

Intoxicación aguda intencional por metformina en una adolescente: a propósito de un caso clínico

Intentional acute metformin overdose in an adolescent. Case report

Intoxicação intencional aguda com metformina num adolescente. Relato de caso

Sergio Machado¹, Karen Hernández², Antonio Pascale³, Patricia Dall'Orso⁴

Resumen

Las intoxicaciones agudas en los servicios de emergencia pediátrica ocupan un lugar importante dentro de la patología de urgencia por su potencial riesgo vital. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) recibe anualmente un promedio de 10.000 consultas, el 45% corresponde a pacientes menores de 15 años. Del total de consultas (41.465) en el período 2003-2006, el 5,4% correspondieron a circunstancias voluntarias suicidas en el grupo etario de 10-15 años. Los medicamentos fueron los agentes más frecuentemente involucrados.

Describimos el caso de una adolescente con una intoxicación aguda grave intencional suicida con metformina. Las manifestaciones clínicas más importantes fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotensión mantenida, bradicardia transitoria, acidosis metabólica, hiperlactacidemia e hipoglicemia sintomática. No se evidenció la presencia de hipoglicemiantes orales, ni fármacos cardiovasculares en el escenario. La ingesta de metformina presenta habitualmente al inicio síntomas poco específicos, desarrollando acidosis

láctica hasta 8 horas posingesta. Los síntomas graves en la intoxicación con metformina no son frecuentes. La presencia de síntomas digestivos con acidosis metabólica y lactato elevado debe hacer sospechar una intoxicación por metformina. La hipotensión es un signo ominoso que requiere soporte hemodinámico urgente y mantenido, siendo de mal pronóstico. Otra preocupación después de una sobredosis de metformina es la progresión a la acidosis láctica. Esta situación metabólica determinará el pronóstico, dado que es conocido el efecto deletéreo en la función cardiovascular. La muerte después de la aparición de acidosis láctica puede ser rápida en ausencia de hemodiálisis.

Palabras clave: Metformina
Envenenamiento
Acidosis láctica
Hipotensión
Intento de suicidio
Adolescente

1. Médico. Asistente Toxicología. Unidad Pediátrica Ambiental. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Médico. Pediatra. Residente Emergentología Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Médico. Toxicólogo. Prof. Adj. Toxicología. Depto. Toxicología. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Médico. Pediatra. Emergencista. Prof. Agda. Depto. Emergencia Pediátrica. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Emergencia Pediátrica. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Toxicología. Facultad de Medicina. UDELAR

Declaramos no tener conflictos de interés.

Trabajo inédito.

Fecha recibido: 6 de noviembre de 2018.

Fecha aprobado: 8 de junio de 2019.

doi: 10.31134/AP.90.4.3

Summary

Acute intoxications have a key role in pediatric emergency services, due to its potential life threat. The Montevideo Poison Control Center annually receives an average of 10,000 consultations per year, 45% from patients under 15 years of age. Of the total number of consultations (41,465) in 2003-2006, 5.4% accounted for voluntary suicidal circumstances in the 10 -15 year-old age group. Medications were the most frequent agents used.

We hereby describe the case of a teenager who used Metformin to intend an intentional severe acute poisoning suicide. The main clinical manifestations were nausea, vomiting, abdominal pain, maintained hypotension, transient bradycardia, metabolic acidosis, hyperlactatemia and symptomatic hypoglycemia. There was no evidence of oral hypoglycemic agents or cardiovascular drugs at stake. Metformin intake usually shows symptoms that are not very specific at first, and lactic acidosis usually occurs up to 8 hours after the intake. Metformin poisoning symptoms are rarely severe. The presence of digestive symptoms, metabolic acidosis and elevated lactate should suggest Metformin poisoning. Hypotension is an ominous sign that requires urgent and continuous hemodynamic support and it is often poorly diagnosed. Another concern after Metformin overdose is the progression to lactic acidosis. This metabolic situation will determine the prognosis to be adopted, due to the deleterious effect on cardiovascular function. In absence of hemodialysis, death after the onset of lactic acidosis can be rapid.

Palabras clave: Metformin
Poisoning
Lactic acidosis
Hypotension
Attempted suicide
Adolescent

Resumo

As intoxicações agudas têm um papel fundamental nos serviços de emergência pediátrica, devido a seu potencial de ameaça à vida. O Centro de Controle de Intoxicações de Montevideú recebe anualmente uma média de 10.000 consultas por ano, 45% de pacientes com menos de 15 anos de idade. Do total de consultas (41.465) em 2003-2006, 5,4% aconteceram por circunstâncias de suicídio voluntário nas idades de 10 a 15 anos. Os agentes mais frequentemente utilizados foram os medicamentos.

Descrevemos aqui o caso de um adolescente que usou Metformina para intentar um suicídio intencional por intoxicação aguda grave. As principais manifestações clínicas foram náuseas, vômitos, dor abdominal, hipotensão mantida, bradicardia transitória, acidose metabólica, hiperlactatemia e hipoglicemia sintomática. Não houve evidência de hipoglicemiantes orais ou drogas cardiovasculares. A ingestão de Metformina geralmente apresenta sintomas que não são específicos no início, e a acidose láctica geralmente ocorre até 8 horas após a ingestão. Os sintomas de envenenamento por Metformina raramente são graves. A presença de sintomas digestivos, acidose metabólica e lactato elevado pode sugerir intoxicação por Metformina. A hipotensão é uma sinal de risco que requer suporte hemodinâmico urgente e contínuo e, muitas vezes, é pouco diagnosticado. Outra preocupação após a overdose de Metformina é a progressão para a acidose láctica. Essa situação metabólica determinará o prognóstico a ser adotado, devido ao efeito deletério sobre a função cardiovascular.

No caso de ausência de hemodiálise, a morte após o início da acidose láctica pode ser rápida.

Palavras chave: Metformina
Envenenamiento
Acidose láctica
Hipotensão
Tentativa de suicidio
Adolescente

Introducción

Las intoxicaciones agudas ocupan un lugar importante dentro de la patología lesional de urgencia por su potencial riesgo vital. Uno de los fenómenos epidemiológicos sobre la conducta humana más importantes en los últimos años es el creciente aumento de las tasas de intentos suicidas en jóvenes y adolescentes, constituyendo un importante problema de salud⁽¹⁻³⁾.

De acuerdo a los datos aportados en el día nacional de prevención del suicidio, la mortalidad por suicidio (tasa/100.000 hab.) para el grupo de menos de 14 años fue de 0,704 en 2017 y para el grupo de 15-19 años de 15,96 para el mismo año, registrándose un aumento significativo en los últimos años en estas franjas etarias⁽¹⁾. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) recibe anualmente un promedio de 10.000 consultas por año, 45% corresponde a pacientes menores de 15 años. Del total de consultas (41.465) en el período 2003-2006, el 44% fueron pacientes pediátricos, predominando en menores de 5 años, siendo los eventos no intencionales lo más frecuente⁽⁴⁾. El 5,4% correspondía a circunstancias voluntarias suicidas en el grupo etario de 10-15 años. Los medicamentos fueron los agentes más frecuentemente involucrados⁽⁴⁾.

La metformina fue introducida en Europa a fines de 1980, y luego fue aprobada para su uso por Estados Unidos en 1990^(4,5).

Es un fármaco antihiperlipemizante oral sintético vinculado a las guanidinas, como la isoamilguanidina, que se encuentra en la "lila francesa", *Galega officinalis*, conocida desde la época medieval para el alivio de la micción excesiva asociada con la diabetes^(5,6).

La metformina se absorbe lenta y parcialmente en el tracto gastrointestinal, no se une a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 3,7 L/kg. Se elimina por excreción urinaria y en menor medida en las heces como fármaco inalterado^(5,6). La dosis terapéutica habitual en adultos es de 500 o 850 mg^(5,6).

La biodisponibilidad es de aproximadamente 50%. Los efectos antihiperlipemizantes comienzan una hora después de su ingestión y pueden persistir durante 12 horas y aún más tiempo con formulaciones de liberación sostenida^(5,6). Los efectos antihiperlipemizantes se deben al aumento en la captación de glucosa periférica e inhibición de la gluconeogénesis hepática. A pesar de más de 50 años de investigación, el modo exacto de acción de la metformina sigue siendo controvertido. Puede haber varios sitios de acción determinados por la concentración, efectos dependientes de la dosis, la selectividad tisular y los niveles de expresión relativa de los transportadores de fármacos^(5,6).

Se ha demostrado que la metformina inhibe la expresión génica de las enzimas (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa), limitantes de la velocidad en la gluconeogénesis hepática. La adenosina monofosfato proteína quinasa activada (AMPK) es el blanco celular frecuentemente mencionado en la metformina, con efectos primarios como la inhibición de la gluconeogénesis hepática y lipogénesis, mejorando el transporte de glucosa mediada por GLUT-4 regulado por insulina en el músculo estriado y adipocitos^(5,6).

Se desconocen dosis tóxicas de las biguanidas. Estudios multicéntricos muestran que ingestas de hasta 1.700 mg de metformina han sido bien toleradas en niños sanos⁽⁵⁻⁷⁾. La acidosis láctica es la complicación más importante, eventualmente puede ocurrir como reacción adversa en pacientes tratados con este fármaco⁽⁵⁻¹⁰⁾.

La intoxicación grave por metformina es poco frecuente, pero constituye una entidad con riesgo vital elevado que requiere un manejo adecuado dada su latencia en el inicio de signos y síntomas, por lo que debe ser conocida por el médico que asiste pacientes en área de emergencia^(5,6).

A continuación, se reporta el caso de una adolescente que presentó una intoxicación aguda grave intencional suicida por metformina, con el propósito de aportar conocimiento para su identificación temprana y contribuir a mejorar el abordaje de urgencia en base a prioridades de evaluación y tratamiento.

Observación clínica

Adolescente de 13 años, sexo femenino, procedente de Montevideo. Antecedentes familiares: madre diabética, hipertensa y asmática, en tratamiento con metformina y enalapril. Hermana de 23 años con trastorno bipolar sin abordaje ni tratamiento y hermano de 15 años con trastorno de conducta, sin valoración. Antecedentes personales de lesiones autoinflingidas y sintomatología en la esfera del humor. Abandono escolar seis meses previos.

Consultó en centro de salud de primer nivel, refiriendo que 4 horas antes había ingerido voluntariamente 40 comprimidos de un fármaco cuyo nombre no recordaba, por discusión familiar, con fines de autoeliminación. Asintomática, con examen referido como normal, no se realizó descontaminación digestiva. Fue trasladada en ambulancia especializada al Departamento de Emergencia Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Examen al arribo: regular estado general, tendencia al sueño, sin trabajo respiratorio, pálida. FR: 20 rpm, Sat O₂ 99% VEA, FC: 50-70. PA: 80/41 mmHg, TAX: 36 °C, HGT: *low*. Vía aérea permeable y sostenible, buena entrada de aire bilateral. Pulsos llenos, RC 2", extremi-

Tabla 1. Evaluación metabólica y del medio interno por valores de laboratorio según el tiempo transcurrido desde la ingesta.

Tiempo desde ingesta	11 h	13 h	15 h	17 h	22 h
Glicemia (mg/dl)	1,92	1,69		2,3	
pH	7,18	7,18	7,32	7,39	7,45
BE	-13	-13,5	16,7	21,9	27,3
Bicarbonato (mmol/l)	15,3	14,5	-11	-3,5	3,9
Lactacidemia (mmol/l)	13,1	18,8	17,5	12,5	2,5
Azoemia (g/l)	0,25	0,25		0,44	
Creatininemia (mg/dl)	1,55	1,69		1,63	
Natremia (meq/l)	148	142		138	
Potasemia (meq/l)	3,8	3,6		4,1	
Calcemia (mmol/l)	1,17	0,87		0,96	

BE: Base excess.

dades frías. GSC 10 (O 2, V 3, M 5), clonias de miembros superiores. Conducta: posición de seguridad, monitorización, oxígeno MFL acceso venoso, *push* de suero glucosado al 10% (0,5 g/kg), se extrae muestra de sangre para laboratorio.

Surge en la evolución noción del fármaco involucrado, 40 comprimidos de metformina de 850 mg de acción inmediata.

Mejoría progresiva del estado de conciencia, GSC 15, pupilas midriáticas, RFM conservado sin signos focales neurológicos, no rigidez de nuca. PA: 90/60 mmHg, HGT 1,10 g/l. Acidosis láctica progresiva. En la tabla 1 se detallan los exámenes de laboratorio realizados al ingreso y en la evolución.

Se administró suero glucosado 7,5% y suero bicarbonatado 1/6 molar a 1 mEq/kg/hora por tres horas, con mejoría gasométrica lenta de la acidosis.

A las 12 horas de la ingesta presentó síntomas digestivos: dolor abdominal, náuseas y vómitos. Mantiene hipotensión arterial (96/46 mmHg), por lo que se inició dopamina 10 gammas/kg/min. Ingres a unidad de cuidados intensivos donde permanece 24 horas. No presentó complicaciones. Alta hospitalaria al sexto día, en control y seguimiento con psiquiatría pediátrica.

Comentarios

Se presenta el caso de una adolescente de 13 años con una intoxicación aguda y grave por 34 g de metformina.

Clásicamente se describe en la intoxicación leve-moderada por metformina: síntomas digestivos, taquicardia, mareo, agitación y taquipnea. En las formas graves se agrega hipotensión arterial, hipoglicemia, acidosis láctica severa, diferentes trastornos del ritmo cardíaco, coma y eventualmente muerte^(5,6).

En ocasiones, el fármaco involucrado es evidente desde el primer contacto pero en determinadas circunstancias, como en este caso, este dato no está disponible, por lo cual es un desafío diagnóstico para el médico⁽⁴⁻⁷⁾.

Se trata de una intoxicación para la cual no se dispone de antídoto y el tratamiento se basa en el sostén de las funciones vitales y en el manejo de las complicaciones⁽⁵⁻¹⁵⁾.

Interesa destacar el riesgo vital potencial de esta paciente, que si bien se encuentra al momento del arribo asintomática, sostiene un relato de altísimo riesgo, haciendo referencia a la ingesta de 40 comprimidos de un fármaco desconocido en forma intencional.

El médico deberá prepararse para el peor escenario y contemplar la posibilidad de progresar a un estado de inestabilidad y eventuales complicaciones, como ocurrió en este caso. Se debe priorizar en un primer tiempo asistencial, independientemente del escenario de atención, la monitorización, medidas de rescate y estabilización del paciente. Simultáneamente se tratará de identificar el fármaco involucrado indagando acerca de aquellos que puedan encontrarse en el entorno⁽⁵⁻⁷⁾.

En el abordaje toxicológico se debe valorar la descontaminación digestiva, teniendo en cuenta el nivel de conciencia (protección de la vía aérea), tiempo de latencia de la ingesta, el tóxico involucrado y sus propiedades tóxicas dinámicas y tóxicas cinéticas^(5,6). En este caso no se realizó descontaminación digestiva.

Las manifestaciones clínicas fueron síntomas digestivos, depresión neuropsíquica, con hipotensión mantenida, tendencia inicial a la bradicardia, hipoglicemia y acidosis láctica. Se reportan dos casos de ingesta suicida de metformina en pediatría con bradicardia e hipotensión en presencia de hipoglicemia donde no existió, como en este caso, la disponibilidad de hipoglucemiantes ni de fármacos cardiovasculares^(5,6,11-13,16,17).

La glicemia capilar es un examen imprescindible en la evaluación de un paciente inestable, con compromiso de conciencia.

La hipoglicemia sintomática dada por la alteración del estado de conciencia y convulsiones con detección capilar de glucosa *low* constituye una urgencia metabólica que exige ser corregida en forma inmediata. Se reportan pocos casos de hipoglicemia por metformina y se desconoce su mecanismo^(12,13). Se reportan dos casos en la literatura que refieren la coingesta de hipoglucemiantes orales, el dato surge en la evolución^(12,13).

En este caso la corrección con un único bolo de suero glucosado al 10% y la ausencia de hipoglicemia en las siguientes 48 horas (evento característico de la ingesta de hipoglucemiantes orales), permitió alejar la sospecha de asociación^(5,6). El mecanismo arritmógeno no es del todo conocido, se reporta una reducción en el umbral para los potenciales de acción ventricular, así como falta de respuesta a las catecolaminas a nivel cardiovascular en el contexto de acidosis láctica severa mantenida^(5,6,10,13,16-18).

La hipotensión se describe en reportes de casos y se propone un efecto dosis dependiente. Una concentración plasmática de metformina (determinada por cromatografía líquida de alta eficacia, técnica disponible en nuestro país) mayor a 200 µg/mL se asociaría con cuadros clínicos de mayor gravedad, incluyendo efectos tóxicos cardiovasculares⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Se propone que la AMPK activada, fosforila y activa la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), requiriendo para este efecto concentraciones mayores a 200 µg/mL de metformina plasmática⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La eNOS desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular mediante el control de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Se propone que en sobredosis de metformina se activaría la cascada de la fosforilación de la proteína Ser633/635 y Ser1177/1179 que estimula la actividad de eNOS con una mayor producción de NO⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. De esta

forma iniciaría y perpetuaría la disminución de las resistencias vasculares periféricas, manteniendo un estado de hipotensión refractaria al tratamiento inicial con volumen, requiriendo fármacos vasoactivos incluso a altas dosis⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En este caso la hipotensión mantenida, resistente al tratamiento con volumen y bicarbonato, determinó la necesidad de administrar dopamina a 10 gammas/kg/min.

El monitoreo del medio interno y particularmente del nivel del lactato plasmático son fundamentales en esta intoxicación; se sugiere tratar de acuerdo a protocolos estándares de acidosis metabólica^(5,6,8-10,12,15,20-23). El bicarbonato se puede utilizar en la fase aguda, el retorno a un pH de 7,2 se considera satisfactorio^(8-10,12,15,20-23).

Hay pocas referencias internacionales acerca de series de casos de intoxicación aguda por metformina en pediatría⁽⁷⁾. En una revisión retrospectiva de las ingestiones de metformina en 264 adultos recogida por el Texas Red Poison Center, tres pacientes desarrollaron dolor abdominal después de ingerir una dosis estimada de 5 g⁽¹¹⁾.

Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer dentro de las primeras 4 horas de la ingesta y, por lo general, traducen el inicio de acidosis láctica, que normalmente se produce 4 a 8 horas después de la exposición^(5-10,15,20-23).

La principal preocupación después de una sobredosis de metformina es la progresión a la acidosis láctica^(5-10,15,20-23). Esta situación metabólica determinará el pronóstico dado que es conocido el efecto deletéreo en la función cardiovascular^(5-10,13-18,20-23). En este caso la gasometría inicial mostraba un pH de 7,18, Hco₃: 15,3 mmol/l, BE:-13 y lactato sérico de 13,1 mmol/l, cuyas alteraciones se profundizaron en la evolución. Estos hallazgos marcan la severidad desde el lugar del laboratorio, requiriendo aporte de fluidos y corrección con suero bicarbonatado 1/6 molar.

Una serie de casos informó que el pico de las concentraciones de lactato ocurre en un tiempo medio de 6 horas^(5-9,12-15,20-22). La muerte después de la aparición de acidosis láctica puede ser rápida en ausencia de hemodiálisis^(5-9,12-15,20-23).

Las biguanidas causan acidosis láctica tipo B. La acidosis ocurre inicialmente en ausencia de hipotensión o hipoxia^(5-9,12-15,20-23).

Puede ocasionar hiperventilación compensatoria y disnea, no presentes en este caso.

Este grupo de fármacos se acumulan en concentraciones más altas en los intestinos que en otros tejidos, pueden aumentar los niveles de lactato a nivel portal y suprimir la actividad de la enzima piruvato-carboxilasa que determina una disminución en el metabolismo de lactato^(5,6,20-23). Adicionalmente altas dosis de metformi-

na pueden disminuir la utilización de glucosa y aumentar la producción de lactato^(5,6,20-23).

Las complicaciones potenciales de la acidosis láctica severa incluyen disminución del gasto cardíaco, hipotensión arterial, bradicardia, así como insuficiencia renal y hepática, edema cerebral, coma y muerte^(5,6,13-15). Varias de estas complicaciones estaban presentes en este caso; es de destacar la presencia de valores de creatinina elevada en varias determinaciones.

Con respecto al pronóstico se encontró que un pH sérico superior a 6,9, una concentración pico de lactato sérico de menos de 25 mmol/L, como en este caso, tenían mayor porcentaje de sobrevida^(5,6,20-23).

El médico que asiste a estos pacientes deberá plantearse la necesidad de recurrir a otras técnicas, como la hemodiálisis, si no logra corregir la situación metabólica^(5-10,14,15,20-23).

A pesar de presentar un alto volumen de distribución, su limitada unión a proteínas plasmáticas y bajo peso molecular hace de las biguanidas sustancias hemodializables^(5-10,14,15,20-23).

Otras ventajas de la hemodiálisis incluyen la eliminación de iones de lactato, la normalización de pH, la reducción de las concentraciones de sodio elevados por aporte de suero bicarbonatado y la corrección de la sobrecarga de líquidos^(5,6,13-15,20-23).

La hemodiálisis se recomienda en: a) lactato mayor a 20 mmol y pH menor o igual a 7,0) lactacidemia mayor a 15 mmol, pH menor o igual a 7,1 y presencia de shock, disminución del nivel de conciencia, insuficiencia renal o insuficiencia hepática^(5,6,13-15,20-23).

Comentarios finales

La presencia de síntomas digestivos y acidosis láctica marcada deben hacer sospechar una intoxicación por metformina. La hipotensión es un signo ominoso que requiere soporte hemodinámico urgente y mantenido^(5-8,14-17,20-22).

El intento suicida, la disfunción familiar y la vulnerabilidad social son importantes problemas que deberán ser abordados por un equipo interdisciplinario en un segundo tiempo, una vez que se logre la estabilidad del paciente en un ambiente adecuado⁽¹⁻⁴⁾.

Referencias bibliográficas

1. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Honoraria de Prevención del Suicidio.** Día nacional de prevención de suicidio 17 de julio de 2018. Montevideo: MSP, 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Presenci%C3%B3n%20D%C3%ADa%20Nac%20P%20suicidio%2017%20de%20julio%202018.pdf>. [Consulta: 17 octubre 2018].
2. **Pandolfo S, Vázquez M, Más M, Vomero A, Aguilar A, Bello O.** Intentos de autoeliminación en menores de 15 años: Experiencia en un Servicio de Urgencias. Arch Argent Pediatr 2011; 109(1):18-23.
3. **Ferrer A.** Características epidemiológicas del intento de suicidio en adolescentes que acuden al Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizarraga", Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Estado Carabobo, 2007 – 2012. Valencia: Universidad de Carabobo, 2013.
4. **Juanena C, Battocletti A, Carballal L, Taran L.** Intoxicaciones en menores de quince años. En: Laborde A, comp. Intoxicaciones: casuísticas del Centro de Información y Aseoramiento Toxicológico. Montevideo: CSIC UDELAR, 2011:15-26.
5. **Bosse G.** Antidiabetics and hypoglycemics. En: Hoffman R, Howland M, Lewin N, Nelson L, Goldfrank L. Goldfrank's toxicologic emergencies. 10 ed. McGrawHill, 2015:721-31.
6. **Brent J, Burkhart P.** Antidiabetic agents. En: Brent J, Wallace K, Burkhart K, Phillips S, Donovan J. Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2005:729-42.
7. **Spiller H, Weber J, Winter M, Klein W, Hofman M, Gorman S, et al.** Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. Ann Pharmacother 2000; 34(12):1385-8.
8. **Lalau J, Race J.** Lactic acidosis in metformin therapy. Drugs 1999; 58(Suppl 1):55-60.
9. **Wiholm B, Myrhed M.** Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(6):589-91.
10. **Adrogué H, Madias N.** Management of life-threatening acid-base disorders: first of two parts. N Engl J Med 1998; 338(1):26-34.
11. **Forrester M.** Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000-2006. Hum Exp Toxicol 2008; 27(7):575-83.
12. **McLelland J.** Recovery from metformin overdose. Diabet Med 1985; 2(5):410-1.
13. **Al-Abri S, Hayashi S, Thoren K, Olson K.** Metformin overdose-induced hypoglycemia in the absence of other anti-diabetic drugs. Clin Toxicol (Phila) 2013; 51(5):444-7.
14. **Turkuer I, Erdur B, Sari I, Yuksel A, Tura P, Yuksel S.** Severe metformin intoxication treated with prolonged haemodialyses and plasma exchange. Eur J Emerg Med 2009; 16(1):11-3.
15. **Guo P, Storsley L, Finkle S.** Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. Semin Dial 2006; 19(1):80-3.
16. **Chen Z, Peng I, Sun W, Su M, Hsu P, Fu Y, et al.** AMP-activated protein kinase functionally phosphorylates endothelial nitric oxide synthase Ser633. Circ Res 2009; 104(4):496-505.
17. **Latif M, Weil M.** Circulatory defects during phenformin lactic acidosis. Intensive Care Med 1979; 5(3):135-9.
18. **Isoda K, Young J, Zirlik A, MacFarlane L, Tsuboi N, Gerdes N, et al.** Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26(3):611-7.
19. **Muñoz E, Ocampo D, López E, Sanin J, Yepes N, Maya A.** Estudio de biodisponibilidad de metformina 850 mg table-

- tas de liberación inmediata. *CES Med* 2015; 29(2):199-210. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052015000200005&lng=en. [Consulta: 13 mayo 2019].
20. **Gabr R, Padwal R, Brocks D.** Determination of metformin in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography using small sample volume and conventional octadecyl silane column. *J Pharm Pharm Sci* 2010; 13(4): 486-94.
21. **Wollen N, Bailey C.** Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin: synergism with insulin. *Biochem Pharmacol* 1988; 37(22):4353-8.
22. **Luft D, Schmülling R, Eggstein M.** Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978; 14(2):75-87.
23. **Scalzo A, Andreone T, Wood E, Weber J.** Metformin overdose in an adolescent with severe metabolic acidosis and hyperlactacidemia treated with bicarbonate-buffer hemodialysis. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46(7):605.

Correspondencia: Dr. Sergio Machado.
Correo electrónico: sergioandres2976@hotmail.com