

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"CAPITÁN ROBERTO RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN



Metformina y enfermedad renal crónica. Una consideración oportuna.

Metformin and chronic kidney disease. An opportune consideration.

Carlos Julio de la Paz Granados (1), Osiel Romero Santos (2), Arturo Menéndez Cabezas (3), Madelaine Cruz Betancourt (4), Daylen Godoy Moreira (5), Carlos Julio de la Paz Cruz (6).

RESUMEN

La metformina pertenece al grupo de las biguanidas. Entre sus acciones destacan las relacionadas con el metabolismo de la glucosa en los tejidos. El uso de estos medicamentos en los pacientes con enfermedad renal crónica se enfrenta con varios problemas. Uno de ellos es común con la insulina exógena, por otra parte, en el caso de drogas eliminadas por vía renal, la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con consecuencias tóxicas o la prolongación de su efecto más allá de lo deseable con los consiguientes efectos secundarios. Por estas razones, en pacientes con enfermedad renal crónica el uso de antidiabéticos orales suele ser evitado. No se debe administrar con una creatinina mayor de 1,3 mg/dl (115 μ mol/l) en mujeres o mayor de 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) en hombres (14-15). Cuando se decide indicar metformina a un paciente con diabetes mellitus tipo 2, el valor de la creatinina sérica no debe ser tomado como dato aislado de evaluación y se debe acudir al uso de las ecuaciones de predicción que incorporan la creatinina sérica, la edad y el sexo, en la estimación del filtrado glomerular para buscar la presencia de enfermedad renal crónica. En los casos en que el índice de filtrado glomerular (IFG) sea inferior a 60 ml/min se debe evitar el uso de metformina.

Palabras clave: METFORMINA/administración y dosificación; METFORMINA/efectos adversos; INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

1. Especialista de 2do Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar.
2. Especialista de 1er Grado en Nefrología. Profesor Asistente.
3. Especialista de 2do Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.
4. Especialista de 1er en Grado Estomatología General Integral. Profesor Instructor.
5. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor.
6. Estudiante de 1er Año de Medicina.

Desde el punto de vista de la práctica nefrológica los antidiabéticos orales son fármacos escasamente utilizados. El uso de estos medicamentos en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se enfrenta con varios problemas. Uno de ellos es común con la insulina exógena, y es el hecho de que la vida media de la insulina se prolonga a medida que la función del riñón disminuye, puesto que una de las múltiples acciones fisiológicas del riñón es la eliminación de la insulina circulante. Por otra parte, en el caso de drogas eliminadas por vía renal, la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con consecuencias tóxicas o la prolongación de su efecto más allá de lo deseable con los consiguientes efectos secundarios. Por estas razones, en pacientes con ERC el uso de antidiabéticos orales suele ser evitado (1). La metformina pertenece al grupo de las biguanidas. Entre sus acciones destacan las relacionadas con el metabolismo de la glucosa en los tejidos, en particular, la intensificación de la vía de la glucólisis anaerobia, la reducción de la gluconeogénesis hepática y la inhibición de la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos (2). La consecuencia más grave, aunque rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, pero sólo aparece a dosis tóxicas o a dosis normales

en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática, alcoholismo o en mujeres embarazadas; es decir, situaciones en las que la anoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato (3-13). La metformina no se metaboliza en el hígado. Su eliminación es renal por secreción activa tubular. Por tanto, se acumula en pacientes con insuficiencia renal en relación inversa al aclaramiento de creatinina. 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 agudo, por estas razones está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia renal. No se debe administrar con una creatinina mayor de 1,3 mg/dl (115 µmol/l) en mujeres o mayor de 1,5 mg/dl (133 µmol/l) en hombres (14-15). La correcta identificación de la enfermedad renal depende en gran medida de los métodos utilizados para evaluar la función renal. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal en estadios iniciales se encuentran libres de síntomas, y habitualmente su identificación se hace como consecuencia de un análisis rutinario, generalmente en aquellos de alto riesgo, como hipertensos y diabéticos (16-17). La estimación de creatinina sérica se usa como método para evaluar la presencia de enfermedad renal. Sin embargo, los niveles de creatinina sérica pueden permanecer dentro del rango normal incluso cuando la función renal está muy afectada. La utilización de ecuaciones para estimar el filtrado glomerular permite conocer de forma sencilla la función renal de los pacientes mejor que el valor de creatinina aislado, descubriendo casos de insuficiencia renal «oculta» (18-20). Cuando se decide indicar metformina a un paciente con diabetes mellitus tipo 2, el valor de la creatinina sérica no debe ser tomado como dato aislado de evaluación y se debe acudir al uso de las ecuaciones de predicción que incorporan la creatinina sérica, la edad y el sexo, en la estimación del filtrado glomerular para buscar la presencia de enfermedad renal crónica (21-23). De ellas la más popular es la fórmula de Cockcroft y Gault (24).

$$IFG_{(ml/minuto)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ si es mujer})$$

Donde, IFG expresa la intensidad de filtración glomerular en mililitros por minuto.

En el caso de la creatinina expresada en micromoles por litro la fórmula se puede escribir (25):

$$IFG_{(ml/minuto)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{Peso (kg)} \times k}{\text{Creatinina sérica } (\mu\text{mol/l})}$$

Donde k es una constante de 1,23 para hombres y 1,04 para mujeres.

En los casos en que el índice de filtrado glomerular (IFG) sea inferior a 60 ml/min se debe evitar el uso de metformina (26-27).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robles NR, Blanco J. Antidiabéticos e insuficiencia renal. Nefrología [Internet]. 2002 [citado 11 Sep 2012]; 22(4): 325-328. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/revistas/P1-E196/P1-E196-S130-A3545.pdf>
2. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Drugs. 1995; 49: 721-749.
3. Solano RM, González AC, Álvarez FM, Rías B, Llorente DB, Echegaray AM. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. An Med Intern [Internet]. 2004 [citado 11 Sep 2012]; 21(6): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=Acidosis+l%C3%A1ctica+en+paciente+diab%C3%A9tico+tratado+con+metformina.+An.+Med.+Interna+&source=web&cd=2&cad=rja&ved=OCCgQFjAB&url=http%3A%2F%2Fscielo.isciii.es%2Fpdf%2Fami%2Fv21n6%2Fnota4.pdf&ei=xOhRUNjMFeuA0AGEylC4BQ&usg=AFQjCNFu6Bu23Rharf4rkW7OKPj2iqKXhQ>
4. Gainza FJ, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica asociada con la utilización de metformina: Papel de la hemodiálisis en el tratamiento. Nefrología. 1998; 23(5): 427-30.
5. Holanda MS, Superviola B, González A, Marco JM, Ugarte P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. Nutr Hosp. 2007; 22: 124-125.
6. Maza L, García VM, Álvarez P, Pi J, Castillo L, Ruiz E. Acidosis láctica por metformina. Endocrinol Nutr. 2007; 54: 325-327.
7. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. Drug Saf. 2010; 33: 727-740.

8. Sánchez RJ, Manteiga E, Martínez O. Metformin-induced acute lactic acidosis. *Farm Hosp*. 2007; 31: 71-72.
9. Holanda PM, Suberviola CB, González CA, Marco JM, Ugarte P. Acidosis láctica grave asociada a intoxicación por metformina. *Nutr Hosp*. 2007; 22(1): 124-125.
10. Orban JC, Ghaddab A, Chatti O, Ichai C. Metformin-associated lactic acidosis. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006; 25: 1046-1052.
11. Heras M. Hipoperfusión renal y sobredosificación de metformina como causa de acidosis láctica severa. *Nefrología*. 2003; 25(5): 465-466.
12. Gainza FJ, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica. *Nefrología*. 1998; 28(5): 357-61.
13. Esteve V, Taurina A, Fontseré N, de las Cuevas X. Acidosis láctica severa por metformina y fracaso renal agudo tras realización de cateterismo cardíaco. *Nefrología*. 2007; 27(3): 385-6.
14. Maciá MD, Maciá CB, Yano ER, Fernández DO, Álvarez LO. Acidosis láctica por metformina desencadenada por una insuficiencia renal aguda. *An Sist Sanit Navarr*. 2011; 34(1): 115-118.
15. López E. Segunda parte de actualización de las guías de tratamiento del paciente con diabetes en etapa de prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante. Tratamiento farmacológico de la DBT: Hipoglucemiantes. *Rev Nefrol Diál Transpl*. 2003; 23(3): 112-113.
16. Jabary NS, Martín D, Muñoz MF, Santos M, Herruzo J, Gordillo R, et al. Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología* 2006; 26(1): 64-73.
17. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2473-83.
18. Fernández Fresneda G, de Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz C, et al. Insuficiencia renal "oculta" por valoración de la función renal mediante creatinina sérica. *Nefrología*. 2002; 22: 144-51.
19. Francisco AL, Otero A. Insuficiencia renal oculta: estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2005; 25(4): 66-71.
20. Rodrigo MP, Andrés MR. Detección de insuficiencia renal oculta en consulta de atención primaria mediante la aplicación de la ecuación MDRD-abreviada: análisis de 1.000 pacientes. *Nefrología [Internet]*. 2006 [citado 11 sep 2012]; 26(3): 339-43. Disponible en: <http://www.www2.revistanefrologia.com/revistas/P1-E252/P1-E252-S132-A3987.pdf>
21. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2005 [citado 11 sep 2012]; 16: 763-773. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/16/3/763.short>
22. Mendoza RMA, Ramírez MC. Consideraciones para calcular la depuración de creatinina con la fórmula de Cockcroft en pacientes con diabetes. *Med Int Mex*. 2003; 19(3): 161-4.
23. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall P. Performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations in the estimation of glomerular filtration rate in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 459-466.
24. Cockcroft DW, Gault MG. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
25. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2005; 28: 838-843.
26. Cuba. Ministerio de Salud pública. Dirección Nacional de medicamentos. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Ciencias Médicas; 2006.
27. Robles R, Alcázar R, González O, Honorato J, Acha J, de Álvaro F, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología*. 2006; 26(5): 538-558.