

Intoxicație acută severă cu metformin la o adolescentă – prezentare de caz

Dana Adriana Dăscuțu, Elena Mădălina Petran

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, România

REZUMAT

Introducere. Frecvența intoxicației acute cu metformin este în creștere odată cu creșterea disponibilității și accesibilității copiilor și adolescenților la acest antidiabetic oral. Evoluția intoxicației cu metformin la copii poate fi severă prin posibilitatea complicării ei cu disfuncții de organ.

Prezentare de caz. Adolescentă, de 16 ani, a fost internată de urgență în clinica de Toxicologie și Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București, prin transfer dintr-o altă unitate medicală, pentru somnolență și vărsături apărute după ingestia acută voluntară a 10 comprimate de Siofor (Metformin) comprimate a 1.000 mg. Examenle paraclinice la internare au decelat prezența acidozei metabolice (pH = 7,28, EB = -9,4 mmol/l, HCO₃ = 14,2 mmol/l, lactat = 3,5 mmol/l), iar probele funcționale renale au evidențiat o valoare crescută a creatininei sanguine de 1,57 mg/dl. Pe parcursul admisie, au fost administrate bicarbonat de sodiu și perfuzii cu glucoză și electroliți, care nu au dus la normalizarea valorilor echilibrului acido-bazic și a lactatului, iar evoluția pacientei a fost către alterarea statusului neurologic, dezvoltarea acidozei lactice severe (pH = 7,19, lactat = 5,5 mg/dl, HCO₃ = 18 mmol/l) și a insuficienței renale acute (uree = 59 mg/dl, creatinină = 4,06 mg/dl). A fost luată decizia inițierii terapiei de epurare extrarenală și a fost transferată în secția de nefrologie a unei alte unități spitalicești. A fost necesară efectuarea a două ședințe de hemodializă și s-a obținut normalizarea indicatorilor funcției renale cu „restitutio ad integrum” a stării de sănătate.

Concluzii. Intoxicația acută cu metformin poate avea o evoluție gravă, putând conduce către deces dacă nu este recunoscută, monitorizată și tratată cât mai rapid. Evoluția către acidoză lactică impune instituirea rapidă a măsurilor terapeutice suportive sau de epurare extrarenală din cauza potențialului letal.

Cuvinte cheie: metformin, intoxicație acută, adolescent, acidoză lactică, hemodializă

INTRODUCERE

Intoxicațiile acute la copil și adolescent sunt în continuă creștere, studiile cuantificând că acestea reprezintă aproximativ 20% dintre internările de urgență în țările în curs de dezvoltare. În România, intoxicațiile acute la copil reprezintă aproximativ 10% dintre accidente din viața curentă. Medicamentele, ca etiologie a intoxicațiilor acute la copil și adolescent, ocupă o proporție semnificativă (1).

Metforminul este un antidiabetic oral din clasa biguanide, utilizat ca primă linie de terapie în diabetul zaharat tip 2. Farmacodinamic, metforminul este o moleculă hidrosolubilă ce se absoarbe la nivelul intestinului subțire după administrare, ce este rapid distribuit fără a se lega de proteinele plasmatiche. Timpul de înjumătățire este de 4-8,7 ore, nu suferă biotransformări la nivel hepatic și nu se elimină biliar, clearance-ul fiind dependent de eliminarea pe cale renală. Mecanismele de acțiune ale metforminului sunt: de

inhibare a gluconeogenezei hepatice, de creștere a utilizării glucozei de către țesuturile periferice și de scădere a absorbției glucozei la nivel gastrointestinal, toate aceste având ca finalitate scăderea nivelului sanguin al glucozei (2).

Simptomele asociate intoxicației acute cu metformin sunt predominant gastrointestinale: greață, vărsături și dureri abdominale (3). În cazurile severe, intoxicația acută cu acest antidiabetic oral poate conduce la dezvoltarea acidozei lactice, asociată cu insuficiență renală și hepatică. Mecanismul apariției acidozei lactice nu este pe deplin elucidat, unele studii arătând că metforminul interferează cu funcționalitatea complexului I al lanțului respirator mitocondrial (4). Metforminul activează AMP-protein-kinaza (AMPK), considerată a fi un indicator ce monitorizează încărcarea energetică sistemică și celulară. AMPK este o proteină heterotrimerică alcătuită dintr-o subunitate alfa catalitică și două subunități reglatoare beta și gama. Activarea AMPK determină modificarea statusului

Corresponding author:

Dr. Dana Adriana Dăscuțu
E-mail: ada_dascuțu@yahoo.com

Article History:

Received: 8 June 2020
Accepted: 20 June 2020

metabolic celular din anabolism în catabolism, sistând căile de consum ATP și restabilind echilibrul energetic. Acidoza lactică este definită ca o acidoză metabolică cu gap anionic mare și o valoare a lactatului mai mare de 5 mmol/l. Hiperlactacidemia este o particularitate frecvent întâlnită în cazul pacienților cu tipuri variate de intoxicații și este parametru utilizat în evaluarea severității evoluției acestor pacienți (5).

Vom prezenta cazul unei adolescente cu intoxicație severă cu metformin dată fiind frecvența crescută a acestui tip de intoxicație la această grupă de vârstă.

PREZENTAREA CAZULUI

Adolescentă în vârstă de 16 ani și 10 luni a fost internată de urgență în clinica de Toxicologie și Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” din București, prin transfer dintr-o altă unitate medicală, pentru somnolență și vărsături apărute după ingestia acută voluntară a 10 comprimate de Siofor (Metformin), comprimate a 1.000 mg, cu aproximativ 12 ore anterior. Din anamneză, reținem că debutul manifestărilor s-a produs la aproximativ 4 ore postingestie cu vărsături, motiv pentru care a fost transportată la cea mai apropiată unitate spitalicească, unde s-a practicat lavaj gastric, s-a administrat cărbune activat și perfuzie de echilibrare electrolitică și a fost trimisă cu ambulanța în clinica noastră. Tot din anamneză, am reținut că adolescenta nu suferea de boli cronice și nu se afla în tratament cronic medicamentos.

La prezentarea în clinica noastră, pacienta prezenta stare generală moderat alterată, era afebrilă, somnolentă, și cu extermități reci, saturația în oxigen în aerul atmosferic 98% murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri, AV = 90 bpm, TA = 121/84 mmHg, vărsături incoercibile, abdomen suplu, mobil cu respirația, nedureros spontan și la palpate, diureză prezentă. Examenul neurologic a arătat o pacientă conștientă, reactivă, cu pupile egale intermediare reactive la stimuli luminoși și fără semne de iritație meningeală.

Investigațiile paraclinice la internare au decelat prezența acidozei metabolice pH = 7,28, EB = -9,4 mmol/l, HCO₃ = 14,2 mmol/l, lactat = 3,5 mmol/l, probele funcționale renale au evidențiat o valoare crescută a creatininei sangvine de 1,57 mg/dl, iar probele hepatice și hemoleucograma au fost în limite normale. Se efectuează ecografia abdominală, ce a decelat rinichi de dimensiuni crescute, cu dilatații pielocaliceale și importantă ștergere a diferențierii corticomedulare.

S-a inițiat tratament cu perfuzie cu glucoză și electroliți și bicarbonat de sodiu 8,4% și s-au monito-

rizat funcțiile vitale și echilibrul acidobazic, glicemia și funcția hepatică și renală.

La 24 de ore postadmisie, pacienta asociază alterarea statusului mental și somnolență și paraclinic se evidențiază persistența fenomenelor de retenție azotată: uree = 59 mg/dl, creatinină = 4,06 mg/dl, acestea coroborate cu modificările ecografice. Se ia decizia transferului către secția Nefrologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie” din București în vederea inițierii terapiei de epurare extrarenală – hemodializă. Rezultatele investigațiilor de laborator în dinamică sunt prezentate în tabelul 1.

TABEL 1. Datele paraclinice în evoluție

| | Valorile pacientului la internare | Valorile pacientului la 24 h | Valori normale |
|--|-----------------------------------|------------------------------|----------------|
| pH | 7,28 | 7,19 | 7,35-7,45 |
| Exces de baze (mmol/l) | -9,4 | -11,4 | -3-+3 |
| Bicarbonat (mmol/l) | 14,2 | 16 | 18-23 |
| Lactat (mmol/l) | 3,5 | 5,5 | 0,5-1,5 |
| ALT (U/l) | 19 | 20 | 5-34 |
| AST (U/l) | 20 | 21 | 0-31 |
| Uree (mg/dl) | 25 | 59 | 17-43 |
| Creatinină (mg/dl) | 1,57 | 4,06 | 0,65-1,1 |
| Glicemie (mg/dl) | 95 | 79 | 70-105 |
| Sodiu (mmol/l) | 145 | 136 | 136-146 |
| Potasiu (mmol/l) | 4,12 | 4,09 | 3,4-4,5 |
| Clor (mmol/l) | 103 | 96 | 98-106 |
| Proteine totale (g/dl) | 7,78 | 6,81 | 6,6-8,7 |
| Hemoglobină (g/dl) | 11,2 | 10,6 | 12-15 |
| Trombocite (/10 ³ /ul) | 229.000 | 202.000 | 150,0-400,0 |
| Număr leucocite (/10 ³ /ul) | 24.100 | 12.260 | 4,8-10,8 |

ALT – alanin aminotransferază, AST – aspartat aminotransferază

După internarea în secția Nefrologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie” din București, se montează un cateter venos central pe vena jugulară dreaptă și se inițiază prima ședință de hemodializă. La 48 de ore după inițierea hemodializei, evoluția este favorabilă, cu normalizarea funcției renale și echilibrului acido-bazic. În tabelul 2 sunt prezentate valorile în dinamică ale investigațiilor paraclinice după inițierea hemodializei.

TABEL 2. Răspunsul la hemodializă

| Parametri | După ședința de hemodializă I | Înainte de ședința de hemodializă II | După ședința de hemodializă II | Valori de referință |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| pH | 7,31 | 7,32 | 7,41 | 7,35-7,45 |
| Exces de baze (mmol/l) | 4,4 | 3 | 2,2 | -3 - +3 |

| Parametri | După ședința de hemo-dializă I | Înainte de ședința hemo-dializă II | După ședința de hemo-dializă II | Valori de referință |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| Bicarbonat (mmol/l) | 26,2 | 24 | 23 | 18-23 |
| Lactat (mmol/l) | 4 | 2,2 | 1 | 0,7 |
| Creatinină (mg/dl) | 1,88 | 1,4 | 0,7 | 0,65-1,1 |
| Uree (mg/dl) | 22 | | 20 | 17-43 |
| Anion gap (mEq/l) | 16,9 | | 20 | 3-11 |

La 9 zile după ingestia medicamentoasă, s-a externat din secția Nefrologie a spitalului „M.S. Curie” cu stare generală bună, afebrilă, echilibrată respirator, TA = 101/63 mmHg, AV = 85 bpm, abdomen suplu, mobil cu respirația, nedureros spontan și la palpare, diureză prezentă. Paraclinic, se evidențiază funcție renală în limite normale: uree = 45 mg/dl, creatinină = 0,61 mg/dl, pH = 7,41, EB = 0,2 mmol/l, HCO₃ = 20 mmol/l, fără acuze, cu recomandarea de a efectua o evaluare psihologică și psihiatrică.

DISCUȚII

Am prezentat cazul unei intoxicații acute severe cu metformin la o adolescentă, dată fiind creșterea frecvenței acestei etiologii în rândul populației pediatrică.

În literatură sunt descrise puține cazuri de intoxicație cu metformin la copii, primul caz a fost raportat de Lacher și colab.: o adolescentă de 15 ani cu ingestie în scop suicidal de aproximativ 38,25 g de metformin și care în evoluție a dezvoltat insuficiență renală și acidoză lactică (6). Un alt studiu multicentric analizează evoluția a 37 de cazuri de copii intoxicați cu metformin cu doze variind între 250 mg și 16,5 g. Niciunul dintre acești copii nu a prezentat hipoglicemie sau acidoză lactică în evoluție (7). Cazurile de intoxicație acută cu metformin ce asociază acidoză lactică sunt rare, dar cu mortalitate crescută în ciuda evoluției mijloacelor terapeutice (8). Acidoza lactică asociată intoxicației cu metformin este o acidoză metabolică cu gap anionic mare. Există două categorii de acidoză lactică, conform clasificării Cohen-Woods: tip A, ce apare asociată hipoperfuziei tisulare, și tip B, ce apare în absența hipoperfuziei tisulare. Dell'aglio și colab. au raportat cazul unui pacient ce a ingerat aproximativ 75-100 g de metformin, cea mai mare doză de metformin ingerată prezentată în literatură, care a dezvoltat acidoză lactică severă cu valori de pH de 6,59 și valoarea lactatului de 40 mmol/l, dar care, în urma inițierii dializei renale, s-a recuperat complet fără sechele (9).

Semnele și simptomele asociate intoxicației acute cu metformin sunt nespecifice și includ: anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, letargie, somnolență și tahipnee. În evoluție pot să apară complicații precum hipotensiune, hipoglicemie, pancreatită, hipotermie, acidoză lactică, insuficiență renală acută, comă și stop cardiac (3). Conform studiilor de specialitate, nu există o corelație între doza de metformin și valoarea lactatului și evoluția severității cazului (10). Cazul nostru s-a prezentat cu simptome gastrointestinale, alterarea statusului neurologic și acidoză lactică și a evoluat către insuficiență renală acută. Încă de la internare, valorile pH-ului, bicarbonatului, excesului de baze și lactatului au indicat prezența acidozei lactice. În evoluție, urmărirea în dinamică a funcției renale a relevat creșteri ale valorilor ureei și creatininei ce au impus măsuri terapeutice de epurare extrarenală.

Tratamentul intoxicației acute cu metformin este în principal suportiv: se impun măsuri de decontaminare gastrică prin administrarea de cărbune activat în vederea limitării absorbției la nivel intestinal și corectarea tulburărilor hidroelectrolitice. Administrarea bicarbonatului de sodiu poate o fi o alternativă terapeutică care poate corecta dezechilibrele acido-bazice, dar complicațiile de tipul devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei, hipernatremie, alcaloză metabolică de rebound, dezechilibre de tip hiper/hipopotasemie și hipo/hipercalcemie și vasodilatație reflexă pot impune prudență în utilizarea sa (11).

Eșecul tratamentului utilizând mijloace conservatoare impune inițierea măsurilor de suplere renală. De primă intenție se recomandă utilizarea hemodializei, ale cărei beneficii sunt corectarea acidozei refractare, corectarea valorilor lactatului, piruvatului, corpiilor cetonici și tratament suportiv al uremiei (12). Ghidul actual elaborat de grupul de experți EXTRIP recomandă inițierea măsurilor de epurare extracorporeală după cum urmează: valori ale lactatului mai mari de 20 mmol/l, pH ≤ 7, semne de șoc, alterarea statusului neurologic și eșecul terapiei suportive. Se recomandă ca aceste măsuri de terapie extracorporeală să fie menținute până se ajunge la o valoare a lactatului mai mică de 3 mmol/l, pH cu valoare de 7,35, iar ca tehnică de terapie de epurare extrarenală este recomandată utilizarea hemodializei intermitente cu posibilitatea utilizării tehnicilor de dializă continuă dacă hemodializa nu se poate efectua (13).

Proprietățile farmacocinetice ale metforminului contribuie la capacitatea sa de a fi eliminat prin tehnici de dializă, cu precizarea că beneficiul maxim al instituirii acestei terapii apare cu cât este mai rapid instituită, dat fiind volumul său de distribuție mare (14). Sunt studii care pledează pentru terapii continue

de dializă în cazul intoxicațiilor cu metformin datorită modelului bicompartimental al distribuției sale și au dovedit eliminarea prin dializă a metforminului într-un procent de 60% conform valorilor dozate pre și postinițiere a terapiei de epurare extrarenală (15).

În cazul pacientei noastre, încă de la debutul simptomatologiei, a fost inițiat tratamentul prin administrarea de cărbune activat pentru a limita absorbția metforminului și a unei perfuzii endovenoase în scopul corectării deshidratării. Pe parcursul internării în clinica de toxicologie și terapie intensivă, au fost administrate bicarbonat de sodiu și perfuzii cu glucoză și electroliți care nu au dus la normalizarea valorilor echilibrului acido-bazic și a lactatului, iar evoluția pacientei a fost către dezvoltarea unei insuficiențe renale acute, aspect evidențiat de creșterea în dinamică a valorilor ureei și creatininei și de modificările ecografice decelate la nivel renal. A fost luată decizia inițierii terapiei de epurare extrarenală și a fost transferată în secția de nefrologie a unei alte unități spitalicești. După efectuarea primei ședințe de hemodializă, au fost repetate investigațiile paraclinice în vederea obținerii unui bilanț al funcției renale și echilibrului acido-bazic. Se constată menținerea unor valori crescute ale creatininei și persistența acidozei lactice, valori ce impun efectuarea unei a doua ședințe de hemodializă. În dinamică, reevaluarea parametrilor biochimici a demonstrat normalizarea funcției renale și remiterea acidozei lactice, ceea ce a condus la decizia

sistării ședințelor de hemodializă. Odată inițiată hemodializa în dinamică, s-a obținut normalizarea indicatorilor funcției renale cu „restitutio ad integrum“ a stării de sănătate.

Particularitatea acestui caz este reprezentată de evoluția cu alterarea statusului neurologic, asociată cu insuficiență renală acută, ce a impus inițierea hemodializei. Așadar, în cazul intoxicației acute cu metformin, se impune o monitorizare în dinamică a funcției renale ca urmare a posibilității evoluției către insuficiență renală acută.

CONCLUZII

Intoxicația acută cu metformin poate avea o evoluție gravă, putând conduce către deces dacă nu este recunoscută, monitorizată și tratată cât mai rapid. Simptomele asociate intoxicației cu metformin sunt nespecifice, cu predominanța simptomelor gastrointestinale, cu posibilitatea apariției semnelor neurologice și a disfuncției multiorgan. Evoluția către acidoză lactică severă a intoxicației cu metformin impune instituirea rapidă a măsurilor terapeutice suportive sau de epurare extrarenală din cauza potențialului letal.

Mențiuni

Ambii autorii au contribuit în egală măsură la elaborarea acestui articol.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. Ulmeanu C, Nițescu V, Ulmeanu A. Intoxicațiile acute la copil și adolescent. Oltenița: Tridona, 2015.
2. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):574-9.
3. Spiller HA, Quadriani DA. Toxic effects from metformin exposure. *Ann Pharmacother.* 2004;38(5):776-80.
4. Chu CK, Chang YT, Lee BJ, Hu SY, Hu WH, Yang DY. Metformin-associated Lactic Acidosis and Acute Renal Failure in a Type 2 Diabetic Patient. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(8):505-8.
5. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(Suppl 17):S15-9.
6. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeflner K, Brandis M., Pohl M. Severe Metformin Intoxication With Lactic Acidosis in an Adolescent. *Eur J Pediatr.* 2005;164(6):362-5.
7. Spiller HA, Weber JA, Winter ML, Klein-Schwartz W, Hofman M, Gorman SE et al. Multicenter Case Series of Pediatric Metformin Ingestion. *Ann Pharmacother.* 2000;34(12):1385-8.
8. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12(6):R149.
9. Dell'Aglio DM, Perino LJ, Todino JD, Algren DA, Morgan BW. Metformin overdose with a resultant serum pH of 6.59: Survival without sequelae. *J Emerg Med.* 2010;39(1):e77-e80.
10. Manini AF, Kumar A, Olsen D, Vlahov D, Hoffman RS. Utility of Serum Lactate to Predict Drug-Overdose Fatality. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(7):730-6.
11. Ryder RE. The Danger of High Dose Sodium Bicarbonate in Biguanide-Induced Lactic Acidosis: The Theory, the Practice and Alternative Therapies. *Br J Clin Pract.* 1987;41(5):730-7.
12. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of Metformin by Hemofiltration in Overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(2):177-80.
13. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ 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.
14. Guo PYF, Storsley LJ, Finkle SN. Severe Lactic Acidosis Treated With Prolonged Hemodialysis: Recovery After Massive Overdoses of Metformin. *Semin Dial.* 2006;19(1):80-3.
15. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P et al. Hemodialysis in the Treatment of Lactic Acidosis in Diabetics Treated by Metformin: A Study of Metformin Elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989;27(6):285-8.