

## Notas clínicas

## Acidosis láctica por metformina

LAURA DE LA MAZA PEREG, VÍCTOR MANUEL GARCÍA HIERRO,  
PILAR ÁLVAREZ BAÑOS, JAVIER PI BARRIO,  
LUIS CASTILLO LÓPEZ Y ENRIQUE RUIZ PÉREZ

*Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Yagüe.  
Burgos. España.*

### METFORMIN-INDUCED LACTIC ACIDOSIS

Lactic acidosis is an uncommon side effect of metformin use, which is more likely to arise in patients with certain predisposing factors.

We present the case of a patient with hypertension treated with indapamide and captopril and type 2 diabetes mellitus treated with insulin and metformin.

Previous renal function was normal. After taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, the patient developed vomiting, abdominal pain, diarrhea, oliguria, and lactic acidosis.

Tests on admission showed urea 227 mg/dl, creatinine 13.2 mg/dl, pH 6.98, bicarbonate 7.1 mmol/l, and lactic acid 105.4 mg/dl (normal below 19.8 mg/dl).

After two hemodialysis sessions, the patient improved, although kidney failure persisted after discharge.

Lactic acidosis is a serious complication of metformin therapy and is more frequent in patients with kidney failure and other intercurrent complaints.

*Key words:* Metformin. Lactic acidosis. Kidney failure.

La acidosis láctica es un efecto secundario de la metformina poco frecuente, que es más probable que se produzca en pacientes con ciertas condiciones predisponentes.

Presentamos el caso de un paciente con hipertensión arterial tratada con indapamida y captopril y diabetes mellitus tipo 2 tratada con insulina y metformina con función renal previa normal, que tras toma de antiinflamatorios no esteroideos presenta cuadro de vómitos, dolor abdominal, diarrea, oliguria y acidosis láctica.

En la analítica al ingreso, se objetivó urea a 227 mg/dl, creatinina a 13,2 mg/dl, pH 6,98, bicarbonato a 7,1 mmol/l y ácido láctico a 105,4 mg/dl (normal hasta 19,8 mg/dl). Tras tratamiento con dos sesiones de hemodiálisis, el paciente evoluciona favorablemente, aunque al alta persiste la insuficiencia renal.

La acidosis láctica es una seria complicación del tratamiento con metformina que es más frecuente en casos de insuficiencia renal y otros procesos intercurrentes.

*Palabras clave:* Metformina. Acidosis láctica. Insuficiencia renal.

### INTRODUCCIÓN

Las biguanidas son una clase de hipoglucemiantes orales que incluyen fenformina, buformina y metformina. El uso de fenformina se prohibió en 1976 por la alta incidencia de acidosis láctica que producía (40-64/100.000 habitantes/año). La metformina es la única biguanida disponible actualmente, ampliamente utilizada, y produce acidosis láctica con una incidencia de 9/100.000 hab/año<sup>1,2</sup>. Los casos más graves de acidosis láctica ocurren en presencia de ciertas condiciones que predisponen a ella, todas ellas contraindicaciones absolutas para el uso de metformina, como la insuficiencia renal, la enfermedad hepática o el abuso de alcohol, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, la edad > 80 años, los estados de hipoxia tisular como pueden producirse en casos de cirugía mayor, las infecciones severas u otras enfermedades agudas graves acompañadas de inestabilidad hemodinámica<sup>3</sup>.

Se presenta el caso de un paciente en tratamiento con metformina e insuficiencia renal y se revisa lo publicado.

Correspondencia: Dra. L. de la Maza Pereg.  
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Yagüe.  
Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos. España.  
Correo electrónico: alonsomaza@ono.com

Manuscrito recibido el 14-3-2005 y aceptado para su publicación el 13-11-2006.

## CASO CLÍNICO

Varón de 69 años que acude al hospital por oliguria e importante empeoramiento del estado general. Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial tratada con indapamida y captopril, dislipidemia tratada con atorvastatina, diabetes mellitus tipo 2 tratada con insulina y metformina y episodio de artritis gotosa 2 meses antes. El paciente no presentaba ninguna repercusión sistémica por diabetes ni por hipertensión. Enfermedad actual: encontrándose previamente bien, presenta podagra una semana antes del ingreso e inicia tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Al día siguiente comienza con vómitos, dolor abdominal, diarrea, disminución de toma de alimentos y líquidos, oliguria y empeoramiento del estado general, y acude a urgencias tras 6 días con esos síntomas. A la exploración se mantiene consciente, taquipneico (32 resp/min), bien hidratado, con SaO<sub>2</sub> del 95%, presión venosa central de 6 cmH<sub>2</sub>O, presión arterial 140/70 mmHg, auscultación cardíaca rítmica a 96 lpm, ventilación normal sin ruidos sobreañadidos, con abdomen y miembros inferiores normales. En la analítica al ingreso presenta hemoglobina a 13,6 g/dl, leucocitos 20.000 con un 82,6% de neutrófilos y un 11,5% de linfocitos, plaquetas 324.000, glucosa a 14 mg/dl, urea a 227 mg/dl, creatinina a 13,2 mg/dl, sodio a 138 mEq/l, potasio a 6,8 mEq/l, cloro a 91 mEq/l, pH 6,98, HCO<sub>3</sub> a 7,1 mmol/l, GOT a 21 U/l, GPT a 29 U/l, amilasa a 158 U/l, ácido láctico a 105,4 mg/dl (= 11,7 mmol/l; normal hasta 19,8 mg/dl). Como pruebas complementarias se le realizó radiografía de tórax, que fue normal; ecografía abdominal, compatible con esteatosis hepática y riñones normales; electrocardiograma con ondas T picudas y ritmo sinusal; urocultivo y proteinuria, negativos.

El paciente fue sometido a 2 sesiones de hemodiálisis y posteriormente mantuvo diuresis y presión arterial normales sin ningún fármaco. Durante el ingreso, que duró 13 días, sufrió un nuevo episodio de podagra, que fue tratado con ACTH-depot, lo cual produjo descompensación hiperglucémica que precisó de tratamiento con 3 dosis de insulina para controlarla. Al alta, la urea era de 109 mg/dl; la creatinina, 1,7 mg/dl y el resto de la bioquímica, el hemograma y los gases, normales. Se le dio el alta en tratamiento con colchicina, alopurinol y 3 dosis de insulina, sin necesidad de tratamiento hipotensor, ya que el diagnóstico de hipertensión era dudoso.

## DISCUSIÓN

Las biguanidas son fármacos antidiabéticos orales que se comenzaron a utilizar a finales de los años cincuenta. La fenformina fue retirada a finales de los años setenta por la alta tasa de acidosis láctica que producía (40-64/100.000 habitantes/año)<sup>1</sup>. La metformina es la única biguanida que se usa actualmente. Su principal efecto es aumentar la acción de la insulina por inhibición de la gluconeogénesis hepática<sup>4</sup>, aumento de la utilización de la glucosa mediada por la insulina en los tejidos periféricos y efecto antilipolítico porque disminuye la concentración de ácidos grasos libres<sup>5,6</sup>.

La metformina se absorbe rápidamente en el intestino delgado, no se une a proteínas y por eso es dializable y se elimina por orina, con una vida media de 1,5-4,9 h<sup>5,7</sup>.

Sus efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, diarrea, malestar abdominal), pero su efecto secundario más grave, aunque poco frecuente, es la acidosis láctica<sup>5</sup>. En el estudio de Stang et al<sup>2</sup>, la incidencia de acidosis láctica fue 9/100.000 habitantes/año. No obstante, en una revisión<sup>8</sup> de 176 estudios que incluían a 17.156 pacientes que tomaban metformina, no hubo casos de acidosis láctica, lo que indica que es una complicación extremadamente rara. Cuando ocurre suele ser por factores que predisponen y a su vez son contraindicaciones absolutas para su uso (tabla 1), como la insuficiencia renal, la enfermedad hepática, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria, la infección grave con hipoxia tisular, las enfermedades agudas graves, la inestabilidad hemodinámica, la cirugía mayor, la edad > 80 años o el abuso de alcohol<sup>1,9</sup>. Un estudio realizado en el Reino Unido encontró que había una o más contraindicaciones en el 52% de los pacientes tratados con metformina<sup>3</sup>. Otros estudios en Estados Unidos revelaron que un 22-27% de los pacientes tratados con metformina tenían al menos una contraindicación para su uso<sup>10,11</sup>. Por otra parte, dadas las recientes evidencias de que los pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en tratamiento con metformina presentan menor mortalidad, probablemente habrá que excluir la insuficiencia cardíaca como contraindicación absoluta<sup>12,13</sup>.

En nuestro paciente, la indicación de metformina no era incorrecta, pero la insuficiencia renal causada por la toma de antiinflamatorios no esteroideos en un riñón con probable nefropatía diabética y la deshidratación por la diarrea produjeron la acumulación de metformina que desencadenó la acidosis láctica. Por tanto, es aconsejable vigilar y advertir a los pacientes que toman metformina sobre la posibilidad de efectos secundarios graves del fármaco en caso de enfermedad concomitante que implique deshidratación o fallo de algún órgano.

El mecanismo por el cual se produce la acidosis láctica no está del todo claro. Se sabe que la metformina reduce el transporte mitocondrial de los agentes de oxidación-reducción, aumenta el metabolismo anaerobio y disminuye la actividad de la piruvato deshidrogenasa, por lo que se acumulan precursores del ciclo de Krebs y aumenta el paso de piruvato a lactato. Además produce inhibición de la gluconeogénesis hepática a partir de lactato<sup>14,15</sup>. De este modo cualquier situación que implique hipoxia tisular favorece la aparición de

**TABLA 1. Contraindicaciones para el uso de metformina**

Insuficiencia renal Enfermedad hepática Abuso de alcohol Insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica Condiciones que implican hipoxemia Condiciones que puedan producir insuficiencia renal como cirugía mayor, shock, sepsis, uso de radiocontrastes Edad mayor de 80 años
--

acidosis láctica<sup>9</sup>. Ésta se define como acidosis metabólica (pH < 7,35) con hiato aniónico elevado y cifras de lactato > 5 mmol/l (> 45,45 mg/dl), como ocurre en el caso de nuestro paciente.

El tratamiento de esta entidad incluye la corrección del factor desencadenante, medidas de soporte según la gravedad del paciente, la neutralización del exceso de hidrogeniones con NaHCO<sub>3</sub> e incrementar el metabolismo del lactato y la eliminación del fármaco mediante diálisis<sup>16</sup>.

Aunque la acidosis láctica es una complicación poco frecuente del tratamiento con metformina, debemos tener siempre presentes las contraindicaciones de su uso y suspender el tratamiento con biguanidas siempre que haya una condición que la favorezca, como en nuestro caso fue la insuficiencia renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gan SC, Barr J, Arrieff AI, Pearl RG. Biguanide associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1992;152:2333-6.
2. Stang M, Wysowski DK, Butler Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999;22:925.
3. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care.* 1997;20:925.
4. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care.* 1992;15:755.
5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574.
6. Stumvoll M, Nuriqhan N, Periello G. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:550.
7. Schafer G. Biguanides: A review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diab Metab.* 1983;9:148.
8. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:2594-602.
9. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res.* 1994;30:187.
10. Horlen C, Malone R, Dennis B, Carey T. Frequency of inappropriate metformin prescriptions. *JAMA.* 2002;287:2504.
11. Calabrese AT, Caley KC, Da Pos SV. Evaluation of prescribing practices; risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:434.
12. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2345-51.
13. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005;111:583-90.
14. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:131-7.
15. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab.* 2001;3:195-201.
16. Heaney D, Majhid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1046-7.