

Acidosis láctica secundaria a metformina: Reporte de un caso

Juan Grandjean R¹, Daniel Muñoz P².

RESUMEN

Metformina es el fármaco antidiabético oral con mayor eficacia y seguridad en el manejo de la diabetes mellitus tipo II. Es eliminado en 90% a través del riñón de manera inalterada mediante secreción tubular y filtración glomerular. Se describe con baja frecuencia su potencial para desencadenar acidosis láctica severa con valores de mortalidad cercana al 50%. Entre los principales factores predisponentes se encuentra la falla renal, condición en que se sugiere disminuir la dosis o suspender el fármaco. Reportamos un caso de acidosis láctica severa en una paciente hipertensa con diabetes mellitus tipo II en tratamiento con metformina que fue manejada exitosamente a través de medidas de soporte vital, corrección de alteraciones metabólicas y hemodiálisis. Este último procedimiento resultó fundamental para propiciar la eliminación del fármaco del plasma.

Palabras clave: Metformina, Acidosis Láctica, Diálisis Renal, Falla Renal Aguda.

ABSTRACT

Metformin is an oral antidiabetic drug with most efficacy and safety in management of type II-diabetes mellitus. It is eliminated as unchanged manner in 90% through the kidney by tubular secretion and glomerular filtration. It is described with low frequency their severe lactic acidosis trigger potential, with mortality values close to 50%. Among the main predisposing factors include kidney failure, a condition that suggests lowering dose or stopping drug. We report a case of severe lactic acidosis in hypertensive patient with type II diabetes mellitus treated with metformin that was successfully managed through life support measures, metabolic disorders correction and haemodialysis. The latter procedure was fundamental to expedite drug plasma elimination.

Key words: Metformin, Lactic Acidosis, Renal Dialysis, Acute Renal Failure.

INTRODUCCIÓN

La metformina (MTF) es un fármaco antidiabético oral perteneciente al grupo de las biguanidas. El cual ejerce su acción a través de la inhibición de la gluconeogénesis e incrementa la sensibilidad de los órganos periféricos a la insulina, favoreciendo el ingreso de glucosa plasmática a los distintos tejidos¹.

La MTF, ofrece una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares, es el fármaco con mayor eficacia y seguridad demostrada a largo plazo en

¹ Médico Cirujano. Medicina Interna. Especialista en Enfermedades Respiratorias del Adulto. Jefe Técnico Unidad de Pacientes Críticos Adultos Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

² Químico-Farmacéutico, Farmacéutico Clínico Unidad de Cuidados Intensivos Adultos Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

Correspondencia: Dr. Juan Grandjean R. Unidad de Pacientes Críticos Adultos Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile. Simpson # 850, Valdivia, Chile. E mail: jgrandjean73@gmail.com.

el manejo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y además es de bajo costo². A pesar de ser considerada la alternativa farmacológica de elección para el grupo de pacientes en cuestión, no está exento de efectos adversos, siendo los síntomas gastrointestinales los más comúnmente asociados a su uso, revirtiéndose una vez disminuida la dosis o suspendido el tratamiento³.

Raramente, los pacientes en tratamiento con metformina pueden presentar una condición seria y potencialmente fatal conocida como acidosis láctica asociada a metformina (MALA, por sus siglas en inglés *metformin-associated lactic acidosis*).

Presentamos un caso clínico de MALA y la revisión respecto a los factores precipitantes del cuadro.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 78 años, con antecedentes de DM2 e hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con MTF 850 mg/día y enalapril 10 mg/día. Ella es encontrada en su domicilio con compromiso de conciencia por lo cual se traslada a la Unidad de Emergencias del Hospital Base Valdivia. A su ingreso destaca al examen físico: hipotensión (80/40 mmHg) e hipotermia (34.5°C), con frecuencia cardíaca normal y obedeciendo órdenes simples. En su manejo inicial y precoz se administran 2 litros de solución fisiológica en bolos, sin respuesta y se inicia noradrenalina (NA). Ante sospecha de shock séptico, se realizan cultivos de sangre y se inicia tratamiento antibiótico con 2 gramos de ceftriaxona EV. Los exámenes de laboratorio evidencian hiperglicemia, falla renal aguda, acidosis metabólica (AM) severa con anión gap elevado e hiperlactatemia (ver Tabla 1). El

paciente evoluciona con inestabilidad hemodinámica y se decide traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

A su ingreso a la UCI continúa con hipotensión a pesar de dosis en aumento de NA. Se realiza intubación orotraqueal y conecta a ventilación mecánica invasiva (VMI).

Una nueva serie de exámenes informa persistencia de acidosis láctica (AL), además de falla renal, moderada elevación de transaminasas y ausencia de elementos de inflamación infecciosa (leucocitos y proteína C reactiva fueron normales).

Ante la hipotensión refractaria, requiere aumento progresivo de NA y adición de adrenalina (AN) e hidrocortisona. Durante las horas siguientes, el paciente cursa con anuria y nuevos análisis de laboratorio evidencian persistencia de AM sin lograr aclaramiento de lactato sérico.

Ante la duda diagnóstica del origen del shock de esta paciente, se realiza una tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis que no muestran lesiones que expliquen el cuadro clínico.

Durante las 12 horas siguientes, la paciente persiste muy grave, en anuria, con taquicardia, dependiente de drogas vasoactivas (DVA), con dosis de NA hasta 1.8 mcg/kg/min, AN 0.4 mcg/kg/min para mantener hemodinamia adecuada. Otros exámenes de laboratorio muestran persistencia de AL, AM, falla renal, hiperglicemia e importante elevación de transaminasas. Se plantea en ese momento sospecha de MALA y se analiza el caso con el equipo de nefrología, decidiéndose iniciar hemodiálisis de agudo.

Tras aproximadamente 24 horas, el paciente evoluciona con leve mejoría hemodinámica, con NA a

TABLA 1. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO DEL PACIENTE EN EL TIEMPO POST-INGRESO A UCI

Parámetro	Tiempo Post Ingreso a UCI (horas)					
	1	3	12	36	48	72
[Lactato] mmol/L	11.02	10.92	11.86	3.33	1.95	0.9
[pH]	7.03	7.04	7.23	7.3	7.37	7.41
[Bicarbonato]mEq/L	11.7	8.06	13	18.9	18	20.4
[Glicemia] mg/dL	318	-	235	139	192	119
[GOT]/[GPT] UI/L	138/115	-	3555/2884	2676/3512	969/2637	52/597

UI/L, Unidades Internacionales/Litro.

1.3 mcg/kg/min, AN a 0.4 mcg/kg/min para lograr una presión arterial de 120/74 mmHg y una depuración de lactato mayor al 65%, aunque destaca persistencia del compromiso metabólico, hepático, renal y hematológico (trombocitopenia).

Posteriormente, su evolución es favorable, adaptada a VMI con bajos requerimientos de oxígeno, con DVA en disminución (ver Figura 1). Se objetiva en los análisis de laboratorio post-HDL un descenso del lactato sérico,

con pH sanguíneo normal y bicarbonato sérico en corrección (ver Figura 2).

Los días siguientes, la paciente evoluciona con mínimos requerimientos de drogas vasoactivas hasta lograr su suspensión. Mantiene presión arterial de 106/62 mmHg, normocárdica, SaO₂=95% y oligoanúrica. Se realiza ecocardiograma transesofágico que descarta endocarditis infecciosa como causa del shock. Además, se rescatan los cultivos de sangre y orina

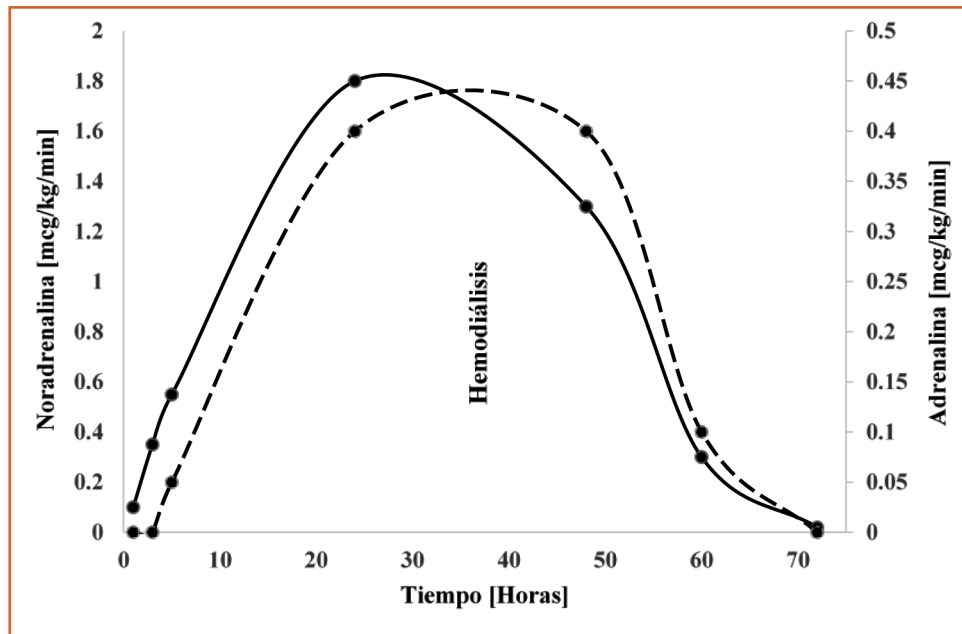


Figura 1. Evolución en el tiempo de las dosis de drogas vasoactivas -adrenalina (línea punteada) y noradrenalina (línea continua)- y su relación con el inicio de la hemodiálisis.

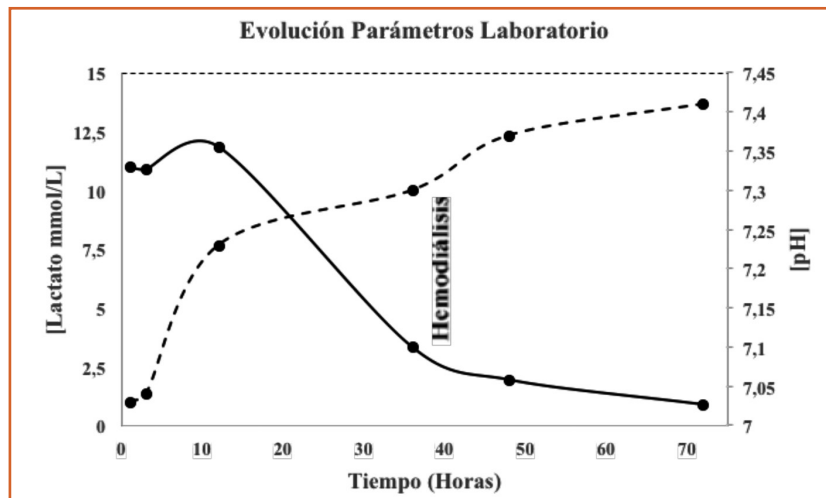


Figura 2. Evolución de los parámetros de laboratorio de lactato (línea continua) y pH sanguíneo (línea discontinua) y su relación con el inicio de la hemodiálisis.

que no evidencia crecimiento microbiano, por lo que se suspende el tratamiento con ceftriaxona.

Finalmente, la paciente egresa de la unidad después de 8 días, en buena condición general, alimentándose por vía oral sin requerir nuevos procedimientos de hemodiálisis.

DISCUSIÓN

Metformina su lugar en la terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, progresiva con una prevalencia nacional estimada entre 4,2% y 7,5%⁴. La MTF, gracias a su amplia evidencia en lo que respecta a eficacia del control glicémico, sumado a los beneficios en el control del peso, perfil lipídico, presión sanguínea y actividad fibrinolítica, la hacen el agente farmacológico de elección tanto en monoterapia como en terapia combinada en el manejo de la DM2, reduciendo las complicaciones cardiovasculares y el riesgo relativo de todas las causas de mortalidad^{5,6}.

Mecanismo de acción

La MTF reduce los niveles de glucosa plasmática mediante una disminución en la producción hepática, reducción de su absorción intestinal y mejorando la sensibilidad a insulina a través del incremento en la captura y utilización de la glucosa⁷. La MTF media sus efectos activando inicialmente al AMP cíclico activado por proteinkinasa, una enzima fundamental en la señalización de insulina, en el balance energético corporal y en el metabolismo de la glucosa y grasas. Tras su activación, la MTF es capaz de inhibir la producción de glucosa por las células del hígado. Sumado a ello, se incrementa la utilización periférica de la glucosa mediante una mejora en la unión de insulina a sus receptores y favorece la expresión de GLUT-4 en la membrana plasmática de las células musculares y de los adipocitos –principal transportador de glucosa–⁷, así como con una respuesta adaptativa de las enzimas involucradas en la oxidación y la fosforilación de la glucosa⁸.

Farmacocinética y efectos adversos

MTF es un fármaco pequeño (165 kDa) e hidrofílico que tras ser administrado por vía oral es absorbido

predominantemente en el intestino delgado, alcanzando una biodisponibilidad cercana al 55%. Posterior a su administración oral, alcanza su peak sanguíneo a las 2.5 horas, uniéndose una mínima porción a las proteínas plasmáticas. La mayor cantidad del fármaco es distribuido a los tejidos, alcanzando elevados valores de volumen de distribución aparente (65-260 litros)⁹.

La MTF no es metabolizada y cerca del 90% del fármaco es eliminado por la orina inalterado, siendo la secreción tubular y filtración glomerular las principales vías de aclaramiento. Su vida media de eliminación es próxima a las 5 horas, prolongándose en pacientes con insuficiencia renal, sugiriendo así considerar una reducción en la dosis que debe ser proporcional al grado de disfunción o inclusive contraindicarla en tales casos^{9,10}.

Los efectos adversos de la MTF parecen ser comunes y se describen hasta en 20% de los pacientes. Estos, principalmente incluyen trastornos gastrointestinales como náuseas, gusto metálico, dolor abdominal y diarrea¹¹. Aquellos menos frecuentes incluyen malabsorción de vitamina B12 y acidosis láctica^{12,13}. Este último, es una complicación atribuida al grupo de las biguanidas y responsable de la retirada del mercado de fenformina en diversos países a principios de los años 70¹³.

Acidosis láctica asociada metformina (MALA)

La prevalencia de MALA parece ser muy baja, con valores entre 1 a 9 casos por cada 100.000 habitantes por año en pacientes expuestos al fármaco^{14,15}. A pesar de ello, concierne gran preocupación clínica pues es un cuadro que se asocia a una mortalidad cercana al 50%¹⁶.

El diagnóstico de MALA es fundamentalmente clínico y debe considerarse ante la presencia de valores de lactato sanguíneo >5.0 mmol/L, pH <7.35, bicarbonato ≤22 mmol/L y anión gap aumentado, una vez descartadas otras condiciones distintas a la asociada a metformina¹⁷⁻¹⁹.

Está demostrado que la metformina altera la depuración de lactato en el hígado por inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial²⁰. El mecanismo exacto es incierto, aun cuando parece estar mediado por la disminución de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa y del transporte mitocondrial de electrones, favoreciendo el metabolismo anaerobio

y acumulación de precursores del ciclo de Krebs. Esta alteración incrementaría el paso de piruvato a lactato y, por tanto, de ácido láctico, condición que puede verse aún más favorecida en cuadros de hipoperfusión tisular¹⁷.

MALA corresponde a una complicación muy rara que suele estar acompañada de factores que predisponen la aparición del cuadro clínico, siendo la insuficiencia renal aquel mayor precipitante, junto a la insuficiencia hepática, el consumo de alcohol excesivo, la insuficiencia cardíaca, edad >80 años, entre otros^{18,19}.

CONCLUSIÓN

En nuestro caso, se describe a una paciente adulta mayor portadora de nefropatía diabética (microalbuminuria positiva) que, asociado a hiperglicemias reiteradas e ingesta hídrica escasa (contribuyentes de deshidratación) como factores de riesgo, favorecieron el la injuria renal

y con ello acumulación de MTF. Sumado a ello, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en condiciones de hipoperfusión renal pudo condicionar el fracaso renal agudo, secundario a la inhibición del mecanismo compensatorio ejercido por la angiotensina II (aumento de la fracción de filtrado glomerular mediante vasoconstricción de la arteriola aferente).

El diagnóstico de MALA en nuestra paciente, se fundamentó en la presencia de factores de riesgo descritos previamente y ausencia de complicaciones distintas potenciales de originar AM con AL severa.

El manejo de los pacientes con MALA, al igual que nuestro caso, debe ser fundamentalmente etiológico, incluyendo la suspensión del fármaco desencadenante, la corrección de los trastornos ácido-base e hidroelectrolíticos y la hemodiálisis. Este último procedimiento, no sólo corrige la acidosis, sino que también permite remover eficientemente la metformina del plasma, fármaco altamente dializable dada su nula unión a proteínas plasmáticas y bajo peso molecular²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1488-97.
- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
- Dandoda P, Fonseca V, Mier A, Beckket AG. Diarrhoea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983; 6: 472-4.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica 2010 Diabetes Mellitus tipo 2. Series Guías Clínicas Minsal, Chile. 2010. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf> (Consultado el 24 de octubre de 2015).
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. 2015; 38 (Suppl. 1): S4.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.
- Base de Datos DrugBank, disponible en: www.drugbank.ca/drugs/db00331 [Consultado el 24 de Octubre de 2015].
- Henriksen EJ. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93: 788-96.
- Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (2): 81-98.
- Bruijstens 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.
- Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Metformin usage in type 2 diabetes mellitus: are safety guidelines adhered to? *Intern Med J* 2014; 44: 266-72.
- Tomking G. Malsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenphormin: a comparison with metformin. *Br Med J* 1973; 3: 673-75.
- Luft D, Scmulling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia* 1978; 14: 75-87.
- Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-43.
- Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-7.
- 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: 265-6.
- Carrillo-Esper R, Sosa-García JO. Acidosis láctica por metformina. *Med Int Mex* 2010; 26: 276-80.
- 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.
- Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2333-6.
- 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.
21. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF 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; 27: 285-8.

