

CASOS CLÍNICOS

Autólisis por ingesta masiva de metformina (85 g): acidosis láctica seguida de rabdomiolisis con daño cardíaco fatal

Suicide due to massive ingestion of metformin (85 g): lactic acidosis followed by rhabdomyolysis with fatal heart damage

L. Sánchez-Rubio Ferrández*, S. Martínez Iturriaga, M^a F. Hurtao Gómez y R. Apiñaniz Apiñaniz

Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño (España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsanchez@riojasalud.es (L. Sánchez-Rubio Ferrández).

Recibido el 29 de septiembre de 2012; aceptado el 23 de enero de 2013.
DOI: 10.7399/FH.2013.37.2.383

Introducción

La metformina es una biguanida derivada de guanidina ampliamente utilizada en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II.

Sus efectos adversos son principalmente digestivos (diarrea, flatulencia, vómitos, anorexia)¹. También están descritas mialgias, no así rabdomiolisis. Es particularmente destacable por su baja frecuencia de presentación pero potencial gravedad, la acidosis láctica, que conlleva una mortalidad entre 50-80%².

El mecanismo por el cual la metformina se asocia con acidosis láctica no se conoce con detalle. Se sabe que se acumula en intestino conduciendo a un aumento en la producción de lactato y además reduce su metabolismo mediante inhibición de la piruvato carboxilasa, lo que hace disminuir el pH sanguíneo. A nivel hepático, se reduce la utilización de glucosa y aumenta la producción de lactato³.

La metformina puede causar acidosis láctica letal en casos de sobredosificación voluntaria con fines autolíticos e incluso en pacientes en tratamiento con dosis terapéuticas⁴, especialmente en sujetos con insuficiencia renal,

debido a que se excreta principalmente por riñón. Sin embargo, la mortalidad no se relaciona con los niveles sanguíneos de lactato o metformina³.

Descripción del caso

Varón de 24 años sin patologías previas que acude al Servicio de Urgencias tras haber ingerido voluntariamente 85 g de metformina (100 comprimidos de Metformina Pensa® 850 mg), además de 28/1,75 g de amoxicilina/clavulánico, 0,56 g de omeprazol, 1,2 g de ibuprofeno y 2,6 g de paracetamol.

A su llegada al hospital se encuentra consciente, hemodinámicamente estable presentando una acidosis leve (pH 7,35) con un valor de lactato de 24 mg/dl y una función renal conservada con una creatinina de 1,33 mg/dl.

A las pocas horas del ingreso presenta agitación psicomotriz y alteración de los parámetros analíticos: glucosa 35 mg/dl, creatinina 2,52 mg/dl, pH 6,96, lactato 180 mg/dl, bicarbonato 5 mmol/l y saturación de oxígeno (SatO₂) 60%. Las enzimas cardíacas también están aumentadas: creatin-kinasa (CK) 319 U/l y mioglobina 408 ng/ml.

La determinación del nivel de metformina en suero es de 749,9 mcg/ml (valores tóxicos: > 5 mcg/ml).

Ante la gravedad del cuadro se decide ingresar al paciente en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) donde se le administran 400 mEq de bicarbonato sódico, 250 ml de cloruro sódico 0,9%, Gelafundina® (gelatina succinato, cloruro sódico e hidróxido sódico) y glucosa en perfusión continua a diferentes concentraciones para mantener las glucemias dentro de la normalidad.

Durante la colocación de una vía central subclavia, presenta de forma brusca una parada cardiorrespiratoria que revierte tras masaje cardíaco y administración de drogas vasoactivas (noradrenalina 4 mcg/kg/min, dopamina 10 mcg/kg/min y dobutamina 10 mcg/kg/min). Posteriormente, se intuba y se conecta a ventilación mecánica (SatO₂ 65%). El valor de creatinina en este momento es de 3,3 mg/dl y el paciente se encuentra en fracaso renal anúrico, por lo que se inicia hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) a un flujo de 120 ml/h.

A pesar de las sucesivas cargas con bicarbonato realizadas, persiste la acidosis con pH 6,95, lactato >180 mg/dl, bicarbonato 8 mmol/L, además de una importante hipernatremia (sodio 168 mmol/L). Para intentar corregir los altos niveles de sodio, se solicita al Servicio de Farmacia la

elaboración de un líquido de diálisis con menor aporte de sodio del que presentan los preparados comercializados (Dialisan®). El resultado de la intervención permite mantener los niveles de sodio dentro de la normalidad (143 mmol/l).

En una toma de temperatura rutinaria se detecta una hipotermia de 35°C.

A partir del segundo día de ingreso en UMI, el paciente presenta una mejoría progresiva de la analítica con corrección de la acidosis (pH 7,37, lactato 79 mg/dl, bicarbonato 25 mmol/L). El tratamiento con HDFVVC y la administración de bicarbonato muestra ser efectivo (tabla 1) aunque persiste la situación de fallo renal. Además se aprecia un empeoramiento importante de las enzimas cardíacas (CK 22.236 U/l, mioglobina 16.908 ng/ml y troponina T 2,08 ng/ml) y en el ecocardiograma se objetiva un derrame pericárdico y pleural.

En el cuarto día post-ingreso en UMI, durante una maniobra de extubación por obstrucción del tubo endotraqueal, presenta un vómito abundante y un episodio de broncoaspiración. Como consecuencia, sufre bradicardia extrema por lo que se administra 1 mg de atropina, 9mg de adrenalina, 100 mEq de bicarbonato, gluconato cálcico, noradrenalina a dosis altas y sobrecargas de volumen. Se realiza masaje cardíaco y a los 4 minutos recupera pulso, apareciendo deterioro neurológico, hemodinámico y respiratorio. A las pocas horas, presenta de forma súbita ensanchamiento del segmento QRS sin respuesta a reanimación cardiopulmonar, certificándose el éxito.

Discusión

La acidosis láctica asociada a toxicidad por metformina es descrita en la literatura médica bajo el contexto de diabetes aunque en nuestro caso se trata de una intoxicación voluntaria en un paciente sano con fines autolíticos. Las cifras de mortalidad descritas en estos casos oscilan en torno al 80%⁵. Revisando la bibliografía relativa a este efecto adverso se ha hallado como cifra máxima de intoxicación 63 g de metformina⁴, inferior a los 85g que ingirió nuestro caso; aunque el paciente sobrevivió a una acidosis de 7,06 tras una corrección con hemodiálisis de bicarbonato. No obstante hay descritos casos mortales con ingestas de metformina de 50g y 35g.

Los niveles plasmáticos de metformina no siempre están disponibles; así en el caso de la intoxicación con 63 g no se hizo la determinación, pero sí se han encontrado referenciados 70,4 mg/l², 188 mg/l en un caso letal⁶ y 191 mg/l en un paciente que fue tratado exitosamente con HDFVVC⁷. La determinación del nivel en nuestro paciente mostró una cifra de 749,9 mg/l, ostensiblemente superior a todas las referencias encontradas. No obstante la metformina fue eliminada con técnicas de diálisis y la acidosis corregida a partir del segundo día como se ha descrito anteriormente. El fallecimiento sobrevino consecuencia del desarrollo de rabdomiolisis, y el aumento progresivo de la CK (más de 100 veces por encima del límite superior normal) fue indicativo de este hecho.

La metformina puede acumularse en diversos tejidos y alcanzar niveles incluso por encima de los plasmáticos, tiene cinética tricompartmental, y a nivel de músculo actúa incrementando la sensibilidad a insulina, mejorando la captación de glucosa periférica.

Cabe además destacar que la metformina carece de efecto hipoglucemiante al presentar un mecanismo de acción que no estimula la producción de insulina, como aparece descrito en ficha técnica. Sin embargo en este paciente, llegaron a determinarse glucemias en sangre de 35 mg/dl, hecho también singular, ya que en la bibliografía no se recoge en ningún caso dicho efecto adverso con dosis de metformina de hasta 85 g.

La etiología de la rabdomiolisis en nuestro paciente puede ser multifactorial. Además de los altos niveles de metformina en sangre, y presumiblemente en músculo, también presenta otras potenciales causas que incluyen hipotensión, hipotermia y acidosis láctica³. No se ha encontrado apenas información de la asociación metformina-rabdomiolisis, aunque sí con fenformina⁸. Hay un caso descrito de un paciente de 46 años que ingirió 56 g de metformina, desarrolló acidosis láctica, síndrome compartimental y rabdomiolisis que precisó amputación de una pierna por encima de la rodilla².

Otros factores que pueden haber contribuido a la toxicidad de la metformina son los fármacos concomitantes administrados en el intento autolítico. La amoxicilina/clavulánico no guarda relación, pero el paracetamol ocasiona acidosis metabólica en casos de sobredosificación, el ibuprofeno puede dar lugar a insuficiencia renal, que es un factor de riesgo para la rabdomiolisis, y con el omeprazol aparecen descritas mialgias en ficha técnica. Desconocemos si las dosis ingeridas de dichos fármacos se consideran suficientes para potenciar los efectos antes mencionados.

El tratamiento de la acidosis láctica asociada a metformina consiste en la diálisis con bicarbonato para eliminar el lactato y corregir el pH. Entre los efectos secundarios de la administración de bicarbonato endovenoso se encuentran: sobrecarga de sodio, alcalosis metabólica de rebote y alteraciones en las cifras de potasio y calcio séricos^{2,5}. Nuestro paciente, tras las sucesivas cargas de bicarbonato presentó una hipernatremia de 168 mmol/l.

Tabla 1.

Horas tras inicio de HDFVVC	Lactato (mg/dl)	Bicarbonato (mmol/L)	pH	Creatinina (mg/dl)
0	180	5	6.96	2.52
12	> 180	5	6.86	3.43
24	> 180	5	6.90	3.32
48	79	25	7.37	2.68
72	23	26	7.33	2.74
96	14	25	7.29	2.67

La contribución del Servicio de Farmacia consistió en la adaptación del líquido de diálisis a la condición clínica del paciente. El Servicio de UMI solicitó un líquido similar al utilizado (Dialisan® Fórmula BG2D 5.000 ml: 140 mEq/l sodio, 2 mEq/l potasio, 3,5 mEq/l calcio, 1 mEq/l magnesio, 3 mEq/l lactato, 111,5 mEq/l cloro, 32 mEq/l bicarbonato) con menor contenido en sodio (dos concentraciones: 112 mEq/l y 125 mEq/l). En cabina de flujo laminar horizontal, utilizando técnica aséptica, se extrajeron 1.300 ml del compartimento grande de la solución de Dialisan®, y se añadió cloruro potásico, bicarbonato sódico y agua estéril hasta conseguir una concentración final de sodio de 112 mEq/l (25 litros). Posteriormente se realizó otra preparación extrayendo 700ml del compartimento grande, y suplementando con electrolitos hasta concentración final de 125 mEq de sodio (25 litros). Con la nueva solución se continuó la HDFVVC normalizándose el sodio (143 mmol/l). A las 24 h, se corrigió la acidosis.

Como conclusión diremos que dada la escasa unión de metformina a proteínas plasmáticas, la HDFVVC y las soluciones con bicarbonato han demostrado ser eficaces para lograr su aclaramiento en casos de sobredosificación, permitiendo además la corrección de la acidosis².

En nuestro caso, la remisión de la acidosis fue completa, alcanzándose cifras de lactato, pH y bicarbonato en sangre dentro de los valores normales. Sin embargo, el daño cardíaco colateral fue irreversible siendo la principal causa del fallecimiento.

La reacción adversa, en este caso por abuso con resultado de muerte, fue notificada al centro autonómico de farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Sánchez-Rubio Ferrández J, Manteiga Riestra E, Martínez González O. Acidosis láctica grave inducida por metformina. *Farm Hosp.* 2007; 31(1): 67-72.
2. 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):124-5.
3. Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth.* 2007;98:213-5.
4. Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Rungby J. Survival following a metformin overdose of 63 g: A case report. (serial online) 2003 Agosto [citado 13 Junio 2012]; 93(2):98-99. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0773.2003.930207.x.pdf>.
5. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 1046-7.
6. Nisse P, Mathieu-Nolf M, Deveaux M, Forceville X, Combes A. A fatal case of metformin poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003; 41:1035-6.
7. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:2157-8.
8. Yumul R, Steen SN, Osibamiro-Sedum A, Windokun A, Sapien R. Rhabdomyolysis: a historical review with two illustrative cases. *TraumaCare.* 2004;14:143-7.