

Acidosis láctica fatal asociada a metformina con GAP osmolar elevado

Fatal metformin-associated lactic acidosis with an elevated osmolar GAP

Sr. Editor:

La acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) es una complicación rara con una elevada tasa de mortalidad y que suele estar relacionada con algún factor predisponente que por sí solo genera un trastorno hidroelectrolítico¹. Clínicamente se caracteriza por un cuadro agudo de tipo gastrointestinal acompañado de hiperventilación, somnolencia y coma. Analíticamente destaca el *anión gap* (AG) elevado, exceso de bases y la hiperlactacidemia (valor pronóstico), aunque la hiperpotasemia secundaria es la complicación más grave^{2,3}. El tratamiento definitivo consiste en la depuración del fármaco a través de técnicas de hemodiálisis⁴.

La osmolalidad u osmolaridad sérica se define como la concentración de soluto en el compartimento intravascular respecto del extravascular. De ella depende la tonicidad (u osmolaridad sanguínea efectiva) mediante la cual se desplaza agua de un compartimento a otro mediante el mecanismo de ósmosis. El aumento de la osmolaridad afecta a todo el organismo, aunque de manera especial al cerebro, pudiendo producir

convulsiones y muerte. Solutos exógenos como alcoholes tóxicos, urea o acetonas son capaces de influir en este intercambio y alterar la tonicidad⁵.

Presentamos un caso con sospecha diagnóstica de ALAM, acompañado de cifras de osmolaridad sérica y *osmol gap* (OG) inusualmente elevados, que no se explicaba en ausencia de otros tóxicos típicos.

Varón de 61 años con antecedentes de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus-2 con nefropatía y neuropatía asociada y cardiopatía isquémica. Exfumador desde hacía 7 años y consumo enólico habitual. En tratamiento con enalapril (20 mg/día), rosuvastatina (40 mg/día), metformina (1.700 mg/día), sitagliptina (100 mg/día) y ácido acetilsalicílico (100 mg/día). Un mes antes había sido atendido en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) por una intoxicación etílica aguda.

Traído al SUH en ambulancia convencional tras sufrir un síncope en domicilio en el contexto de un cuadro de gastroenteritis de 24 horas de evolución. A su llegada presentaba una tensión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardiaca de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 35,5°C y una saturación de oxígeno por pulsioximetría de 97% con aire ambiente. En la exploración física destacaba palidez de piel y mucosas, un bajo nivel de conciencia con tendencia a la somnolencia, un patrón respiratorio tipo Kussmaul

con feto cetósico y una palpación abdominal dolorosa de manera difusa. La auscultación cardiopulmonar fue normal.

La gasometría venosa a su llegada arrojó valores de pH 6,6 (7,35-7,45), bicarbonato 4,1 mmol/L (20-26), sodio: 142,1 mmol/L (135-145), potasio: 6,57 mmol/L (3,6-4,8), cloruro: 103 mmol/L (95-105), glucosa: 212 mg/dL (70-100), lactato: 20,85 mmol/L (0,5-2,2) (método enzimático amperométrico), AG: 39 mmol/L (8-16). Cuerpos cetónicos 4,9 mmol/L (0,6-1). En la analítica de sangre se objetivó una marcada leucocitosis con desviación izquierda, un fracaso renal agudo con creatinina de 3,3 mg/dl (0,72-1,25), nitrógeno ureico 32,2 mg/dl (6-20), creatinina cinasa b: 552 U/L (30-200) y osmolalidad muy alta: 823 mOsmol/kg (275-295) con un OG calculado de 494 mOsmol/L. La hemoglobina y la coagulación fueron normales. Etanolemia en sangre y tóxicos en orina (drogas detectables medidas mediante técnica cualitativa por inmunocromatografía) fueron negativos. Se completó con una radiografía de tórax y un electrocardiograma, ambos sin alteraciones. Se inició de manera precoz tratamiento para corregir la acidosis e hiperpotasemia con terapia endovenosa de bicarbonato, fluidoterapia, gluconato cálcico, glucosa con insulina y salbutamol nebulizado. Además, ante el rápido deterioro el paciente se aplicaron medidas de soporte vital avanzado con aislamiento de vía aérea con tubo endotraqueal

Autores:

Guillermo de Ulibarri Larumbe¹,
Alfonso Herrero Azpiazu¹,
Valle Molina Samper¹,
Miguel Ángel Pinillos Echeverría².

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

²Toxicología Clínica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España.

E-mail:

gdeulibbarri@gmail.com

Responsabilidades éticas:

Los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes y, acuerdo de publicación y cesión de derechos a la Revista Española de Urgencias y Emergencias.

Editor responsable:

Guillermo Burillo-Putze.

y administración de norcicleralina (0,5 µg/kg/min). La escasa mejoría clínica y la ineffectividad de las medidas aplicadas conllevaron la brusca aparición de complicaciones, incluyendo varios episodios de disociación electromecánica con parada cardiorrespiratoria, falleciendo el paciente a las 5 horas desde su admisión a urgencias. A los pocos días, se recibieron del laboratorio de referencia (técnica cromatografía de gases en suero) los resultados de los análisis toxicológicos para metanol, etilenglicol y metformina (muestra extraída al final de la asistencia al paciente), detectándose únicamente metformina, con un valor de 52 mg/L (valores tóxicos > 5 mg/L). Se desestimó necropsia clínica por rechazo de la familia.

El abordaje de un paciente con ALAM debe de ser inmediato dada la alta mortalidad que conlleva. Un lactato elevado asociado a una acidosis metabólica con AG aumentado debe de ponernos sobre aviso en el contexto clínico de un paciente diabético. Además, la presencia de una hiperosmolaridad sérica resulta un dato de mal pronóstico que hace preciso descartar la presencia de solutos exógenos, lo que unido a la insuficiencia renal indica realizar una intervención precoz con depuración extrarrenal.

En el caso presentado, la posibilidad de presentar otros tóxicos, unida a valores inusualmente elevados de OG, fueron limitaciones a la hora de adoptar un tratamiento definitivo, dada gravedad inicial con la que llegó el paciente. A pesar de que se siguieron todas las recomendaciones de soporte vital iniciales (protección de la vía aérea, reposición de líquidos, corrección de las alteraciones electrolíticas, fármacos vasoactivos) el paciente evolucionó rápidamente a una situación de fracaso multiorgánico con im-

posibilidad para la hemodilisis que hubiera disminuido el lactato, mejorando la acidosis y los niveles tan elevados de metformina^{2,4,6,7}.

Revisando la literatura científica, existen pocos casos descritos de ALAM con AG y OG tan elevado similares al presentado, en ausencia de otras sustancias^{5,8}. En todos ellos se confirma la presencia de un tóxico típico, pero muy pocos hablan de la sola presencia de metformina como causa única^{1,9}. La primera sospecha que tuvimos fue la de una cetoacidosis diabética y alcohólica dados los antecedentes personales (consumo enólico frecuente, toma de sitagliptina) unido a los datos analíticos (cetosis de 4,9 mg/dl). A pesar de que la etanolemia fue negativa y la glucemia menor de 250 mg/dl, ello no descarta los diagnósticos de cetoacidosis^{10,11}. Por lo general, estas entidades conducen a una brecha osmolar ≤ 15-20 mOsm/L⁵. Concentraciones tan elevadas de osmolaridad sérica y OG (> 100 mOsm/L) nos hicieron considerar la acumulación de otras sustancias tóxicas como alcoholes (etanol, metanol, etilenglicol) y nos llevaron a plantearnos un diagnóstico diferencial mayor^{5,8,9,12-14}. Factores como la insuficiencia renal crónica, acidosis láctica grave y la situación de shock también contribuyeron a ello¹⁵.

Hipótesis como la presencia de otros alcoholes tóxicos no medibles de forma habitual (isopropanol, propilenglicol, dietilenglicol etc.) o un error en la muestra también habrían de considerarse, a pesar de no haber indicios de sospecha. Por todo ello, a pesar de lo inusual de este caso, donde la sola presencia de metformina generó semejante brecha osmolar, consideramos importante advertir este hecho (a falta de más estudios), además de recordar la utilidad de la medición de la osmo-

lalidad sérica no pista para el diagnóstico de muchas situaciones potencialmente mortales que pueden presentarse en el SUH.

BIBLIOGRAFÍA

- Macías-Robles MD, Maciá-Bobes C, Yano-Escudero R, Fernández-Diéguez O, Álvarez-Lecue O. Acidosis láctica por metformina desencadenada por una insuficiencia renal aguda. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:115-8.
- Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2191-6.
- Ortega Carnicer J, Ambrós Checa A, Martín Rodríguez C, Ruiz Lorenzo F, Portilla Botelho M, Gómez Grande L. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. A propósito de 6 observaciones. *Med Intensiva*. 2007;31:521-5.
- Callelo DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015;43:1716-30.
- Liamis G, Filippatos TD, Liontos A, Elisaf MS. Serum osmolal gap in clinical practice: usefulness and limitations. Vol. 129, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Inc.; 2017. p. 456-9.
- Nogué S. Toxicología Clínica. 1st ed. Toxicología Clínica. Elsevier; 2019. 401 p.
- Dixon A, Shea T, Wang GS, DeMasellis G, Blanchette E. A toxic ingestion with an elevated osmolal gap: Answers. *Pediatric Nephrology*. 2023;38:399-401.
- Büyükkaragöz B, Bakkaloglu SA. Serum osmolality and hyperosmolar states. Vol. 38, *Pediatric Nephrology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 1013-25.
- Almaghamsi AM, Yeung CK. Osmolal gap in alcoholic ketoacidosis. *Clin Nephrol*. 1997; 48:52-3.
- Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13:315-21.
- Duffens K, Marx JA. Alcoholic ketoacidosis—A review. *J Emerg Med*. 1987;5:399-406.
- Höjer J. Severe metabolic acidosis in the alcoholic: Differential diagnosis and management. *Hum Exp Toxicol*. 1996;15:482-8.
- Schelling JR, Howard RL, Winter SD, Linas SL. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*. 1990;113:580-2.
- Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:480-4.
- Liamis G, Filippatos TD, Liontos A, Elisaf MS. Serum osmolal gap in clinical practice: usefulness and limitations. *Postgrad Med*. 2017;129:456-9.