

CASUÍSTICA**ACIDOSIS LÁCTICA ASOCIADA A METFORMINA***LACTIC ACIDOSIS ASSOCIATED TO METFORMIN*

María Juliana Zavala Portugal¹, Sergio Edmundo Hervias Marquina¹, Alaciél Melissa Palacios Guillén²

1) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

2) Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Lima, Perú

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 119-22

INTRODUCCIÓN

La acidosis láctica asociada al uso de metformina es considerada una complicación rara pero importante que puede presentarse en pacientes con algún factor predisponente. La metformina es un fármaco considerado de primera línea en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, por lo que se debe prevenir la aparición de esta complicación. Sin embargo, se sabe en la actualidad que no sólo los factores predisponentes serían los causantes de este efecto sino también las mismas propiedades del fármaco. Presentamos el caso de un paciente diabético tipo 2, en tratamiento con metformina que ingresó a Emergencias por fallo renal agudo más acidosis láctica severa, diagnóstico basado en la clínica y resultados obtenidos, el cual mejoró notablemente tras la pronta instauración de hemodiálisis. A propósito del caso, realizamos un análisis de los factores asociados a la aparición de la complicación desarrollada en el paciente.

La metformina es considerada como el tratamiento de primera línea en Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM 2) por contribuir a un mejor control cardiovascular, reducción de peso y menor riesgo de hipoglicemia. Una rara complicación relacionada a su uso es la acidosis láctica y pese a que se señala que la aparición de esta complicación no supera los 5 casos por 100 000 habitantes⁽¹⁾ es necesario ahondar en el problema, conocer los factores a los que se suele asociar y que predisponen su aparición: deshidratación, hipoxia, sepsis, entre otros.

Si bien en muchas ocasiones pareciera im-

posible determinar con exactitud cuánto contribuye la metformina al desarrollo de la acidosis, existe evidencia de su capacidad para generar acidosis láctica por sí sola.⁽²⁾

Presentamos a continuación un caso atendido por el Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC, Lima-Perú) de un paciente con DM 2, en tratamiento con insulina NPH, que sin indicación médica y por decisión propia cambia su tratamiento por metformina (con dosis en el rango terapéutico), posteriormente desarrolla fallo renal agudo (FRA) más acidosis láctica severa, evolucionando favorablemente tras hemodiálisis.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 57 años, con antecedentes de DM 2 diagnosticada hace 10 años y en tratamiento usual con insulina NPH, hipertensión arterial en tratamiento con captopril 25 mg/d, e historia de tabaquismo (diez cigarrillos diarios durante diez años) sin sintomatología respiratoria actual ni otro antecedente de importancia.

Diez días antes del ingreso abandona la insulina y empieza tratamiento con metformina 850 mg/12h, motivado por recomendación de terceros y sin indicación médica, dos días después inicia un cuadro de dolor abdominal tipo cólico en hemiabdomen superior. Posteriormente se acompaña de náuseas, vómitos y deposiciones líquidas en los cuatro días previos al ingreso. Debido al empeoramiento del cuadro fue atendido por paramédicos en su hogar, donde se le encontró

glucosa 56 mg/dl, PA 210/120 y alteración del nivel de conciencia, por lo que se lo traslada al Servicio de Emergencia del HNDAC, donde fue ingresado en la Unidad de Trauma Shock el día 28/08/14 a las 02:05 am.

Al examen físico de ingreso se encuentra al paciente con respiración de Kussmaul (26 rpm), taquicárdico (108 lpm), deshidratado, desorientado en tiempo y espacio, y con diuresis <0.5 ml/kg/hora.

Al ingreso se le administró dextrosa al 5% con la que mejoró el estado de conciencia, pero los exámenes realizados a las 02:49 am del día del ingreso dieron como resultado: glucosa 307 mg/dl; creatinina 9,4 mg/dl; pH 6,92; Cl 104 mmol/l; Na 126 mmol/l; K 6,41 mmol/l; pCO₂ 16,9; pO₂ 119,2 y HCO₃ 3,5; leucocitos 18000 (N 85,8%; L 10,2%; M 3,6%); Hb 16,2 gr/dl; Hto 47%; VCM 88; HCM 26; plaquetas 303 000; TP 19³; Anión GAP 20,5; Urea 240 y CPK 4452 (**Tabla 1**). También se realizó ECG, que mostró taquicardia sinusal; TEM cerebral, examen de orina y medida de enzimas cardíacas sin alteraciones.

Se inició terapia de reconstitución de fluidos, insulina, gluconato de calcio y bicarbonato. En un nuevo control, 9 horas después, se encontró el valor de Hb en 12 mg/dl, pH 7,13; K 6,74; HCO₃ 7,1; creatinina 9,36, y se obtuvo por primera vez un valor de Lactato en 9,2 mmol/l. Debido a la persistencia de la acidosis severa, la hiperkalemia y el lactato elevado recientemente identificado se realizó hemodiafiltración convencional intermitente más NaHCO₃ a la 01:00 pm del día de ingreso. Posterior a ésta el paciente evolucionó de manera favorable y rápida, mostrando mejoría de la diuresis y de los valores de función renal, potasio y lactato (**Tabla 1**). No fue necesaria diálisis adicional y el paciente salió de Trauma Shock a hospitalización el día 29/08/14. Fue tratado con insulina NPH (20 UI/día), con control de la glicemia cada dos horas. El día 01/09/14 ya mostraba valores de creatinina normales y fue dado de alta ocho días tras su ingreso.

DISCUSIÓN

La metformina es una biguanida ampliamente utilizada que posee un tiempo de vida media de 6,2 h y es excretada por vía urinaria. Las reacciones adversas asociadas a su uso son dispepsia, diarreas y vómitos, siendo muchas de ellas dosis dependientes.⁽³⁾ Además de su efecto en la sensibilización de insulina y otras ventajas en

el tratamiento de la diabetes, se sabe que posee un efecto a nivel mitocondrial como favorecedora de la respiración anaerobia y generadora de lactato, incluso en condiciones normales de oxígeno.⁽⁴⁾

En el presente caso, el paciente ingresó con un cuadro de vómitos, diarrea y deshidratación, evidenciado por la hemoconcentración (**Tabla 1**). Además presentó una puntuación SOFA = 5⁽⁵⁾, con lo que se sospechó una sepsis de punto de partida abdominal, pese a esta sospecha no se realizaron exámenes confirmatorios y se optó por un manejo estabilizador. Cultivos de heces de casos semejantes han mostrado muy poca utilidad para el manejo y tratamiento en estas situaciones, dando en su mayoría resultados negativos.⁽⁶⁾

Los valores alcanzados de urea y creatinina (**Tabla 1**) señalaron la presencia de FRA, una complicación evidenciada en casos similares de acidosis láctica por metformina.⁽⁶⁻⁷⁾

Tabla 1. Análisis de Laboratorio

	28/08/14 02:49 am	28/08/14 11:08 am	28/08/14 04:30 pm	01/09/14 09:10 am
pH	6.92	7.13	7.310	7.38
Hb (g/dL)	16.2	12	11.2	13.3
pCO ₂ (mmHg)	16.9	21.2	26.1	39.5
HCO ₃ (mmol/L)	3.5	7.1	13.2	24
Na ⁺ (mmol/L)	126.6	130.4	134.9	137.6
K ⁺ (mmol/L)	6.41	6.74	5.07	3.16
CL ⁻ (mmol/L)	104.2	104.4	107.1	106
Lactato (mmol/L)	--	9.2	3.9	1.7
Gap	20.5	18.9	14.5	7.6
Creatinina (mg/dl)	9.4	9.36	6.39	1.44
Urea (mg/dl)	240	246	--	50
Glucosa (mg/dl)	307	115	210	116
CPK (UI/l)	4452	--	--	936.7

Se cree que su aparición está asociada a diversos factores que favorecen la acumulación del medicamento a nivel sérico, factores como la deshidratación o la toma de IECAs, ARAs o AINES, encontrándose en este paciente en particular la deshidratación y el consumo de captopril.

Con la evidencia de una acidosis metabólica severa anión Gap elevado y la elevación de lactato sérico se hizo el diagnóstico de acidosis láctica. Este es un trastorno del metabolismo aerobio/anaerobio que se clasifica en dos tipos: 1) tipo A, en la cual se produce una elevación del lactato en el contexto de hipoxia tisular, lo cual aumenta el metabolismo anaerobio, y está relacionada con fallas cardiorrespiratorias, problemas hemodinámicos y/o grandes esfuerzos físicos; 2) en el tipo B se produce una sobreproducción de lactato no asociada exclusivamente a hipoperfusión, la etiología se divide en tres grupos: enfermedades subyacentes (neoplasias, pancreatitis, etc.), consumo de sustancias (biguanidas, salicilatos, isoniazidas y alcohol, etc.), y algunas causas más raras relacionadas con efectos innatos del metabolismo.⁽⁸⁾ Es importante señalar que estos subtipos no son excluyentes y bien pueden darse en el mismo paciente.

La enfermedad renal, tanto aguda como crónica, se ha observado como gatillo frecuente de la acidosis láctica asociada a metformina, probablemente debido a la excreción renal del fármaco. Fitzgerald y col.⁽⁹⁾ señalan que es bastante probable que sea el efecto acumulativo de la metformina, debido a la disminución de la excreción renal, la que contribuya en mayor medida al desarrollo del efecto adverso y el aumento del lactato.⁽¹⁰⁾

Otros factores que favorecen la producción de lactato son la insuficiencia hepática, cardíaca y el uso de contrastes yodados,^(9,11) es por ello que el uso de estos últimos se ha contraindicado en estas situaciones.⁽¹²⁾

Otro dato de laboratorio importante fue la elevación de CPK. Si bien este hallazgo se ha reportado asociado a las MALA (Metformin Associated Lactic Acidosis), Shadnia y col.⁽¹³⁾ señalan que esta alteración probablemente no sea debida a rabdomiólisis en los casos de dosis habituales de metformina como el presente, desconociéndose aún en profundidad las causas de esta elevación.

Debemos resaltar la diferencia de estas alteraciones de las causadas por sobredosis masivas

de metformina, donde la acidosis láctica seguida del desarrollo de rabdomiólisis y elevación de CPK es una consecuencia más frecuente. Estas condiciones complican mucho el manejo y se acompañan de un pronóstico más sombrío.⁽¹⁴⁾

Pese a las discusiones fisiopatológicas de esta complicación y del reconocimiento de la capacidad de las biguanidas de contribuir a la acidosis láctica, existe una baja incidencia de presentación de estos casos tras el uso de metformina.

⁽¹⁾ Tal vez esto sea lo que contribuya a que el metaanálisis de Salpeter y col.⁽¹⁵⁾ no evidenciara la existencia de un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica por el uso de la misma, no obstante la experiencia clínica a través de distintos reportes de casos muestra la existencia de esta complicación.

En estos casos, la terapia se basa en el buen control hemodinámico y electrolítico, tal cual fue instaurado en nuestro paciente; sin embargo, en la mayoría de los casos reportados, los mejores resultados y evoluciones favorables se han evidenciado tras la rápida instauración de hemodiálisis, incluso a pesar de la alta tasa de mortalidad (40%), tal como se manejó finalmente al paciente, corroborándose la importancia de su inicio precoz.⁽⁶⁻⁷⁾

Tanto el dosaje de la concentración sérica de metformina como la saturación de oxígeno venosa central, fueron una limitación para confirmar la asociación entre el uso de metformina y la aparición acidosis láctica en nuestro caso. Lalau y col.⁽⁴⁾ señalan el dosaje sanguíneo como indispensable para distinguir los distintos escenarios en que podría asociarse la aparición de las MALA.

La rápida sospecha de intoxicación por metformina nos llevará al manejo correcto. Debe ser sobre todo valorada en cualquier paciente en tratamiento con metformina y en la que se reconozca alguna de las situaciones de riesgo antes mencionadas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Wu MP, Liao HC, Liaw SJ. Metformin associated high anion gap metabolic acidosis: a case report. *J Emerg*

- Crit Care Med.* 2007;18(4):173-8.
- 2) Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1791-3.
 - 3) DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131(4):281-303.
 - 4) Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2010; 33(9):727-40.
 - 5) Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
 - 6) Dawson D, Conlon C. Case study: metformin-associated lactic acidosis: could orlistat be relevant? *Diabetes Care.* 2003;26(8):2471-2.
 - 7) Gómez-Navarro L, de Arriba G, Sánchez-Heras M, Pérez del Valle KM, Hernández-Sevillano B, Basterrechea MA, et al. The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis. *Nefrologia.* 2011;31(5):587-90.
 - 8) The clinical presentation and classification of lactic acidosis. En: Cohen RD, Woods HF. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford: Blackwell Scientific; 1976. p. 1-200.
 - 9) Fitzgerald E, Mathieu S, Ball A. Metformin associated lactic acidosis. *BMJ.* 2009;339:b3660.
 - 10) Wen YK. Impact of acute kidney injury on metformin-associated lactic acidosis. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(4):967-72.
 - 11) Scheen AJ. Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg.* 2011;66(5):329-31.
 - 12) Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20(6):925-8.
 - 13) Shadnia S, Barzi F, Askari A, Hassanian-Moghadam H, Zamani N, Ebrahimian K. Metformin toxicity: a report of 204 cases from Iran. *Curr Drug Saf.* 2013;8(4):278-81.
 - 14) Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth.* 2007;98(2):213-5.
 - 15) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD002967.

Recibido en su forma original: 21 de junio de 2016
En su forma corregida: 28 de julio de 2016
Aceptación final: 12 de agosto de 2016
Dr. Sergio Edmundo Hervias Marquina
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos,
Lima, Perú
e-mail: srh249d@gmail.com