



CASOS CLÍNICOS

Acidosis láctica asociada a metformina

Fernández Rodríguez M, Álvarez del Vayo Rodríguez J, Pascual Casado A, Zaldívar Enríquez E.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Resumen

La acidosis láctica severa asociada a metformina es una enfermedad grave, poco frecuente, pero con elevada mortalidad que se define en presencia de un pH < 7,35, Lactato > 2 mmol/L y una paCO₂ en límites normales.

Presentamos el caso de una paciente en tratamiento con metformina, hipertensa y dislipémica, polimedicada, con acidosis láctica grave ingresada en Reanimación, tras postoperatorio de laparotomía exploradora por sospecha de una isquemia intestinal. Llega en estado de shock circulatorio, con escasa respuesta a administración de volumen y drogas vasoactivas.

Describimos algunos datos sobre su incidencia, la fisiopatología, el pronóstico y el tratamiento, así como la importancia de un diagnóstico precoz y diferencial con otras causas de acidosis metabólicas que eleven el anión GAP.

Introducción

La acidosis láctica severa asociada a metformina es una enfermedad grave, poco frecuente, pero con elevada mortalidad que se define en presencia de un pH < 7,35, Lactato > 2 mmol/L y una paCO₂ en límites normales.

Presentamos el caso de una paciente en tratamiento con metformina, hipertensa y dislipémica, polimedicada, con acidosis láctica grave ingresada en Reanimación, tras postoperatorio de laparotomía exploradora por sospecha de una isquemia intestinal. Llega en estado de shock circulatorio, con escasa respuesta a la administración de volumen y drogas vasoactivas.

Describimos algunos datos sobre su incidencia, la fisiopatología, el pronóstico y el tratamiento, así como la importancia de un diagnóstico precoz y diferencial con otras causas de acidosis metabólicas que eleven el anión GAP.

La metformina es un antidiabético oral perteneciente al grupo de las biguanidas. Ejerce su acción a través de la inhibición de la glucogenogénesis e incrementando la sensibilidad de los órganos periféricos a la insulina (1). Es el fármaco con mayor seguridad demostrada a largo plazo en el manejo de la diabetes tipo II, pero su uso no está exento de complicaciones.

La acidosis láctica severa asociada a metformina es una enfermedad grave, poco frecuente, pero con elevada mortalidad. Su incidencia se estima entre 3-8 casos por 100000 pacientes diabéticos y año y con una mortalidad en torno al 40% en intoxicaciones accidentales (2). La definición incluye una concentración de lactato > 2 mmol/L y bicarbonato < 22 mmol/L en pacientes con tratamiento con metformina. (3).

La acidosis láctica que se produce se debe a que la metformina altera la depuración de lactato en el hígado por inhibición de la cadena mitocondrial. Se produce una disminución de la enzima piruvato deshidrogenasa y del transporte mitocondrial de electrones, lo que favorece el metabolismo anaerobio, incrementando el paso de piruvato a lactato. (3).

La mayoría de los casos ocurren en pacientes con diabetes tipo II, en los que no se ha tenido en cuenta las contraindicaciones para la prescripción de metformina, como la edad avanzada > 80 años, daño renal y la insuficiencia cardíaca congestiva o, más frecuentemente, en pacientes en los que alguna enfermedad asociada ha provocado daño renal agudo, llevando al acúmulo de metformina en el organismo.

No hay ningún tratamiento específico. El tratamiento es de soporte. La metformina, considerando los datos farmacocinéticos, podría ser extraída de la sangre mediante hemodiálisis, requiriéndose una duración de 15h de hemodiálisis para normalizar los niveles en plasma. (4)

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 88 años que como antecedentes personales de interés presenta: hipertensión, diabetes tipo II, hipercolesterolemia, reflujo gastroesofágico, pólipos gástricos y vértigo. Tratamiento habitual con alprazolam, estatinas, metformina + sitagliptina, omeprazol, enalapril, furosemida y betahistina.

Acude a Urgencias por síncope no presenciado y dolor abdominal de 12 horas de evolución, acompañado de

vómitos y sin fiebre ni sensación distérmica. Refiere leve distensión abdominal durante los últimos 2 días, realizando deposición sin productos patológicos.

A la exploración en urgencias, presenta mal estado general, encontrándose taquicárdica, arrítmica en FA (no conocida previamente) e hipotensa. Llama la atención un abdomen distendido, tenso, con dolor a la palpación en flanco derecho e hipocondrio izquierdo con más intensidad, con leve reacción peritoneal.

Analíticamente destaca una leucocitosis con desviación izquierda, una insuficiencia renal grave que no presentaba previamente, ligera hipernatremia y aumento de los parámetros de sepsis. (Tabla 1) Con estos datos, se realiza TAC abómino-pélvico (sin administración de contraste por insuficiencia renal, por lo que es un estudio limitado para la valoración de patología vascular). En el colon ascendente se observa neumatosis compatible con la sospecha clínica de isquemia intestinal.

Tras ser valorada por Cirugía General se decide laparotomía exploradora urgente ante la sospecha diagnóstica, en la que no se objetivan hallazgos patológicos relevantes.

Llega a Reanimación intubada, hemodinámicamente inestable y en anuria, a pesar de incremento de soporte vasoactivo. Continúa con importante acidosis metabólica láctica, con anion GAP elevado presentando además hipernatremia y descenso del tiempo de protrombina. (Tabla 2).

| | | | |
|-----------------------|------------|----------------|----------------------------|
| pH | 7,05 | Leucocitos | 17,2 x10 ³ /mcl |
| Lactato | 214 mmol/L | Procalcitonina | 3,96 ng/mL |
| Bicarbonato | 14,1 mEq/l | FC | 100 lpm |
| Urea | 119 mg/dl | PA | 85/90 mmHg |
| Creatinina | 3,19 mg/dL | CK | 8 mg/dL |
| Potasio | 5 mEq/L | Asion GAP | 53 mEq/L |
| Glucosa | 54 mg/dL | | |
| Sodio | 180 mEq/l | | |
| Tiempo de Protrombina | 80 % | | |

Tabla 1. PARÁMETROS ANALÍTICOS Y HEMODINÁMICOS A SU LLEGADA A URGENCIAS FC: Frecuencia cardiaca; PA: Presión arterial; mEq: miliequivalentes; lpm: latidos por minuto.

| | | | |
|-----------------------|------------|----------------|----------------------------|
| pH | 7,03 | Leucocitos | 16,2 x10 ³ /mcl |
| Lactato | 219 mmol/L | Procalcitonina | 3,47 ng/mL |
| Bicarbonato | 13,3 mEq/l | FC | 110 lpm |
| Urea | 132 mg/dl | PA | 90/48 mmHg |
| Creatinina | 3,20 mg/dL | Noradrenalina | 1 mcg/Kg/min |
| Potasio | 5,3 mEq/L | CK | 8 mg/dL |
| Glucosa | 48 mg/dL | Asion GAP | 54 mEq/L |
| Sodio | 180 mEq/l | | |
| Tiempo de Protrombina | 80 % | | |

Tabla 2. PARÁMETROS ANALÍTICOS Y HEMODINÁMICOS A SU LLEGADA A REANIMACIÓN

Ante esta evolución tórpida y dados los antecedentes de la paciente se sospecha una posible intoxicación por metformina, por lo que se decide sacar niveles plasmáticos del fármaco para enviarlos a un centro especializado.

A pesar de todas las medidas de soporte vasoactivo, y ante el deterioro progresivo, que por otro lado condicionaría una mala tolerancia a la hemofiltración, y el mal pronóstico a corto-medio plazo, se decide limitación del esfuerzo terapéutico. La paciente fallece a las 24 horas. A los 8 días llegan los resultados de los niveles de metformina en suero: 32632 ng/ml (valores terapéuticos indicativos: 1000-2000 ng/mL)

Discusión

La metformina constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la diabetes tipo II por su eficacia y seguridad. Sus efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal y

se resuelven una vez suspendido el tratamiento. (5) Es una molécula pequeña, cuya semivida de eliminación es de 8 a 20 h en personas con función renal normal.

La mayoría de las intoxicaciones se producen en pacientes mayores de 65 años, con diabetes tipo II, en los que se ha pasado por alto alguna contraindicación para tratamiento con metformina, o de manera más frecuente, que presenten alguna enfermedad que haya provocado un daño renal agudo que lleve al acúmulo de este medicamento (7) (Fig 1). El 89% presentan inestabilidad hemodinámica y presencia de shock, no existiendo ningún tratamiento específico. La hipotensión se trata inicialmente con volumen y drogas vasoactivas. La administración de bicarbonato puede condicionar efectos secundarios, entre ellos un incremento en la producción de dióxido de carbono y disminución del calcio ionizado, que pueden contribuir a la disminución de la contractilidad ventricular y del tono vascular, además de un posible efecto paradójico por mejoría del pH extracelular pero no del intracelular, produciéndose una hipercapnia intracelular. (8)

La hemodiálisis es el tratamiento de elección en intoxicaciones graves (lactato >15 mmol/L y pH <7), siempre y cuando el paciente se encuentre lo suficientemente estable hemodinámicamente para tolerarla.



Fig. 1: Fisiopatología de la acidosis láctica asociada a metformina

| ANION GAP ELEVADO | ANION GAP NORMAL |
|--|--|
| Acidosis láctica | Acidosis metabólica hiperclorémica |
| Cuerpos cetónicos. Cetoacidosis diabética | Pérdidas gastrointestinales y renales alcalinas |
| Toxinas (etanol, metanol, hierro, salicilatos, etilenglicol, propilenglicol) | Acidosis tubular renal |
| Uremia e insuficiencia Renal | Derivación de uréter a través de conducto biliar. Ureterosigmoidostomias. Fístulas pancreáticas, biliares o intestinales. |
| Rabdomiolisis | Trastornos endocrinos Fármacos: acetazolamida, anfotericina, ciclosporina, cotrimoxazol, diuréticos osmóticos, topiramato |

Tabla 3. ACIDOSIS METABÓLICA

En esta paciente creemos que los factores que determinaron la acumulación de metformina con acidosis láctica fueron el daño renal agudo probablemente por deshidratación secundaria a los vómitos y a la polimedicación. De las causas de acidosis con anion GAP elevado, la cetoacidosis diabética se descartó por la analítica, así como la intoxicación por salicilatos, metanol, etilenglicol o cianuro por la historia clínica. Tampoco presentaba datos de rabdomiolisis. (TABLA 3)

Conclusiones

La acidosis láctica por intoxicación por metformina es un cuadro con una baja incidencia, pero con una elevada mortalidad. Se debería sospechar en pacientes diabéticos en tratamiento con este medicamento, mayores de 65 años, que puedan desarrollar insuficiencia renal aguda por distintas causas (por ejemplo, toma de medicamentos) y que presenten una acidosis láctica que no se explique por otras causas, por lo que es aconsejable realizar un diagnóstico diferencial con las diferentes patologías que nos pueden dar una acidosis con anión GAP elevado.

Es importante iniciar una reanimación precoz, con volumen, fármacos vasoactivos, y hemofiltración cuando se sospeche este cuadro.

Bibliografía

1. W. Lu, J. Defilippi, A. Braun. Unleash metformin reconsideration of the contraindication in patients with renal

impairment. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1488-97. ([PubMed](#))

2. N. Peters, N. Jay, D. Barraud, A. Cravoisy, L. Nace, PE. Bollaert, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Critical Care*. 2008;12: R149. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([HTML2](#)) ([PDF](#))

3. Sánchez Díaz J, Monares Zapeda E, Martínez Rodríguez E, Cortés Román JS, Torres Aguilar O, Peniche Moguel KG et al. Acidosis láctica por met-formina: reporte de un caso. *Rev Colombiana Anestesiología* 2017; 45 (4): 353-359. ([HTML](#))

4. Juan Grandjean R, Daniel Muñoz P. Acidosis láctica secundaria a metformina: Reporte de un caso. *Revista chilena de Med. Intensiva* 2016; 31(3): 183-188. ([PDF](#))

5. Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Runby J. Survival following a metformin overdose of 63 g: a case report. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93 (2): 98-9 ([PubMed](#))

6. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303. ([PubMed](#))

7. Vives M, Romano J, Stoll E, Lafuente A, Nagore D, Monedero P. Acidosis láctica asociada a metformina: incidencia, diagnóstico, factores pronóstico y tratamiento. *Rev Española Anestesiología* 2012. 59 (5): 276-279. ([HTML](#))

8. D. Velissaris, V. Karamouzos, N. Ktenopoulos, C. Pierrakos, M. Karanikolas. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: A literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract*. 2015; 2015:605830. ([PubMed](#)) ([HTML](#)) ([HTML2](#)) ([PDF](#))

Correspondencia al autor

María Fernández Rodríguez
maria.fernandezr@scsalud.es
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.

Aceptado para el blog en enero de 2019.



