

Hiperlactacidemia por metformina: Presentación de un caso clínico sin acidosis metabólica aparente y revisión de la literatura

Daniela Olmos Kutscherauer, Marcelo Engel, Elizabeth Ventrice, Marcela Cortazar, Arnaldo Dubin

Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente diabética tipo 2 tratada con metformina que es internada por un accidente cerebrovascular isquémico. En el laboratorio se detectó una hiperlactacidemia de 4.8 mmol/l, con pH, bicarbonato y exceso de base normales. Sin embargo, el enfoque de Stewart permitió identificar la presencia de una acidosis metabóli-

ca por aniones no medidos y una alcalosis hipoclorémica. El anión gap estaba elevado y sus valores declinaron paralelamente a los del ácido láctico. Se revisa la acidosis láctica por metformina y el enfoque diagnóstico de este trastorno metabólico ácido-base.

ABSTRACT

Metformin-induced hyperlactatemia: A case report and review of the literature

This is a case report of a patient with diabetes type 2 treated with metformin who was admitted to the intensive care unit because of an ischemic stroke. Blood tests showed a hyperlactatemia of 4.8 mmol/l, with normal pH, bicarbonate, and base excess. However, Stewart approach allowed the detection of a

mixed metabolic disorder: metabolic acidosis due to unmeasured anions plus hypochloremic alkalosis. Anion gap was elevated and its values decreased in parallel to lactate levels. We review metformin-induced lactic acidosis and the diagnostic approach to this metabolic acid-base disturbance.

Introducción

La metformina es una droga antihiper glucemiante usada en pacientes diabéticos tipo 2, particularmente en presencia de obesidad o sobrepeso. En este grupo de pacientes, previene complicaciones vasculares y reduce la mortalidad.¹ Es una droga segura y, en la mayoría de los pacientes, sólo produce efectos colaterales menores y transitorios, tales como molestias abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. Su efecto adverso más grave es la acidosis láctica. Su riesgo es de aproximadamente 0,01-0,05 casos cada 1000 pacientes tratados por año.² Casi todos los casos han ocurrido en pacientes con enfermedad renal, cardiovascular o hepática o en alcohólicos.^{3,4} Clínicamente, puede presentarse con dolor abdominal, hiperventilación, alteraciones del estado de conciencia y paro cardiorrespiratorio. En el laboratorio, su presencia es sugerida por el hallazgo de niveles reducidos de bicarbonato o exceso de base.

Nosotros comunicamos el caso de una paciente, con antecedentes de ingesta de metformina, en quien la hiperlactacidemia fue un hallazgo de laboratorio, con valores normales de pH, bicarbonato y exceso de base.

Presentación del caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 75 años de edad, obesa, con antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular isquémico con leve secuela motora braquial derecha, infecciones urinarias frecuentes y demencia senil. La enferma estaba medicada con insulina NPH (34 UI/día), metformina (850 mg cada 8 hs), atenolol (25 mg/día), enalapril (20 mg/día), furosemida (20 mg/día), olanzapina (10 mg/día) y coenzima Q10. En la semana previa a su ingreso, había disminuido la ingesta de fluidos y alimentos. Es internada en el Servicio de Terapia Intensiva del Sanatorio Otamendi y Miroli por inestabilidad en la marcha y paresia braquiocrural derecha moderada. La tomografía axial computada evidenciaba lesiones isquémicas lacunares corticosubcorticales frontoparietales izquierdos. En el examen físico presen-

Correspondencia: Arnaldo Dubin, Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli, Capital Federal, Argentina.

Dirección: 42 N° 577, 1900 La Plata, Argentina. E-mail: arnaldodubin@speedy.com.ar Fax: 0221 4790742 Teléfono: 0221 4220507

taba presión arterial media de 120 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, temperatura axilar de 37,7°, un soplo sistólico 2/3 en foco mitral, pulsos periféricos disminuidos, hipoventilación bibasal a predominio de campo pulmonar derecho. La radiografía simple de tórax mostraba una atelectasia basal derecha. El laboratorio evidenciaba: glucemia 258 mg/dl, urea 39 mg/dl, creatinina 0,9 mg/dl, transaminasa glutámico-oxalacética 25 mU/ml, transaminasa glutámico-pirúvica 30 mU/ml, albúmina 3,5 g/l, ácido láctico 4,8 mmol/l, hemoglobina 10 g/l, saturación de oxígeno 95%, pH 7,42, PCO₂ 39 mm Hg, PO₂ 77 mm Hg, bicarbonato 25 mmol/l, exceso de base 1 mmol/l, [Na⁺] 141 mmol/l, [K⁺] 4,2 mmol/l, [Cl⁻] 98 mmol/l; calcio iónico 4,3 mg/dl, fosfato 3,8 mg/dl, magnesio 1,9 mg/dl, anión gap (ajustado a la albuminemia) 24 mmol/l, diferencia efectiva de iones fuertes (SID_{efectivo}) 37 mmol/l, diferencia aparente de iones fuertes (SID_{aparente}) 51 mmol/l y aniones fuertes no medidos (SIG) 14 mmol/l. La cetonemia y la cetonuria fueron negativas.

Se diagnosticó un trastorno ácido-base complejo; acidosis metabólica por elevación de aniones no medidos (acidosis láctica) más alcalosis metabólica hipoclorémica. La medicación fue suspendida y la paciente evolucionó con complicaciones. A las 48 hs. del ingreso presentó un episodio de edema agudo de pulmón. El ecocardiograma transtorácico demostró deterioro moderado de la función sistólica y trastornos de la relajación del ventrículo izquierdo.

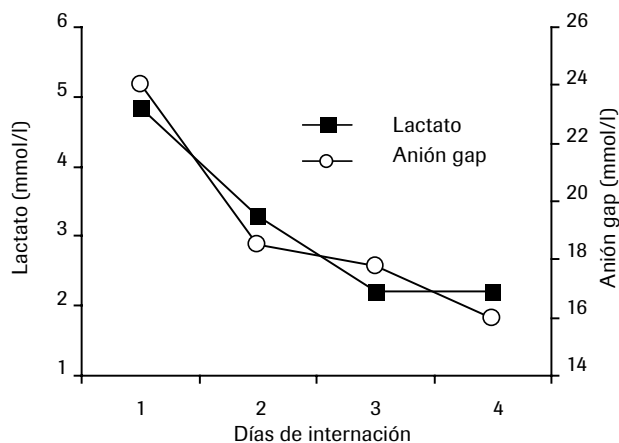


Figura 1. Comportamiento del lactato y del anión gap durante la evolución.

do, e insuficiencia mitral moderada. Posteriormente desarrolló una infección urinaria por *Escherichia coli* que respondió al tratamiento con ciprofloxacina. Pese a estas interurrencias, los niveles de ácido láctico y de anión gap normalizaron en forma progresiva (Figura 1) y la paciente fue dada de alta.

Discusión

En 1977, la fenformina fue prohibida por la FDA por constituir un riesgo inminente debido a los cientos de casos de acidosis láctica provocada por la droga, los cuales tenían una mortalidad del 50%. Se estimó una incidencia de 40 a 64 casos por 100.000 personas por año.^{3, 4} La metformina fue aprobada para su uso en 1975 en EE.UU., aunque ya había sido usada previamente, durante décadas, en Europa. Actualmente es una droga muy ampliamente prescrita.³ Es excretada únicamente por riñón, tiene una vida media corta (1-5 horas) y sólo se acumula en la insuficiencia renal avanzada.⁵ La incidencia de acidosis láctica con metformina es mucho menor que con fenformina. Se ha estimado en alrededor de 3 casos/100.000 pacientes/año.^{3, 4} Sin embargo, algunos estudios prospectivos han reportado una incidencia algo mayor: 9 casos/100.000 pacientes/año.⁶ Por el contrario, otros estudios sostienen que el riesgo es mucho menor o inexistente. En una publicación reciente, Salpeter y cols. analizaron 194 estudios, involucrando 36.893 pacientes/año de uso de metformina, y no encontraron casos de acidosis láctica.⁷ Debe recordarse que la acidosis láctica puede ocurrir en pacientes diabéticos independientemente del uso de metformina.² Es posible que la diabetes por sí misma sea un factor de riesgo tan o más relevante que el uso de metformina, para el desarrollo de acidosis láctica.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, la metformina por sí misma consistentemente provoca acidosis láctica en la sobredosificación,¹¹ incluso en pacientes jóvenes y sin contraindicaciones.^{12, 13}

Dada la eficacia de la metformina y la falta de una relación claramente demostrada con la acidosis láctica, se ha sugerido restringir la lista de contraindicaciones a situaciones con disminución del filtrado glomerular o posibilidades de hipoxia tisular.¹⁴ Estas condiciones incluirían insuficiencia renal, uso de contrastes iodados, anestesia general, sepsis e infarto agudo de miocardio. Sin embargo, otros investigadores tienen una visión más cautelosa y alertan sobre su toxicidad, contraindicándola también en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fallo hepático crónico.¹⁵

El mecanismo de producción de la acidosis láctica no es conocido por completo. La metformina reduce el consumo de oxígeno en hepatocitos aislados¹⁶ por inhibición del complejo mitocondrial I.¹⁷ Las biguanidas también reducen la actividad de la piruvato deshidrogenasa¹⁸ y modifican el ciclo de Krebs.¹⁹ La mayor propensión a causar acidosis láctica de la fenformina en relación con la metfor-

mina, se vincularía a su cadena lateral muy lipofílica, con mayor afinidad de unión a la mitocondria.²⁰

En el caso de nuestra paciente, la hiperlactacidemia fue un hallazgo que relacionamos con la ingesta de metformina. Aunque ulteriormente se demostraron alteraciones en la función sistólica, al ingreso se hallaba estable, sin evidencias clínicas de insuficiencia o hipoxia tisular. Podemos especular sobre un posible rol de interacciones con las otras drogas que estaba recibiendo.²¹

Pese a la severa hiperlactacidemia, el pH, el bicarbonato y el exceso de base estaban en rangos normales. El enfoque de Stewart²² permitió iden-

tificar un trastorno metabólico complejo. Junto a la acidosis metabólica por incrementos de aniones no medidos (acidosis láctica), se hallaba presente una alcalosis hipoclorémica. Sin embargo, la elevación del anión gap alertaba sobre la presencia de un trastorno metabólico oculto. Adicionalmente, el anión gap disminuyó paralelamente a los niveles de lactato durante la evolución. Nosotros hemos previamente descripto la intercambiabilidad de los enfoques convencional y de Stewart, en la medida que el comportamiento del anión gap, ajustado a las modificaciones de la albuminemia, sea adecuadamente evaluado.²³

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Brown JB, Pedula MS, Barzilay J, Herson MK, Latare P: Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1659-1663.
3. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-579.
4. Aguilar C, Reza A, Garcia JE, Rull JA: Biguanide related lactic acidosis: incidence and risk factors. *Arch Med Res* 1992; 23:19-24.
5. Scheen AJ: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:359-371.
6. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D: Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22:925-927.
7. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163:2594-2602.
8. McCormack J, Johns K, Tildesley H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ*. 2005; 173:502-504.
9. Ebell M: Link between metformin and lactic acidosis? *Am Fam Physician*. 2004; 70:2109-2110.
10. Misbin RI: The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1791-1793.
11. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, LaCroix C: Consequences of metformin intoxication (Letter). *Diabetes Care* 1998; 21:2036-2037.
12. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC: Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15:398-402.
13. Medical officer's review of glucophage overdoses and lactic acidosis. Rockville, MD, Food and Drug Administration, 2004.
14. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD: Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003; 4; 326:4-5.
15. Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB: Metformin and serious adverse effects. *Med J Aust* 2004 19; 180:53-54.
16. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avert N, Rigoulet M, Leverve X: Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect target on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000; 275: 223-228.
17. Owen MR, Doran E and 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.
18. Ofenstein JP, Dominguez LJ, Sowers JR, Sarnaik AP: Effects of insulin and metformin on glucose metabolism in rat vascular smooth muscle. *Metabolism*. 1999; 48:1357-1360.
19. Large V, Beylot M: Modifications of citric acid cycle activity and gluconeogenesis in streptozotocin-induced diabetes and effects of metformin. *Diabetes* 1999; 48:1251-1257.
20. Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th edition), Hardman, J.G., Gilman, A.G., Limbird, L.E. (eds.) McGraw-Hill, New York, 1995.
21. Franzetti I, Paolo D, Marco G, Emanuela M, Elisabetta Z, Renato U: Possible synergistic effect of metformin and enalapril on the development of hyperkaliemic lactic acidosis. *Diabetes Res Clin Pract*; 38:173-176.
22. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:2246-2251.
23. Dubin A, Menises M, Masevicius FD, et al: Comparación de dos enfoques para el diagnóstico de los trastornos ácido-base metabólicos. *Medicina Intensiva* 2005; 22: 11-17.