

Notas clínicas

METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS. COMBINED TREATMENT WITH HAEMODIALYSIS AND CONTINUOUS HEMOFILTRATION

We report a case of severe lactic acidosis due to metformin ingestion in a 61-year-old woman with diabetes mellitus who continued taking metformin despite fasting for a week due to food intolerance and vomiting. The patient showed severe lactic acidosis (arterial pH 7.03, bicarbonate 3.6 mEq/l, lactate 18.58 mEq/l) and acute renal failure (urea 17.9 mmol/l, creatinine 634 μ mol/l, Na⁺ 144 mmol/l, K⁺ 5.7 mmol/l). Despite hemodialysis and intravenous bicarbonate therapy, the patient required continuous hemodiafiltration for 16 hours. Outcome was favorable. Metformin-induced lactic acidosis is associated with a high mortality rate. Early renal replacement therapy should be considered as the main emergency treatment in these cases.

Key words: Hemodialysis. Intoxication. Lactic acidosis. Metformin.

Acidosis láctica y metformina. Tratamiento combinado con hemodiálisis y hemofiltración

JUAN CARLOS LÓPEZ, FRANCISCO ESTEVE, ELISABET JUBERT, HECTOR VILLANUEVA Y XOSÉ LUIS PÉREZ

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Presentamos un caso de acidosis láctica grave secundaria al consumo de metformina. Mujer de 61 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus que prosiguió el tratamiento con metformina a pesar de estar en ayunas por intolerancia oral a alimentos y vómitos durante una semana. Presentó acidosis láctica grave (pH, 7,03; bicarbonato, 3,6 mEq/l; lactato, 18,58 mEq/l) e insuficiencia renal aguda (urea, 17,9 mmol/l; creatinina, 634 μ mol/l; Na⁺, 144 mmol/l; K⁺, 5,7 mmol/l), a pesar del tratamiento con hemodiálisis y bicarbonato intravenoso, y posteriormente requirió hemodiafiltración venovenosa continua, 2 sesiones de 8 h. Su curso evolutivo resultó satisfactorio. La asociación de metformina y acidosis láctica comporta un alto índice de mortalidad. Las técnicas de depuración extrarrenal continuas deberían considerarse como tratamiento precoz en los casos en que haya esta asociación.

Palabras clave: Hemodiálisis. Intoxicación. Acidosis láctica. Metformina.

INTRODUCCIÓN

La metformina es una biguanida comúnmente usada en el manejo de la diabetes tipo 2, sobre todo en pacientes obesos. La acidosis láctica es un efecto adverso raro asociado a su uso, con una incidencia de 5 a 9 casos por cada 100.000 pacientes en tratamiento^{1,2} y con una tasa de mortalidad del 50 al 80% (según las series), se trata de una situación crítica³. El mecanismo exacto de producción no es del todo conocido, pero presentan mayor riesgo los pacientes con cierto grado de insuficiencia renal, tanto aguda como crónica⁴. La metformina se absorbe de manera relativamente rápida en el intestino sin ser metabolizada⁵ y alrededor de un 90% del fármaco es eliminado por el filtrado glomerular y la secreción tubular⁶. La supresión de la gluconeogénesis de varios sustratos, incluidos lactato, piruvato, glicerol y aminoácidos, favorece la acumulación de ácido láctico⁷. Hay otros factores que lo producen, como hipoxia, hepatopatía o alcoholismo, situaciones en que la concentración de metformina en plasma no es necesariamente alta⁶.

Presentamos el caso de una paciente en tratamiento con metformina que, tras ser intervenida, desarrolló deshidratación con insuficiencia renal asociada a acidosis láctica. Dado su estado fue ingresada en unidad de cuidados intensivos (UCI), y requirió

Correspondencia: Dr. F. Esteve.
Av. Playa, 1, 1-3. 08860 Castelldefels. Barcelona. España.
Correo electrónico: f.esteve@csb.scs.es

Manuscrito recibido el 13-10-2006 y aceptado el 16-6-2007.

tratamiento con hemofiltración venovenosa continua durante 16 h.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, 850 mg 3 veces al día, y glibenclamida, 5 mg 2 veces al día, dislipémica en tratamiento con lovastatina, y en tratamiento con levotiroxina, 150 µg/día por hipotiroidismo secundario a una tiroidectomía total como tratamiento de un cáncer papilar de tiroides. Fue intervenida de colecistectomía por colecistitis aguda con plastrón perivesicular y se le dio de alta a los 5 días tras la intervención, cuando ya toleraba la ingesta oral. Acudió una semana más tarde a urgencias de nuestro centro por vómitos bilioalimentarios y anorexia. A su llegada la paciente estaba taquicárdica, taquipneica, diaforética, afebril y pálida, con un cuadro importante de agitación psicomotriz. Se le realizó una ecografía abdominal, sin hallazgos destacables. Se solicitó analítica, que objetivó: creatinina, 756 µmol/l; urea, 23,2 mmol/l; K⁺, 5,9 mEq/l; pH, 7,163; HCO₃⁻, 8,8 mmol/l; Cl⁻, 98 mmol/l; lactato, 18,58 mmol/l (0,33-1,84 mmol/l); anión gap, 38,1 mmol/l; no se detectaron cuerpos cetónicos en orina. Una semana antes presentaba urea de 5,6 mmol/l y creatinina, 85 µmol/l. A pesar de la intolerancia alimentaria continuó el tratamiento con metformina. Se orienta el cuadro como acidosis láctica desencadenada por metformina en el contexto de insuficiencia renal prerrenal por deshidratación, y tras la realización de una primera sesión de hemodiálisis (con bicarbonato en el líquido de diálisis) de 3 h, ingresó en UCI.

Al ingresar en UCI presentó la siguiente analítica: glucosa, 17,5 mmol/l; urea, 17,9 mmol/l; creatinina, 634 µmol/l; Na⁺, 144 mmol/l; K⁺, 5,7 mmol/l; lactato, 14,02 mmol/l; pH, 7,03; pCO₂, 13,5 mmHg; HCO₃⁻, 3,6 mEq/l; EB, -24,3; leucocitosis de 37.500/l sin desviación izquierda.

A pesar de la primera sesión de hemodiálisis, no había mejorado la clínica. Persistía con acidosis metabólica grave con ácido láctico de 14 mmol/l, respiración de Kussmaul (determinación de cuerpos cetónicos en orina negativa) e hipotensión arterial grave de 75/44 mmHg, por lo que se instauró tratamiento con dopamina, hidratación y bicarbonato. Durante el ingreso se realizaron 2 sesiones consecutivas (8 h cada sesión) de hemodiafiltración venovenosa continua, con lo que se estabilizó la situación hemodinámica y recuperó la diuresis. Con la terapia de depuración extrarrenal se consiguió reducir la concentración de creatinina hasta 250 µmol/l. La paciente conservó la diuresis en todo momento. Las concentraciones de lactato se redujeron progresivamente hasta 1,1 mmol/l (fig.1). La descompensación de la glucemia se trató con insulina rápida intravenosa. Una vez corregido el trastorno metabólico, la paciente presentaba un nivel de con-

ciencia correcto, la situación hemodinámica se estabilizó y se le pudo retirar los fármacos vasoactivos. Con creatinina de 321 µmol/l, urea de 13,7 mmol/l y diuresis espontánea se le dio de alta al servicio de endocrinología donde siguió un curso evolutivo favorable.

DISCUSIÓN

La acidosis láctica asociada al tratamiento con metformina se produce fundamentalmente en pacientes con enfermedad intercurrente o en situaciones que favorecen la hipoperfusión tisular^{8,9}. Sin embargo, la intoxicación aguda por metformina, en dosis superiores de 45 g, también produce insuficiencia renal aguda¹⁰. En el caso referido, la paciente presentó un cuadro de deshidratación que condujo a una insuficiencia renal prerrenal y, al no interrumpir el tratamiento con metformina, contribuyó a la aparición de la acidosis láctica. Una de las contraindicaciones para el uso de la metformina es una concentración de creatinina plasmática mayor de 130 µmol/l¹¹, concentraciones ampliamente superadas por nuestra paciente al ingreso. La metformina tiene una biodisponibilidad del 40 al 60%⁵, alcanza una concentración máxima a las 3 h, aproximadamente¹², y se absorbe totalmente a las 6 h tras la ingesta⁵. Con una vida media entre 2 y 6 h en pacientes sanos¹², su aclaramiento renal se ve reducido en el contexto de una insuficiencia renal¹³. Su peso molecular es de 165 g/mol, muy soluble, y tiene un gran volumen de distribución (63-276 l), por lo que se difunde libremente en el compartimento intracelular y se liga a los microsomas⁵.

Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, como anorexia, somnolencia, letargia, náuseas, vómitos y dolor abdominal, aunque hay cuadros clínicos graves que incluyen hipotensión arterial, hipotermia, insuficiencia respiratoria y arritmia cardíaca. Sin embargo, ni las concentraciones de metformina ni las de lactato son predictores de mortalidad¹⁰. La hemodiálisis ha demostrado ser el tratamiento de elección en estudios previos pues corrige el equilibrio ácido-básico, elimina el lactato y disminuye las concentraciones de metformina¹⁴. La hemofiltración venovenosa continua (HVVC)¹⁵ ha sido usada anteriormente con éxito para el tratamiento de la acidosis láctica. Gracias al bajo peso molecular y a la escasa fijación a proteínas, la metformina tiene un aclaramiento renal elevado con las técnicas de diálisis convencionales¹⁶. Sin embargo, debido al elevado volumen de distribución secundario a la fijación intracelular¹⁷, es necesario un tiempo prolongado de dialización. Eso explica por qué se realizaron sesiones de 8 h consecutivas para corregir el desequilibrio electrolítico. Sesiones cortas se han asociado con un incremento posterior en las concentraciones de lactato¹⁸, lo que también acabó sucediendo tras la primera sesión de 3 h previa al ingreso en UCI. La acumulación del fármaco en esófago, estómago e intestino delgado y su posterior absorción¹⁹ y

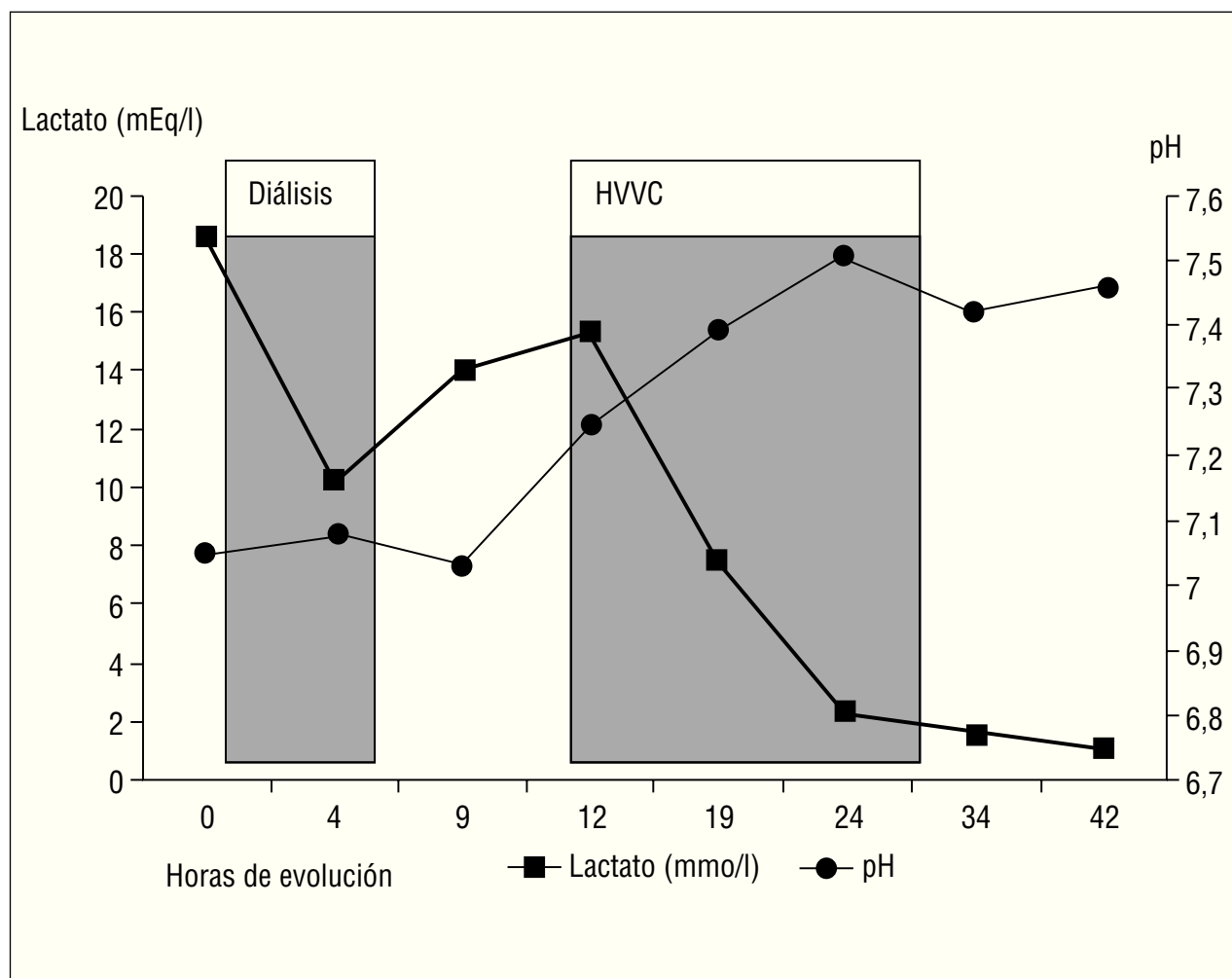


Fig. 1. Evolución de las concentraciones de lactato y pH tras terapia renal sustitutiva. HVVC: hemodiafiltración venovenosa continua.

la acumulación del fármaco en los eritrocitos, que es más persistente que en suero^{20,21}, son otras 2 posibles causas de la elevación del ácido láctico tras la diálisis.

El uso de bicarbonato en el tratamiento es causa de controversia. Por un lado existen teóricas desventajas: desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, alcalosis metabólica de rebote, alteraciones de las concentraciones de calcio y potasio, hipernatremia y vasodilatación refleja tras el bolo intravenoso. Nuestra paciente presentó esta última complicación, desequilibrio que se corrigió mediante HVVC. En conclusión, proponemos que en pacientes con acidosis láctica, cuando se sospeche que la causa subyacente sea la metformina, se debería realizar el tratamiento en unidades de críticos, dada la elevada mortalidad y la probable necesidad de soporte vital avanzado y un tiempo prolongado de diálisis, y la HVVC puede ser una buena elección. También recomendamos que en los pacientes que usen habitualmente metformina, en situaciones de enfermedad intercurrente

grave, incluida la deshidratación, se debería considerar la suspensión temporal del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999;22:925-7.
- Von Mach MA, Sauer O, Sacha WL. Experiences of a poison center with metformin-associated lactic acidosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:187-90.
- Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floch M, Azoulay E. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003;22:457-60.
- Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996;30:359-71.
- Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334:574-9.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Int Med*. 2002;137:25-33.

8. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, De Cagny B, Riagud JP, Bleichner G, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care*. 1995;18:779-84.
9. Salpenter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of Systematic Reviews. In the Cochrane Library [serie en internet]. Oxford; 2005.
10. Lalau JD, De Lacroix CCB, Fournier A. metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure: a critical analysis of its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9:126-9.
11. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 1999;20:489-503.
12. Robert F, Fendris S, Hary L, Lacroix C, Andrejak M, Lalau JD, et al. Kinetics of plasma and erythrocyte metformin after acute administration in healthy subjects. *Diabetes Metab*. 2003;29:279-83.
13. Cavallo-Perin P, Aluffi E, Estivi P, Bruno A, Carta Q, Pajaro G, et al. The hyperlactatemic effect of biguanides: a comparison between phenformin and metformin during a 6-month treatment. *Rev Eur Sci Med Farmacol*. 1989;11:45-9.
14. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20:377-84.
15. Gaínza FJ, Gimeno I, Muñiz R. Acidosis láctica. *Nefrología*. 1998;18:357-61.
16. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2157-8.
17. Barreto F, Meggs WJ, Barchman MJ. The management of metformine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:177-80.
18. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1046-7.
19. Kruse JA. metformin-associated lactic acidosis. *J Emerg Med*. 2001;20:267-72.
20. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. *Xenobiotica*. 1994;24:49-57.
21. Lacroix C, Hermelin A, Gerson M, Nouveau J, Guiberteau R. Lactic acidosis caused by metformin. Value of intraerythrocyte levels. *Presse Med*. 1988;17:1158.