

Un caso di grave acidosi metabolica associata all'assunzione di metformina trattato con CVVHDF e anticoagulazione regionale con sodio citrato

Nefrologo in corsia

Matteo Ferrario, Antonio Apicella, Mauro Della Morte, Enrico Beretta

Unit of Anesthesia and Intensive Care, ASST Valtellina e Alto Lario, Ospedale E. Morelli, Sondalo, Italy.



Matteo Ferrario

Corrispondenza a:

Matteo Ferrario,
Intensive Care Unit, ASST Valtellina e Alto Lario
Ospedale E. Morelli,
via Zubiani 33, 23035 Sondalo (SO), Italy.
Tel 0342808330. Fax 0342808730.
E-mail: matteo.ferrario@asst-val.it

ABSTRACT

La metformina è un farmaco antidiabetico orale, utilizzato per il trattamento del diabete mellito tipo II, l'acidosi lattica associata alla metformina presenta un'incidenza pari a 2-9 casi/100000 pazienti/anno con un'elevata mortalità (30%).

Abbiamo avuto il caso di una donna di 75 anni con acidosi metabolica associata all'assunzione di metformina, trattata mediante terapia renale sostitutiva (CRRT) con emodiafiltrazione continua venovenosa (CVVHDF). Risultati: dopo un breve periodo di trattamento si è assistito ad una riduzione dei Lattati (da 16.8 mmol/L a 12.6 mmol/L) e ad un progressivo miglioramento dell'acidosi. In 72 ore si è ottenuta la ripresa della diuresi e successiva sospensione della CRRT. Conclusione: la CRRT, oltre a garantire il supporto all'insufficienza renale ed alla correzione dei volumi, ha permesso un rapido recupero dall'acidosi associata all'assunzione di metformina.

PAROLE CHIAVE: metformina, acidosi lattica, CRRT, CVVHDF, citrato.

ABSTRACT

Metformin is an antidiabetic drug; used to treat type II diabetes mellitus, metformin associated lactic acidosis has an incidence of 2-9 cases / 100,000 patients / year with high mortality (30%). We have had the case of a 75-year-old woman with metabolic acidosis as a result of metformin assumption, treated by renal replacement therapy (CRRT) with continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF). Results: after a short treatment period there was a reduction in Lactates (from 16.8 mmol/L to 12.6 mmol/L) and a progressive improvement of acidosis. In 72 hours the recovery of diuresis and subsequent suspension of CRRT was achieved. Conclusion: CRRT, in addition to ensuring support for renal failure and volume correction, allowed a rapid recovery from metformin-associated lactic acidosis.

KEYWORDS metformin, lactic acidosis, CRRT, CVVHDF.

Introduzione

La metformina è un farmaco antidiabetico orale, utilizzato per il trattamento del diabete mellito tipo II, l'acidosi lattica associata alla metformina presenta un'incidenza pari a 2-9 casi/100000 pazienti/anno con un'elevata mortalità (30%) (1).

Abbiamo avuto il caso di una donna di 75 anni con acidosi metabolica associata all'assunzione di metformina.

Presentava, in anamnesi, un diabete iatrogeno per l'assunzione di metilprednisolone come terapia per la sua broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e successiva terapia con il suddetto antidiabetico orale alla dose di 1800mg/die, suddivisi in tre somministrazioni (500/800/500). Da una settimana sindrome influenzale con un episodio di diarrea, disidratazione ed ipoalimentazione, progressiva dispnea.

Il giorno prima di presentarsi in ps diventava anurica.

Ai primi esami presentava glicemia 16 mg/dL, creatininemia 6,5 mg/dL, azotemia 115 mg/dL, kaliemia 5.4 mmol/L, Lattati 16.8 mmol/L, Eccesso di basi -22,9 mmol/L, HCO_3^- 7.2 mmol/L pH 7.07. Praticati nel reparto di emergenza sodio bicarbonato 8.4% 100ml, glucosata 33% 1 fl.

Successiva presa in carico da parte dell'Unità di Terapia Intensiva per riequilibrio idrosalino e correzione dell'acidosi metabolica. Durante le prime ore della degenza nel reparto intensivo la paziente presentava un aggravamento della dispnea con un quadro di broncospasmo non responsivo ai broncodilatatori. Per l'insorgenza dell'insufficienza respiratoria si procedeva ad intubazione orotracheale mediante videolaringoscopia, previa sedazione e curarizzazione.

Broncospasmo risolto dopo Adrenalina 500 microgrammi IM. Ulteriore emogasanalisi con Lattati > 20 mmol/L.

Parallelamente sviluppava un episodio di ipotensione responsivo a Noradrenalina a dosaggio 0.1 microg/kg/min dopo adeguato carico volemico (idratazione con cristalloidi 100 ml/h e un bolo estemporaneo di 500 ml, in aggiunta a 3 boli di colloide per un totale di 1500ml).

Quindi si procedeva alla gestione mediante terapia renale sostitutiva (continuous renal replacement therapy-CRRT) dell'insufficienza renale e dell'acidosi metabolica persistente (nel sospetto di intossicazione da Metformina) in un contesto di instabilità emodinamica. Trattamento di emodiafiltrazione continua veno-venosa (continuous veno-venous hemodiafiltration-CVVHDF), dialisato 1200 ml/h, reinfusione post filtro 300ml/h rimozione 70 ml/h, flusso sangue 180 ml/min fino a 24h.

Venivano inviati campioni per indagini colturali. Veniva iniziata la terapia antibiotica empirica con piperacillina/tazobactam a dosaggio modulato per CVVHDF.

Già dopo mezz'ora di CRRT e somministrazione di bicarbonato, i lattati si erano ridotti a 12,6 mmol/L, pH 7,1 be -19,1 bicarbonato 11. Prosecuzione della somministrazione di bicarbonato sino ad un totale di 500 ml. Dopo 18 ore di CRRT pH 7,34; Lattati 3.9; be -1,6; bicarbonato 24,7.

La produzione urinaria residua veniva mantenuta con basso dosaggio di furosemide 10 mg ogni 12 ore.

Con il miglioramento dell'acidosi metabolica si è assistito ad un progressivo ripristino della diuresi e dopo 48 ore è stato possibile sospendere il supporto aminico in maniera definitiva.

Dopo 72 ore veniva sospesa la CRRT per la completa ripresa della produzione urinaria e per il rientro dei lattati nei limiti della normalità.

Discussione

La metformina è una molecola estremamente idrosolubile e minimamente legata alle proteine che possiede un peso molecolare inferiore a 500 Da ed un volume di distribuzione pari a 1-5 L/kg.

L'emivita della metformina in pazienti con normale funzione renale è 6.5 h; l'escrezione del farmaco immodificato avviene prevalentemente per via renale, da cui l'aggiustamento della dose con la riduzione della funzione renale e l'eventuale sospensione per velocità di filtrazione glomerulare (GFR) minore di 45 ml/min/1.73 m².

Le dimensioni della molecola rendono il farmaco facilmente rimovibile con le tecniche dialitiche.

Sebbene la molecola sia rimovibile anche con dialisi convenzionale la scelta per la CRRT, nel caso riportato, è stata dettata da diverse motivazioni. In particolare dal punto di vista clinico la paziente era dipendente da amine e non avrebbe sopportato un trattamento dialitico convenzionale.

Oltre a motivi clinici è stata fatta una considerazione anche sul tipo di intossicazione.

In letteratura sono riportati episodi di rebound di acidosi lattica in seguito a rimozione rapida della metformina (2). Questa evenienza si verifica frequentemente nei casi di intossicazione a lenta insorgenza. La Metformina ha infatti un elevato volume di distribuzione ed il farmaco inizialmente depositato nei tessuti potrebbe riversarsi nuovamente nel plasma dopo una prima seduta dialitica convenzionale (3).

Nel nostro caso non abbiamo registrato né rebound di acidosi né aumento di lattati.

Il dosaggio della metformina non viene eseguito nel nostro ospedale, tuttavia l'anamnesi e la clinica ci hanno suggerito di intraprendere la via dell'emodiafiltrazione. Il bicarbonato somministrato precedentemente al trattamento dialitico ha modificato solo in maniera minima il pH probabilmente per un aumento della pCO₂ e riduzione consensuale del pH stesso, come riferito da Manes e coll. (4).

Durante intossicazione da Metformina le vie della gluconeogenesi sono bloccate ed il metabolismo del piruvato viene deviato verso la via anaerobica con produzione di CO₂ e H⁺.

La somministrazione di bicarbonato incrementa l'acidosi intracellulare e contribuisce ad aggravare il danno mitocondriale (4).

Nel nostro caso la maggior parte del carico di bicarbonato sono avvenute contestualmente all'inizio di CRRT e questo probabilmente ha evitato di produrre ulteriore danno sulla paziente.

Il citrato utilizzato per l'anticoagulazione, d'altro canto, entra direttamente nel citosol e può ripristinare la produzione mitocondriale di ATP e di "redox state" in condizioni di ischemia/riperfusion e in caso di ridotta disponibilità di substrati intracellulare come può verificarsi nel caso di intossicazione da metformina (2).

La via del ciclo di Krebs non era interessata da alterazioni di tipo ipossico ed era dunque integra.

La carenza di substrati indotta dalla metformina è stata bypassata dal carico di citrato che, entrando nel ciclo di Krebs ha permesso di produrre adenosintrifosfato (ATP) a sufficienza per il metabolismo cellulare.

Soltanto la CRRT ha dato un contributo sostanziale al trattamento grazie all'efficacia depurativa data dal meccanismo diffusivo e convettivo. Tale percorso ha portato ad una progressiva rimozione del farmaco, dei lattati ed al riequilibrio acido-base.

Conclusioni

Diverse situazioni che si possono presentare nella pratica clinica possono indurre un potenziale accumulo della metformina e quindi della sua tossicità. Gli stati di ipovolemia, ipossia, sepsi possono compromettere la funzione renale e creano le basi per un potenziale accumulo del farmaco (4). Il trattamento continuo viene fortemente raccomandato nella grave intossicazione da metformina (5).

L'acidosi lattica da metformina è subdola e non sempre di semplice individuazione poiché spesso si manifesta in concomitanza di altri fattori che a loro volta possono scatenare e peggiorare un'acidosi lattica (1).

Il livello di sospetto di intossicazione da metformina va tenuto alto nei pazienti diabetici trattati con metformina che sviluppino acidosi lattica in presenza di insufficienza renale e stati di incipiente shock (1).

Nella nostra esperienza, la terapia con emodiafiltrazione continua in citrato ha risolto rapidamente il quadro acuto. La CRRT in citrato oltre a garantire il supporto all'insufficienza renale, alla correzione dei volumi e della disionia, potrebbe contribuire in maniera significativa al ripristino dell'attività energetica mitocondriale accelerando la clearance endogena del lattato (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Greco P, Regolisti G, Antoniotti R, Maccari C, Parenti E, Corrado S, Fiaccadori E. Metformin-associated lactic acidosis and acute kidney injury. *G Ital Nefrol* 2016;33(6)
2. Van Straaten HMO, Ostermann M. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit Care* 2012; 16(6): 249.
3. Lalau JD 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 Jun;27(6):285-8.
4. Manes M, Pellu V, Caputo D, Molino A, Paternoster G, Gabrielli D, Nebiolo PE. Metformin-related lactic acidosis. *G Ital Nefrol* 2014;31(6).
5. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, Hoffman RS, Nolin TD, Ghannoum M; 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 Aug; 43(8):1716-30.