidosis láctica mortal o no mortal en 47,846 pacientes-año de uso de metformina y calculó que el límite superior de la incidencia de dicha acidosis láctica era de 4,3 casos por 100.000 pacientes-año.

Sin embargo, en las raras circunstancias en que se desarrolla la acidosis láctica asociada a la metformina, la mortalidad es alta. Esto ha sido reportado en múltiples series de casos. En una serie de casos de 49 pacientes tratados con metformina, la mortalidad fue del 45 por ciento. Ni los niveles de lactato arterial ni las concentraciones plasmáticas de metformina predijeron la mortalidad. La muerte en estos pacientes se correlaciona más estrechamente con las condiciones comórbidas subyacentes.

Otra serie de casos de 42 pacientes informó una tasa de mortalidad del 48 por ciento entre los pacientes con envenenamiento por metformina no intencional [15].

En este estudio, el predictor más preciso de muerte fue la disfunción hepática, como lo demuestra un tiempo elevado de protrombina. En una serie de casos de 66 pacientes con acidosis láctica asociada con metformina, las concentraciones de metformina se correlacionaron con los niveles de creatinina y lactato, aunque las concentraciones absolutas de metformina y lactato no fueron diferentes en los sobrevivientes y en los no sobrevivientes.

La acidosis láctica asociada con metformina puede ocurrir después de una sobredosis aguda. En una serie de casos, 11 de 13 pacientes con sobredosis aguda tenían niveles elevados de lactato. Una revisión sistemática de estudios con sobredosis de metformina aguda confirmada encontró que un pH sérico más bajo y concentraciones más altas de lactato sérico se correlacionaban con una mayor mortalidad. En esta revisión, los 16 sobrevivientes tuvieron un pH sérico superior a 6,9 y un lactato sérico inferior a 25 mmol / l, mientras que 5 de los 6 pacientes con un pH inferior a 6,9 o un lactato superior a 25 mmol / l murieron.

Factores de riesgo: dado que los informes de dosis en sobredosis a menudo no son confiables, no está claro qué dosis mínima de metformina conduce a la toxicidad. El médico debe tener un alto índice de sospecha de toxicidad en niños que ingieren más de una o dos tabletas, cualquier persona que presente una sobredosis intencional y pacientes con comorbilidades como insuficiencia renal, enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca.

La acumulación de ácido láctico clínicamente significativa casi siempre ocurre en condiciones comórbidas, como las siguientes:

- Función renal deteriorada
- Enfermedad hepática concurrente
- Abuso activo de alcohol
- Insuficiencia cardíaca inestable o aguda
- Historia de acidosis láctica durante la terapia con metformina
- Disminución de la perfusión tisular o inestabilidad hemodinámica.
- Estados hipóxicos o enfermedad aguda grave.

FISIOPATOLOGIA DE LA ACIDOSIS LACTICA

La metformina es una biguanida, y es el medicamento de primera elección para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

El efecto adverso más temido es la acidosis láctica. El lactato derivado del piruvato es el producto final de la glucólisis en condiciones anaerobias. Producimos 1.500 mmol de lactato al día (0,8 mmol/kg/h) en tejidos como músculo esquelético(25%), piel (25%), eritrocitos (20%), cerebro (20%) e intestino(10%).

Para mantener un equilibrio, el lactato necesita ser removido, y esto se logra en órganos como hígado (60%), riñones (30%), corazón y músculo esquelético (10%)¹⁰⁻¹². Un desbalance, ya sea el aumento en su producción, la disminución en su remoción, o ambos, provocará un aumento sérico(normal < 2 mmol/l).

El lactato como molécula se encuentra en forma de anión y no como ácido láctico; para que esto suceda, anteriormente se estipulaba que los hidrogeniones (H⁺) necesarios para convertirlo debían generarse por la hidrólisis de adenosín trifosfato (ATP) no utilizada en el citoplasma.

Recientemente, a través de la teoría fisicoquímica de Stewart, se ha tratado de explicar la generación de acidosis láctica, en donde los cambios en el pH dependen de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), de la concentración total de ácidos débiles no volátiles y la diferencia de iones fuertes (DIF), que es la diferencia entre cationes y aniones en el líquido extracelular(Na⁺⁺ K⁺⁺ Mg⁺⁺ Ca²⁺) – (Cl⁻ lactato⁻), es decir, un aumento de lactato disminuirá la DIF y a su vez el pH, generando o perpetuando la acidosis láctica.

Tradicionalmente, y de acuerdo con la clasificación de Cohen, la acidosis láctica se divide en hipoxémica tipo A y no hipoxémica tipo B (tabla 1).El mecanismo por el cual se produce la acidosis láctica se ha considerado multifactorial: por expresión genética, supresión de la oxidación metabólica y de enzimas del ciclo de Krebs^{16,17}.Sin embargo, la más aceptada es la descrita por Owen et al.¹⁸,que reportan que la metformina afecta el transporte de electrones incrementando la concentración de nicotidaminaadenina dinucleótido reducido o NADH+e inhibe la oxidación metabólica, lo que induce metabolismo anaeróbico. Para comprender el mecanismo por el cual la intoxicación por metformina causa acidosis láctica tipo B2 es importante entender el proceso de la respiración celular. (Tabla I)

Hiperlactatemia Tipos	Clasificación	Causa
A	Hipoperfusión tisular	Estado de choque, Insuficiencia respiratoria, anemia, isquemia mesentérica, ejercicio excesivo
B1	Enfermedad subyacente	SIRS, asma, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, malignidad, hipofosfatemia severa, VIH
B2	Medicamentos y/o tóxicos	Metformina, paracetamol, alcoholes, B2 agonistas adrenérgicos, salicilatos, cianuro, cocaína, propofol, halotano, isoniacida, ácido valproico, deficiencia de tiamina
B3	Errores innatos del metabolismo	Deficiencia de glucosa 6 fosfatasa, deficiencia de fructuosa 1, síndrome de Pearson entre otros

Tabla I. Tipos de Hiperlactatemia

El ATP es la «moneda energética celular» por excelencia, indispensable para la función celular fisiológica. Para obtener esta moneda energética en un metabolismo aeróbico se necesita un proceso llamado «respiración celular», la cual se define como la generación de energía a partir de la oxidación de nutrientes.

Esta respiración consta de tres etapas: glucólisis, ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) y fosforilación oxidativa. La glucólisis es un conjunto de reacciones enzimáticas cuya finalidad es convertir glucosa en dos moléculas de piruvato con producción de energía (2 ATP + 2 NADH) en el citoplasma celular. Para iniciar el ciclo de Krebs se necesita que el piruvato entre en la matriz de la mitocondria, y al término del ciclo habrá más energía metabólica (2 ATP + 8 NADH++ 2 FADH₂).

Durante las vías de glucólisis y ciclo de Krebs se obtienen acarreadores de energía (NADH+y FADH₂) para que sean utilizados en la fosforilación oxidativa a través de los complejos mitocondriales, que tienen la función de movilizar electrones a través de ellos. Este proceso se inicia cuando el NADH+ se oxida a

NAD⁺ y cede 2 electrones al complejo I; estos se transportan entre los complejos II, III, IV y llegan a la matriz mitocondrial para unirse a media molécula de oxígeno y a 2 H⁺ para formar agua. Cada vez que los electrones atraviesan los complejos, bombean H⁺ hacia el espacio intermembranoso mitocondrial, generando un gradiente de protones en los complejos i (4H⁺), iii (4H⁺) y iv (2 H⁺), y este gradiente es nuevamente transportado hacia la matriz mitocondrial a través del complejo ATP sintasa para fosforilar el ADP y así generar 4 moléculas de ATP, obteniendo un resultado de toda la respiración celular 38 ATP (2 ATP se utilizan como moneda de cambio para iniciar la glucólisis); en conclusión, las tres etapas de la respiración celular tienen como objetivo generar energía necesaria para mantener un metabolismo celular óptimo.

Cuando por alguna razón no se sigue la vía aeróbica, se activará la vía anaeróbica para producir energía. En la sobredosis por metformina esta se une a las membranas mitocondriales, específicamente al complejo I, inhibiendo el sistema de transporte de electrones (fosforilación oxidativa); al no ser oxidado el NADH, este se acumula, hay un cambio hacia el metabolismo anaerobio, siguiendo a una mayor producción de lactato para tratar de generar energía necesaria para mantener las condiciones fisiológicas de la célula, pero esta es menor, generando solo 4 moléculas de ATP. Se acumula lactato en sangre, altera la DIF y produce acidosis láctica.

En el contexto de una sobredosis aguda, los médicos deben buscar información sobre la dosis y los coingestantes, aunque con frecuencia dicha información no es confiable. Si el paciente tiene una sobredosis aguda o toxicidad crónica, los médicos también deben preguntar si se utilizan otros agentes antidiabéticos.

Los pacientes con sobredosis de metformina pueden quejarse de náuseas y dolor abdominal. En el contexto del uso crónico de metformina y la acumulación de acidosis láctica (metformina asociada a acidosis láctica [MALA]), las quejas más comunes son gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, seguidas de alteración del estado mental, falta de aliento e hipotensión. Los hallazgos del examen físico pueden incluir taquicardia, hipotensión y taquipnea en pacientes con acidosis láctica grave. Las alteraciones en el estado mental pueden deberse a acidosis o hipoglucemia, aunque esto último es poco frecuente sin el uso simultáneo de un agente hipoglucémico.

Evaluación de laboratorio

Estudios para obtener: la evaluación de rutina del laboratorio de cualquier paciente con envenenamiento agudo debe incluir lo siguiente:

- Glucometría capilar, para descartar hipoglucemia como la causa de cualquier alteración en el estado mental; Esto es particularmente importante en pacientes en los que se sospecha toxicidad por metformina, y en diabéticos en general.
- Niveles de acetaminofeno y salicilato, para descartar estas coingestiones comunes.
- Electrocardiograma, para descartar envenenamiento del sistema de conducción por coingestantes que afectan los intervalos QRS o QTc.
- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.

Las pruebas de laboratorio específicas en casos de toxicidad por metformina conocida o sospechada deben incluir lo siguiente:

- Gasometría arterial o venosa, para la determinación precisa del estado ácido-base del paciente.
- Química básica, para determinar la concentración de bicarbonato y evaluar la función renal.

- Nivel sérico de lactato, para confirmar que cualquier acidosis metabólica es de hecho una acidosis láctica.

Concentración de metformina: la obtención de una concentración sérica de metformina no es útil en la mayoría de los casos porque pocos hospitales realizan la prueba y, por lo tanto, rara vez se dispone de resultados oportunos, y porque la concentración sérica a menudo no se correlaciona con la gravedad del envenenamiento o el resultado del paciente. Una concentración indetectable excluye la metformina como la causa de la acidosis láctica en la mayoría de los casos. Sin embargo, es importante considerar otras causas de acidosis láctica en pacientes que toman metformina.

MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O DE LA TOXICIDAD

Las siguientes recomendaciones de tratamiento se centra en el manejo inicial del paciente intoxicado.

Vía respiratoria, respiración, circulación: las víctimas de toxicidad aguda o crónica por metformina rara vez requieren intubación endotraqueal. Es importante tener en cuenta que la hiperpnea y la taquipnea pueden reflejar una compensación por una acidosis metabólica y pueden no representar una insuficiencia respiratoria inminente. Si se requiere intubación, el médico debe prestar especial atención a la administración del ventilador. Se debe mantener una ventilación de minutos suficiente para compensar cualquier acidosis subyacente y se deben revisar los resultados de gases en sangre arterial con frecuencia hasta que el paciente se estabilice.

La hipotensión debe tratarse inicialmente con líquidos intravenosos, seguidos de vasopresores si es necesario. La hipotensión persistente sugiere una toxicidad profunda y, en tales casos, a menudo es necesario un tratamiento de hemodiálisis.

Descontaminación gastrointestinal: se sugiere la descontaminación gastrointestinal (GI) con carbón activado (AC) en pacientes con ingestión aguda de metformina, a menos que existan contraindicaciones específicas (como obstrucción intestinal o perforación GI). Es improbable que los pacientes con toxicidad por uso crónico se beneficien de la descontaminación GI. El médico debe evaluar el riesgo de aspiración, incluido el estado mental y la capacidad de proteger las vías respiratorias, en todos los pacientes antes de cualquier intento de administrar AC.

Hipoglucemia: si hay hipoglucemia, debe tratarse con 0,5 a 1 g / kg de dextrosa intravenosa, seguida de una comida si el alimento no está contraindicado. La metformina sola no debe causar hipoglucemia y se deben buscar otras causas. El tratamiento agudo de la hipoglucemia en niños se discute por separado.

Acidosis láctica

Bicarbonato de sodio: el uso de bicarbonato de sodio en la acidosis láctica inducida por metformina es controvertido. Si hay acidosis metabólica grave, se puede administrar bicarbonato de sodio, pero existen desventajas teóricas para su uso. Estas desventajas incluyen el desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de hemoglobina, el exceso de carga de sodio, la alcalosis metabólica de rebote, las alteraciones en el potasio y el calcio séricos, la contractilidad miocárdica disminuida, la producción de dióxido de carbono incrementada y la vasodilatación refleja.

Extrapolando de otros escenarios clínicos, se sugiere limitar el uso de bicarbonato de sodio a pacientes con acidosis metabólica grave (pH arterial por debajo de 7,10 a 7,15), con el objetivo de mantener el pH por encima de 7,15, hasta que se resuelva la toxicidad aguda.

Eliminación extracorpórea: la hemodiálisis se ha utilizado con éxito en pacientes con acidosis láctica asociada a metformina debido a un uso crónico o una sobredosis aguda. Estamos de acuerdo en gran medida con los hallazgos y sugerencias del Grupo de trabajo sobre tratamientos extracorpóreos en intoxicaciones y recomendamos hemodiálisis en pacientes con cualquiera de los siguientes hallazgos asociados con intoxicación grave por metformina por uso crónico o sobredosis aguda:

- Concentración de lactato sérico muy elevada (> 20 mmol / L)
- Acidosis metabólica severa (pH ≤7.0)
- Incapacidad de mejorar (según lo determinado por el pH, la concentración de lactato o el estado clínico) con la atención de apoyo y la terapia con bicarbonato en un plazo de dos a cuatro horas.

Aunque la evidencia es limitada, sugerimos hemodiálisis para pacientes con cualquiera de los siguientes hallazgos:

- Elevada concentración de lactato sérico entre 15 y 20 mmol / L.
- Acidosis metabólica (pH de 7.0 a 7.1)
- Comorbilidades:
 - Shock o inestabilidad hemodinámica persistente que requiere tratamiento con vasopresores a pesar de la administración aguda de bolos IV de cristaloides isotónicos con un total de 30 ml / kg
 - Lesión renal: creatina > 2 mg / dL (adultos), o > 1.5 mg / dL (ancianos), o 2 veces el límite superior de lo normal (niños), o enfermedad renal crónica (etapa 3b o superior con eGFR <45 ml / min / 1.73 m², oliguria o anuria)
 - Insuficiencia hepática: lesión hepática con coagulopatía (INR > 1.5) y cualquier grado de encefalopatía
 - Disminución del nivel de conciencia

Para pacientes en estado crítico que no cumplen ninguno de los criterios anteriores (por ejemplo, aquellos con concentraciones de lactato > 15 mmol / L, o pH 7,0 a 7,1), o que tienen afecciones comórbidas importantes (por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, disminución) nivel de conciencia), es importante obtener una consulta temprana con un toxicólogo médico y un nefrólogo, y coordinar la atención con estos especialistas, ya que tales pacientes pueden progresar rápidamente a la necesidad de hemodiálisis.

La hemodiálisis se debe realizar utilizando un tampón de bicarbonato, ya que los beneficios de la hemodiálisis se encuentran en la corrección de la acidosis metabólica mucho más que en la eliminación de metformina. Es posible que el tratamiento deba repetirse si los trastornos metabólicos se repiten. La hemodiálisis puede interrumpirse cuando la concentración de lactato es <3 mmol / L y el pH es > 7.35.

Para los pacientes con intoxicación grave por metformina que requieren remoción extracorpórea, la hemodiálisis es el método preferido si la hemodinámica es adecuada. La hemodiálisis continua (> 15 horas) se ha utilizado con éxito en pacientes extremadamente enfermos. Si el paciente es hemodinámicamente inestable, se debe considerar CVVH o CVVHD. Se ha realizado hemofiltración venovenosa continua (CVVH) en pacientes con sobredosis de metformina.

De acuerdo con los informes de casos, la depuración del fármaco por CVVH fue inferior a la que generalmente se informa con la hemodiálisis convencional. Por lo tanto, la CVVH solo debe considerarse en pacientes que son demasiado inestables a nivel hemodinámico para tolerar la hemodiálisis.

Aunque no hay ensayos aleatorios de terapia de reemplazo renal prolongada en la intoxicación grave con metformina, las series retrospectivas y los informes de casos apoyan este enfoque cuando es necesario.

Antídoto: no hay antídotos para la toxicidad de la metformina.

CONSIDERACIÓN PEDIÁTRICAS

El número de pacientes pediátricos con diabetes tipo II está aumentando, probablemente como resultado de la epidemia de obesidad pediátrica. La metformina es el único medicamento aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo II en esta población. Es lógico tratar la toxicidad pediátrica de la metformina de la misma manera que se trataría a los adultos, y el éxito anecdótico apoya dicha terapia.

OBJETIVOS

General.

Identificar a los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias por ingesta de metformina, que género acidosis láctica

Específicos

Describir la incidencia de los pacientes que ingresan al servicio de Urgencias por ingesta de metformina con acidosis láctica

Conocer el resultado gasométrico en los pacientes con acidosis láctica, medición de pH, Bicarbonato y lactato

Observar el tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes con acidosis láctica

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión extenuante y minuciosa de expedientes en el Hospital General de Milpa Alta en un periodo de 5 meses, en donde se buscó de manera intencionada pacientes adultos con una variable en la edad de 18 a 40 años que ingresaron al servicio de Urgencias por la ingesta de metformina con fines de autolisis. Durante este periodo se reportaron 5 casos, de los cuales, solo uno condiciona la presencia de acidosis láctica y manejo de la misma, con una mortalidad elevada, sin embargo pese al mal pronóstico la paciente fue egresada 26 días después.

Las variables de los sujetos en estudio

Edad: de tipo de contexto, se definió como el tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha de ingreso, medida en años de edad.

Sexo: de tipo de contexto, se definió como las características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo, su escala de medición fue cualitativa nominal con calificación Masculino y Femenino

Gasometrías: de tipo complejo, se definió como el resultado de análisis por laboratorio que permite detectar los niveles de gases sanguíneos, como oxígeno, dióxido de carbono, lactato y bicarbonato, con una escala cuantitativa.

Tabletas; de tipo complejo, se definió de tipo compleja, se definió como la sustancia que al ingerirla desencadena cuadro de intoxicación y que como efecto adverso produce acidosis láctica, que es difícil de determinar si consumió conforme el paciente lo advierte, con una escala de medición cualitativa nominal.

Días de Hospitalización: de tipo complejo, se definió como el tiempo transcurrido desde el momento de su ingreso al servicio de Urgencias hasta su egreso de la Unidad Hospitalaria con una escala de medición cuantitativa continua en días.

Paciente 1.

Se trata de paciente femenino de 35 años de edad la cual ingresa proveniente del servicio de urgencias con el diagnóstico de intoxicación medicamentosa con fines suicidas

El día 20-03-2019 ingresa a urgencias por haber ingerido aproximadamente 50 tabletas de metformina de 850mg , cursando con acidosis metabólica y agitación psicomotriz por lo que se decide manejo avanzado de la vía aérea, carbón

activado e inicio de diálisis en agudo para depuración medicamentosa, posteriormente solicitan valoración al servicio de UCIA y se decide su ingreso

Ingresa a UCIA con datos de choque distributivo por lo que se da soporte multisistémico, apoyo vasopresor, manejo de ventilación mecánica y diálisis peritoneal, con mejoría a las 72 horas por lo que se inicia protocolo de Weaning extubándose el día 23-03-2019

Sin embargo el día 24-03-2019 presenta paro cardiorespiratorio por lo que requirió maniobras de reanimación básicas y avanzadas refieren notas aproximadamente 10 minutos, posteriormente desarrollo estatus convulsivo que requirió de benzodiazepinas y barbitúrico en infusión, con mejoría en días subsecuentes.

Requirió traqueotomía por ventilación prolongada y el día 12 de abril se retira ventilación mecánica.

10/04/19 se encuentra paciente con ECG 8 puntos, despierta, no obedece ordenes, no emite indiferencia al medio, pupilas de 2mm normorreflécticas, con presencia de mioclonias aisladas

15/04/19 Paciente la cual presenta mejoría, se realizó valoración por parte del servicio de Neurología en INNyN en donde se refiere que no amerita de manejo por parte de su servicio, así como continuar con manejo establecido.

Se egresa paciente 26 días después, posterior a valoración neurológica para continuar con manejo de rehabilitación neurolingüística, otorrinolaringología y envió para valoración por psiquiatría.

Paciente 2.

Paciente masculino de 22 años de edad, quien ingresa al servicio de Urgencias por ingesta de metformina con fines de autolisis, ingiere 8 tabletas, presentando nausea y vomito en tres ocasiones, se decide su ingreso se realiza el ABCD, presentando restos de tabletas posterior a la gastrodialisis, se realizan paraclínicos de ingreso realizando gasometría. Paciente que 48 horas después de vigilancia evoluciona favorablemente y es egresado con referencia a valoración por Psiquiatría.

Paciente 3.

Paciente masculino de 19 años de edad, quien es traído por familiares proveniente de su domicilio, refiere la madre ingesta de 7 tabletas de metformina, sin antecedentes personales patológicos de importancia, refiriendo ser la primera ocasión que realiza dicho acto, presentando náusea y vómito en tres ocasiones. Se decide su ingreso iniciando manejo ABCD, se realiza lavado gástrico, sin encontrar restos de tabletas, se mantiene en vigilancia solicitando paraclínicos y gasometría. Se egresa 24 horas después.

Paciente 4.

Se trata de paciente femenino de 28 años de edad, quien acude al servicio por presentar consumo de metformina en tabletas de 850 mg, 4 tabletas, con intento de autolisis, lo que provocó náusea y vómito, sin alteraciones del estado de despierto, comenta la familiar que en un vómito se observaron la presencia de tabletas, se ingresa al servicio se solicita gasometría, sin presencia de acidosis láctica, se egresó 12 horas después, por mejoría clínica.

Paciente 5.

Paciente femenino de 19 años de edad, quien es llevada al servicio por consumo de tabletas de metformina de 850 mg, en número de 6 tabletas, condicionando náusea y vómito en múltiples ocasiones, así como dolor abdominal en epigastrio de tipo urente, intensidad moderada, sin alguna otra sintomatología agregada. Se ingresa al servicio, se realiza lavado gástrico, se solicita gasometría, sin datos de acidosis láctica, se egresa a las 18 horas posteriores a su ingreso por mejoría clínica.

RESULTADOS

En la figura I se observa una de las variables, que es la edad de los pacientes estudiados, donde se observa que la media es de 24 años, la mediana es de 19 años.

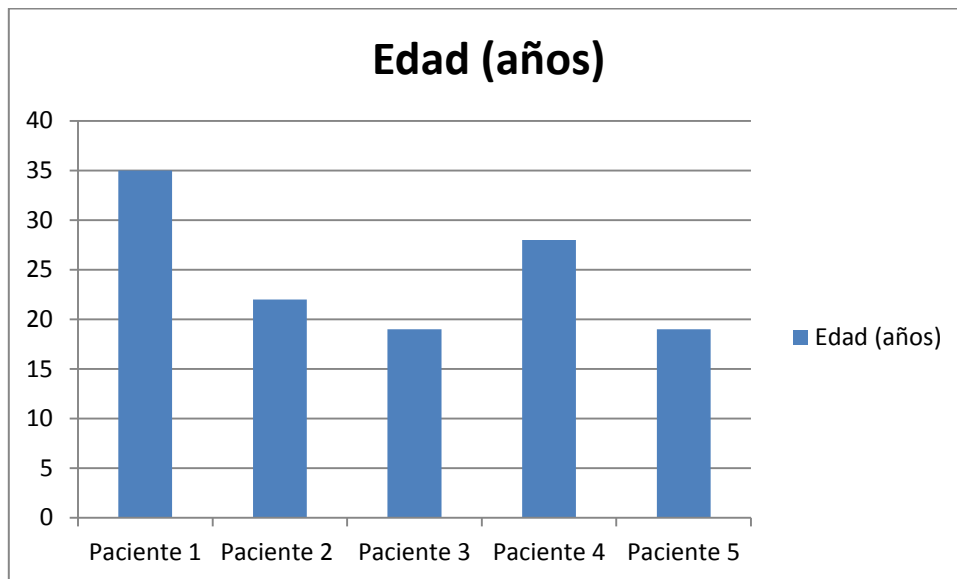


Figura 1. Tomado de los archivos clínicos del Hospital Milpa Alta 2019

En la tabla I, se observa la variable respecto al sexo, mostrando que el predominio es en el sexo femenino, parámetro que coincide en general con la epidemiología de las intoxicaciones, donde las mujeres tienen una propensión por el suicidio.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino

Tabla I. Tomado de los archivos clínicos del Hospital Milpa Alta 2019

En la tabla II se arrojan los datos principales de los estudios gasométricos de cada uno de los pacientes investigados, se observó que la paciente 1 mencionada en el caso clínico previo, fue la que presentaba una acidosis metabólica importante, así como hiperlactatemia, el resto de los pacientes con el mismo diagnóstico, presentaron sintomatología mínima y fueron egresados en breve, presentaban cuadro de acidosis metabólica leve que corrigió con el manejo inicial, motivo por el cual evolucionaron satisfactoriamente.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
pH	6.9	7.33	7.31	7.41	7.22
Lactato	8.6	2.0	2.1	1.5	2.2
Hco3	3	12	11.2	16.3	12.6

Tabla II. Tomado de archivo clínico, expedientes de Hospital General Milpa Alta 2019

Comparación de pacientes respecto a gasometrías, en donde se observa que la paciente numero 1 presentó mayor gravedad debido a la acidosis severa que presentó respecto al resto de los pacientes.

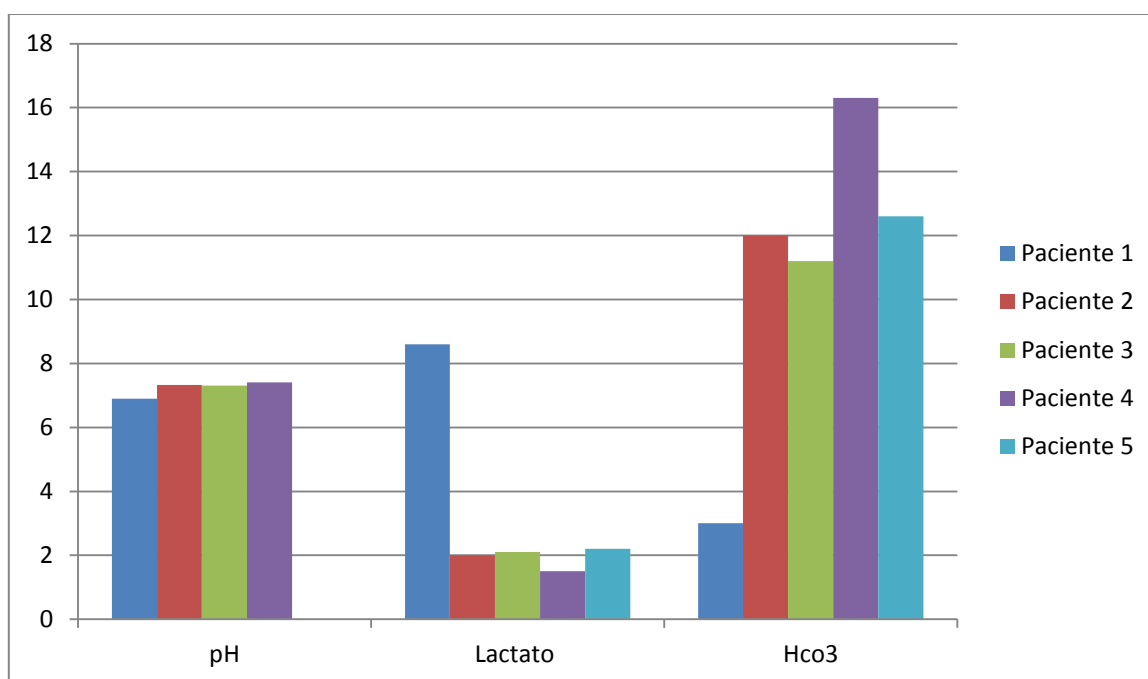


Figura 2. Tomado de los archivos clínicos del Hospital Milpa Alta 2019

En la figura 2, se realiza la comparación de pacientes respecto a gasometrías, en donde se demuestra que los niveles bajos en su gasometría del paciente 1 son inversamente proporcionales a la gravedad.

Figura 2: Muestra el número de tabletas que consumió cada paciente, observando que la paciente uno fue la que más tabletas de metformina ingirió y a quien se le adjudicó mayor mortalidad, el resto de los pacientes no integraron cuadro de acidosis láctica.

Cabe señalar que todos estos pacientes consumieron tabletas de metformina, sin embargo cada uno de ellos en dosis diferentes, así como es importante hacer mención que ninguno presentaba comorbilidades, lo hicieron con fines de autolisis.

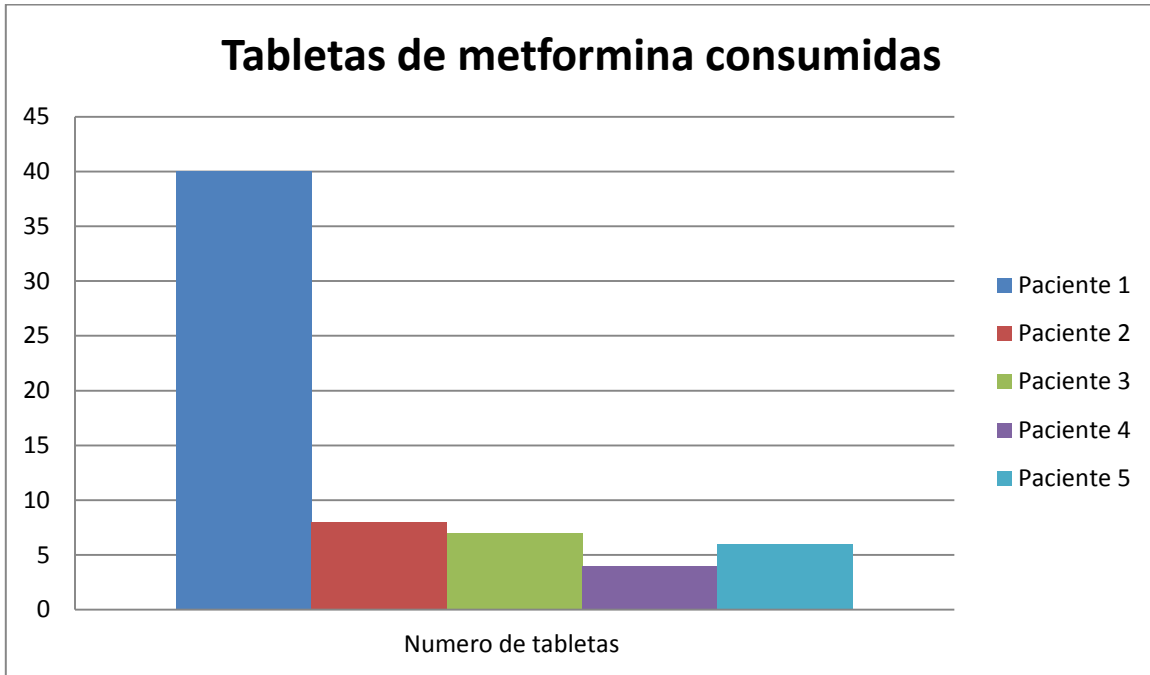


Figura 2. Tomado de archivo clínico, expedientes de Hospital General Milpa Alta 2019

En la siguiente figura 3 se observa el tiempo de hospitalización de cada uno de los pacientes, el cual responde en cierta parte a nuestra pregunta de hipótesis, en donde mientras más consumo de tabletas se consuma, mayor es el número de secuelas y se agregaría mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

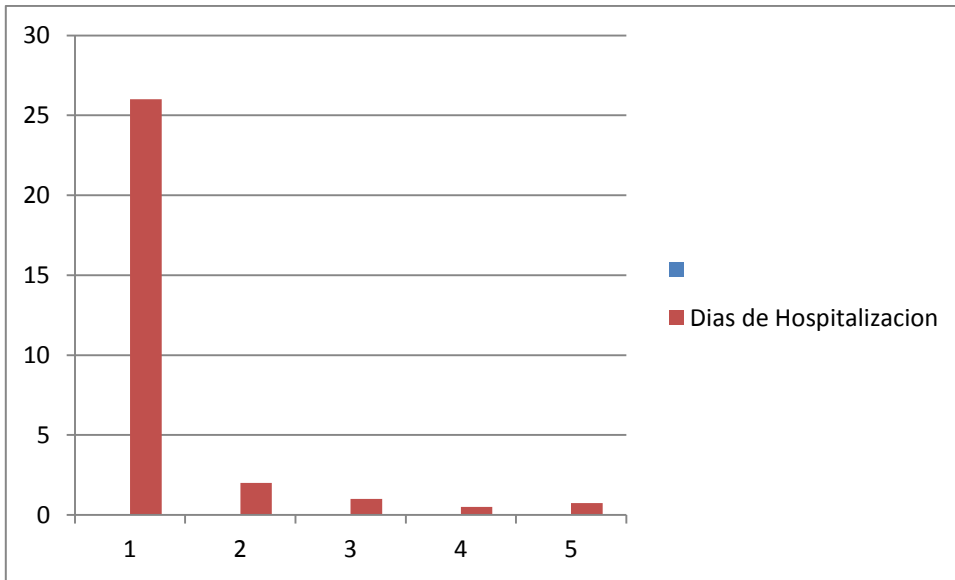


Figura 3. Tomado de los archivos clínicos del Hospital Milpa Alta 2019

DISCUSION

El inicio de la acidosis láctica puede tardar varias horas, por lo que los pacientes que informan una ingestión aguda deben ser observados durante al menos seis a ocho horas. Los pacientes que aparecen bien y que tienen un estado ácido-base normal después de seis a ocho horas pueden ser dados de alta o transferidos a la atención de un psiquiatra.

Si un paciente se deteriora a pesar de la atención de apoyo adecuada, el médico debe consultar de inmediato a un especialista en nefrología con respecto a la posibilidad de hemodiálisis. Durante esta consulta, el médico debe transmitir al nefrólogo la condición clínica del paciente y, si está disponible, las determinaciones seriadas de ácido-base para ayudar a documentar el deterioro del paciente.

Los pacientes pueden presentar una elevación leve de lactato o una brecha aniónica levemente aumentada, pero tienen signos vitales normales y un examen físico sin complicaciones. Dichos pacientes pueden ser dados de alta con instrucciones cuidadosas para dejar de tomar su metformina y consultar a su médico de cabecera dentro de los próximos días. Si las anomalías de laboratorio son menores y se resuelven con una evaluación repetida después de un breve período (aproximadamente seis horas) de observación sin incidentes. Los pacientes asintomáticos con anomalías persistentes (acidosis metabólica, lactato elevado) y los pacientes sintomáticos deben observarse utilizando las mismas pautas descritas para las ingestiones agudas, o deben ser ingresados en el hospital para observación.

CONCLUSIONES

Las biguanidas son agentes antihiper glucémicos, no agentes hipoglucemiantes; promueven la euglucemia, pero tomados solos es poco probable que causen hipoglucemia. La absorción de metformina ocurre principalmente en el intestino, y el fármaco se excreta sin metabolizar de los riñones. Puede acumularse en insuficiencia renal.

La acidosis láctica es la principal toxicidad de la metformina y se asocia con una alta mortalidad. La acidosis láctica asociada con metformina puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática, inestabilidad hemodinámica u otros en los que se acumulan altos niveles de fármaco. En tales pacientes, la mortalidad se correlaciona con la gravedad de las afecciones médicas subyacentes y parece aumentar en el contexto de la disfunción hepática. La acidosis láctica también puede ocurrir en la sobredosis aguda de metformina. Entre estos pacientes, la muerte se correlaciona con un alto nivel de lactato en plasma y un bajo pH en suero. Se debe obtener una consulta temprana con un médico toxicólogo y un nefrólogo para cualquier paciente con evidencia de acidosis o signos de toxicidad grave.

Los pacientes que presentan ingesta de metformina y que de manera secundaria provocan acidosis láctica, regularmente presentan un mal pronóstico si no son tratados de manera oportuna. En nuestra revisión se observó que mientras más tabletas se consuman aumenta el número de días de internamiento hospitalario, por obviedad son mayores el número de recursos, además de se observó que esto condiciona la presencia de mayor eventos adversos y complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332:1144.
2. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12:553.
3. Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med* 2001; 38:68.
4. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49:721.
5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574.
6. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999; 20:489.
7. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:81.
8. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015; 43:1716.
9. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36:733.
10. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992; 105:1009.
11. 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; 52:129.
12. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994; 30:187.

13. 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; :CD002967.
14. 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.
15. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37:2191.
16. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15:398.
17. Ferrannini E. *N Engl J Med*. 2014;371:1547-8, Rena G, *Diabetologia*. 2013;56:1898-906.
18. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. High anion gap metabolic acidosis in suicide: don't forget metformin intoxication--two patients' experiences. *Ren Fail* 2002; 24:671.
19. Muñoz-Carnago E, Ocampo-Osorio DH, Espinal-López EE, Sanín J, Yepes-Jiménez N, Lopera-Maya EA. Estudio de biodisponibilidad de metformina 850 mg tabletas de liberación inmediata. *Rev CES Med* 2015;29(2): 199-210
20. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1046.
21. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21:2036.
22. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009; 54:818.
23. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53:698.
24. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27:285.

25. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:177.
26. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail* 2011; 33:459.
27. Augusto Flavio Figueroa U, *Manual de Urgencias de Toxicología en Pediatría Segunda edición*, Editorial, Intersistemas SA de CV. Año 2014.
28. Harvey B, Hickman C, Hinson G, et al. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:598.
29. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeffner K, et al. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005; 164:362.

