

## REPORTE DE CASO

# Toxicidad por metformina, más allá de la falla renal y la acidosis láctica: reporte de dos casos

Fecha de recibido:  
8 de noviembre de 2020.

Fecha de aprobación:  
16 de febrero de 2021.

## Metformin toxicity, beyond renal failure and lactic acidosis: report of 2 cases / Toxicidade da metformina, além de insuficiência renal e acidose láctica: relato de dois casos

Santiago Upegui<sup>1,2,3</sup>, María Adelaida Orozco Vásquez<sup>4</sup>, Marie Claire Berrouet Mejía<sup>5,6</sup>

### RESUMEN

El suicidio es un problema de salud pública grave, vincula frecuentemente al consumo de medicamentos. La metformina es un fármaco antihiperlipémico de fácil acceso y la sobredosis implica riesgos metabólicos, entre ellos, la acidosis láctica es el principal. Teniendo en cuenta la frecuencia de su consumo, es necesario que el personal de salud conozca los riesgos que implica la intoxicación y los signos y síntomas iniciales, pues del manejo adecuado dependerá un pronóstico favorable. El objetivo de este reporte es evidenciar los riesgos metabólicos renales-hemodinámicos, asociados a la toxicidad por metformina, además de resaltar la necesidad de considerar el uso temprano de la terapia de remplazo renal y de concientizar a los clínicos de que exponer a los pacientes a un medicamento, es también exponerlo a efectos adversos o a abuso con fines autolesivos.

**Palabras clave:** metformina; intoxicación; acidosis láctica; hemodiálisis

### ABSTRACT

Suicide is a serious public health problem that increases worldwide. In Medellín, its incidence is on the rise, and the most frequent mechanism is the ingestion of drugs. Metformin is an antihyperglycemic medication that is easily accessible and frequently used, because it is part of the first line of management of type 2 diabetes mellitus. One of the complications associated with its use is lactic acidosis, which can lead to serious toxicity. Therefore, it is necessary for the health personnel to be aware of the signs and symptoms that can initially appear in the case of intoxication, since a favorable prognosis depends on adequate management. The objective of this report is to present two clinical cases that evidence the wide spectrum of toxicity secondary to the use of metformin and to review the available evidence of the approach to this poisoning, emphasizing the importance of early use of renal replacement therapy.

**Keywords:** metformin; poisoning; lactic acidosis; hemodialysis

### RESUMO

O suicídio é um grave problema de saúde pública, frequentemente relacionado ao consumo de drogas. A metformina é um anti-hiperglicêmico de fácil acesso e a sobredosagem envolve riscos metabólicos, entre eles, a acidose láctica é o principal. Considerando a frequência de seu consumo, é necessário que o pessoal de saúde conheça os riscos das intoxicações e os sinais e sintomas iniciais, pois um prognóstico favorável dependerá de manejo adequado. O objetivo deste relatório é demonstrar os riscos metabólicos renales-hemodinâmicos associados à toxicidade da metformina, além de destacar a necessidade de considerar o uso precoce da terapia de substituição renal e alertar os médicos sobre o que expor os pacientes a um medicamento, a efeitos adversos ou abuso para fins autolesivos.

**Palavras-chave:** metformina; envenenamento; acidose láctica; hemodiálise

#### Forma de citar este artículo:

Upegui S, Orozco MA, Berrouet MC. Toxicidad por metformina, más allá de la falla renal y la acidosis láctica: reporte de dos casos. Med UPB. 2021;40(2):80-83. DOI:10.18566/medupb.v40n2.a11

<sup>1</sup> Hospital Manuel Uribe Ángel. Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Clínica Las Américas. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Universidad Cooperativa de Colombia. Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Universidad CES. Medellín, Colombia

<sup>5</sup> Clínica Soma Medellín, Colombia

<sup>6</sup> Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia

**Dirección de correspondencia:** María Adelaida Orozco Vásquez.  
Correo electrónico: orozcov.maria@uces.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El suicidio es un problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que su incidencia ha aumentado en un 60% durante los últimos 50 años; además, es una de las tres primeras causas de muerte en personas entre 15 y 44 años, con alto impacto en la pérdida de años de vida productivos<sup>1,2</sup>.

Para la semana epidemiológica 24 del año 2019 se notificaron 13 754, casos con una tasa de incidencia de intento de suicidio de 27.3 por 100 000 habitantes, el mecanismo más usado en hombres y mujeres fue la intoxicación (61.6%). Las sustancias de mayor uso son los medicamentos, en el 61.7 % de los casos<sup>3</sup>.

La metformina es una biguanida utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2. Tiene una biodisponibilidad del 50%, un volumen de distribución de 654 L y su distribución es tricompartmental, no se une a proteínas, no tiene metabolismo hepático y su excreción es renal, con un aclaramiento de 400-650 ml/min<sup>4</sup>.

Con respecto a la farmacodinámica, su efecto antihiperglicémico se explica porque reduce la gluconeogénesis, inhibe selectivamente la isoforma mitocondrial de la glicerofosfato deshidrogenasa, que cataliza la conversión de glicerol fosfato a fosfato de dihidroxiacetona, mediante la transferencia de un par de los electrones a la cadena transportadora, lo que aumenta la proporción citosólica NADH-NAD, y sumado a la inhibición intrínseca de la piruvato carboxilasa restringe la conversión de lactato en piruvato<sup>5</sup>.

Tiene efectos periféricos al aumentar la sensibilidad de los tejidos a la insulina, mediante la estimulación de la presencia del receptor de la hormona, debido a que el AMP en exceso activa las MAP quinasas que fosforilan la tirosina cinasa, lo que reduce así la resistencia a la insulina. En el tracto gastrointestinal, baja la concentración de dipeptilpeptidasa-4 (DPP-4), lo que incrementa la concentración del péptido análogo al glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico y suprime la liberación de glucagón<sup>4</sup>.

Se han descrito varios efectos adversos por la administración de metformina, en más del 10% de los casos, incluyen: manifestaciones gastrointestinales, cefalea, mareo, erupción cutánea, deficiencia de vitamina B12, hipoglucemia y hemólisis. Aunque poco frecuente y asociada a dosis altas, la acidosis láctica suele ocurrir junto con complicaciones como la insuficiencia renal y la disfunción hepática<sup>6</sup>.

A continuación, se describen dos casos de intoxicación por metformina y su abordaje. El objetivo de estos reportes es que el lector identifique los riesgos asociados a la intoxicación y entienda la importancia de empezar un manejo apropiado y a tiempo.

## CASO CLÍNICO NÚMERO UNO

Paciente de sexo femenino, de 19 años. Ingerió 45 comprimidos de metformina 800 mg (365 mg/kg), 18 comprimidos de orlistat de 120 mg, seis comprimidos de ketotifeno de 1 mg y 10 comprimidos de diclofenaco de 50 mg.

Es llevada dos horas después de la ingesta a un hospital de alta complejidad, ingresa con somnolencia, vómito, diarrea, signos vitales normales, presión arterial 120/75 mm/hg, frecuencia cardiaca de 85 latidos por minuto. Se le asigna una clasificación como triage I, y se inicia manejo con carbón activado en dosis única de un gramo por kilo de peso, solución salina al 0.9% a dosis de 200 cc/hora, dextrosa al 5% con Natrol 15 cc y Katrol 7.5 cc a 60 cc/hora por 24 horas.

Se solicitan paraclínicos: sodio 143 mmol/L, potasio 3.6 mmol/L, hemoglobina 15.3 g/dl, hematocrito 5.4%, glóbulos blancos 11 900 mm, neutrófilos 64.8%, glicemia 91.3 mg/dl.

Cinco horas después de la ingesta, por deterioro del alerta y síntomas gastrointestinales, es trasladada a la unidad de cuidados intensivos donde le solicitan unos gases arteriales reportados así: Ph 7.4, PCO<sub>2</sub> 32 mmHg, PO<sub>2</sub> 102.6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16.6, brecha aniónica 19 mmol/L, PaFi 488.6, BE-7.7 mEq/L, lactato 39.5 mg/dl, alanina-transaminasa (ALT) de 26 U/L, aspartato-transaminasa 39 U/L, creatinfosfoquinasa 177U/L, creatinina sérica 1.46 unidades.

Por la acidosis metabólica se cambia de cristaloides a lactato de ringer 200 cc/hora, se inicia infusión de bicarbonato, 2 mEq/kg. Se interconsulta a toxicología clínica, donde se solicitan nuevos gases, reportados así: Ph 7.4, PCO<sub>2</sub> 38 mmHg, PO<sub>2</sub> 76 mmHg, HCO<sub>3</sub> 24, brecha aniónica 14 mmol/L, PaFiO<sub>2</sub> 364, lactato 2.55 mmol/L.

Se decide continuar con cristaloides y bicarbonato. A las 24 horas se evidencia resolución del cuadro y es dada de alta días después con resolución completa del cuadro, para continuar manejo por psiquiatría en una institución de salud mental.

## CASO CLÍNICO NÚMERO DOS

Paciente de sexo masculino de 28 años, que ingiere 100 comprimidos de metformina (85 gramos), con fines suicidas. Adicionalmente estaba consumiendo cocaína y licor, que tenían un patrón de consumo de larga data. Ingresó a una institución de alta complejidad una hora después de la ingesta, con dolor abdominal, náuseas, vómito incoercible y deposiciones diarreicas abundantes.

Al examen físico de ingreso estaba estable desde el punto de vista hemodinámico, con presión arterial

110 / 60 mmHg, frecuencia cardiaca 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto, saturación arterial de 94% al aire ambiente. No se realizan maniobras de descontaminación porque el paciente se negó. Los paraclínicos fueron: glucometría de 79 mg/dl, electrocardiograma con taquicardia sinusal y QTc 426 mseg, gases arteriales con pH 7.31, PCO<sub>2</sub> 26, PO<sub>2</sub> 103, HCO<sub>3</sub> 13.1, EB - 13.2 U/L y lactato 8.4 mmol/l.

Se inició manejo con cristaloides y 1 000 cc de solución salina y mantenimiento con 200 cc/h, después se deterioró el estado de alerta y se solicitó glucometría (32 mg/dl), por lo que se pautó un bolo de 200 cc de dextrosa al 10% que se continuó a 50 cc/hr.

Se traslada a cuidados especiales, donde presenta hipotensión de 90/60 mm/hg que no responde a líquidos, por lo que se inicia norepinefrina a dosis de 0.07 mcg/kg/min. Los gases de control y otros paraclínicos fueron: pH 7.17, PCO<sub>2</sub> 23 mmHg, PO<sub>2</sub> 96 mmHg, HCO<sub>3</sub> 8.4, EB -20.1 U/L, lactato 12.5 mmol/L, aspartato-amino-transferasa 35 U/L, alanino-transaminasa 58 U/L, BT 0.45 mg/dl, fosfatasa alcalina 74 U/L, gamaglutamil transpeptidasa (GGT) 47 U/L, calcio 10.3 mEq/L, cloro 109 mEq/L, magnesio 2.45 mEq/L, potasio 4.7 mEq/L, sodio 146 mEq/L, creatinina 1.11 y BUN 13, por lo que se realiza el diagnóstico de choque distributivo y acidosis láctica grave. Se traslada a cuidados intensivos para iniciar terapia de remplazo renal temprana; se administra una única dosis de 100 meq de bicarbonato.

Por el mayor deterioro del sensorio se asegura la vía aérea, con gases de control, después de la intubación, así: PH 6.90, CO<sub>2</sub> 11, paO<sub>2</sub> 132 mmHg, HCO<sub>3</sub>, lactato >15, brecha aniónica 48.4 mmol/L, creatinina 1.7. Se pauta infusión de bicarbonato de 1 mEq/kg/hora.

Después de 22 horas del ingreso a cuidados intensivos se inicia hemodiálisis. Los gases, luego de la diálisis fueron: pH 7.43, PO<sub>2</sub> 108 mmHg, PCO<sub>2</sub> 34 mmHg, HCO<sub>3</sub> 22.6, EB -1.7 mEq/L, saturación 98%, lactato 3.3, con creatinina 1.29. Se requirieron otras tres sesiones de hemodiálisis. Luego de ocho días de estancia en cuidados intensivos es trasladado a hospitalización y al completar 13 días del ingreso es dado de alta sin secuelas.

Antes del alta se aplicó la prueba de cribado de depresión Sad Person que puntuó menos de 7. La ingesta fue impulsiva. El paciente negó ideas de muerte o suicidio, por lo que en el alta se remitió para valoración por toxicología y psiquiatría para el manejo de su trastorno por uso de sustancias.

## DISCUSIÓN

La metformina es la biguanida de mayor prescripción en el tratamiento de la diabetes mellitus Tipo 2 y de otras alteraciones como el síndrome metabólico o el síndrome de ovario poliquístico. En el informe de 2017 de la

Asociación Americana de Centros de Envenenamiento (AAPCC) se reportaron 9 402 casos de exposición a metformina, con 21 muertes y 58 pacientes con consecuencias adversas importantes. En Colombia no está cuantificada la exposición, que está incluida en el 61.7% de los intentos suicida asociados a medicamentos<sup>3</sup>.

El termino MALA por su traducción (*metformin-associated lactic acidosis*) hace referencia a una complicación descrita en menos del 10% de las sobredosis por metformina. El síndrome MALA consiste en dos entidades específicas: El MALA incidental, visto en pacientes con ingesta crónica, resultado de un aumento en la producción y disminución en la eliminación de lactato y el MALA intencional o agudo, a veces denominado MILA (*metformin-induced lactic acidosis*). La distinción entre MALA y MILA suele ser difícil de establecer, sin embargo, en ambas el tratamiento es el mismo, según plantea Nieto-Ríos JF et al.<sup>7</sup>.

La importancia de identificar y clasificar la acidosis radica en que esta incrementa la mortalidad y lleva a la muerte en los casos de ingesta con fines suicidas. Dell'Aglio et al.<sup>8</sup> realizó una revisión de 22 casos de ingesta aguda de metformina que mostró que los pacientes con pH sérico <6.9 o lactato > 25 mmol/l tenían una mortalidad de hasta el 83%.

La acidosis láctica asociada a metformina se diagnostica cuando hay una concentración de lactato en sangre superior a 5 mmol/L y un pH arterial inferior a 7.35, más el nexo con consumo del medicamento.

La piedra angular de tratamiento para la MALA es un soporte vital dirigido a la corrección de los trastornos electrolíticos, ácido-base, respiratorios, metabólicos, renales y hemodinámicos, pues hasta el momento no hay antídoto. La hipoglicemia a dosis terapéuticas no es frecuente, si se entiende el mecanismo de acción del medicamento, sin embargo en sobredosis común<sup>9</sup>.

En el manejo de la intoxicación es importante considerar que las medidas de descontaminación como lavado y carbón activado se deben realizar durante la primera hora, siempre y cuando el paciente no tenga alteración del alerta.

En casos moderados, como el primer caso, se utilizan infusiones de bicarbonato, aunque no existe evidencia de buena calidad que muestre su eficacia. Con este manejo pueden ocurrir reacciones adversas, como la vasodilatación refleja, que suele presentarse por la administración en bolo (donde el excipiente es el sorbitol). También ocurre descenso de la contractilidad miocárdica al aumentar la producción de dióxido de carbono.

En las presentaciones graves, como en el segundo caso, es fundamental el inicio temprano de la terapia de remplazo renal, ya que la metformina tiene baja unión a proteínas, la hemodiálisis ha demostrado ser la técnica más eficaz.

En los casos anteriores, el uso de medidas como la alcalinización y la terapia de remplazo renal estaba justificada en presencia de acidosis, choque distributivo y disfunción metabólica. Vale la pena resaltar que la hemodiálisis fue iniciada 22 horas después del ingreso, aunque se recomienda realizarla de manera más temprana, como se ve en la revisión de Nieto-Ríos de 2018<sup>7</sup>.

A continuación, se mencionan recomendaciones para terapia extracorpórea según el grupo EXTRIP: está indicada en general en intoxicación grave por metformina, las indicaciones específicas son lactato >20 mmol/L (180 mg/dl), Ph sanguíneo ≤7.0 o fallo en la terapia estándar (medidas de soporte, bicarbonato, etc.). La terapia se sugiere si el lactato es 15-20 mmol/L (135-180 mg/dl), el Ph 7.0-7.1, hay comorbilidades como función renal alterada, ante *shock* o disminución del alerta o falla hepática.

Las indicaciones para detener la terapia extracorpórea, según el grupo EXTRIP son: lactato <3 mmol/L (27 mg/dl) o Ph >7.35. Sin terapias alternativas, la hemodiálisis intermitente con buffer de bicarbonato, o la terapia continua de reemplazo renal si la hemodiálisis no está disponible<sup>10</sup>.

En cuanto a la intencionalidad suicida, reportada en ambos casos, es importante saber identificar pacientes con factores de riesgo y hacer el seguimiento oportuno de mínimo seis meses, al ser el tiempo de mayor recurrencia de esta conducta. Hay que analizar si se trata de un intento de alta letalidad. Durante el ingreso, y especialmente al alta, hay que orientar al paciente y a sus familiares sobre el manejo de una posible conducta suicida y realizar la remisión pertinente a psiquiatría.

En conclusión, en la intoxicación grave por metformina se debería considerar el uso temprano de terapia de remplazo renal, para la remoción eficaz y definitiva que evita la aparición de complicaciones secundarias a la acidosis. A pesar de bajas tasas de abuso de metformina, debe utilizarse con precaución, al ser ampliamente utilizada y sin restricción en la venta.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Los autores solicitaron consentimiento informado al paciente del presente artículo para su publicación.

## REFERENCIAS

1. WHO. Suicide data [Internet]. WHO; 2020 [citado 4 de noviembre de 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/)
2. CNN. Presentaciocc81n-forensis-2018.pdf [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/wp-content/uploads/2019/06/presentaciocc81n-forensis-2018.pdf>
3. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. *Clin Toxicol* 2018;56:1213-415.
4. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60:1577-85.
5. Ferrannini E. The target of metformin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1547-8.
6. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 2014;510:542-6.
7. Nieto-Ríos J, Sylva D. Enfoque diagnóstico de la acidosis metabólica. En: XXII Simposio de residentes de medicina interna. 2016. p. 73-88.
8. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. 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.
9. Aldobeaban S, Mzahim B, Alshehri AA. Recurrent hypoglycemia secondary to metformin toxicity in the absence of co-ingestions: A case report. *J Med Case Reports* 2018;12:223.
10. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: Systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43:1716-30.