

Tratamiento sustitutivo de acidosis metabólica con hiperlactatemia secundaria a intoxicación aguda por metformina

Replacement therapy for metabolic acidosis with hyperlactatemia secondary to acute metformin intoxication.

Ana Gabriela León-Ortiz,¹ Pablo Pérez-Martínez,¹ Lilia Elizabeth Pozas-Ocampo,¹ Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,² Raúl Carrillo-Esper¹

Resumen

ANTECEDENTES: La metformina, en dosis tóxicas, puede causar acidosis metabólica resistente con hiperlactatemia, sin hipoglucemias, al contrario de lo que podría pensarse, al considerarse un hipoglucemiante.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 52 años de edad, que inició con acidosis metabólica severa e hiperlactatemia secundaria a la ingesta de 17 g de metformina, sin repercusión en la glucemia. Fue tratado inicialmente con soporte vital que consistió en manejo avanzado de la vía aérea, líquidos intravenosos, soporte hemodinámico con vasopresores y administración de bicarbonato como terapia puente a tratamiento definitivo con hemodiálisis. Se evidenció mejoría del equilibrio ácido-base después de la primera sesión de hemodiálisis con persistencia de hiperlactatemia. Al considerar la redistribución del agente descrita en la bibliografía, se decidió tratar con una segunda sesión de hemodiálisis, con lo que revirtieron los indicadores de severidad.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por metformina suelen iniciar de forma tardía, por lo que los pacientes con sospecha de haber ingerido dosis tóxicas deben vigilarse de forma estrecha.

PALABRAS CLAVE: Metformina; acidosis; hiperlactatemia; hemodiálisis.

Abstract

BACKGROUND: Metformin, in toxic doses, can cause resistant metabolic acidosis with hyperlactatemia, without hypoglycemia, contrary to what might be thought, considering it a hypoglycemic agent.

CLINICAL CASE: A 52-year-old male patient, who was found with severe metabolic acidosis and hyperlactatemia secondary to the ingestion of 17 g of metformin, without repercussion in glycemia. Initially treated with life support, which consisted of advanced airway management, intravenous fluids, hemodynamic support with vasopressors and sodium bicarbonate as previous therapy to definitive treatment with hemodialysis. There is evidence of improvement of metabolic acidosis after the first session of hemodialysis with persistence of hyperlactatemia. Considering the redistribution of the agent, described in the literature, got into a second session of hemodialysis, reversing indicators of severity.

CONCLUSIONS: The clinical manifestations of acute metformin intoxication usually begin late, so patients suspected of having ingested toxic doses should be closely monitored.

KEYWORDS: Metformin; Acidosis; Hyperlactatemia; Hemodialysis.

¹ Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados (CENIAQ).

² Jefatura de Agudos y Choque, Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados (CENIAQ).

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

Recibido: 12 de febrero 2020

Aceptado: 20 de mayo 2020

Correspondencia

Martín de Jesús Sánchez Zúñiga
sahahr4@gmail.com
mjs@inr.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

León-Ortiz AG, Pérez-Martínez P, Pozas-Ocampo LE, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R. Tratamiento sustitutivo de acidosis metabólica con hiperlactatemia secundaria a intoxicación aguda por metformina. Med Int Méx. 2021; 37 (6): 1114-1119.

ANTECEDENTES

La metformina es un hipoglucemiante oral prescrito ampliamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento de primera línea, debido al beneficio en la pérdida ponderal y al adecuado control metabólico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la gluconeogénesis, facilitando la recaptación de glucosa y disminuyendo la resistencia a insulina.¹ Se considera un fármaco con un amplio margen de seguridad, evidenciándose sobre todo efectos secundarios gastrointestinales. Sin embargo, en dosis tóxicas, puede causar acidosis metabólica resistente con hiperlactatemia, sin hipoglucemias, al contrario de lo que podría pensarse, al considerarse un hipoglucemiante. Comunicamos el caso clínico de un paciente con intento suicida, con ingesta de 17 gramos de metformina, que padeció acidosis metabólica con hiperlactatemia severa.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años que ingirió intencionalmente 17 gramos de metformina por intento de suicidio, sin antecedentes de importancia. Fue encontrado con somnolencia por un familiar, al interrogarlo confesó haber ingerido 20 tabletas de metformina de 850 mg aproximadamente 10 horas antes. Acudieron al servicio de urgencias en donde ingresó con deterioro neurológico, Glasgow de 10, frecuencia cardíaca de 80 lpm y presión arterial de 110/70 mm/Hg. La gasometría inicial reportó acidosis metabólica severa con hiperlactatemia (**Cuadro 1**). Se inició hidratación con líquidos y se protegió la vía aérea con intubación oro-traqueal. Al no mejorar el estado ácido base con la hidratación inicial se decidió iniciar la administración parenteral de bicarbonato de sodio calculado por peso a 2 mEq/kg en bolo y manteniendo infusión continua. Se documentaron los parámetros de laboratorio sin

ninguna alteración bioquímica o de biometría. El paciente ingresó a terapia intensiva en donde evolucionó con deterioro hemodinámico ameritando apoyo vasopresor. Se realizó sesión de hemodiálisis a las 24 horas después de la ingesta con lo que mejoró el equilibrio ácido base, pero persistió la hiperlactatemia a pesar del tratamiento. Se realizó otra sesión de hemodiálisis a las 48 horas de su ingreso con lo que mejoró el equilibrio ácido base y disminuyó la lactatemia. Se retiraron aminas y se logró la extubación a las 4 horas de concluida la última diálisis. El paciente egresó de terapia intensiva, permaneció en cama de hospitalización sin ninguna secuela, con parámetros bioquímicos normales. Egresó a los 5 días de su ingreso.

DISCUSIÓN

Farmacocinética

La metformina es una molécula de 165 Da, con biodisponibilidad oral del 55%, se encuentra en presentaciones de liberación prolongada e inmediata.² No se une a proteínas y su volumen de distribución es de 1-5 L/kg de acuerdo con su biodisponibilidad,^{3,4} con amplia distribución intracelular incluyendo los eritrocitos.⁵ Aproximadamente el 40% se absorbe en el duodeno y el yeyuno proximal y solo el 10% en el íleon y el colon.⁶ Su eliminación es por vía renal sin mayores cambios. La depuración total puede superar 500 mL/min, disminuyendo proporcionalmente con la tasa de filtración glomerular. Las concentraciones máximas en dosis terapéuticas son de 1.5 a 3.0 mg/L.

Su vida de eliminación es multifásica, inicialmente de 4 a 8 horas,^{5,7} seguida de una eliminación terminal de aproximadamente 20 horas en pacientes con función renal normal.³ La farmacocinética y toxicocinética se resumen en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Evolución gasométrica

Observaciones	Tiempo desde ingesta	pH	gap	Eb	hco3	lac	Glucosa
Ingreso	10 h	6.95	38.1	-27.9	4.6	27	200 mg/dL
Reanimación + bicarbonato de sodio	12 h	7.09	32.2	-15.8	8.9	20	
Inicia primera hemodiálisis	24 h	7.24	24	-17	9	10	115 mg/dL
Post hemodiálisis	27 h	7.36	28	-10	14	8.4	
Vasopresor más bicarbonato de sodio	32 h	7.30	23	-10	12.4	7.7	
Segunda hemodiálisis	48 h	7.42	36.2	-10.3	10	8.1	110 mg/dL
Posterior a segunda hemodiálisis	52 h	7.57	20.6	8.3	30	6.1	180 mg/dL
Pasa a piso de hospitalización	96 h	7.53	14	6	29	1.6	156 mg/dL
Alta	12:16	7.42	19.5	-5.7	16.2	1.7	130 mg/dL

Cuadro 2. Farmacocinética y toxicocinética de la metformina

Peso molecular	165 Da
Volumen de distribución	1-5 L/kg
Unión a proteínas	Despreciable
Biodisponibilidad oral	55%
Tiempo de concentración pico	Liberación inmediata: 1-3 h Liberación prolongada: 6-8 h
Vida media endógena (uso terapéutico, filtración glomerular normal)	2-6 h
Depuración endógena (uso terapéutico, filtración glomerular normal)	400-650 mL/min
Concentración terapéutica	0.5-3 mg/L
Concentración plasmática letal	> 50 mg/L
Dosis tóxica	> 100 mg/kg (pediátricos) > 5 g (adultos)

La acidosis láctica asociada con metformina (por sus siglas en inglés, Metformin Associated Lactic Acidosis) se define como lactato superior a 5 mmol/L y pH arterial inferior a 7.35, una condición extremadamente rara (menos de 10 eventos por 100,000 pacientes-año de exposición), asociados con mortalidad de hasta el 50%.^{2,8,9}

Este padecimiento puede subcategorizarse en: acidosis láctica asociada con metformina (descrita en relación con la ingesta crónica de metformina) que resulta de su acumulación y

está asociada con alteraciones en la producción, aclaramiento del lactato o ambos, en presencia de factores precipitantes, como lesión renal o deshidratación;^{1,10,11,12} y acidosis láctica inducida por metformina, término usado cuando parece ser directamente responsable de la acidosis láctica, particularmente después de una sobredosis aguda.^{1,12}

Mecanismo de toxicidad

Los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos.¹² La metformina tiene efectos direc-

tos en el metabolismo, incluida la inhibición de la piruvato carboxilasa, que disminuye la conversión del lactato en piruvato e inhibe la respiración mitocondrial de tejidos responsables de la eliminación del lactato,^{1,13} que resulta en el aumento de la producción y disminución del metabolismo del lactato (acidosis láctica tipo B), además, se cree que existe liberación de catecolaminas, que regulan su metabolismo.^{1,2,12,14}

La relación entre la metformina y la acidosis láctica es cuestionada, a partir de ensayos controlados con distribución al azar en pacientes con función renal normal.¹⁵ Estudios más recientes observaron una relación entre las concentraciones de metformina y lactato, apoyada por estudios en animales que sugieren que la toxicidad es dependiente de la dosis.³

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha al asociar acidosis metabólica con elevación de lactato y exposición a metformina,¹⁶ así como con los signos y síntomas compatibles con acidosis: disminución del estado de conciencia, taquipnea, taquicardia, hipotensión, hipotermia, oliguria, daño renal agudo y datos de insuficiencia orgánica múltiple, entre otros.^{17,18} Asimismo, las concentraciones séricas de metformina son variables y no necesariamente se correlacionan con la condición clínica del paciente.^{19,20,21}

Debe considerarse la intoxicación por metformina como diagnóstico diferencial en pacientes con acidosis metabólica y aumento de lactato sin alguna causa clara, en pacientes con factores de riesgo, como hipoxia, sepsis, abuso del consumo de alcohol, insuficiencia hepática, administración de medio de contraste, infarto agudo de miocardio, choque, etc.^{19,20,21}

Manifestaciones clínicas

La fase prodrómica se caracteriza por signos y síntomas inespecíficos (neurológicos, cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales), que, por lo diverso e inespecífico de los mismos, pueden confundirse con múltiples padecimientos.

Los trastornos gastrointestinales varían desde anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, sed y diarrea hasta hipovolemia y posteriormente lesión renal aguda y mayor acumulación de metformina sistémica.²¹ Asimismo, se observa déficit neurológico, insuficiencia respiratoria y trastornos hemodinámicos.¹⁷

La tríada para el diagnóstico de intoxicación por metformina consiste en acidosis mixta, alteraciones hemodinámicas y concentraciones séricas de metformina elevadas. Los cambios cardiovasculares y las repercusiones hemodinámicas que se observan se relacionan directamente con el estado de hipoperfusión tisular en el miocardio y el efecto que produce la acidosis en la contractibilidad cardíaca.²²

Por último, las concentraciones séricas que se reportan en la bibliografía dependen de varios factores, la dosis letal mínima documentada en un rango terapéutico es de 0.5-3.0 µg/mL. Aunque la ingesta de 35 g de metformina ha demostrado ser letal, la máxima exposición tolerada fue en un paciente diabético de 70 años de edad que ingirió 63 gramos de metformina.²³

Tratamiento

En todo paciente crítico el manejo debe iniciarse por prioridades ABC, la intoxicación por metformina no es la excepción. Entre los medicamentos de reanimación inicial puede considerarse el bicarbonato de sodio, solo en caso de que ocurra

acidosis metabólica severa que no responda a reanimación inicial.

Aún existe controversia respecto a la administración de bicarbonato, principalmente por los múltiples efectos secundarios que incluyen: desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la Hb, sobrecarga de sodio, alcalosis metabólica de rebote, alteraciones en cifras de potasio y calcio séricos, vasodilatación refleja y descenso de la contractilidad miocárdica al incrementar la producción de dióxido de carbono.²⁴ Por lo que la recomendación para considerarla sería en pacientes bien ventilados, con pH menor a 7.0 y como rescate para revertir afectación miocárdica que llevaría inminentemente a un paro cardíaco.²⁵

La terapia de remplazo renal actúa desde diferentes puntos en la intoxicación por metformina: corrige el estado ácido-base del paciente, favorece el aclaramiento de metformina y reduce la lactatemia.^{26,27}

Los criterios de diálisis en intoxicación por metformina son: lactato > 20, ph < 7.0, estado de choque, fracaso en las medidas estándar de apoyo y disminución del nivel de estado de conciencia.²⁶ La terapia intermitente convencional, como la diálisis continua, se ha reportado con adecuada respuesta en reportes de casos, solo difieren ante el hecho de que el paciente tenga afectación hemodinámica y apoyo vasopresor. Debe considerarse un rebote de las concentraciones de metformina a las 4 horas de la terapia intermitente ya que se redistribuye desde los tejidos.^{25,26}

Los pacientes intoxicados por metformina, y específicamente los que manifiestan hiperlactatemia, tienen alta tasa de mortalidad. Se ha reportado una mortalidad del 10.8 al 45%.^{28,29}

CONCLUSIONES

La evolución observada en el caso coincide con lo descrito en la bibliografía; debemos considerar que la intoxicación por metformina se manifiesta con alteraciones en equilibrio ácido-base, principalmente con hiperlactatemia, sin alteraciones en la glucemia. Las manifestaciones clínicas suelen iniciar de forma tardía, por lo que los pacientes con sospecha de haber ingerido dosis tóxicas deben vigilarse de forma estrecha. En el caso comentado se establecieron prioridades de manejo ABCD, en conjunto con la oportuna terapia de sustitución renal. Destaca la temprana administración de bicarbonato de sodio como medida de soporte y terapia puente al tratamiento específico, así como el ingreso a la unidad de terapia intensiva.

REFERENCIAS

1. Calello D, Liu K, Wiegand T, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup, *Crit Care Med* 2015; 43 (8): 1716-30. doi: 10.1097/CCM.0000000000001002.
2. DeFronzo R, Fleming A, Chen K, Bicsak T. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65 (2): 20-9. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.
3. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000.
4. Lalau JD, Lacroix C., Measurement of metformin concentration in erythrocytes: Clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 93-98. doi: 10.1046/j.1463-1326.2003.00241.x.
5. Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, Cighetti G, et al. Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 683-693 doi: 10.1002/cpt.1978246683.
6. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51: 1552-3. doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
7. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 359-371. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630050-00003>.

8. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12: R149. doi: 10.1186/cc7137.
9. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6. doi: 10.1056/NEJM199801223380415.
10. Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: No one left behind. *Crit Care* 2011; 15: 107. doi: 10.1186/cc9404.
11. Arroyo AM, Walroth TA, Mowry JB, Kao LW. The MALAdy of metformin poisoning: Is CVVH the cure? *Am J Ther* 2010; 17: 96-100. doi: 10.1097/MJT.0b013e318197eab6.
12. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, Chirico, Domenico-Santoro V, Noto A, David A, Buemi M, Lacquaniti A. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Renal Failure* 2016; 38 (9): 1560-1565. doi: 10.1080/0886022X.2016.1216723.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
14. Juurlink DN, Roberts DM. The enigma of metformin-associated lactic acidosis. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 85-87. doi: 10.3109/15563650.2014.880174.
15. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and non- fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163 (21): 2594-2602. doi:10.1001/archinte.163.21.2594.
16. Luft D, Deichsel G, Schmullinger R, Stain W, et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 484-489. doi: 10.1093/ajcp/80.4.484.
17. Nisse P, Mathieu-Naff M, Deveaux M, Forceville X, et al. A fatal case of metformin poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 1037-1038. <https://doi.org/10.1081/CLT-120026533>.
18. Lacher M, Hermanns-Clause M, Haefner K, Brandis M, et al. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatric* 2005; 164: 362-365. doi: 10.1007/s00431-005-1634-y.
19. Al Jebawi A, Lassman M, Abourizk. Lactic acidosis with therapeutic metformin blood levels in low risk diabetes patient. *Diabetes Care* 1998; 21: 1364-1365. doi: 10.2337/diacare.21.8.1364.
20. Lalau J, Lacroix C, Caompagnon, Cagny B, et al. Role of metformin accumulation in metformin associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 779-784. doi: 10.2337/diacare.18.6.779.
21. Lalau J, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxication. *Diabetes Care* 1998; 21: 2036-2037. doi: 10.2337/diacare.21.11.2036.
22. McNamara K, GK Isbister GK. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Int Med J* 2015; 45: 402-408. doi: 10.1111/imj.12713.
23. <http://www.news-medical.net/health/Metformin-Overdose.aspx>
24. Holanda-Peña MS, Suberviola-Cañas B, González-Castro A, Marco-Moreno JM, Ugarte-Peña P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutr Hosp* 2007; 22 (1): 124-125.
25. Yang P, Lin K, Lo S, Wang L, Lin H. Successful treatment of severe lactic acidosis caused by a suicide attempt with a metformin overdose. *Kaohsiung J Med Sci* 2009; 25 (2): 93-97. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70047-6.
26. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: The role of prolonged intermittent hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2017; 70 (2): 290-296. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.010.
27. Giuliani E, Albertini G, Vaccari C, Barbieri A. pH 6.68--surviving severe metformin intoxication. *QJM* 2010; 103 (11): 887-890. doi: 10.1093/qjmed/hcq049.
28. 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; 17 (1): 45-49
29. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Renal Failure* 2016; 38 (9): 1560-1565. doi: 10.1080/0886022X.2016.1216723.