

Papel del nefrólogo en la acidosis láctica grave por metformina

L. Gómez-Navarro¹, G. de Arriba², M. Sánchez-Heras², K.M. Pérez del Valle¹, B. Hernández-Sevillano¹, M.A. Basterrechea¹, S. Tallón¹, M. Torres-Guinea¹, J.R. Rodríguez-Palomares¹

¹ Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara.

² Sección de Nefrología. Hospital Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

Nefrología 2011;31(5):587-90

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10955

RESUMEN

La metformina es un fármaco ampliamente utilizado en sujetos con diabetes mellitus y su eficacia para descender la glucemia y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) es notable. Sin embargo, en algunos pacientes, sobre todo en los que presentan comorbilidades, puede provocar una acidosis láctica grave que origina una elevada morbimortalidad. El tratamiento de esta complicación se basa en la utilización de medidas de soporte y, en los casos más graves, en procedimientos de depuración extrarrenal, como la hemodiálisis o la hemodiafiltración continua.

Palabras clave: Metformina. Acidosis láctica. Hemodiálisis. Hemofiltración.

INTRODUCCIÓN

La metformina es la principal biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus¹. Es un fármaco antihiper glucemiante que favorece el aumento de entrada de glucosa a los tejidos y reduce la gluconeogénesis hepática y la síntesis de glucosa; es capaz de disminuir la glucemia en ayunas y posprandial y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), con reducción de peso y mejora del perfil lipídico de los pacientes¹. Estudios como el UKPDS también han demostrado que disminuye la morbimortalidad en pacientes con diabetes tipo 2². Se absorbe bien por vía oral y su eliminación es fundamentalmente renal, por lo que puede acumularse en casos de deterioro de la función renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal y vómitos. Sin

The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis

ABSTRACT

Metformin is an antihyperglycemic agent commonly used in diabetic patients. It is very effective and is able to reduce the plasma glucose and HbA_{1c}. However, in some patients, specially those with comorbidities, metformin can provoke severe lactic acidosis with high morbimortality. Treatment of the lactic acidosis induced by metformin is based on the use of supportive general measures; in severe cases, procedures of extrarrenal purification like hemodialysis or continuous hemodiafiltration have been successfully used.

Keywords: Metformin. Lactic acidosis. Hemodialysis. Hemofiltration.

embargo, un pequeño porcentaje de pacientes pueden sufrir la grave complicación de la acidosis láctica inducida por metformina³⁻⁵. Es más frecuente en sujetos con comorbilidades, sobre todo enfermedades hepáticas, cardíacas o renales graves y es la principal razón para que su utilización esté contraindicada en pacientes con enfermedad renal crónica.

Describimos a cinco pacientes con acidosis láctica grave inducida por metformina, analizando la influencia que la enfermedad renal pudo tener en su patogenia y evolución, así como el papel que pueden tener las técnicas de depuración extrarrenal en su tratamiento.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, artrosis generalizada, insuficiencia

Correspondencia: Gabriel de Arriba

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario de Guadalajara.

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.

gabriel.arriba@uah.es

cardíaca congestiva en estadio II de la NYHA y fibrilación auricular crónica. Estaba siendo tratada con metformina (850 mg/8 horas), glipizida (5 mg/día), lercanidipino (10 mg/día), lisinopril-hidroclorotiazida (20/12,5 mg/día), acenocumarol y, ocasionalmente, ibuprofeno. Dos días antes del ingreso por aumento de dolores óseos recibe ibuprofeno (600 mg/8 horas), comenzando posteriormente con deterioro general, vómitos y disminución del nivel de conciencia.

En urgencias estaba hipotensa y mal perfundida en coma (Glasgow 6/15) y en la analítica se objetivó creatinina plasmática de 1,79 mg/dl, glucemia de 215 mg/dl y tiempo de protrombina del 7%. La gasometría arterial tenía un pH de 7,03 con bicarbonato de 10 mEq/l y un ácido láctico plasmático de 14 mmol/l (tabla 1). La radiografía de tórax reveló un infiltrado en la base izquierda.

Fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se le realizó intubación orotraqueal con ventilación mecánica y administración de fármacos vasoactivos y antibióticos. Se indicó punción lumbar, cuyo resultado fue compatible con meningitis neumocócica. Se realizó hemodiálisis con baño de bicarbonato teniendo posteriormente una mejoría analítica con creatinina (Cr) plasmática de 1,2 mg/dl y bicarbonato sérico de 22 mEq/l. No obstante, la paciente permaneció en coma, con EEG con ondas de bajo voltaje, falleciendo a las 72 horas del ingreso.

Tabla 1. Datos clínicos, analíticos y del tratamiento recibido por los pacientes

Caso	1	2	3	4	5
Clínica					
Deterioro neurológico	Sí	No	Sí	Sí	No
Síntomas digestivos	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Infección asociada	Sí	No	No	Sí	Sí
AINE/bloqueo SRAA	Sí	Sí	No	No	No
Muerte	Sí	No	No	No	Sí
Analítica (ingreso)					
pH	7,03	7,23	6,87	6,85	6,6
Bicarbonato (mEq/l)	10	15	2,2	2,7	2,6
Creatinina (mg/dl)	1,79	9	10,3	21,4	8,21
Potasio (mEq/l)	7	8,6	6,0	6,6	6,2
Glucosa (mg/dl)	215	189	20	126	45
Actividad de protrombina (%)	7	100	64	48	12
Ácido láctico (mmol/l)	14	6,3	20	10,2	18
Tratamiento					
Hemodiálisis	X	X	X		
Hemofiltración			X	X	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Caso 2

Mujer de 76 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y síndrome depresivo. Estaba en tratamiento con metformina 850 mg/8 horas, escitalopram 20 mg/24 horas, mirtazapina 30 mg/24 horas y simvastatina 40 mg/24 horas. En una analítica realizada seis meses antes tenía una Cr de 0,81 mg/dl.

Dos semanas antes del ingreso comenzó tratamiento con ibuprofeno (600 mg/8 horas) por lumbalgia. Una semana antes tuvo náuseas, vómitos y diarrea, por lo que acudió a urgencias. En la exploración tenía sequedad de piel y mucosas y en la analítica la Cr plasmática fue de 9 mg/dl, glucosa de 189 mg/dl, urea de 196 mg/dl, hemoglobina de 10,9 g/dl, sodio de 125 mEq/l, potasio de 8,6 mEq/l y ácido láctico de 6,3 mmol/l. En la gasometría arterial tenía pH de 7,23 y bicarbonato de 15 mEq/l (tabla 1). Se realizó una ecografía abdominal en la que aparecía una ureterohidronefrosis bilateral por neoplasia vesical. Ante la inestabilidad hemodinámica de la paciente se realizó hemodiálisis durante dos horas, teniendo posteriormente una Cr de 5,9 mg/dl, potasio de 6,1 mEq/l, pH de 7,39 y bicarbonato de 22 mEq/l. Posteriormente se colocó nefrostomía bilateral con mejoría de cuadro clínico y normalización de cifras analíticas con Cr de 1,1 mg/dl, pH de 7,31 y bicarbonato de 23 mEq/l.

Caso 3

Hombre de 47 años, con diabetes tipo 2 de larga evolución en tratamiento con metformina (850 mg/8 h) y glimepirida (4 mg/día), fumador activo y bebedor habitual. Había tenido varios episodios de pancreatitis aguda no litiásica. Una semana antes de su ingreso tuvo un cuadro sincopal mientras trabajaba en el campo. Posteriormente presentó astenia intensa, hiporexia y malestar general con ortostatismo. Acudió al centro de salud con una presión arterial de 70/35 mmHg y glucemia capilar de 20 mg/dl, por lo que se administró glucagón i.v. En urgencias persistía la hipotensión, con signos de depleción de volumen extracelular y taquipnea. En la analítica tenía Cr plasmática de 10,3 mg/dl, glucemia de 287 mg/dl y ácido láctico de 20 mmol/l. La gasometría arterial reveló un pH de 6,87 con bicarbonato de 2,2 mEq/l (tabla 1). Se realizó intubación orotraqueal e ingresó en la UCI con ventilación asistida y administración de inotrópicos. Posteriormente se realizó hemodiálisis durante cuatro horas seguida de hemofiltración venovenosa continua con mejoría analítica. En el momento del alta tenía una Cr de 1,20 mg/dl, pH de 7,46 y bicarbonato de 24,6 mEq/l.

Caso 4

Hombre de 65 años, con diabetes tipo 2 con antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada con disfunción sistóli-

ca leve y ateromatosis generalizada. Estaba en tratamiento con enalapril (40 mg/día), atenolol (50 mg/día), ácido acetilsalicílico (300 mg/día), fenofibrato (200 mg/día) y una combinación fija de rosiglitazona/metformina (2/500 mg/12 horas). Es ingresado en urgencias por deterioro agudo del estado general, disminución del nivel de conciencia y taquipnea. Había presentado cinco días antes epigastralgia asociada con náuseas, vómitos y diarrea, continuando su tratamiento habitual. En la exploración física tenía una presión arterial de 100/60 mmHg, saturación de oxígeno del 84% y en la auscultación se objetivaron crepitantes en base pulmonar derecha y soplo vascular abdominal.

En la analítica tenía Cr plasmática de 21,4 mg/dl, glucosa de 126 mg/dl, potasio de 6,6 mEq/l, creatín fosfoquinasa (CPK) de 315 con troponina I normal, y ácido láctico de 10,2 mmol/l (tabla 1). Además, tenía leucocitos de 16.210/ μ l, con hemoglobina de 13,3 g/dl y plaquetas de 407 x 1.000/ μ l. En la radiografía de tórax se objetivó condensación en base derecha. Fue trasladado a la UCI, donde se le realizó intubación orotraqueal, ventilación mecánica y tratamiento con fármacos vasoactivos, a pesar de lo cual presentó parada cardiorrespiratoria de la que fue reanimado. Se inició tratamiento con hemofiltración venovenosa continua que se mantuvo durante cinco días con mejoría progresiva; fue dado de alta de la UCI con Cr plasmática de 3,5 mg/dl, potasio 3,3 mEq/l, pH de 7,39 y bicarbonato plasmático de 20,6 mEq/l.

Caso 5

Mujer de 87 años, con antecedentes de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución. Además, presentaba fibrilación auricular crónica e hipertensión pulmonar grave (por lo que estaba siendo anticoagulada con acenocumarol) y polimialgia reumática. Recibía tratamiento con deflazacort (6 mg/día), metformina (850 mg/8 h), repaglinida (2 mg/8 h), candesartán/hidroclorotiazida (16/12,5 mg/día), omeprazol (20 mg/día), torasemida (5 mg/día) y nifedipino (30 mg/día). La Cr plasmática tres meses antes era de 1,22 mg/dl. Desde dos días antes del ingreso presentó diarrea importante con náuseas y vómitos y desorientación. Se realizó una glucomía capilar obteniendo 45 mg/dl. En urgencias, la presión arterial fue de 101/79 mmHg, la temperatura de 38 °C y la saturación de oxígeno del 98%. Presentaba sequedad de mucosas y disminución del nivel de conciencia leve con Glasgow de 13.

En la analítica tenía Cr plasmática de 8,21 mg/dl, glucosa 262 mg/dl, potasio de 6,2 mEq/l, leucocitos 19.220/ μ l, hemoglobina de 9,9 g/dl y ácido láctico de 18 mmol/l. La actividad de protrombina fue del 12%. La gasometría arterial reveló un pH de 6,6 con bicarbonato de 2,6 mmol/l. Dado que se desestimó su ingreso en la UCI por comorbilidades asociadas, se inició tratamiento con bicarbonato intravenoso e inotrópicos, sin mejoría. La paciente falleció a las 10 horas del ingreso.

DISCUSIÓN

La metformina es un agente antihiper glucemiante ampliamente utilizado en el tratamiento de los pacientes diabéticos, tanto en monoterapia como asociado con antidiabéticos orales e incluso a insulina. Las guías de práctica clínica recomiendan especialmente su uso en pacientes con diabetes tipo 2 con obesidad e incluso se ha comenzado a emplear en sujetos con glucemia alterada en ayunas^{6,7}. Tras su administración oral, la metformina alcanza niveles máximos en el plasma a las 2,5 horas. Su unión a proteínas es insignificante, su volumen de distribución es alto y su eliminación es primordialmente renal. Estas características favorecen la eliminación del fármaco mediante técnicas de depuración extrarrenal.

Los efectos secundarios principales de la metformina son gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) y, ocasionalmente, alteraciones cutáneas o reacciones de hipersensibilidad¹. La acidosis láctica por metformina es una complicación excepcional, pero potencialmente muy grave y su incidencia se ha estimado en tres casos por 100.000 pacientes y año⁸. Su patogenia no es bien conocida, aunque parece alterar el metabolismo oxidativo mitocondrial por un lado y aumentar la producción intestinal de ácido láctico junto con una disminución de la absorción intestinal de glucosa⁹⁻¹¹. No obstante, una revisión sistemática reciente de la biblioteca Cochrane concluye que no hay evidencia de que la metformina esté claramente asociada con un aumento del riesgo de acidosis láctica¹².

Entre los factores predisponentes al desarrollo de acidosis láctica por metformina destacan la depleción de volumen, deterioro de función renal, hepatopatías graves, insuficiencia cardíaca congestiva o utilización de fármacos que interfieren con la autorregulación renal, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o los antiinflamatorios no esteroideos³. En nuestros pacientes existió una situación de depleción de volumen con fracaso renal agudo en dos casos, tres habían recibido tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y una, antiinflamatorios no esteroideos.

Se ha relacionado la mortalidad con un pH sanguíneo más bajo y con concentraciones más elevadas de ácido láctico o metformina en plasma¹³, aunque otros autores han encontrado una asociación con alteraciones de la coagulación⁵. De hecho, en nuestra serie, los dos pacientes que fallecieron tenían una importante alteración de la coagulación y evolucionaron favorablemente los demás, que tenían una coagulación normal.

El tratamiento inicial está basado en la estabilización hemodinámica y ventilatoria. Además, se debe corregir el trastorno metabólico, aunque la utilización de bicarbonato sódico es controvertida¹⁴, ya que puede provocar un des-

plazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, sobrecarga de sodio y, en ocasiones, alcalosis metabólica de rebote^{14,15}.

En los casos más graves se han utilizado técnicas de depuración extrarrenal, tanto hemodiálisis intermitente como hemodiafiltración continua¹⁶. La hemodiálisis con baño de bicarbonato corrige de forma más rápida la acidosis aunque, en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, deben considerarse las técnicas continuas⁹. También se puede realizar una combinación de ambas dependiendo de la evolución de cada paciente¹⁷.

El efecto beneficioso de la hemodiálisis parece estar relacionado con la corrección de la acidosis metabólica y con la remoción del fármaco, recomendándose la realización de sesiones prolongadas para aumentar el aclaramiento^{5,15,18}.

En nuestros casos realizamos hemodiálisis en dos pacientes, otro recibió ambas técnicas y el último fue tratado con hemodiafiltración continua. La razón fundamental para la elección del tipo de técnica fue la situación hemodinámica de cada paciente, de modo que se prefirieron las técnicas continuas en los que presentaban mayor inestabilidad hemodinámica. A pesar del tratamiento el pronóstico fue malo en el 40% de nuestros pacientes, probablemente relacionado con las enfermedades asociadas graves que presentaban.

En conclusión, se debería sospechar el diagnóstico en aquellos casos tratados con el fármaco que presenten acidosis láctica grave. Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedades graves asociadas como insuficiencia hepática o renal, situaciones de depleción de volumen o tratamiento concomitante con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o antiinflamatorios no esteroideos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010;33(9):727-40.
- 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(4):265-6.
- 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(6):R149.
- Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Endocrinol Nutr* 2010;57(5):220-6.
- Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
- Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31(11):2086-91.
- Brujstens LA, Van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med* 2008;66(5):185-90.
- Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4059-67.
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348(Pt 3):607-14.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD002967.
- Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54(6):818-23.
- Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53(7):698-701.
- 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(9):521-5.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):55-60 [discussion 75-82].
- 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(8):2157-8.
- Almirall J, Bricullé M, González-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2436-8.