



## Acidosis láctica por metformina

Raúl Carrillo Esper,\* Jesús Ojino Sosa García\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la acidosis láctica asociada con metformina tiene baja prevalencia y mortalidad de 30 a 50%.

**Objetivo:** comunicar un caso de acidosis láctica asociada con metformina y revisar los conceptos actuales y opciones terapéuticas de esta enfermedad.

**Caso clínico:** paciente de 75 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en tratamiento con metformina. Ingresó por un cuadro caracterizado por diarrea, dificultad respiratoria, deshidratación, oliguria, alteraciones del estado de alerta, anemia, hipercalemia, hiperazoemia, acidosis láctica con concentraciones de lactato de 9.1 mmol/L. Se trató con medidas de apoyo, hemodiálisis y suspensión de la metformina, con evolución satisfactoria.

**Conclusiones:** la acidosis láctica secundaria a metformina debe sospecharse en los enfermos tratados con este medicamento y con factores de riesgo como insuficiencia renal y hepática, alcoholismo y sepsis. El diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son fundamentales para disminuir su mortalidad.

**Palabras claves:** acidosis láctica, metformina, insuficiencia renal.

### ABSTRACT

**Background:** Lactic acidosis associated with metformin has low prevalence and mortality of 30 to 50%. The aims of this paper is to present a case of lactic acidosis associated with metformin and to review the current concepts and treatment options of this entity.

**Case:** A 75-year-old patient with diabetes mellitus type 2 and renal failure treated with metformin. He was admitted with diarrhea, respiratory distress, dehydration, oliguria, altered state of alertness, anemia, hyperkalemia, hyperazotemia, lactic acidosis with lactate levels of 9.1 mmol/L. Management was based on support measures, hemodialysis and discontinuation of metformin with satisfactory evolution.

**Conclusions:** Lactic acidosis secondary to metformin should be suspected in patients who are treated with this medicine and who have risk factors such as liver and kidney failure, alcoholism and sepsis. Early diagnosis and timely treatment are essential to decrease mortality.

**Key words:** lactic acidosis, metformin, renal failure.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica, progresiva, que afecta alrededor de 246 millones de personas en el mundo y se espera alcance 333 millones en 2025. La mayoría de los individuos con esta enfermedad vive en países en vías de desarrollo. México ocupa el noveno lugar en diabetes, con una prevalencia entre 6.5 y 10 millones de personas (10.7% en personas entre 20 y 69 años) de las cuales alrededor de dos millones aún no han sido diagnosticadas. El 90% de

las personas con diabetes padecen el tipo 2 de la enfermedad. En la actualidad, una de cada tres muertes en México reporta diabetes como causa secundaria de mortalidad.<sup>1</sup> La diabetes mellitus tipo 2 afecta a más de 21 millones de estadounidenses, comúnmente asociada con eventos adversos devastadores.<sup>2</sup>

El tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2 se enfoca en la prevención, detección de pacientes de alto riesgo y el tratamiento intensivo en individuos en estado prediabético. El tratamiento farmacológico debe iniciarse en pacientes con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayores de 8.5%, con sulfonilureas o metformina.

El tratamiento con metformina contribuye al mejor control glucémico y reducción de peso, sin condicionar hipoglucemia. La Asociación Americana de Diabetes (siglas en inglés ADA) recomienda la metformina como intervención inicial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.<sup>3</sup>

Uno de los efectos adversos de los pacientes tratados con metformina y que es potencialmente fatal es la acido-

\* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Residente de primer año de la especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra. México, DF.

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: diciembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Sosa-García JO. Acidosis láctica por metformina. Med Int Mex 2010;26(3):276-280. [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

sis láctica, complicación que aunque poco frecuente debe tenerse en mente al prescribir este medicamento. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de acidosis láctica grave secundaria a metformina e insistir en los criterios diagnósticos, tratamiento y precauciones que deben tenerse durante la prescripción de este hipoglucemiante.

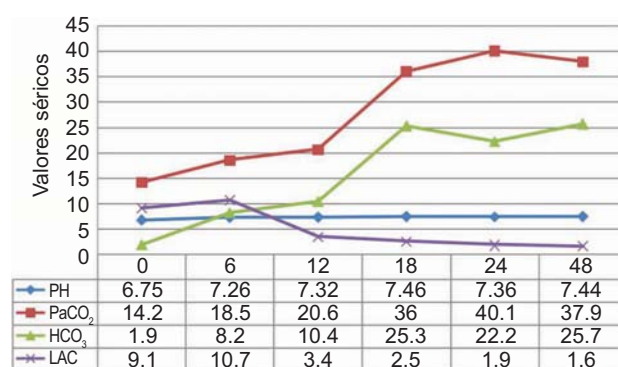
## CASO CLÍNICO

Paciente de 75 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de 30 años de evolución en tratamiento con metformina 2.6 g al día y clorpropamida 1 g al día, hipertensión arterial tratada con telmisartan 80 mg al día, tabaquismo crónico intenso a razón de 45 paquetes al año e insuficiencia renal. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva debido a un cuadro de tres días de evolución caracterizado por diarrea, dificultad respiratoria, deshidratación, oliguria y alteraciones del estado de alerta. Los exámenes de laboratorio reportaron: anemia, hipercalemia, hiperazotemia, acidosis metabólica con anión gap ensanchado e hiperlactatemia. (Cuadro 1) Pruebas de función hepática, enzimas cardíacas y procalcitonina dentro de rangos normales. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal e imagen de bloqueo de rama derecha relacionado con hipercalemia. APACHE II de 18 y SOFA de 9 puntos. Por lo anterior requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica y colocación de catéter venoso central y línea arterial. El tratamiento instituido fue con reposición de volumen, tratamiento de la hipercalemia con bicarbonato de sodio, gluconato de calcio y beta agonistas inhalados. Debido al estado de choque resistente al volumen requirió

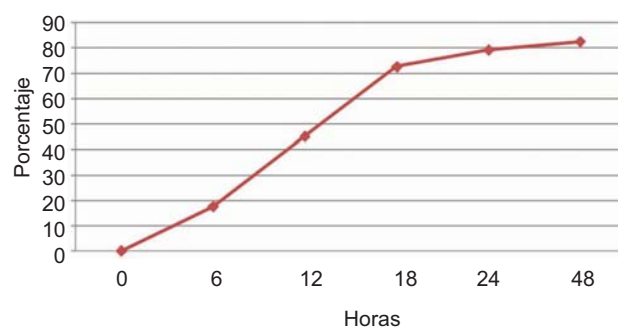
**Cuadro 1.** Exámenes de laboratorio

Parámetro	Ingreso	24 horas	48 horas
Hemoglobina	10.4	8.1	9.2
BUN	99.4	35	33.2
Creatinina	9.33	4.08	3.88
Potasio	7.62	5.17	3.7
Fósforo	6.4	4.9	4.7
Calcio	8.7	8.2	7.6
Magnesio	2.05	2.56	2.05
pH	6.75	7.36	7.44
PaCO <sub>2</sub>	14.2	40.1	37.9
HCO <sub>3</sub>	1.9	22.2	25.7
Lactato	9.1	1.9	1.6
Anión gap	29.5	21.3	14.8
TP (%/INR)	75.3/1.1	64.7/1.2	83.4/1.0

vasopresor e inotrópico. A pesar del tratamiento instituido, la acidosis láctica no respondió, por lo que fue necesario colocar un catéter de Mahurkar por vía subclavia izquierda e iniciar tratamiento hemodialítico intermitente intensivo. Con esto hubo mejoría clínica y de laboratorio caracterizada por control de la hipercalemia, disminución de azoados, reversión de la acidosis, depuración de lactato mayor de 80% en 24 horas y reversión de las alteraciones electrocardiográficas, lo que permitió la extubación, retiro del vasopresor e inotrópico y egreso de la Unidad de Terapia Intensiva en 48 horas. (Figuras 1 y 2)



**Figura 1.** Evolución de parámetros gasométricos.



**Figura 2.** Curva de depuración de lactato.

## DISCUSIÓN

En el año 1998 el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) aprobó el uso de la metformina como tratamiento convencional en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.<sup>4</sup> La historia de las biguanidas se remonta al uso de *Galega officinalis* como tratamiento contra la diabetes en la Europa medieval. El componente activo de la galega es la guanidina, utilizada para la síntesis de diversos hipoglucemiantes desde 1920. La metformina

se introdujo en el año de 1950 y constituye el segundo hipoglucemiante de mayor prescripción en el mundo.<sup>5-8</sup>

La metformina es una molécula pequeña (165 kDa) con una biodisponibilidad oral de 50%; sin metabolismo hepático y la principal vía de eliminación es la secreción tubular renal en 90% en un plazo de 12 horas. La metformina no se une a proteínas y el volumen de distribución es de 3 L/kg (63 a 646 L en total), por lo que teóricamente puede filtrarse a través de hemodiálisis.<sup>9</sup> Se acumula en determinados tejidos e incluso llega a concentraciones superiores a las plasmáticas. La metformina actúa disminuyendo la gluconeogénesis hepática, potenciando la acción periférica de insulina y reduciendo la absorción intestinal de glucosa.

La principal indicación de la metformina es en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad porque reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. El tratamiento conjunto de metformina y dieta reduce en forma significativa el riesgo relativo de todas las causas de mortalidad (36%,  $p$ : 0.011), muerte relacionada con diabetes (42%,  $p$ : 0.017) e infarto de miocardio (39%,  $p$ : 0.01).<sup>3</sup>

La administración de metformina está contraindicada en situaciones que predisponen la aparición de acidosis láctica, como: alcoholismo, insuficiencia cardíaca, respiratoria, hepatopatía y nefropatía. Las situaciones en las que se recomienda suspender la metformina son: si la concentración de creatinina es  $\geq 1.5$  mg/dL, periodos de hipoxia tisular (infarto agudo de miocardio, sepsis), suspender durante tres días posterior a la administración de medio de contraste y reiniciar el tratamiento después de la valoración de la función renal y, por último, suspender dos días antes de la aplicación de anestesia general y reiniciar cuando la función renal se encuentre estable.<sup>10</sup>

La metformina sólo se elimina por la orina y posee una vida media de acumulación corta. No afecta la concentración de lactato en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su acumulación es excepcional en ausencia de insuficiencia renal. Puede inducir acidosis e hipoxia tisular, que de progresar se complica con acidosis láctica, que puede poner en peligro la vida del enfermo.<sup>11</sup>

La acidosis láctica es una causa frecuente de acidosis metabólica. Se caracteriza por ensanchamiento del anión gap y clásicamente se divide en anaerobia (tipo A) o aerobia (tipo B). La acidosis láctica tipo A es secundaria a alteraciones cardiovasculares y la de tipo B, a acumulación de biguanidas. La acidosis láctica asociada con metformina

es poco frecuente, con una prevalencia de 1 a 9 casos por 100,000 pacientes tratados con metformina al año, con mortalidad de 30 a 50%.<sup>12</sup> Representa 1% de los pacientes admitidos a unidades de terapia intensiva con acidosis.

En la mayoría de los casos la acidosis láctica se presenta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con contraindicación para el consumo de metformina y frecuentemente asociada con enfermedades que condicionan insuficiencia renal aguda. En casos poco frecuentes, la acidosis láctica se debe a intoxicación voluntaria en pacientes no diabéticos sanos.<sup>13-18</sup>

Está demostrado que la metformina altera la depuración de lactato en el hígado por inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.<sup>19-21</sup> El mecanismo exacto por el que la induce es incierto, pero parece estar mediada por la disminución de la actividad de la piruvato-deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de electrones, lo que resulta en metabolismo anaerobio y acumulación de precursores del ciclo de Krebs.<sup>22</sup> Esta alteración metabólica incrementa el paso de piruvato a lactato y, por tanto, la síntesis de ácido láctico. La hiperlactatemia se amplifica por inestabilidad hemodinámica, hipoperfusión e hipoxia tisular y disminución en su depuración.

El diagnóstico de acidosis láctica secundaria a metformina se fundamenta en los enfermos con factores de riesgo que ingieren metformina y desarrollan acidosis láctica de anión gap ensanchado, sin otra causa que explique el cuadro, como fue el caso del enfermo que describimos en este trabajo. Los principales factores de riesgo asociados con mortalidad son la sepsis, eventos cardiovasculares agudos y la insuficiencia hepática fulminante.<sup>23</sup> (Cuadro 2)

Los criterios diagnósticos para acidosis láctica asociada con metformina son: concentración de lactato arterial  $\geq 5$  mmol/L, concentración de bicarbonato  $\leq 22$  mmol/L, pH sérico  $\leq 7.35$ , concentración plasmática de metformina fuera de los límites normales (concentración normal  $0.6 \pm 0.5$  mg/L) e ingestión previa de metformina. La medición de las concentraciones de metformina en eritrocitos es el mejor indicador de acumulación del fármaco, ya que las concentraciones plasmáticas subestiman los valores reales de metformina debido a su acumulación intracelular.<sup>24-26</sup>

El tratamiento recomendado contra la acidosis láctica asociada con metformina se basa en medidas de soporte de las funciones orgánicas afectadas y en la hemodiálisis, que es fundamental en el tratamiento porque remueve la metformina y el ácido láctico.<sup>27</sup> Panzer<sup>28</sup> describió el

**Cuadro. 2.** Factores de riesgo de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina

<i>Factores de riesgo crónicos</i>	<i>Factores de riesgo agudos</i>
Enfermedad cardiovascular	Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia renal crónica	Medio de contraste intravenoso
Alcoholismo	Choque
Insuficiencia hepática aguda	Sepsis
Enfermedad pulmonar	Insuficiencia cardíaca aguda

tratamiento de reemplazo renal continuo e intermitente combinado en pacientes con insuficiencia circulatoria asociada con acidosis láctica por metformina. Silvestre<sup>29</sup> utilizó la hemodiafiltración venovenosa continua por 12 horas con corrección eficaz del estado ácido base y de lactato sérico.

Diferentes estudios cuestionan si la asociación entre acidosis láctica y metformina es causa o coincidencia, y concluyen que la ausencia de relación entre la concentración de lactato, de metformina y la mortalidad sugiere relación de coincidencia. Lalau y Race<sup>30</sup> demostraron que las concentraciones altas de metformina tienen un efecto pronóstico favorable en la supervivencia a la acidosis láctica. Seidowsky<sup>31</sup> determinó los factores pronósticos asociados con supervivencia en acidosis láctica como: edad (p: 0.016), pH arterial (p: 0.005), concentración de lactato arterial (p: 0.01), actividad del tiempo de protrombina (TP) (p: <0.0001), ventilación mecánica (p: 0.0007) y vasopresores (p: 0.003). El porcentaje de actividad del TP menor de 50% fue el único factor independiente de mortalidad (IC 95%, RR 59.8 [6.28-568.59], p: 0.0004) con sensibilidad de 92% y especificidad de 82%.

## CONCLUSIÓN

Este caso es característico de la acidosis láctica secundaria a metformina en un enfermo con factores de riesgo. Este tipo de acidosis es poco frecuente pero es importante insistir que el diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano con base en el apoyo hemodinámico y respiratorio, corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, control metabólico y hemodiálisis son fundamentales para asegurar la supervivencia. Es importante descartar otras causas de acidosis en este grupo de enfermos entre las que destacan: infección, sepsis, cardiopatía isquémica e insuficiencia hepática aguda.

## REFERENCIAS

1. Federación Mexicana de Diabetes. Estadísticas en Salud. <http://www.fmdiabetes.org> 15 de abril 2009.
2. American Diabetes Association. Total prevalence of diabetes and pre-diabetes. Available at: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/prevalence.jsp>. Accessed October 5, 2006.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
4. 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;352:854-865.
5. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-564.
6. Sterne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivatives. In: Campbell GD, editor. *Oral hypoglycaemic agents*. London: Academic, 1969;pp:193-245.
7. Beckmann R. Biguanide (Experimenteller Teil). In: Maske H, editor. *Oral wirksame Antidiabetika*. Vol. 29 of *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1971;pp:439-596.
8. Nattrass M, Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia* 1978;14:71-74.
9. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Critical Care* 2005;12:6:1-5.
10. Jones G, Macklin J, Alexander W. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326:4-5.
11. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-371.
12. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;29:574-579.
13. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-266.
14. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002967.
15. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326:4-5.
16. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW. Metformin and lactic acidosis: Cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004;255:179-187.
17. Spiller HA, Weber JA, Winter ML. Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;34:1385-1388.
18. Brown JB, Pedula MS, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1659-1663.
19. 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;81:4059-4067.
20. 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;348:607-614.

21. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-228.
22. Lebacqz EG, Tizmalis A. Metformin and lactic acidosis. *Lancet* 1972;1:314-315.
23. Stades A, Heinkens J, Erkenlens D, et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case report. *J Int Med* 2004;255:179-187.
24. Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: Recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 2006;19:80-83.
25. Robert F, Fendri S, Hary L. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab* 2003;29:279-283.
26. Lalau JD, Lacroix C. Measurement of metformin concentration in erythrocytes: Clinical implications. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:93-98.
27. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:177-180.
28. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and the high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2157-2158.
29. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V, et al. Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2007;1:126.
30. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999;20:377-384.
31. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, et al. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191-2196.