

Notas clínicas

A CASE OF LACTIC ACIDOSIS RELATED TO ACUTE RENAL FAILURE AND METFORMIN INTAKE TREATED WITH BICARBONATE HAEMODIALYSIS

Lactic acidosis is a rare entity. Mortality is approximately 50%. Lactic acidosis is characterized by metabolic acidosis with elevated blood lactate and anion gap. We present a case of lactic acidosis in a diabetic woman under treatment with metformin. The patient developed acute renal failure due to dehydration and diarrhea. Treatment with continuous venovenous hemodialysis was successful with clinical improvement and recovery of renal function. We describe the case and review the pathophysiological causes and prognosis of this infrequent and severe complication.

Key words: Lactic acidosis. Metformin. Biguanides. Kidney failure. Renal dialysis.

Acidosis láctica, en relación con insuficiencia renal aguda y metformina, tratada con hemodiálisis con bicarbonato

TOMÁS GONZÁLEZ LOSADA, VICTORIA ALCÁZAR, PURIFICACIÓN MARTÍNEZ DE ICAYA, DOLORES DEL OLMO, TERESA LÓPEZ DEL VAL, MIRIAM PÉREZ Y SANDRA HERRANZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

La acidosis láctica es una rara enfermedad con una mortalidad en torno al 50%. Se caracteriza por una acidosis metabólica con anión gap y ácido láctico elevado.

Presentamos un caso de acidosis láctica en una paciente diabética en tratamiento con metformina, que presentó una insuficiencia renal aguda secundario a deshidratación por un cuadro de gastroenteritis. El tratamiento con hemodiálisis venovenosa continua fue exitoso con recuperación gradual de la función renal. Se describe el caso clínico, los mecanismos fisiopatológicos, las diferentes causas y el pronóstico de esta infrecuente y grave complicación.

Palabras clave: Acidosis láctica. Metformina. Biguanidas. Insuficiencia renal. Hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN

La acidosis láctica es la causa más frecuente de acidosis metabólica en los pacientes hospitalizados. Se trata de una acidosis metabólica con anión gap elevado, en la que independientemente de la causa, el acúmulo de ácido láctico, mayor de 5 mEq/l, indica que se ha alterado el equilibrio entre la producción y el uso de lactato¹.

La acidosis, láctica en el contexto del tratamiento con metformina, es una situación infrecuente que se produce en 3 de cada 100.000 pacientes/año tratados con metformina. En la mayoría de los casos, el desarrollo de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina se ha relacionado con procesos intercurrentes que por sí solos son causa de acidosis láctica², como la insuficiencia renal aguda³, la hepatopatía o la sepsis.

Presentamos en este artículo un caso de acidosis láctica secundaria a insuficiencia renal aguda, sin deterioro previo de la función renal. Se trata de una paciente con deshidratación severa por un cuadro de gastroenteritis aguda (GEA), que seguía tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y metformina.

Nuestra paciente presentó una evidente mejoría tras la hemodiálisis con bicarbonato, que es el tratamiento de elección de la aci-

Correspondencia: Dr. T. González Losada.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Severo Ochoa.
Avda. de Orellana, s/n. 28911 Leganés. Madrid. España.
Correo electrónico: tgonzalez.hsvo@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 18-9-2006 y aceptado para su publicación el 25-6-2007.

dosis láctica en el contexto de tratamiento previo con metformina para eliminarla y corregir la acidosis¹.

CASO CLÍNICO

Se trataba de una mujer de 51 años con diabetes mellitus tipo 2 desde los 36, en seguimiento por su médico de atención primaria. Tratada inicialmente con glibenclamida (7,5 mg al día), y hacía 10 años que se había añadido metformina (850 mg/12 h). Presentaba retinopatía no proliferativa en el ojo izquierdo, sin otras complicaciones macrovasculares ni microvasculares. También estaba hipertensa desde hacía 2 años, en tratamiento con enalapril, 20 mg al día, y fumadora de 15 cigarrillos al día. No presentaba otros antecedentes medicoquirúrgicos de interés, y tenía una función renal normal (creatinina de 1,1 mg/dl) un mes antes del cuadro.

Acudió a urgencias por un episodio de 5 días de evolución de diarrea con 5 deposiciones al día, acuosas, amarillentas, con dolor abdominal difuso, acompañado de náuseas y unos 4 vómitos al día, con intolerancia prácticamente total a líquidos. Continuó tomando su medicación habitual, además de añadir por iniciativa propia aspirina (500 mg/día). Ante la persistencia del cuadro, con aparición de oligoanuria y desorientación temporoespacial, sus familiares la llevaron a urgencias. No refería fiebre ni consumo de tóxicos.

En la exploración física, la paciente se encontraba consciente y desorientada, con agitación psicomotriz, sin focalidad neurológica ni rigidez de nuca.

Impresionaba como mal hidratada, taquipneica con 38 respiraciones/min, con glucemia capilar de 45 mg/dl y cetonemia negativa, presión arterial de 159/75 mmHg, a 72 lat/min y saturación mediante pulsioximetría del 96%. El abdomen era doloroso a la palpación superficial y profunda de forma generalizada, con ruidos hidroaéreos aumentados.

En la analítica en urgencias, destacaban: glucosa, 41 mg/dl; urea, 202 mg/dl (10-50); creatinina, 9,06 mg/dl (0,50-1,10); Na, 140 mEq/l (135-145); K, 6,8 mEq/l (3,5-5); cloro, 93 mEq/l (95-106); P, 16,2 mg/dl (2,7-4,5); osmolaridad plasmática medida, 336 mOsm/kg; con amilasa, PCR y creatinina dentro de la normalidad. En la gasometría venosa se observaba una acidosis metabólica con pH, 6,96; bicarbonato, 5,3 mmol/l; pCO₂, 24,5 mmHg; exceso de base, -25,9 mmol/l, y anión gap calculado aumentado, 41,7. En la orina no presentaba cristales de oxalato, con una ex-

creción fraccionada de sodio en orina del 43,62%, que confirmaron una insuficiencia renal prerrenal evolucionada en fase de necrosis tubular aguda.

Se realizó hemograma con discreta leucocitosis. La hemostasia, el electrocardiograma y las radiografías de tórax y abdomen no mostraban alteraciones.

Ingresó en la unidad de cuidados intensivos con los diagnósticos de insuficiencia renal aguda, secundaria a deshidratación por gastroenteritis aguda e IECA, e hiperpotasemia secundaria a insuficiencia renal; se inició la reposición hidroelectrolítica y el bicarbonato sódico intravenoso, que no fueron eficaces.

Ante la sospecha de acidosis láctica en el contexto de insuficiencia renal aguda y tratamiento con metformina, en una acidosis metabólica con anión gap elevado, se solicitó ácido láctico que resultó elevado: 15,40 mmol/l (valores de referencia, 0,5-2,2 mmol/l).

Se realizó tratamiento con una sesión de 3 h de hemodiálisis venovenosa continua, tras la cual se consiguió mejoría clínico-analítica, con una creatinina posdiálisis de 4,56 mg/dl; Na, 144 mEq/l; K, 3,5 mEq/l, y mejoría de la acidosis con pH, 7,19, y bicarbonato de 11,8 mmol/l. La paciente presentó tendencia a la hipotensión.

A las 24 horas de inicio del cuadro se había corregido la acidosis y presentaba buen nivel de conciencia, con evolución favorable de la función renal, creatinina de 3,73 mg/dl y concentraciones de ácido láctico de 3,8 mmol/l. En la tabla 1 se presenta la evolución de los parámetros analíticos y su relación con la diálisis.

Durante su estancia en planta, se inició el tratamiento con insulina subcutánea y, tras una fase poliúrica de una semana con diuresis entre 4 y 5 l de orina al día, presentaba creatinina de 1,75 mg/dl y no requería diálisis.

A los 3 meses del cuadro presenta creatinina de 1,48 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 31 ml/min.

DISCUSIÓN

En condiciones normales se producen entre 15 y 20 mEq de ácido láctico al día. El lactato sérico se metaboliza principalmente en el hígado (50%), aunque también se elimina en el riñón (20%), y en menor proporción en músculo estriado, corazón y cerebro⁴.

La hiperlactatemia se define por concentraciones moderadamente elevadas de lactato sérico (2-5 mEq/l), con valores todavía normales de bicarbonato y pH.

TABLA 1. Evolución analítica en relación con el tratamiento con diálisis

	Creatinina (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	pH	Bicarbonato (mmol/l)	Acido láctico (mmol/l)
A la llegada	9,06	140	6,8	6,96	5,3	15,40
Prediálisis	9,70	139	5,9	6,79	4,2	
Posdiálisis	4,56	144	3,5	7,19	11,8	9,0
A las 24 h	3,73	140	4,0	7,38	27,4	3,8

K: potasio; Na: sodio.

Normalmente ocurre cuando los tejidos están bien perfundidos y los sistemas tampón son capaces de prevenir un descenso del pH y la acidosis metabólica.

La acidosis láctica se caracteriza por concentraciones de lactato mayores de 5 mEq/l en el seno de una acidosis metabólica con anión gap elevado. Ocasiona una clínica poco específica, con náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, anorexia, taquipnea, alteración del nivel de conciencia e incluso coma. La acidosis láctica se produce por acúmulo de ácido láctico en sangre como resultado de un aumento de su síntesis, defecto en su eliminación o ambos.

La síntesis de lactato se encuentra aumentada en las situaciones en que hay hipoxia celular (acidosis láctica tipo A) o en relación con fármacos, toxinas o afecciones que alteran la función mitocondrial y se incrementa la glucólisis anaerobia (acidosis láctica tipo B).

La clasificación más extendida es la que divide la acidosis láctica en 2 grandes categorías. La acidosis láctica tipo A, asociada a trastornos en los que el suministro reducido de oxígeno es inadecuado para cubrir las demandas de los tejidos. Es la más frecuente y se produce en procesos como el shock sistémico por hipovolemia, la insuficiencia cardíaca, la sepsis o la anemia grave. También se produce en la intoxicación por CO, y en situaciones en que la demanda de oxígeno de los tejidos es superior al suministro, como en el ejercicio físico intenso, las convulsiones y el asma grave.

En la acidosis láctica tipo B no hay pruebas clínicas de reducción del suministro de oxígeno a los tejidos, y se relaciona con alteración del metabolismo celular mediado por toxinas o isquemia regional. La acidosis láctica tipo B se subdivide en 3 subcategorías: la tipo B1 relacionada con enfermedad subyacente como insuficiencia renal y hepática o neoplasia maligna, la tipo B2 en relación con fármacos o toxinas, como la metformina, y la tipo B3 que se produce en los errores innatos del metabolismo.

Las 2 principales biguanidas, metformina y fenformina, se introdujeron en Europa a finales de los años cincuenta. El primer caso de acidosis láctica asociada a fenformina fue comunicado en 1962. The University Group Diabetes Program reveló un aumento de la mortalidad y el riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con fenformina, en comparación con los tratados con placebo⁵. Fue retirada en Estados Unidos a finales de 1970 al producirse entre 40 y 64 casos de acidosis láctica por 100.000 pacientes/año tratados.

Los primeros casos de acidosis láctica en relación con metformina retrasaron su introducción en Estados Unidos hasta el año 1995. Sin embargo, mediante más de 170 estudios prospectivos, comparativos y observacionales de cohortes, sobre la incidencia de acidosis láctica entre los pacientes tratados (8,4 casos/100.000 pacientes-año) y los no tratados con metformina (9 casos/100.000 pacientes-año), se sabe que no hay un aumento de incidencia si se respetan las contraindicaciones de su uso. Tampoco se encontró diferencia en las

concentraciones de lactato respecto a placebo u otros antidiabéticos orales⁶. La gran mayoría de los pacientes tratados con metformina que desarrollaron acidosis láctica también presentaban otras afecciones graves que por sí mismas son causales de acidosis láctica, como insuficiencia renal, disfunción hepática y otros estados de hipoperfusión o hipoxia⁷⁻¹⁰.

La metformina es un fármaco que aporta grandes beneficios en el tratamiento y la disminución de la mortalidad del paciente diabético, como mostró el estudio UKPDS¹¹. Su uso se encuentra limitado por una serie de contraindicaciones, como en las insuficiencias renal, hepática, cardíaca y respiratoria, así como infección grave, abuso de alcohol, antecedentes de acidosis láctica o en pacientes que se someterán a cirugía o procedimientos radiológicos que requieran contraste intravenoso.

Es preciso un elevado grado de sospecha de la acidosis láctica, ya que la clínica es poco específica, y el tratamiento precoz del cuadro es fundamental para reducir la elevada mortalidad, en torno al 50%. Se ha demostrado que las concentraciones elevadas de lactato al ingreso se relacionan estrechamente con un peor pronóstico, y su reducción en las primeras 24 h se asocia con una disminución de la mortalidad⁴. El tratamiento de la acidosis láctica debe ir encaminado a corregir la causa subyacente y asegurar un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos.

El tratamiento con bicarbonato sódico intravenoso es motivo de discusión ya que puede producir hipernatremia, hiperosmolaridad y sobrecarga de volumen, especialmente si la perfusión renal es deficiente y se ha reducido la excreción renal de sodio y agua. Además, el aporte de bicarbonato aumenta la producción de CO₂, que difunde a las células del miocardio, disminuye el pH intracelular y afecta tanto a la contractilidad miocárdica como el gasto cardíaco, ya de por sí afectados en las situaciones de acidosis¹². Además, el bicarbonato, al alcalinizar el plasma sanguíneo, puede aumentar la producción de lactato al estimular la fosfofructocinasa, que es una de las enzimas que interviene en su formación.

La hemodiálisis es el tratamiento indicado para la acidosis láctica causada por algunos fármacos o toxinas. La metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 ml/min en pacientes sin deterioro hemodinámico. En el caso de la acidosis láctica en relación con metformina, la hemodiálisis inmediata es el tratamiento indicado pues corrige la acidosis y elimina la metformina acumulada⁸.

Presentamos un caso de acidosis láctica en una paciente diabética tratada con metformina que tuvo una insuficiencia renal aguda grave en relación con una gastroenteritis. La metformina es una excelente terapia que reporta enormes beneficios en el tratamiento del paciente con resistencia a la insulina, pero debemos respetar las contraindicaciones en su uso para evitar complicaciones severas, como la acidosis láctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. 4.^a ed. Barcelona: Ediciones Medical Trends; 2004 p. 74-7.
2. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetics. *Diabetes Care*. 1998;21:1659-63.
3. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin associated lactic acidosis". *Diab Obes Metab*. 2001;3:195.
4. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med*. 2003;29:699-702.
5. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, IV: A preliminary report on Phenformin results. *JAMA*. 1971;217:777-84.
6. Salpeter SR. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews. In the Cochrane Library [serie en internet]. Oxford; 2005.
7. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak G. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med*. 2003;163:2594-601.
8. Kruse JA. Metformin-associated lactic acidosis. *Emerg Med*. 2001;20:267-72.
9. Heras M. Hipoperfusión renal y sobredosificación de metformina como causa de acidosis láctica severa. *Nefrología*. 2003; 5:465.
10. Pertek JP, Vidal S, Mariot J, Galy-Floch M. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by acute renal failure. *Ann Fr Anesth Réanim*. 2003;22:57-460.
11. Baley CJ, Campbell IW. United Kingdom Prospective Diabetes Study: implications for metformin. *Brit J Cardiol*. 2002;9:115-9.
12. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest*. 2000;117:260-8.