Journal Pre-proof

Intoxicación por metformina: características clínicas, tratamiento y pronóstico

Isabel Galcerán Herrera Dra Clara Rosales Escorihuela Silvia Collado Nieto Mª Jesús López Casanova Oriol Pallas Villaronga Leire García Campo Marta Crespo August Supervia

PII: S0211-6995(25)00139-0

DOI: https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501429

Reference: NEFRO 501429

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 22 July 2025

Accepted Date: 6 October 2025

Please cite this article as: Herrera IG, Escorihuela CR, Nieto SC, Jesús López Casanova M, Villaronga OP, Campo LG, Crespo M, Supervia A, Intoxicación por metformina: características clínicas, tratamiento y pronóstico, *NEFROLOGA* (2025), doi: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501429

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Journal Pre-proof

Intoxicación por metformina: características clínicas, tratamiento y pronóstico.

Metformin intoxication: clinical characteristics, treatment and prognosis.

AUTORES:

Isabel Galcerán Herrera[1,4*]. igalceran@hmar.cat ORCID: 0000-0001-9992-047X

Clara Rosales Escorihuela[2*]. clara.rosales01@estudiant.upf.edu

Silvia Collado Nieto[1,4]. scollado@hmar.cat

Mª Jesús López Casanova[3,4,5]. mlopezc@hmar.cat

Oriol Pallas Villaronga[3,4]. opallas@hmar.cat

Leire García Campo[1,4]. lgarciacampo@hmar.cat

Marta Crespo[1,2]. mcrespo@hmar.cat ORCID: 000-0001-6992-6379

August Supervía [2,3,4,5]. asupervia@hmar.cat

[1] Servicio de Nefrología, Hospital del Mar. Grupo de Investigación en Nefropatías, Instituto de Investigación del Hospital del Mar. Red de Investigación renal RICORS 2040, *RD24/004/0003.*

[2] Universidad Pompeu Fabra-Universidad Autónoma de Barcelona.

[3] Servicio de Urgencias, Hospital del Mar.

[4] Unidad Funcional de Toxicología, Parc de Salut Mar, Barcelona

[5]Grup de Treball de Toxicologia de la SoCMUE (SoCMUETox)

*Co-autores.

Autor de correspondencia

Dra. Isabel Galcerán Herrera.

igalceran@hmar.cat

Journal Pre-proof

Servicio de Nefrología, Hospital del Mar.

C/ Paseo Marítimo, 25-29.

08003, Barcelona. Spain.

Telf: (0034)932483162; Fax: (0034)932483373

RESUMEN

Objetivos: Identificar posibles factores predictivos de gravedad en pacientes intoxicados por metformina (IPM), definidos como necesidad de depuración extrarrenal (DER) y/o fallecimiento del paciente.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes que consultaron en Urgencias del Hospital del Mar de Barcelona y fueron diagnosticados de IPM entre enero de 2010 y abril de 2024. Los datos se recogieron mediante la revisión de historias clínicas.

Resultados: Se incluyeron 72 pacientes (43.1% hombres y 56.9% mujeres), con edad media de 74.8±10.9 años. Se definió el evento principal como la necesidad de DER y/o fallecimiento del paciente. Durante el seguimiento, 50 pacientes (69.4%) presentaron el evento principal, de los cuales 39 requirieron DER (54.2%) y 21 fallecieron (29.2%). Los pacientes que presentaron el evento principal tenían niveles más elevados de creatinina (7.0±3.2 vs 5.1±3.6 mg/dl, p=0.03), ácido láctico (14.1±7.3 vs 7.4±4.1 mmol/l, p<0.001) y anión gap (37.1±11.5 vs 30.4±9.8, p=0.002), y un menor pH (7.02±0.22 vs 7.17±0.15, p=0.005) y bicarbonato (8.8±5.4 vs 12.7±5.3, p=0.005) en el momento del ingreso. Se determinaron los niveles de metformina en 52 pacientes (72.2%), siendo más altos en los pacientes que precisaron DER (20.6 [13.6-46.5] vs 8.5 [4.3-25.6] µg/ml, p=0.01). El análisis multivariado identificó que los niveles de ácido láctico al ingreso fueron el único factor predictivo del evento principal, con un área bajo la curva ROC de 0.78; el

Journal Pre-proof

punto de corte para el ácido láctico como predictor del evento principal se estableció en ≥ 9.6 mmol/l, p=0.01. En el análisis multivariado centrado en la necesidad de precisar DER, se identificaron los niveles de metformina al ingreso como un factor predictivo con un área bajo la curva ROC de 0.75, y un punto de corte de nivel de metformina ≥ 9.4 µg/ml, p=0.002.

Conclusiones: La IPM es una entidad grave, con alta mortalidad y necesidad de DER. En nuestro estudio, el único factor predictivo de necesitar DER o de fallecimiento fueron los niveles de ácido láctico, y los niveles de metformina al ingreso se relacionaron con la necesidad de DER.

Palabras clave: Intoxicación, Metformina, Lactato, Hemodiálisis

ABSTRACT

Metformin intoxication: clinical characteristics, treatment, and prognosis.

Objectives: To identify potential severity predictive factors in patients with metformin intoxication (MI), defined as the need for renal replacement therapy (RRT) and/or patient death.

Methods: Retrospective observational study of patients who presented to the Emergency Department of Hospital del Mar in Barcelona and were diagnosed of MI between January 2010 and April 2024. Data were collected through medical record review.

Results: Seventy-two patients were included (43.1% men and 56.9% women), with an average age of 74.8±10.9 years. We defined the primary end point as need for RRT and/or patient death. Fifty patients (69.4%) met the criteria for the primary end

Journal Pre-proof

point, 39 needed RRT (54.2%) and 21 patients died (28%). Patients who met the primary end point had higher levels of creatinine (7.0±3.2 vs 5.1±3.6 mg/dl, p=0.03, lactate (14.1±7.3 vs 7.4±4.1 mmol/l, p<0.001) and gap anion (37.1±11.5 vs 30.4±9.8, p=0.002), and lower levels of pH (7.02±0.22 vs 7.17±0.15, p=0.005) and bicarbonate (8.8±5.4 vs 12.7±5.3, p=0.005) at diagnosis. Metformin levels were determined in 52 patients (72.2%), being higher in patients who met the primary end point (20.1 [12.7-44.3] vs 8.4 [3.8-22.4] µg/ml, p=0.05). Multivariate analysis identified that lactate levels at admission was the only predictive factor for the primary end point, with an area under the ROC curve of 0.78. The cut-off point for lactate as a predictor for the primary end point was established at ≥9.6 nmol/l, p=0.01. Also, multivariate analysis identified that metformin levels at admission were a predictive factor for the need for RRT, with an area under the ROC curve of 0.75 and a cut-off point for metformin levels of ≥9.4 µg/ml, p=0.002.

Conclusions: MI is a severe intoxication, with high mortality and need for RRT. In our study, the only predictive factor for the need of RRT and/or patient death was the level of lactate. Metformin levels at admission were related with the need for RRT.

Key Words: Intoxication, Metformin, Lactate, Haemodialysis,

Word count: 2777

Tables: 4

Figures: 2

Journal Pre-proof

INTRODUCCIÓN

La metformina es una biguanida que se utiliza como fármaco de primera línea para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Es un agente antihiperglucemiante seguro y eficaz, cuyo principal mecanismo de acción es la reducción de la gluconeogénesis hepática, promoviendo la glucólisis anaeróbica, durante la cual se genera lactato[1-5]. La metformina también reduce la absorción intestinal de glucosa y la oxidación de ácidos grasos, y se ha asociado con beneficios cardiovasculares[4], protegiendo la función endotelial y reduciendo la apoptosis de los cardiomiocitos durante los períodos de isquemia[4,6].

En condiciones normales de tratamiento con metformina no hay una elevación significativa del lactato[7], pero este aumento puede ser significativo con niveles elevados de metformina (ya sea por acumulación o por sobredosis), conduciendo a una situación de acidosis láctica potencialmente letal[6,8]. La metformina es un fármaco con un buen perfil de seguridad. Algunos de sus efectos secundarios incluyen problemas gastrointestinales, dolor de cabeza o trastornos del gusto. Sin embargo, a pesar de su alta seguridad, su efecto adverso más grave, la acidosis láctica tipo B, se ha asociado con tasas de mortalidad del 30-50%. Aunque algunos estudios describen que los niveles elevados de ácido láctico se asocian con la mortalidad, todavía hay poca evidencia sobre si otros factores también pueden influir en la gravedad de la intoxicación por metformina (IPM)[4,9], ya que las series publicadas en la literatura no son muy amplias.

Tradicionalmente, la acidosis láctica en personas que reciben tratamiento con metformina se ha clasificado en tres tipos10: MULA (acidosis láctica no relacionada con metformina), MILA (acidosis láctica inducida por metformina) y MALA (acidosis láctica asociada a metformina). El primero de ellos refiere que la metformina no es la

Journal Pre-proof

causa de la acidosis, y que existe otra patología intercurrente, como la sepsis, que es la única responsable de la acidosis láctica presente en el paciente. La segunda se produce cuando la metformina es la única causa de acidosis láctica sin enfermedad asociada aparente y suele estar relacionada con intoxicaciones agudas. Finalmente, la MALA se define por la presencia de otros factores asociados (lesión renal aguda (LRA), sepsis, hipoxemia, insuficiencia hepática, alcoholismo, infarto agudo de miocardio, medios de contraste yodados y shock) además del tratamiento con metformina, en estos casos, la acidosis láctica es consecuencia de ambas afecciones.

El objetivo de este estudio es identificar posibles predictores de gravedad en pacientes diagnosticados de IPM. El evento principal se definió como la necesidad de depuración extrarrenal (DER) y/o muerte del paciente. La necesidad de DER se estableció según los criterios de las guías del grupo Extracorporeal Treatments in Poisoning (EXTRIP) Workgroup[11].

MÉTODOS

Diseño del estudio y definición de los casos:

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes mayores de 18 años que acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro centro y fueron diagnosticados de IPM desde enero de 2010 hasta abril de 2024.

El diagnóstico de IPM se realizó cuando un paciente en tratamiento con metformina o con sobreingesta intencionada de metformina presentaba niveles de ácido láctico superiores a 2.2 mmol/l (límite de la normalidad según nuestro laboratorio de referencia) y de pH menor de 7.35, con bicarbonato inferiores a 22, un anión GAP elevado y en ausencia de cetonemia patológica. La IPM tipo MALA se define como

Journal Pre-proof

la presencia de un nivel de lactato superior a 5 mmol/l junto con un pH menor de 7,35[11], pero la MILA o la MULA no tienen establecidos niveles de lactato concretos para su definición, por eso en nuestro estudio decidimos incluir pacientes con los criterios expuestos anteriormente y niveles de ácido láctico patológico según nuestro laboratorio de referencia (lactato > 2.2 mmol/l). A partir de diciembre de 2018 se pudieron solicitar niveles de metformina en nuestro centro, por lo que, desde entonces, además de los criterios anteriores lo pacientes debían presentar concentraciones plasmáticas de metformina superiores a 2 µg/ml.

Variables de interés:

Los datos se obtuvieron a través de la revisión de historias clínicas. De cada paciente se recogieron datos demográficos (edad, sexo, fecha de la IPM); antecedentes patológicos (insuficiencia hepática, grado de enfermedad renal crónica (ERC) [ningún paciente presentaba ERC grado 4 o 5], insuficiencia cardíaca, número y tipo de medicación previa, dosis de metformina); datos analíticos (filtrado glomerular estimado (FGe), creatinina, electrolitos, lactato, bicarbonato, pH, brecha aniónica y creatin quinasa, así como niveles plasmáticos de metformina a partir de 2018 [el resultado de los niveles de metformina se obtenía a las 48-72 horas de la extracción de la muestra]), tratamiento administrado (sueroterapia, bicarbonato, fármacos vasoactivos, DER, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics.Ink (versión 28.0.1). Las variables continuas se expresaron como media ± desviación

Journal Pre-proof

estándar o mediana [rango intercuartílico$_{25-75}$], según siguieran o no una distribución normal, y las variables categóricas como porcentajes. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado y entre variables continuas mediante la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según procediera. Finalmente, se realizó un análisis multivariado por regresión logística para identificar factores predictivos de gravedad independientes (incluyendo los factores que habían resultado significativos en el estudio univariante: ERC grado 3A y valores plasmáticos al ingreso de la IPM de creatinina, FGe, lactato, pH, bicarbonato, anión GAP y nivel de metformina) y análisis de la curva ROC conjuntamente con el índice de Youden. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron valores estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas:

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital del Mar de Barcelona y se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones generales y específicas sobre confidencialidad de datos establecidas en la Declaración de Helsinki (World Medical Association: Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013). Dada la naturaleza del estudio, también se concedió una exención del consentimiento a los pacientes. Todos los autores han reafirmado su compromiso con la confidencialidad y el respeto a los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, el acuerdo de publicación y la transferencia de derechos a Nefrología.

RESULTADOS

Journal Pre-proof

Durante el periodo de estudio se identificaron 72 pacientes diagnosticados de IPM, 50 de los cuales (69.4%) presentaron el evento principal definido como necesidad de DER y/o éxitus (39 requirieron DER y 21 fallecieron). La edad media fue de 74.8±10.9 años con un 56.9% de mujeres.

La mayoría de las IPM fueron catalogadas como tipo MALA (67 pacientes, 93%): 51 pacientes presentaban una LRA (48 de etiología prerrenal con antecedentes de síndrome emético y/o síndrome diarreico los días previos a la IPM, 1 de etiología obstructiva, 1 por administración de contraste en paciente con ERC grado 3B y 1 por toma de AINES en paciente con ERC grado 3A), 8 pacientes presentaban un proceso infeccioso sin repercusión hemodinámica, 4 un proceso séptico, 3 una descompensación de su insuficiencia cardiaca y 1 hemorragia digestiva alta. Además, 5 pacientes se diagnosticaron de IPM tipo MILA por sobreingesta voluntaria de metformina con ideación autolítica.

En la **tabla 1** se muestran los datos de las características basales de los pacientes según si presentaron el evento principal (grupo I) o no (grupo II). Hallamos diferencias en la proporción de ERC grado 3 A y la intención autolítica que fueron superiores en el grupo II. A nivel de tratamiento farmacológico, no se detectaron diferencias en el número de fármacos que tomaban los pacientes y destacaba que 55 pacientes (76.4%) tomaban IECA o ARA II, 15 (20.8%) tomaban AINEs y 5 (2.5%) antagonistas de la aldosterona, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos; 50 pacientes (69.4%) tomaban diuréticos, siendo mayor la proporción en el grupo I. Asimismo, el 69.4% de los pacientes recibía metformina a una dosis ajustada a su función renal y el 30.6% una dosis más alta de la recomendada por su FGe basal, sin diferencias entre grupos.

Journal Pre-proof

Los datos analíticos de las IPM se muestran en la **tabla 2**. Los pacientes del grupo I presentaron niveles plasmáticos más altos de creatinina, ácido láctico y anión gap, y un menor pH y nivel de bicarbonato en el momento del diagnóstico. Los niveles de metformina se determinaron en 52 pacientes (72.2%) (39 del grupo I (78%) y 13 del grupo II (59.1%)), siendo más altos en los pacientes del grupo I.

En cuanto al manejo terapéutico, la sueroterapia y el bicarbonato endovenoso fueron administrados en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas (grupo I vs II: 85.4% vs 100% y 81.2% vs 65.0% respectivamente, $p>0.05$ en todos los casos), con dosis acordes al protocolo y práctica clínica habituales.

Durante el seguimiento, 39 pacientes requirieron DER (54.2%): 24 mediante hemodiálisis de bajo flujo (61.5%) y 15 mediante hemodiafiltración veno-venosa continua (38.5%) debido a inestabilidad hemodinámica. Los pacientes que requirieron DER precisaron mayor soporte con drogas vasoactivas (66.7% vs 12.1%, $p<0.001$) y mayor frecuencia de ingreso en UCI (71.8% vs 6.1%, $p<0.001$), además de presentar niveles plasmáticos más altos de metformina (20.6 [13.6-46.5] vs 8.5 [4.3-25.6] µg/ml, $p=0.01$).

En cuanto a la mortalidad, 21 pacientes (29.2%) fallecieron tras el diagnóstico de IPM, sin hallarse diferencias entre los que necesitaron DER o no: 10 de los pacientes que realizaron DER (25.6%) y 11 de los que no (33.3%), $p=0.4$.

En el análisis multivariado, los niveles ácido láctico al ingreso fueron el único factor predictivo del evento principal, con un área bajo la curva ROC de 0.78 y una OR de 10.7 [2.3-50.0] $p=0.003$, siendo el punto de corte del ácido láctico como predictor del evento principal de ≥ 9.6 mmol/l (**Tabla 3** y **Figura 1**).

Journal Pre-proof

También se realizó un análisis multivariado centrado solo en la necesidad de precisar DER y se identificaron los niveles de metformina al ingreso como un factor predictivo con un área bajo la curva ROC de 0.75 y un OR de 33.5 [3.7-302.6] p=0.002, siendo el punto de corte de los niveles de metformina como predictor de la necesidad de DER de ≥ 9.4 µg/ml (**Tabla 4** y **Figura 2**).

Por último, se analizó la evolución de la función renal a los 3 meses de la IPM y no se hallaron diferencias entre grupos: el grupo I presentó un aumento de creatinina de +0.23±0.07 mg/dl respecto al valor de creatinina basal y el grupo II de +0.20±0.08 mg/dl (p=0.7 entre grupos).

DISCUSIÓN

La metformina sigue siento el fármaco más utilizado para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM2[12], demostrando claros beneficios incluso en aquellos con ERC[13]. Es un fármaco eficaz y seguro, pero también tiene efectos adversos, siendo la acidosis láctica tipo B el más importante. La hiperlactacidemia relacionada con la metformina se debe a sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa. En condiciones normales, el piruvato generado en la glucólisis se incorpora al ciclo de Krebs, donde se convierte en CO_2 y H_2O mediante un proceso de generación de energía. En presencia de metformina, el piruvato se convierte en ácido láctico a través de la enzima lactato deshidrogenasa, y aunque a dosis habituales esto no tiene consecuencias clínicas, en caso de sobredosis existe riesgo de hiperlactatemia y producción de acidosis láctica[14]. La acidosis láctica asociada a metformina es una afección grave que, sin tratamiento, puede tener una tasa de mortalidad del 30-50%[10]. Por tanto, es fundamental identificarla y comprender los factores asociados a su aparición.

Journal Pre-proof

Este estudio demuestra que los niveles de ácido láctico, bicarbonato y pH al ingreso, así como el anión GAP y los niveles de metformina, se asocian con la necesidad de DER y/o exitus en pacientes diabéticos con acidosis láctica asociada a metformina. Sin embargo, los niveles de lactato se identificaron como el único factor independiente del evento principal.

Varios estudios respaldan nuestros hallazgos[15], pero otros autores no encuentran esta misma asociación[16,17]. Quesada-Redondo L et al. identifican como factores de mortalidad asociados a la IPM, la edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de shock séptico y comorbilidades[16]. Peña Porta JM et al., encontraron diferencias significativas entre fallecidos y supervivientes en cuanto a los niveles de creatinina en la IPM y la duración de la estancia hospitalaria[6]. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, ninguna de estas variables mantuvo su significación estadística en el análisis multivariado.

La importancia de la hiperlacticemia como factor pronóstico quedó demostrada en el estudio de Boucaud Maitre et al.[18]. En este estudio, que incluyó 727 IPM, el nivel de ácido láctico se asoció de forma independiente con la mortalidad, lo que concuerda con los hallazgos de nuestro estudio.

Por último, sobre los niveles de lactato cabe destacar que en las guías EXTRIP [10], se recomienda indicar una DER con niveles de lactato > 20 mmol/l (nivel de evidencia 1D) y se sugiere indicar una DER con lactatos entre 15-20 mmol/l (nivel de evidencia 2D). Asimismo, se sugiere que cuando la IPM coexiste con otras situaciones (LRA, shock, disminución del nivel de consciencia o insuficiencia hepática) la indicación de DER debe hacerse con niveles más bajos de lactato, aunque no especifica un número concreto. Nuestro estudio estableció el punto de corte de ácido láctico como predictor del evento principal en un límite bastante más

Journal Pre-proof

bajo: ≥ 9.6 mmol/l, por lo que probablemente, en IPM, se pueda recomendar realizar una DER con niveles de lactato inferiores a los mencionados en las guías EXTRIP.

Para afirmar que la metformina contribuye a la acidemia, sus niveles plasmáticos deben estar elevados, y, además, se deben considerar factores como la dosis de metformina del paciente, el tiempo transcurrido desde la última administración, el momento de la determinación del nivel de metformina, la función renal del paciente y su tiempo de evolución, entre otros datos. Por lo tanto, debido a la dificultad de obtener los niveles de metformina en el momento de la atención de estos pacientes, y dado que muchas veces no es posible tener toda la información necesaria, Lalau et al.[14] consideran que los casos de MALA pueden ser menores de lo que se sospechaba inicialmente, y que, en ausencia de niveles plasmáticos, sería más exacto denominarlo "acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina (LAMT)".

En nuestro estudio se pudieron obtener niveles de metformina en 52 pacientes y, en el análisis univariante, los niveles altos de metformina se relacionaron con la necesidad de DER y en el análisis multivariante este dato se confirmó con un punto de corte de los niveles de metformina como predictor de la necesidad de DER de ≥ 9.4 µg/ml. Este es un punto relevante en nuestro estudio dado que otros autores como Boucaud Maitre et al.[18], que incluyeron a más de 650 pacientes con IPM, no pudieron demostrar que la metformina se asociara con la mortalidad. Sobre los niveles de metformina, cabe recalcar que los resultados de dichos niveles tardaban 48-72 horas en obtenerse, por lo que la decisión de realizar DER se basó en los criterios de las guías EXTRIP[11]. Actualmente, los niveles de metformina no se incluyen como criterio para indicar una DER y ningún estudio previo ha determinado

Journal Pre-proof

un nivel concreto de metformina plasmática a partir del cual se debería indicar una DER. En nuestro estudio sí encontramos un nivel de metfomina relacionado con la necesidad DER pero dichos niveles también se obtenían 48-72 horas después de obtener la muestra del paciente en su ingreso en Urgencias. Sería de interés ampliar la evidencia científica con estudios con un mayor número de pacientes y tener métodos más rápidos de obtención de los niveles de metformina para que éstos pudieran tener un papel relevante en la indicación de una DER.

Cabe destacar que la presencia de ERC juega un papel clave en la acumulación de metformina y la producción de hiperlactacidemia. La importancia de la función renal se destaca en el estudio de Connelly et al.[19], donde se confirma la relación entre ERC y acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina. Además, esta relación se vuelve más pronunciada a medida que empeora la función renal. En nuestro estudio, el 44.4% de los pacientes presentaban ERC grado 3 y el 30.6% de los pacientes recibían una dosis más alta de metformina de la recomendada por su función renal. Por lo tanto, los resultados de este estudio remarcan, como en otros estudios[20], la necesidad de monitorizar la función renal de forma estrecha en el paciente con ERC en tratamiento con metformina y vigilar la aparición de factores de riesgo que pueden agudizar la ERC y precipitar una IPM. Esto también incluye tratamientos concomitantes con diferentes fármacos que pueden afectar a la función renal, como AINE, IECA o ARA II, así como la importancia de la polimedicación, como ya demuestran estudios como el de Boada C et al.[21] en que los pacientes diagnosticados de MALA recibían una media de 10 fármacos diarios o en el nuestro propio donde la mediana de fármacos por paciente es de 9.

Journal Pre-proof

Sobre las limitaciones del presente estudio, deben destacarse: en primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo basado en la recogida de datos de historias clínicas. A pesar de ser un método sencillo, rápido y rentable, algunos registros pueden estar incompletos, teniendo poco impacto en los resultados finales del estudio. Además, su carácter retrospectivo y de tratarse de un estudio unicéntrico, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a otras poblaciones diferentes a las atendidas en el área de influencia de nuestro hospital.

Finalmente, cabe mencionar que para establecer el criterio de evento principal hemos considerado el compuesto de necesidad de DER y/o éxitus, lo que aumenta el número de casos del grupo I respecto a lo que habríamos obtenido si hubiésemos analizado las dos variables de forma independiente.

Investigaciones futuras se beneficiarían de estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor tamaño muestral que permitan un seguimiento continuo de los pacientes, para aumentar la validez externa y facilitar la extrapolación de los hallazgos, aumentando así la calidad y la relevancia científica de la investigación.

CONCLUSIONES

En conclusión, la IPM es una entidad grave y con elevada mortalidad. En nuestro estudio, el único factor predictivo de necesidad de DER y/o muerte fue el ácido láctico y los niveles de metformina al ingreso se relacionaron con la necesidad de DER.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Red de Investigación renal RICORS 2040, *RD24/004/0003.*

Conflictos de interés: Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la colaboración de las distintas personas que han hecho posible el estudio, en concreto al servicio de urgencias y de nefrología, por su implicación en la recogida de casos. También agradecer la colaboración y accesibilidad de Sr. Xavier Durán, miembro de Medical Statistics Unit del Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital del Mar.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vallejos-Narváez A, González-Álvarez JS, Abadía-Mondragón NM, Camargo-Alvarado MD, Anzola-Rincón AS, Lara-Carvajal MJ. Acidosis láctica asociada a metformina. Rev CES Med. 2021;35(2):185-192. Doi: 10.21615/cesmedicina.5589.

2. Iftikhar H, Saleem M, Kaji A. Metformin-associated severe lactic acidosis in the setting of acute kidney injury. Cureus. 2019; 11(1): e3897. Doi: 10.7759/cureus.3897.

3. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA. 2019;21;321(19):1926-1927. Doi: 10.1001/jama.2019.3805.

4. Nieto-Ríos JF, Montoya-Roldán D, Serna-Higuita LM, Ocampo-Kohn C, Aristizábal-Alzate A, Zuluaga-Valencia GA. Acidosis láctica por metformina. Reporte de dos casos. Iatreia. 2018;31(2):191-196. Doi: 10.17533/udea.iatreia.v31n2a07.

5.Ruiz Flores A, Cevallos P. Acidosis láctica secundaria a intoxicación por metformina. Reporte de caso clínico. Rev Med Vozandes. 2020;31(2):90-95. Doi: 10.48018/rmv.v31.i2.12.

6. Peña Porta JM, Villafuerte Ledesma HM, Vicente de Vera Floristán C, Ferrer Dufol A, Salvador Gómez T, Álvarez Lipe R. Incidence, factors related to presentation, course and mortality of metformin-associated lactic acidosis in the healthcare area of a tertiary hospital. Nefrología. 2019;39(1):35–43. Doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.007.

7. Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Monaco L, et al. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107879. Doi: 10.1016/j.diabres.2019.107879.

Journal Pre-proof

8. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-29. Doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.

9. Fadden EJ, Longley C, Mahambrey T. Metformin-associated lactic acidosis. BMJ Case Rep. 2021;8;14(7):e239154. Doi: 10.1136/bcr-2020-239154.

10. Lalau J, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1502-1512. Doi: 10.1111/dom.12974.

11. Calello DP, Liu, KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD, Ghannoum M on behalf of the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Crit Care Med. 2015;43(8):1716-1730. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001002.

12. Kajbaf F, Arnouts P, de Broe M, Lalau JD. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(10):1027-1035. Doi: 10.1002/pds.3501.

13. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, Cederholm J, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. BMJ Open 2012;2:e001076. Doi:10.1136/ bmjopen-2012-001076.

14. Theobald J, Schneider J, Cheema N, DesLauriers C. Time to development of metformin-associated lactic acidosis. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(7):758-762. Doi: 10.1080/15563650.2019.1686514.

Journal Pre-proof

15. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10-year survey and a systematic literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17Suppl-1:45-49. PMID: 23436666.

16. Quesada Redondo L, Morell García D, Barceló Martín B, Puiguriguer Ferrando J. Factores asociados a mortalidad por acidosis láctica en pacientes diabéticos tratados con metformina. Emergencias. 2016;28(1):38-40.

17. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, Rognoni C, Valli A, Rocchi L, Rolandi L, Manzo L, Locatelli CA. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(2):129-35. Doi: 10.3109/15563650.2013.860985.

18. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, Girardin E, Kaloustian E, Lassmann Vague V, J Emmerich J. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. Diabet Med. 2016;33(11):1536-1543. Doi: 10.1111/dme.13098.

19. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, Donnelly L, Zhou K, Pearson ER. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: a GoDarts study. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1579-1586. Doi: 10.1111/dom.12978.

20. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, De Smet PAGM, de Vries F. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2014;37(8):2218-2224. Doi: 10.2337/dc13-3023.

Journal Pre-proof

21. Boada Fernández Del Campo C, Rodríguez Jimenez C, García Saiz MM, Aldea Perona AM, Sanz Álvarez EJ, Fernández Quintana E, García Sanchez-Colomer M, Huidobro Amaro S, Arbesú Cruz A, Jimenez Sosa A. Metformin-associated hyperlactacidaemia acidosis: Diagnosis rate in standard clinical practice and its relationship with renal failure. Rev Clin Esp (Barc). 2019;219(5):236-242. Doi: 10.1016/j.rce.2018.11.006.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Tabla 1: Características basales de la población según si presentaron el evento principal (Grupo I) o no (Grupo II).

	Grupo I (N = 50)	**Grupo II (N = 22)**	**P**
Edad (años) (media ± DE)	75.2 ± 11.0	74.0 ± 10.8	0.3
Sexo (mujer) (n,%)	31 (62.0)	10 (45.4)	0.1
ERC grado 3 (n,%)			
ERC grado 3 A (n, %)	**8 (16)**	**10 (45.4)**	**0.008**
ERC grado 3 B (n,%)	11 (22)	3 (13.6)	0.4
Insuficiencia Cardíaca (n,%)	12 (24.0)	8 (36.4)	0.2
Insuficiencia Hepática (n,%)	2 (4.0)	1 (4.5)	0.9
Fármacos (n,%)			
IECA/ARAII	37 (74.0)	18 (81.8)	0.4
Antialdosterónicos	3 (6.0)	2 (9.1)	0.6
Diurético de asa o tiazídico	36 (72.0)	14 (63.6)	0.4
AINES	12 (24.0)	3 (13.6)	0.3
Intento de autolisis (n,%)	**0 (0)**	**4 (18.2)**	**0.002**
Número de fármacos (mediana [RIQ_{25-75}])	8.5 [6-11.2]	9 [7-12]	0.6
Creatinina basal (mg/dl) (media ± DE)	1.11 ± 0.49	1.09 ± 0.28	0.4
Filtrado Glomerular Basal (ml/min/1.73m^2)	62.9 ± 21.8	63.3 ± 15.1	0.4

AINES: antiinflamatorios no esteroideos. ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2. ERC: enfermedad renal crónica. DE: desviación estándar. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. RIQ: rango intercuartílico.

Journal Pre-proof

Tabla 2: Diferencias analíticas al ingresar en urgencias según si los pacientes presentaron el evento principal (Grupo I) o no (Grupo II).

	Grupo I (N = 50)	**Grupo II (N = 22)**	**p**
Creatinina (mg/dl) (media ± DE)	**7.0 ± 3.2**	**5.1 ± 3.6**	**0.03**
Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m^2) (mediana [RIQ$_{25-75}$])	**6.0 [5.0-9.0]**	**8.5 [5.0-34.7]**	**0.05**
Láctico (mmol/l)	**14.1 ± 7.3**	**7.4 ± 4.1**	**<0.001**
pH	**7.02 ± 0.22**	**7.17 ± 0.15**	**0.005**
HCO_3 (mmol/l)	**8.8 ± 5.4**	**12.7 ± 5.3**	**0.005**
Anión GAP (mEq/L)	**37.1 ± 11.5**	**30.4 ± 9.8**	**0.002**
CK (µmol/l)	170 [76.0-404.0]	117 [59.7-207.2]	0.1
Niveles de Metformina (µg/ml)	**20.1 [12.7-44.3]**	**8.4 [3.8-22.4]**	**0.05**

CK: creatinin-kinasa. DE: desviación estándar. HCO3: bicarbonato plasmático. RIQ: rango intercuartíligo.

Tabla 3: Análisis multivariado. Factores independientes predictivos del evento principal en un paciente intoxicado por metformina.

	OR[a]	**IC[b] 95%**		**Valor p**
Láctico ingreso	10.7	2.3	50.0	0.003

[a]OR: Odds ratio; [b]IC: 95%: intervalo de confianza al 95%; [c]nmol/l: nano moles por cada

Journal Pre-proof

litro.

Figura 1: Gráfica de la curva ROC entre los niveles de ácido láctico y el evento principal (necesidad de depuración extrarrenal y/o Exitus)

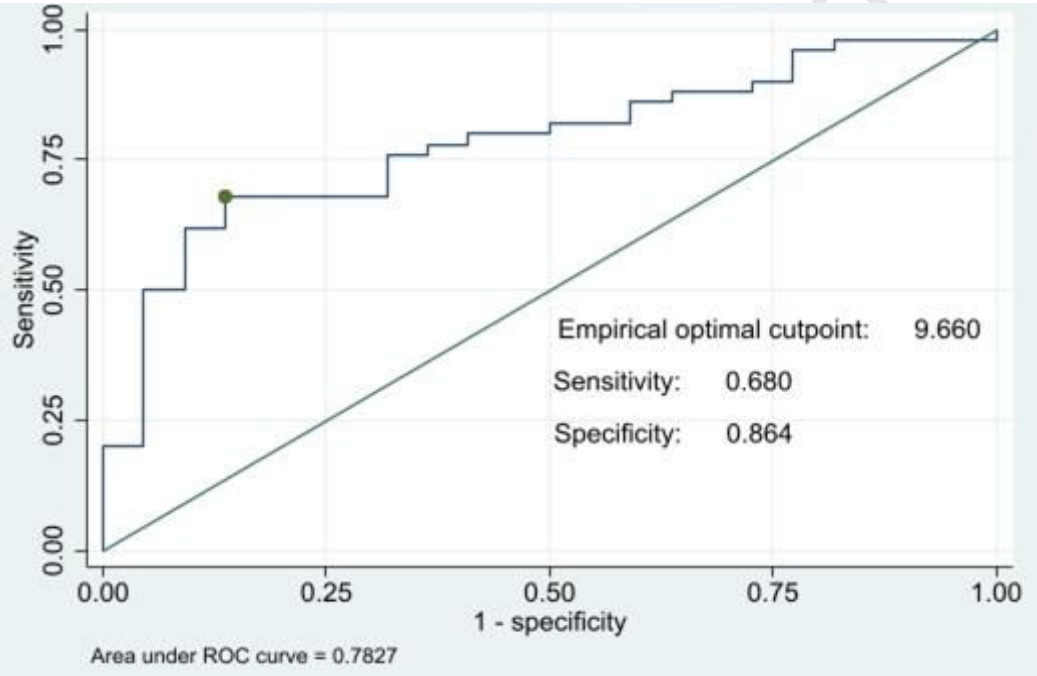

Tabla 4: Análisis multivariado. Factores independientes predictivos de la necesidad de realizar depuración extrarrenal en un paciente intoxicado por metformina.

Journal Pre-proof

	OR[a]	IC[b] 95%		Valor p
Metformina al ingreso	33.5	3.7	302.6	0.002

[a]OR: Odds ratio; [b]IC: 95%: intervalo de confianza al 95%; [c]µg/ml: microgramo por mililitro.
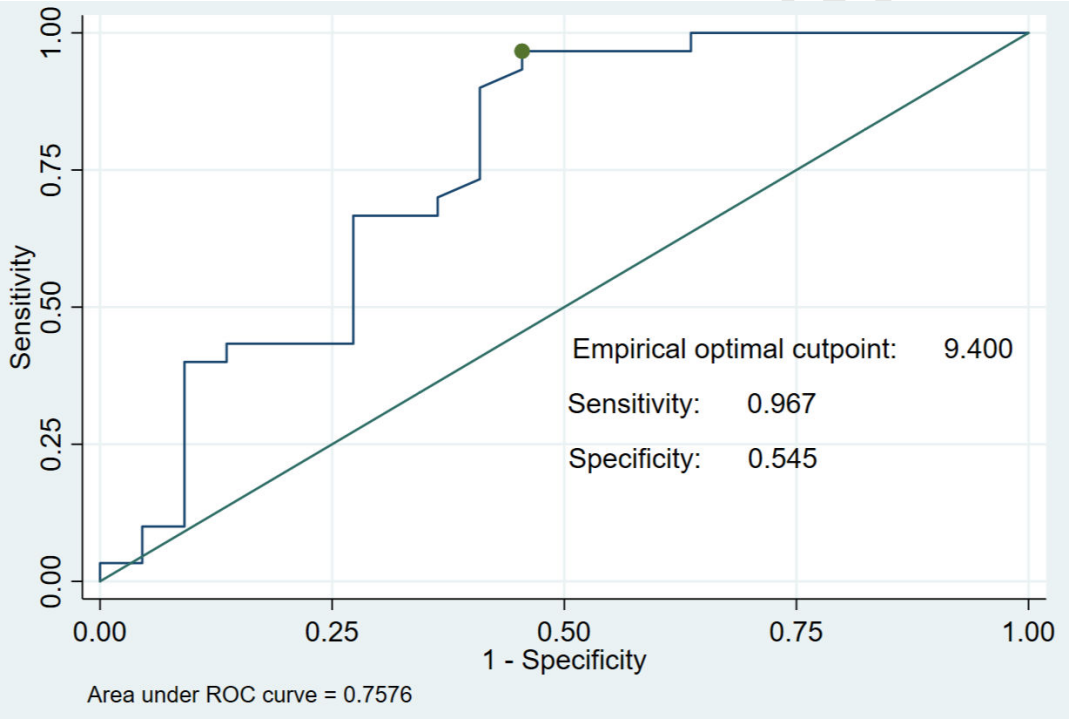
Figura 2: Gráfica de la curva ROC entre los niveles de metformina y la necesidad de depuración extrarrenal en un paciente intoxicado por metformina