

CASOS CLINICOS

Acidosis láctica asociada con la utilización de metformina: Papel de la hemodiálisis en el tratamiento

F. J. Gainza^a, I. Gimeno^a y R. Muñiz^{a,b}

^aServicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. ^{a,b}Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco.

RESUMEN

La metformina es una dimetilbiguanida que actúa como anti-hiperglucemiante aumentando la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico, e inhibiendo la neoglucogénesis. Este fármaco se elimina sin metabolizarse por el riñón, por secreción activa tubular. Se ha descrito, con menor frecuencia que con la fenformina, que puede desencadenar casos graves de acidosis láctica. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y debería evitarse en pacientes con insuficiencia hepática o cardíaca o, en general, con mala perfusión tisular. La hiperglucemia severa, por el riesgo de deshidratación y fracaso renal funcional concomitante, debe considerarse como factor de riesgo. El tratamiento incluye aparte de la infusión de bicarbonato o carbicarb, la hemodiálisis como medida de elección. Reportamos el caso de una paciente hipertensa con diabetes mellitus tipo II en tratamiento mantenido con metformina, glibenclamida, enalapril y diuréticos, que presentó acidosis metabólica láctica: pH 6,9, bicarbonato 5 mmol/L, niveles de ácido láctico de 16 mmol/L (valores normales de 1 a 2,2 mmol/L) y creatinina sérica 6,3 mg/dL. La hemodiálisis, con baño de bicarbonato y glucosa, revirtió el trastorno hidroelectrolítico.

Palabras clave: **Metformina. Biguanidas. Acidosis láctica. Fracaso renal agudo.**

METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS: TREATMENT WITH HEMODIALYSIS

SUMMARY

The biguanide metformin is an oral antihyperglycemic drug widely used in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) which acts by improving hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin. Its major drawback is the possibility of developing lactic metabolic acidosis in patients suffering from

Recibido: 24-II-98
En versión definitiva: 7-V-98
Aceptado: 10-V-98

Correspondencia: Dr. Fco. Javier Gainza
Servicio de Nefrología
Hospital de Cruces
B. De Cruces, s/n
48903 Barakaldo-Bizkaia

renal failure or poor tissue perfusion. However, the incidence is about 10- to 20-fold lower than that reported with phenformin. We report the case of a 84-year-old woman with NIDDM and hypertension treated with metformin, glibenclamide, enalapril and diuretics who presented with severe high-anion-gap metabolic acidosis: pH 6.9, bicarbonate 5 mmol/L, potassium 7.4 mEq/L and serum creatinine 6.3 mg/dL. Following a first hemodialysis, performed with bicarbonate and glucose dialysate, her plasma lactate level was 16 mmol per liter (normal levels: 1 to 2.2 mmol/L). A second session corrected these severe acid-base and electrolyte disorders. The rational treatment of metformin-associated lactic acidosis seems to be, apart from withdrawing the drug, short consecutive hemodialysis sessions and slow intravenous infusion of 1/6 molar sodium bicarbonate, avoiding Na⁺ overload.

Key words: Metformin. Biguanides. Lactic acidosis. Acute renal failure.

INTRODUCCION

La acidosis láctica en pacientes con diabetes mellitus tratados con metformina es una complicación muy rara y, casi siempre, suele estar asociada con alguna situación subyacente que por sí sola podría ocasionar este trastorno hidroelectrolítico tan severo. Durante el período comprendido desde su introducción en Estados Unidos, mayo de 1995, hasta junio de 1996 se habían comunicado a la FDA 66 casos, estimándose que 1 millón de americanos tomaban el fármaco¹. De ellos, en tan sólo 47 pacientes se confirmó el diagnóstico mediante niveles de ácido láctico.

Con el objetivo de advertir sobre el riesgo de utilizar este eficaz fármaco en pacientes con factores de riesgo asociados, describimos un caso y repasamos determinadas consideraciones fisiopatológicas, farmacológicas y terapéuticas.

CASO CLINICO

Mujer de 84 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus controlada con dieta y antidiabéticos orales: 1.700 mg al día de metformina (Glucophage®) y 15 mg al día de glibenclamida (Daonil®) e hipertensa controlada con tres fármacos: inhibidor del enzima conversor de la angiotensina, diurético tiazídico (20 mg de enalapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida, respectivamente; Co-renitec®) y un antagonista de los canales del calcio (lacidipino 4 mg, Lacimen®). Acudió al hospital por un cuadro de cuatro días de evolución de decaimiento y deterioro progresivo del estado general, habiendo referido vómitos biliosos, con escaso aporte hídrico y durante las últimas 48 horas anuria. A la exploración la paciente era de aspecto senil, discretamente deshidratada, taquipneica (con 30 respiraciones por mi-

nuto) y con tensión arterial de 90/50 mm Hg. A lo largo del ingreso no se objetivaron datos de sangrado digestivo. La paciente se mantuvo anúrica las primeras 24 horas (diuresis 40 mL), recuperando diuresis con 2.200 mL las 24 horas siguientes. A su ingreso en la unidad de agudos de nefrología la paciente presentaba una tensión arterial de 91-35 mm Hg, manteniéndose en cifras de 115/55 a 149/68 en las horas siguientes con infusión de dopamina, bicarbonato sódico 1/6 Molar, glucosado al 5% y salino fisiológico, cada uno a ritmo de 1.000 mL/24 horas.

En las exploraciones complementarias realizadas se descubrió una acidosis metabólica muy severa con anión *gap* elevado [$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) = 44$ mEq/L], pH 6,9, pO_2 103 mm Hg; pCO_2 24,9 mm Hg; bicarbonato 5 mmol/L; K 7,4 mEq/L; Na 133 mEq/L; Cl 84 mEq/L; glucemia 140 mg/dL; amilasa 254 U/L y datos de fracaso renal previamente no conocido: creatinina 6,5 mg/dL y urea 227 mg/dL. El *gap* osmolal, calculado como la diferencia entre la osmolalidad medida por variación del punto crioscópico y la osmolalidad estimada ($\text{Osm}_{\text{estimada}} = 2 \cdot \text{Na} + [\text{Glucosa}]/18 + [\text{Urea}]/6$) fue de 23 miliosmoles. El estudio de coagulación fue normal y su hemoglobina 12,2 g/dL, con 15.200 leucocitos por milímetro cúbico (88% segmentados, 2% cayados, 3% monocitos, 7% linfocitos). La ecografía mostró unos riñones de tamaño normal, con diferenciación córtico-medular conservada y sin datos de uropatía obstructiva. El estado de la paciente impidió una correcta exploración de la vasculatura renal mediante ecografía Doppler. Otros datos analíticos realizados a la mañana siguiente de su ingreso fueron: ácido láctico: 144 mg/dL (16 mmol/L), salicilatos negativo y etanol negativo. La excreción fraccional de sodio en el momento de recuperar la diuresis fue de 24%. El análisis de orina detectó 18.370 leucocitos por minuto sin microhematuria y una cruz de proteínas,

que tras precipitación con sulfosalicílico resultó una cantidad de 386 mg/L, con ausencia de cristales. Se procedió a hemodializar a la paciente durante una hora y media y a la mañana siguiente durante otras tres horas, con baño de bicarbonato y glucosa. La evolución de los parámetros bioquímicos queda reflejada en la [tabla I](#).

A la semana del ingreso la creatinina descendió hasta 1,8 mg/dL con un bicarbonato de 22,6 mmol/L. Un cultivo de orina resultó positivo para *E. coli*, continuándose con la administración de amoxicilina-clavulánico que se había iniciado previamente de forma empírica. En el noveno día la paciente presentó deterioro general brusco con disminución del nivel de conciencia, febrícula, hipotensión arterial y disminución de la diuresis, falleciendo pocas horas después.

DISCUSION

Describimos el caso de una paciente con acidosis metabólica láctica donde concurrían, aparte de la ingesta de metformina, varios factores de riesgo asociados para desarrollar esta complicación. Al ingreso se consideró que no estaba séptica o en fallo cardiocirculatorio y su glucemia fue normal. Sin embargo, se interpretó que presentaba un fracaso renal agudo con hiperpotasemia severa y acidosis metabólica con anión *gap* y *gap* osmolal elevados, en el contexto de acidosis láctica. Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) son capaces de desencadenar fracaso renal agudo en pacientes con hipoperfusión renal (estenosis de arteria renal, hipovolemia o bajo gasto cardíaco) al neutralizar un mecanismo fisiopatológico de compensación del filtrado glomerular. La angiotensina II se encuentra estimulada en los estados de baja perfusión renal,

ejerciendo un efecto vasoconstrictor, preferentemente sobre la arteriola eferente, consiguiéndose con ello el incremento de la fracción de filtración glomerular. La hipótesis de que el fracaso renal agudo que presentaba esta paciente fuera desencadenado por la toma de IECA vino avalada por la existencia de una ecografía normal, potasemia muy elevada, ingesta hídrica escasa con toma de diurético y análisis urinario anodino; además de la importante y rápida recuperación de la función renal.

En un reciente trabajo de Calviño y cols.², se analizan los factores predisponentes implicados en el fracaso renal secundario a IECA, encontrándose que la toma concomitante de un diurético estaba presente en el 69% de los casos. En su estudio implican, como factor etiológico, la toma de IECA en un 21,5% sobre un total de 144 casos de fracaso renal agudo o crónico reagudizado.

La paciente tomaba para el control de su hiperglucemia glibenclamida, una sulfonilurea cuyo efecto adverso más importante es la hipoglucemia, y metformina, una biguanida. La eliminación de la metformina es renal, por secreción activa tubular. Aunque la excreción es más lenta en pacientes con insuficiencia renal, es posible que la acumulación peligrosa del fármaco sólo se de en situaciones de insuficiencia renal crónica avanzada o fracaso renal agudo³.

Prácticamente desde la instauración de las biguanidas como hipoglucemiantes orales, aproximadamente en 1950, se han venido reportando numerosos casos de acidosis láctica. De entre ellas la fenformina resultó ser la más peligrosa debido a una ventana terapéutica más estrecha, a su semivida más larga y a diferencias en su mecanismo de acción sobre el metabolismo. Ello llevó en 1976 a ser retirada en Estados Unidos. La acidosis láctica se ha descrito casi siempre en el contexto de insuficiencia

Tabla I. Datos bioquímicos evolutivos.

	Basal (día 0: 11h)	Post-1. ^a HD (día 0: 23 h)	12 h post-1. ^a HD (día 1: 08 h)	8 h post-2. ^a HD (día 1: 21 h)	72 h post-ingreso (día 3:08 h)
pH	6,90	7,29	7,18	7,29	7,48
Bicarbonato (mmol/L)	5	14,7	8	12	33
Creatinina (mg/dL)	6,28	4,24	5,5	3,55	4,4
Urea (mg/dL)	222	142	130	91	132
Anión gap (mEq/L)	44	39	35	39	24
Gap osmolal	23				
Acido láctico (mmol/L)			16		
Glucemia (mg/dL)	140	95	123	93	176
Sodio (mEq/l)	133	138	126	134	135
Potasio (mEq/L)	7,4	4,5	5,6	4,8	3,5
Cloro (mEq/L)	84	84	83	83	78

HD: hemodiálisis

renal aguda o crónica⁴⁻¹⁰. Su utilización está igualmente contraindicada en insuficiencia hepática y en estados de hiperglucemia severa. Recientemente, se ha publicado un caso¹¹ con función hepática y renal normal, en el que se especula con que se hubiera podido desencadenar como consecuencia de diuresis osmótica, deshidratación y la consecuente hipoperfusión renal. También se ha descrito que la buformina puede ocasionar esta complicación¹².

Las biguanidas alteran el metabolismo oxidativo. La metformina disminuye la cantidad de glucosa producida desde el lactato (neoglucogénesis) manifestándose como una reducción en la salida de glucosa desde el hígado¹³. Sin embargo, la metformina aumenta la oxidación del lactato y la proporción de glucosa disponible para la oxidación, sin alterar la liberación de lactato desde el músculo. Puede ser por ello, por lo que la frecuencia de producir acidosis láctica sea 10 a 20 veces menor que la que producía la fenformina¹³. La incidencia de acidosis metabólica por metformina se estima entre 3 y 9 casos por 100.000^{1,14}.

El tratamiento de la acidosis láctica es fundamentalmente etiológico y de soporte, incluyendo la suspensión de la administración del fármaco, la expansión del volumen plasmático y la infusión de glucosa. La administración de bicarbonato sódico en la acidosis láctica es un tema muy controvertido, por los efectos adversos que puede desencadenar. Por último, la hemodiálisis con baño de bicarbonato y glucosa puede proporcionar los dos elementos necesarios para la restitución del ATP por las células hipóxicas^{8,12,15,16} y es considerada por algunos el tratamiento de elección, porque no sólo corrige el equilibrio ácido-base y elimina aniones lactato, sino que además reduce los niveles de metformina¹⁶.

En conclusión, presentamos el caso de una paciente con diabetes mellitus tipo II en tratamiento con ADO, entre los que se encontraba la metformina, que presentó acidosis láctica severa en el contexto de un fracaso renal agudo, muy probablemente en relación a la toma de inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina y diurético. La hidratación e infusión de bicarbonato sódico y la realización de varias sesiones de hemodiálisis cortas controlaron

lentamente la situación, aunque la paciente falleció sin causa conocida nueve días después.

BIBLIOGRAFIA

1. 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* 338: 265-266, 1998.
2. Calviño JA, Romero R, Novoa D, Guimil D, Cordal T, Sánchez-Guisande D: Fracaso renal agudo asociado a antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina. *Nefrología* 17: 405-410, 1997.
3. Harrower ADB: Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinetics* 31: 111-119, 1996.
4. Tymms DJ, Leatherdale BA: Lactic acidosis due to metformin therapy in a low risk patient. *Postgraduate Med J* 64: 230-231, 1988.
5. Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG: Biguanide-associated lactic acidosis. *Arch Intern Med* 152: 2333-2336, 1992.
6. Khan IH, Catto GRD, MacLeod AM: Severe lactic acidosis in patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Br Med J* 307: 1056-1057, 1993.
7. Lalau JD, Lacroix C, DeCagny B, Fournier A: Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl. 4): 126-129, 1994.
8. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, DeCagny B, Rigaud JP, Bleichner G y cols.: Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18: 779-784, 1995.
9. Schwarzbeck A, Hastka J, Kühnle F, Rambašek M: Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 10: 425, 1995.
10. Jurovich MR, Wooldridge JD, Force RW: Metformin-associated nonketotic metabolic acidosis. *Am J Pharm Ther* 31: 53-55, 1997.
11. Peppet GM, Schwartz M: Lactic acidosis associated with glucophage use in a man with normal renal and hepatic function. *Diabetes Care* 20: 232-233, 1997.
12. Blasco Navalpotro MA, Zaragoza Crespo R, Olivares Toledo D, Alaman Laguarda G: Acidosis láctica y buformina. *Rev Clin Esp* 196: 880, 1996.
13. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 550-554, 1995.
14. DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 541-549, 1995.
15. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ: Carbicarb: an effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis. *Surgery* 102: 835-839, 1987.
16. Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B y cols.: Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 13: 383-387, 1987.