

# Acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina en el contexto de fracaso renal agudo.

Lactic acidosis in patients receiving metformin in acute renal failure context.

Trabajo fin de grado.

Curso 2016-2017.

Facultad de Medicina.

Herrero García, Sandra.

Tutorizado por: Peña Porta, José María.

## Índice.

Resumen.	2
Introducción.	3
Objetivos.	3
Material y método.	4
Observaciones clínicas.	5
CASO 1.	5
CASO 2.	6
CASO 3.	7
CASO 4.	8
CASO 5.	9
CASO 6.	10
CASO 7.	11
CASO 8.	12
CASO 9.	13
CASO 10.	14
Resultados.	17
INCIDENCIA Y MORTALIDAD.	17
DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.	18
Discusión.	21
BIGUANIDAS.	21
ACIDOSIS LÁCTICA ASOCIADA A METFORMINA.	22
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO	28
TRATAMIENTO.	29
PREVENCIÓN.	30
Conclusiones.	31
Referencias bibliográficas.	32
ANEXO 1. INTERVALO DE REFERENCIA BIOLÓGICO.	35

## Resumen.

**Introducción y objetivos:** La metformina es un fármaco frecuentemente utilizado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Entre sus efectos secundarios destaca la acidosis láctica por su gravedad clínica. Debido a que la relación entre metformina y acidosis láctica ha sido motivo de controversia, el objetivo de nuestro trabajo se centra en estimar la incidencia de dicha situación clínica en el Sector Sanitario III de Zaragoza, así como una descripción exhaustiva de los casos atendidos y del perfil clínico-epidemiológico de dichos pacientes.

**Método:** Se recogen 10 casos de acidosis láctica por metformina (MALA) atendidos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) durante dos años. El cálculo de la incidencia se realiza con datos obtenidos de los Servicios de Documentación Clínica, Toxicología Clínica y Farmacia Hospitalaria entre enero de 2014 y marzo de 2017.

**Resultados:** En el sector sanitario III se observa una incidencia de 79.76 casos/100.000 habitantes. En la serie de casos del servicio de nefrología la mortalidad es del 10%. La edad media de los pacientes es 79.8 años predominando ligeramente el sexo masculino (60%). El 60% de los pacientes presentaban enfermedad renal crónica (ERC), y el 100% presentan fracaso renal agudo (FRA) concomitante.

**Conclusiones:** La MALA es una entidad frecuente en nuestro medio, aunque presenta bajas cifras de mortalidad. Debe ajustarse la dosis de metformina en función del filtrado glomerular (FG) de los pacientes, así como educarles en la suspensión del tratamiento en determinadas situaciones de riesgo.

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

## Abstract.

**Background and Objectives:** Metformin is a drug used frequently in type 2 diabetes mellitus patients. Among its side effects include lactic acidosis due to its clinical severity. Due to the relationship between metformin and lactic acidosis has been controversial, our goal is to estimate the incidence of this clinical situation in the Sanitary Sector III of Zaragoza, as well as a thorough description of the treated cases and the clinical-epidemiological profile of those patients.

**Method:** We report 10 MALA cases treated at the HUCLB for two years. The incidence's calculation is made of data obtained from Clinical Documentation, Clinical Toxicology and Hospital Pharmacy Services between January 2014-March 2017.

**Results:** There is an incidence of 79.76 cases/100.000 habitants in the Sanitary Sector III. In the nephrology service case series mortality rate is 10%. The mean age is 79.8 years, with a 60% male majority. 60% had chronic kidney disease, and 100% had concomitant acute kidney failure.

**Conclusions:** MALA is a frequent entity in our area, although it presents low mortality rates. Metformin' dose should not only be adjusted based on the patient's glomerular filtrate, but also educating those patients in certain risk situations.

*Keywords:* Metformin. Lactic acidosis. Kidney failure.

## Introducción.

La metformina es un fármaco antihiper glucemiante extensamente utilizado en el tratamiento de los pacientes que sufren diabetes mellitus no insulino-dependiente o tipo 2, tanto en monoterapia como asociado a otros antidiabéticos orales o insulina. Actualmente es el fármaco de elección como primera línea de tratamiento en estos pacientes junto con las modificaciones en el estilo de vida. Disminuye las cifras de glucemia ya que reduce la resistencia hepática a la insulina, y, de este modo, disminuye la gluconeogénesis hepática y favorece la entrada de glucosa a los tejidos. Se elimina fundamentalmente por vía renal, por lo que puede acumularse en el organismo en situaciones de insuficiencia renal. A pesar de su demostrada seguridad, no está exenta de efectos secundarios: los más frecuentes son a nivel gastrointestinal (diarrea y náuseas fundamentalmente), pero otro efecto adverso descrito es la acidosis láctica. Actualmente existe controversia sobre el papel de la metformina en el contexto de la acidosis láctica. Por este motivo, se describe una serie de 10 casos de acidosis láctica y un análisis de los resultados obtenidos respecto a la atención de estos pacientes.

## Objetivos.

1. Desarrollar una descripción exhaustiva de 10 casos de acidosis láctica asociada a metformina atendidos en el Servicio de Nefrología del Sector Sanitario III de Zaragoza.
2. Estimar la incidencia de la acidosis láctica por metformina en el Sector Sanitario III de Zaragoza.
3. Realizar una descripción del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes afectados.
4. Objetivos secundarios:
  - a. Evaluar los parámetros clínicos y analíticos en dicha situación.
  - b. Conocer los factores desencadenantes del cuadro.
  - c. Revisar el tratamiento idóneo en la acidosis láctica por metformina.

## Material y método.

En el presente trabajo se analizan 10 casos clínicos sugestivos de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde marzo de 2015 hasta marzo de 2017. Dicho Hospital perteneciente al Sector Sanitario III cuenta con 802 camas y una población de referencia de 300.000 pacientes.

Para el cálculo de la incidencia se realiza una búsqueda por diagnósticos codificados en el Servicio de Documentación Clínica de dicho hospital así como se registran resultados de la Unidad de Toxicología Clínica y del Servicio de Farmacia Hospitalaria. En este caso, se obtienen datos de los casos atendidos entre enero de 2014 y marzo de 2017.

Durante 24 meses se recogen 10 casos con posible relación entre la acidosis láctica detectada y una acumulación por metformina. Así mismo, se realiza una posterior revisión bibliográfica del tema considerando las controversias actuales en cuanto a valores analíticos, recogida de muestras y el manejo terapéutico óptimo.

Los niveles de metformina en sangre se han determinado mediante cromatografía líquida-tándem masas (LC-MS/MS) en el laboratorio de referencia correspondiente.

El consecuente análisis epidemiológico y estadístico de los datos obtenidos se lleva a cabo con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

## Observaciones clínicas.

### CASO 1.

Paciente mujer de 73 años de edad con antecedentes de **DM 2**, dislipemia (DLP), hipertensión arterial (HTA) e insuficiencia venosa crónica. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento con dobesiltato cálcico, enalapril/hidroclorotiazida, prednicarbat 0.25%, lormetazepan, simvastatina, omeprazol y **vildagliptina/metformina 50/1000mg cada 12 horas**.

Acude a urgencias por deposiciones diarreicas líquidas sin productos patológicos de 7 días de evolución, con disminución de la ingesta hídrica, frecuentes náuseas y malestar generalizado. Afebril. La paciente en todo momento continuó tomando su medicación habitual. En analítica de urgencias destacaba deterioro severo de la función renal (valores de creatinina sérica previos en rango normal) motivo por el que ingresó en el Servicio de Nefrología para estudio y tratamiento.

A la exploración física (EF) destaca una tensión arterial (TA) 145/87 y un abdomen (ABD) doloroso a la palpación en hemiabdomen izquierdo con peristaltismo ligeramente aumentado.

En la analítica destaca: glucosa 189 mg/dL; creatinina 7,34 mg/dL; urea 1,4 gr/L; sodio 136 mEq/L; potasio 5,95 mEq/L; cloro 90,8 mEq/L; pH 7,19; pCO<sub>2</sub> 39 mmHg; HCO<sub>3</sub> 14,2 mmol/L; lactato 10,6 mmol/L; anión GAP 28,2 mmol/L; Hb 11,5 gr/dL; Hto 36,6 %; leucocitos 8 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 74,1 %; plaquetas 190 mil/mm<sup>3</sup>; tiempo de protrombina (TP) 10,3 segundos; actividad de protrombina (AP) 111 %; INR 0,94; TTPA 23 segundos; ratio APTT 0,76; fibrinógeno: 485 mg/dL.

Se realizó coprocultivo, radiografía (Rx) de tórax y abdomen y ecografía abdominal sin hallazgos.

La paciente presentó mejoría progresiva de la función renal, del cuadro diarreico y de los niveles de ácido láctico tras tratamiento intensivo con fluidoterapia recuperando cifras basales de creatinina y presentando buena tolerancia a la ingesta. Fue dada de alta a domicilio eliminando de su tratamiento habitual la metformina, e iniciando tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas.

En la analítica al alta destaca: creatinina 1 mg/dL; pH 7.41; HCO<sub>3</sub> 25.6 mmol/L; lactato 1,8 mmol/L.

Los valores de metformina sérica extraídos 24-36 h tras el ingreso en urgencias fueron 10,59 mg/mL.

*(Ver valores de referencia del laboratorio en ANEXO 1)*

## CASO 2.

Paciente varón de 85 años de edad con antecedentes de **DM 2**, DLP, deterioro cognitivo leve, hipertrofia benigna de próstata. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento con alopurinol, ácido acetil salicílico (AAS), simvastatina, espironolactona, paracetamol, dutasteride/hidrocloruro de tamsulosina y **metformina 850 mg cada 12 horas**.

Fue sometido a intervención quirúrgica por hernia inguinal izquierda con estancia hospitalaria de 24 horas ocho días antes del cuadro actual. Durante 10 días previos a la intervención tomó ibuprofeno. Para el post-operatorio se pautó naproxeno y un laxante que provocó deposiciones diarreicas, a las que desde hace 24 horas se han añadido vómitos y disminución de la ingesta, motivo por el que consultan. Durante todo el proceso el paciente continuó tomando su medicación habitual. Sus valores de creatinina sérica previos eran normales (0,75mg/dl).

A la exploración física destaca una TA 158/85; frecuencia respiratoria (FR) 25 respiraciones por minuto (rpm), sugerente de respiración de Kussmaul. Obnubilado, con buena respuesta a estímulos. Temblor distal de reposo en extremidades superiores.

En la analítica se obtiene: glucosa 81 mg/dL; creatinina 9,42 mg/dL; urea 2,1 gr/L; sodio 136 mEq/L; potasio 8,57 mEq/L; cloro 92,1 mEq/L; pH 7,23; pCO<sub>2</sub> 19 mmHg; HCO<sub>3</sub> 7,5 mmol/L; lactato 12,6 mmol/L; anión GAP 29,4 mmol/L; Hb 12,2 gr/dL; Hto 37,6 %; leucocitos 15,4 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 90,9 %; plaquetas 232 mil/mm<sup>3</sup>; TP 13,5 segundos; AP 74 %; INR: 1,23; TTPA 29,6 segundos; ratio APTT 0,99; fibrinógeno 429 mg/dL; hierro 69 microgr/dL; transferrina 132.2 mg/dL; capacidad saturación (cap. sat.) transferrina 41.1%; ferritina sérica 463 ng/mL. Sodio en orina 73 mEq/L.

En el electrocardiograma (ECG) se observó pérdida de la onda P, QRS ensanchado y ondas T picudas. Se realizó Rx de tórax y abdomen, y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos.

Se indicó hemodiálisis urgente (catéter femoral). Tras una hora de sesión las alteraciones del ECG se habían corregido y al finalizar la misma el estado del paciente mejoró notablemente, el K<sup>+</sup> y HCO<sub>3</sub> se habían normalizado. No obstante los niveles de lactato todavía permanecían en 6 mmol/L por lo que a las 8 horas se realizó una segunda sesión de hemodiálisis, corrigiéndose así todos los parámetros alterados. Fue dado de alta a domicilio eliminando de su tratamiento habitual metformina y espironolactona, e iniciando tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas.

En la analítica al alta presentaba creatinina 0.64 mg/dL; potasio 4.14 mEq/L; pH 7.45; HCO<sub>3</sub> 23.6 mmol/L; lactato 1.3 mmol/L.

Los valores de metformina sérica al ingreso (pre-diálisis) fueron 32,72 mcg/mL, y tras la primera sesión de hemodiálisis 15,08 mcg/mL.

### CASO 3.

Paciente varón de 77 años con antecedentes personales de **DM 2**, HTA, cardiopatía isquémica, deterioro cognitivo leve. Sin alergias medicamentosas conocidas. Fractura de vértebras D12 y L4 mes y medio antes. En tratamiento habitual con AAS, nicardipino, furosemida, pitavastatina, bisoprolol, rasagilina, escitalopram, hidroclorotiazida / telmisartan, vitamina B12 y **metformina 850mg cada 12 horas**.

Acude a Urgencias por cuadro de vómitos diarios e incoercibles de 2 meses de evolución con intolerancia a la ingesta, sin diarreas ni dolor abdominal. Afebril. El paciente continuó tomando su medicación. En la última analítica previa al ingreso presentaba creatinina sérica 2,01 mg/dl, y la anterior a esta un año antes era de 0,8 mg/dl.

A la EF destaca SatO<sub>2</sub> 90% basal, importante sequedad de piel y mucosas y signo del pliegue +.

En la analítica se obtiene: glucosa 54 mg/dL; proteínas totales 4,64 gr/dL; albúmina 2,46 g/dl; creatinina 6,82 mg/dL; urea 2,24 gr/L; sodio 34 mEq/L; potasio 4,8 mEq/L; cloro 84,2 mEq/L; pH 7,22; pCO<sub>2</sub> 38 mmHg; HCO<sub>3</sub> 10,9 mmol/L; lactato 13 mmol/L; anión GAP 27,5; Hb 13,3 gr/dL; Hto 39,2 %; leucocitos 9,6 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 80,5 %; plaquetas 203 mil/mm<sup>3</sup>; TP 11,1 segundos; AP 99 %; INR 1,01; TTPA 23 segundos; ratio APTT 0,69; fibrinógeno 496 mg/dL; hierro 73 microgr/dL; transferrina 119.9 mg/dL; cap. sat. transferrina 47,9 %; ferritina sérica 325 ng/mL. TSH 0,35 microU/mL; T4 libre 1,22 ng/dL.

Se realizó Rx tórax, Rx abdomen, ecografía abdominal y endoscopia oral sin hallazgos clínicos relevantes. También se realiza TAC craneal sin contraste en el que se observa hidrocefalia y megacisterna magna, compatible con variante de DandyWalker.

Se administró fluidoterapia intravenosa intensiva con reposición de bicarbonato intravenoso inicialmente, corrigiéndose rápidamente la acidosis. La función renal experimentó mejoría lenta pero progresiva tras rehidratación. Fue dado de alta a domicilio eliminando de su tratamiento habitual metformina, e iniciando tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas. Así mismo, se realizaron las oportunas modificaciones en el tratamiento antihipertensivo, de la hidrocefalia, deterioro cognitivo.

La analítica al alta presenta creatinina 2.92 mg/dL; potasio 3.96 mEq/L; pH 7.45; HCO<sub>3</sub> 28.5 mmol/L; lactato 1.3 mmol/L.

Los valores de metformina sérico extraídos a las 24 horas del ingreso fueron 7,57 mg/L.

#### CASO 4.

Paciente mujer de 88 años con antecedentes de **DM 2**, HTA, DLP, glaucoma, osteoporosis, ERC estadio 3b (creatinina basal de 1.5 mg/dl). Institucionalizada. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento habitual con omeprazol, brinzolamida/timolol colirio, simvastatina/ezetimiba, clomipramina, amlodipino/valsartan/hidroclorotiazida, vildagliptina, furosemida, alendronato/colecalciferol, venlafaxina, levozetericina, vitamina B6, tramadol, paracetamol, calcio, calcifediol y **metformina 1000 mg cada 12 horas**.

Remitida desde su residencia por disminución de la diuresis en últimos días, con cuadro bronquítico en tratamiento con antibiótico y corticoides. Hidratación escasa, cuadro de vómitos. Afebril.

A la EF se auscultan roncus inspiratorios en ambos campos pulmonares.

En la analítica de urgencias se obtiene glucosa 111 mg/dL; proteínas totales 5 gr/dL; creatinina 5,88 mg/dL; urea 1,99 gr/L; sodio 142 mEq/L; potasio 6,5 mEq/L; cloro 93 mEq/L; pH 6,95; pCO<sub>2</sub> 11 mmHg; HCO<sub>3</sub> 2,3 mmol/L; lactato 14,3 mmol/L; anión GAP 38 mmol/L; Hb 10,3 gr/dL; Hto 33,7 %; leucocitos 37,7 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 90,4 %; plaquetas 319 mil/mm<sup>3</sup>; TP 13.2 segundos; AP 75 %; INR 1,19; TTPA 23 segundos; ratio APTT 0,76; fibrinógeno 485 mg/dL.

Urocultivo positivo para *pseudomona aeruginosa*, hemocultivos negativos. Se realizó Rx torax y ecografía abdominal compatibles con la normalidad.

Ante la gravedad del cuadro se informa a la familia de las posibilidades terapéuticas, explicando la necesidad de realización de hemodiálisis urgente para intentar resolver el cuadro agudo, pero rechazan medidas invasivas, y se inicia tratamiento médico conservador. La paciente presentó una diuresis adecuada que se tradujo en mejoría completa de la función renal. Se instauró tratamiento antibiótico. El estado general mejoró parcialmente. Se trasladó a un hospital geriátrico para la continuación de sus cuidados con suspensión de metformina respecto al tratamiento previo.

La analítica al alta presenta creatinina 0,73 mg/dL; potasio 4,38 mEq/L; pH 7,4; HCO<sub>3</sub> 19,2 mmol/L; lactato 2 mmol/L.

Los valores de metformina sérica en sangre extraídos al momento del ingreso fueron 55.61 mg/L.

## CASO 5.

Paciente varón de 83 años con antecedentes de **DM 2**, HTA, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hernia de hiato, fibrilación auricular (ACxFA), insuficiencia cardiaca (IC). Sin alergias medicamentosas. En tratamiento con esomeprazol, acenocumarol, furosemida, lorazepam, enalapril, alopurinol, rosuvastatina, carvedilol y **metformina 850mg cada 12 horas**.

Acude a Urgencias por aumento progresivo de disnea habitual hasta hacerse de mínimos esfuerzos. Aumento de edemas maleolares, oliguria de 4-5 días de evolución, y desde hace 24 horas, anuria. Función renal previa normal (creatinina 0,91 mg/dl).

A la EF destaca una frecuencia cardiaca (FC) de 44 lpm, hipoventilación en base izquierda. ABD doloroso a la palpación en fosa iliaca derecha. Edemas con fóvea hasta rodillas. Tacto rectal con dedil manchado de heces oscuras.

En la analítica se obtiene: glucosa 97 mg/dL; proteínas totales 5,1 gr/dL; albúmina 2,6 g/dl; creatinina 4,64 mg/dL; urea 1,97 gr/L; sodio 133 mEq/L; potasio 5,48 mEq/L; cloro 90,7 mEq/L; pH 7,37; pCO<sub>2</sub> 34 mmHg; HCO<sub>3</sub> 19,5 mmol/L; lactato 6 mmol/L; anión GAP 19,5 mmol/L; Hb 9,9 gr/dL; Hto 29,7 %; leucocitos 15,3 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 78,6 %; plaquetas 93 mil/mm<sup>3</sup>, TP 205,9 segundos; AP 4%; INR 16,65; TTPA 79,4 segundos; ratio APTT 2,65; fibrinógeno 569 mg/dL; hierro 92 microgr/dL; transferrina 172,4 mg/dL; cap. sat. transferrina 42,02 %; ferritina sérica 423 ng/mL. LDH 197 U/L, bilirrubina 2,21 mg/dl; TSH 8,18 microU/ml; T4 libre 1,1 ng/dl. Proteinuria 0,57 g/24 h. Sangre oculta en heces positiva.

En la Rx de tórax y ecografía abdominal se observa cardiomegalia y derrame pleural bilateral. En la endoscopia oral se observan dilataciones venosas esofágicas. Colonoscopia y TAC de tórax sin anomalías. En el Ecocardiograma se observa función sistólica severamente deprimida con ventrículo izquierdo dilatado, insuficiencia mitral significativa e hipertensión pulmonar.

En las primeras horas progresa el deterioro de la función renal por lo que se procedió a sesión de hemodiálisis urgente tras corrección de la hemostasia e inserción de catéter temporal yugular derecho. Tras tres sesiones de diálisis se objetivó recuperación de la diuresis y mejoría parcial de la función renal, por lo que se suspendió ésta. Precisó transfusión de concentrados de hematíes. Se atribuye el sangrado probablemente a la sobredosificación de acenocumarol. Fue dado de alta a domicilio eliminando de su tratamiento habitual metformina, e iniciando tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas.

La analítica al alta presentaba creatinina 1,44 mg/dL; potasio 3,96 mEq/L.

Los valores de metformina sérica al ingreso fueron 9,11 mcg/mL.

## CASO 6.

Paciente varón de 62 años con antecedentes de **DM 2**, depresión mayor, hernias discales, enfisema pulmonar, estenosis medulares. Colelitiasis. Ictus parietal izquierdo con apraxia extremidad superior derecha residual. Sin alergias medicamentosa. En tratamiento con indapamida, indacaterol inhalado, quetiapina, diazepam, mirtazapina, tamsulosina, pantoprazol, AAS, atorvastatina, vildagliptina y **metformina 850 mg cada 12 horas**.

Acudió a su hospital por cuadro de astenia, hiporexia, náuseas y vómitos de una semana de evolución. Traumatismo craneoencefálico leve tras caída una semana antes, desde entonces inestabilidad de la marcha y lateralización de la misma, más desorientado, con alucinaciones visuales, cierta agresividad empeoramiento de su estado previo, con tendencia al llanto y verbalización de ideación autolítica. Durante este proceso el paciente continuó tomando su medicación. La última creatinina sérica un año antes era normal.

A la EF se observa TA 86/48, FC 111 lpm, taquipneico. Sequedad de piel y mucosas.

En la analítica destacaba: glucosa 68 mg/dL; creatinina 12,61 mg/dl; Na 117 meq/L; K 6,3 meq/L; cloro 71,8 mEq/L; pH 7,06; HCO<sub>3</sub> 5,7 mmol/L; lactato 11,5 mmol/L; TP 11,8 segundos; AP 92 %; INR 1,07; TTPA 27,1 segundos; ratio APTT 0,9; fibrinógeno 590 mg/dL; Hb 12 gr/dL; Hto 35,1%; leucocitos 14,1 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 94,7 %; plaquetas 292 mil/mm<sup>3</sup>.

Sedimento urinario y Urocultivo positivos (E. Coli). ECG, Rx tórax, ecografía abdominal y TAC craneal sin hallazgos significativos.

Ante el grave cuadro de FRA se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se procedió a realizar hemodiálisis urgente a través de catéter femoral. La evolución posterior fue favorable, con normalización de los iones, disminución del lactato y creatinina hasta 7,7 mg/dl. Tras reanudar diuresis espontánea y dada la estabilidad clínica, fue dado de alta a planta de Nefrología. La recuperación de la función renal fue lenta, probablemente por la instauración de una necrosis tubular aguda. Fue dado de alta a domicilio eliminando de su tratamiento habitual metformina, e iniciando tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas.

En la analítica al alta presentaba creatinina 3,2 mg/dl mg/dL; potasio 3,88 mEq/L; mEq/L; pH 7,37; HCO<sub>3</sub> 21,4 mmol/L.

Los valores de metformina séricos al ingreso fueron 33,29 mcg/mL.

## CASO 7.

Mujer de 70 años con antecedentes de **DM2**, DLP, HTA, obesidad, AcxFA, ERC. Insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica ligera. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento con isosorbida 5-mononitrato, furosemida, bisoprolol, amiodarona, trimetazidina, rosuvastatina, enalapril / lercanidipino, acenocumarol, insulina y **metformina 850mg cada 24 horas**.

Traída por 061 por hipoglucemia de 55 mg/dl. La familia refiere dos o tres días sin apenas ingesta, vómitos el último día. Valorada hace tres semanas por similar patología. Se comprueba que la paciente presentaba una creatinina sérica de 1,35 mg/dl 15 meses antes, 2 mg/dl cuatro meses antes, y 3 mg/dl un mes antes.

A la EF destaca regular estado general, disminución del nivel de conciencia y lentitud ideomotora.

En la analítica de urgencias se obtiene glucosa 60 mg/dL; proteínas totales 5,8 gr/dL; albúmina 2,47g/dl; creatinina 8,26 mg/dL; urea 2,19 gr/L; sodio 131 mEq/L; potasio 6,53 mEq/L; cloro 94,3 mEq/L; pH 7,21; pCO<sub>2</sub> 34 mmHg; HCO<sub>3</sub> 13,3 mmol/L; lactato 5,9 mmol/L; anión GAP 22,9 mmol/L; Hb 10,3 gr/dL; Hto 30,8 %; leucocitos 16,3 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 80,6 %; plaquetas 305 mil/mm<sup>3</sup>; TP 106 segundos; AP 9 %; INR 8,4; TTPA 51 segundos; ratio APTT 1,7; fibrinógeno 506 mg/dL; hierro 84 microgr/dL; transferrina 141 mg/dL; cap. sat. transferrina 46,91 %; ferritina sérica 116 ng/mL. LDH 242 U/L; TSH 0,93 microU/ml. Proteinuria 0,34 g/24 h.

Urocultivo y cultivo de úlcera sacra positivos para E. Coli, Pseudomona Aeruginosa, y Enterococcus faecium. ECG con bloqueo auriculo ventricular de primer grado. Rx de tórax, ecografía abdominal, TAC craneal sin hallazgos relevantes.

Ante el deterioro de la función renal, los trastornos hidroelectrolíticos acompañantes y la presencia de anuria en las primeras horas de evolución se procedió a inserción de catéter temporal yugular derecho previa corrección de la hemostasia y realización de primera sesión de hemodiálisis con buena tolerancia. Tras cinco sesiones se objetivó recuperación de la diuresis con mejoría parcial de la función renal. Se suspende Metformina y se traslada al hospital geriátrico de referencia de la paciente para proseguir con sus cuidados.

La analítica al alta presentaba creatinina 2,67 mg/dL; sodio 143 mEq/L; potasio 5,5 mEq/L; pH 7,36; HCO<sub>3</sub> 22,6 mmol/L.

Los valores de metformina sérica al ingreso fueron 10,56 mcg/mL.

## CASO 8.

Paciente mujer de 85 años con antecedentes de **DM 2**, DLP, HTA, IC, ERC estadio 3b, anemia ferropénica, hemicolectomía izquierda y colostomía. Alérgica a antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y penicilina y derivados. En tratamiento con nitroglicerina, AAS, hierro, losartan, nebivolol y **metformina 850mg cada 8 horas**.

Aumento de disnea habitual hasta hacerse de mínimos, ortopnea, aumento de edemas en extremidades inferiores y oliguria de 3 días de evolución. Refiere dolor y distensión abdominal en los últimos días de predominio en hipocondrio derecho y vómitos hasta en dos ocasiones en las últimas horas. Hiporexia y escasa ingesta hídrica.

Presenta TA 92/56, FC 67 lpm. Palidez y deshidratación mucocutánea. ABD doloroso a la palpación, globuloso y distendido con peristaltismo disminuido. Timpánico a la percusión. Edemas con fóvea pretibiales.

En la analítica destaca: creatinina 5.8 mg/dl; urea 2.44 g/L; sodio 133 mEq/L; potasio 5.5 mEq/L; glucosa 130 mg/dl; pH 7.24; HCO<sub>3</sub> 12 mmol/L; lactato 7.1 mmol/L; Hb 12.9 gr/dL; leucocitos 9000 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 80.3%; plaquetas 418000 mil/mm<sup>3</sup>; INR 1.36; AP 68%.

ECG normal. En Rx tórax se aprecia cardiomegalia. Importante ascitis y líquido libre intraperitoneal observado en ecografía abdominal.

Se le realiza paracentesis guiada por ecografía en flanco derecho sin complicaciones y sondaje vesical sin salida de orina. Tras 12 horas de evolución, la paciente se encuentra arreactiva y no se detecta pulso. Se inician maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada con adrenalina y responde entrando en ritmo sinusal. Debido al estado de la paciente ingresa en UCI intubada y hemodinámicamente inestable con hipotensión.

Inicialmente, se mantiene con cifras de TA justas con noradrenalina a dosis altas. Tendencia a SatO<sub>2</sub> justas, por lo que se mantiene con FiO<sub>2</sub> 100%. Se inicia hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC), con lactato elevado y con sospecha de intoxicación por metformina. La paciente evoluciona con deterioro hemodinámico progresivo e hipoxemia que conlleva al exitus.

Los niveles de metformina sérica en sangre al ingreso fueron 18.35 mcg/mL.

## CASO 9.

Paciente varón de 87 años con antecedentes de **DM2**, HTA, ACxFA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Institucionalizado por fractura de pelvis reciente que no precisó cirugía. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento con acetato de megestrol, amiodarona, omeprazol, AINES, AAS, indacaterol inhalado, atrovent inhalado, clorazepato dipotásico, digoxina, amilorida / hidrocortiazida, dutasteride/tamsulosina y **metformina 1000 mg cada 12 horas**.

Vómitos desde hace 3 días. Su función renal previa era creatinina 1,16 mg/dl.

A la EF destaca TA 95/60, SatO<sub>2</sub> 92 %. Palidez cutánea. Sequedad de piel y mucosas. Molestias a la palpación de epigastrio.

En la analítica se observa glucosa 183 mg/dL; proteínas totales 5,61 gr/dL; albúmina 2,9g/dl; creatinina 7,67 mg/dL; urea 1,9 gr/L; sodio 140 mEq/L; potasio 6,64 mEq/L; cloro 89,8 mEq/L; pH 6,9; pCO<sub>2</sub> 19 mmHg; HCO<sub>3</sub> 3,6 mmol/L; lactato 10,8 mmol/L; anión GAP 40,9 mmol/L; Hb 12,4 gr/dL; Hto 39,5 %; leucocitos 13,9 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 92,2 %; plaquetas 221 mil/mm<sup>3</sup>; TP 13seg; AP 82%; INR 1,17; TTPA 29,1 segundos; ratio APTT 0,97; fibrinógeno 403 mg/dL; hierro 78 microgr/dL; transferrina 175 mg/dL; cap. sat. transferrina 35,1%; ferritina sérica 502 ng/mL. LDH 200 U/L; TSH 36,7 microU/ml; T4 libre 0.43ng/dl.

Los niveles de digoxina en sangre eran 3.44 ng/ml.

La Rx de tórax y la ecografía abdominal no muestran hallazgos significativos en este contexto.

Ante el grave cuadro de FRA con acidosis metabólica láctica severa se decide realizar sesión de hemodiálisis urgente que fue bien tolerada. Ante la persistencia de niveles elevados de lactato se realizó una segunda sesión a las 24 horas, posteriormente se aprecia mejoría analítica sin acidosis metabólica, con descenso progresivo de cifras de creatinina y buena diuresis, se decide retirada de catéter femoral. Se inicia tratamiento hormonal tiroideo sustitutivo. Se suspende tratamiento con metformina, digoxina, dexketoprofeno y amilorida / hidrocortiazida. Y se inicia tratamiento antidiabético con linagliptina 5mg cada 24 horas.

La analítica al alta presenta creatinina 2,12 mg/dL; potasio 3,48 mEq/L; pH 7,43; HCO<sub>3</sub> 26,1 mmol/L.

Los niveles de metformina séricos fueron: pre-diálisis primer día 41,32 mcg/mL, pre-diálisis segundo día 19,66 mcg/mL, y post-diálisis segundo día 13,72 mcg/mL.

## CASO 10.

Paciente varón de 80 años con antecedentes de **DM 2**, HTA, ACxFA no anticoagulado, amaurosis ojo derecho y glaucoma ojo izquierdo. Sin alergias medicamentosas conocidas. En tratamiento con AAS, omeprazol, bisoprolol, timolol colirio, nifedipino, tamsulosina, glicazida, y **metformina 850 mg cada 24 horas**.

Acude a urgencias por disminución de diuresis de 7 días de evolución, más acusada en las últimas 48 horas con salida de orina turbia y hematurica. Además sensación de malestar general con anorexia y astenia, y aumento de sensación de sed. Con creatinina sérica basal de 0,75 mg/dl.

A la EF destaca TA 75/40, piel y mucosas orales secas. Arritmico a 130 latidos por minuto.

En la analítica al ingreso se detecta glucosa 368 mg/dL; proteínas totales 4.5 mg/dL; creatinina 5,09 mg/dL; urea 2.26 gr/L; sodio 129 mEq/L; potasio 6,6 mEq/L; cloro 92 mEq/L; pH 7,22; pCO<sub>2</sub> 27 mmHg; HCO<sub>3</sub> 10,8 mmol/L; lactato 8,2 mmol/L; anión GAP 22,9 mmol/L; Hb 9,2 gr/dL; Hto 28,5%; leucos 12,6 mil/mm<sup>3</sup>; neutrófilos 9,7%; plaquetas 36 mil/mm<sup>3</sup>; TP 19 segundos; AP 54 %; INR 1,67; TTPA 30,8 segundos; ratio APTT 1,03; fibrinógeno 368 mg/dL; hierro 53 mcg/dL; transferrina 112 g/dL; cap.sat. transferrina 37.26%; ferritina sérica 4348 ng/ml.

Sedimento urinario con piuria. Urocultivo: Enterobacter cloacae sensible a quinolonas. En la Rx de tórax se observa cardiomegalia y derrame pleural bilateral. Ecografía abdominal normal.

Al ingreso se instauró tratamiento médico con fluidoterapia, bicarbonato y diuréticos. A pesar de ello, la evolución en las primeras 24 horas no fue favorable, presentando oliguria sin mejoría de los parámetros analíticos. Por ese motivo el segundo día se procedió a sesión de hemodiálisis urgente a través de catéter femoral derecho. El tercer día se realizó una nueva sesión. En la evolución posterior se objetiva mejoría de función renal y resolución de la hiperpotasemia y acidosis. Se trató la infección urinaria con ciprofloxacino. Fue trasladado a un hospital geriátrico hasta la resolución completa del cuadro. Se suspende el tratamiento con metformina.

La analítica al alta presentaba creatinina 1.58 mg/dl; potasio 3.82 mEq/L; pH 7.41; HCO<sub>3</sub> 29mmol/L.

Los valores de metformina séricos el día del ingreso fueron 15,52 mcg/mL.

Caso	Edad	Sexo	Antecedentes médicos relevantes.	Creatinina basal.	Filtrado glomerular inicial (CKD EPI).	Dosis Metformina (24 horas).	Enfermedad actual.
1	73	Mujer	DM 2, HTA, DLP.	1mg/dl	55,8 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2000 mg	7 días diarrea y disminución de la ingesta.
2	85	Varón	DM 2, DLP.	0,75 mg/dl	83,6 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	1700 mg	AINES, laxantes, 5 días diarreas, disminución ingesta, vómitos.
3	77	Varón	DM 2, HTA, cardiopatía isquémica.	2 mg/dl	31,3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	1700 mg	2 meses con vómitos.
4	88	Mujer	DM2, HTA, DLP.	1,5 mg/dl	30,8 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2000 mg	Bronquitis, vómitos, disminución ingesta.
5	83	Varón	DM2, HTA, DLP, IC grado II. ACxFA.	0,91 mg/dl	77,7 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	1700 mg	Disnea, edema, oliguria. Diarrea melénica 24h. AINES 48h.
6	62	Varón	DM 2.	1,1 mg/dl	71,6 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2000 mg	Náuseas, vómitos 7 días.
7	78	Mujer	DM2, HTA, DLP, IM + IAo, ACxFA, obesidad.	3mg/dl	14,3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	850 mg	Ayuno 3 días. Un vómito.
8	85	Mujer	DM 2, HTA, DLP, IC.	-----	30-44 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2550 mg	IC agudizada. Deshidratación. Vómitos.
9	87	Varón	DM 2, HTA, ACxFA, EPOC.	1,16 mg/dl.	56,3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2000 mg	Vómitos 3 días. Deshidratación. Intoxicación digitálica.
10	80	Varón	DM 2, HTA, ACxFA.	0,75 mg/dl	86,6 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	850 mg	ITU. Deshidratación.

**Tabla 1.**

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2. HTA: Hipertensión arterial. DLP: Dislipemia. IC: Insuficiencia cardiaca. ACxFA: Fibrilación auricular. IM: Insuficiencia Mitral. IAo: Insuficiencia Aórtica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AINES: antiinflamatorios no esteroideos. ITU: Infección del tracto urinario.

*Ver valores de referencia en ANEXO 1.*

Caso	Analítica sanguínea.	Tto renal sustitutivo.	Creatinina final.	Filtrado glomerular final (CKD EPI).	Niveles metformina.	Evolución.
1	Cr=7.34 pH=7.19 Lact=10.6 HCO <sub>3</sub> =14.2 K <sup>+</sup> =5.95 TP=10.3	No.	1 mg/dl	51,3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	10,59 mcg/ml (a las 24h)	MAP reintrodujo Metformina.
2	Cr=9.42 pH=7.23 Lact=12.6 HCO <sub>3</sub> =7.5 K <sup>+</sup> =8.57 TP=13.5	2 sesiones HD convencional	0,64 mg/dl	89,3 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	32,72 mcg/ml	X Metformina. Linagliptina.
3	Cr=6.82 pH=7.22 Lact=13 HCO <sub>3</sub> =10.9 K <sup>+</sup> =4.8 TP=11.1	No.	2,92 mg/dl	19,8 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	7,57 mcg/ml (a las 24h)	X Metformina. Linagliptina.
4	Cr=5.88 pH=6.95 Lact=14.3 HCO <sub>3</sub> =2,3 K <sup>+</sup> =6,5 TP=6.5	Rechaza.	0,73 mg/dl	73,5 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	55,61 mcg/ml	X Metformina.
5	Cr=4.64 pH=7.37 Lact=6 HCO <sub>3</sub> =19.5 K <sup>+</sup> =5.48 TP=205.9	3 sesiones HD convencional	1,44 mg/dl	44,6 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	9,11 mcg/ml	X Metformina. Linagliptina.
6	Cr=12.61 pH=7.06 Lact=11.5 HCO <sub>3</sub> =5.7 K <sup>+</sup> =6.3 TP=11.8	1 sesión HD convencional UCI.	3,2 mg/dl	19,7 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	33,29 mcg/ml (a las 24h)	X Metformina. Linagliptina.
7	Cr=8.26 pH=7.21 Lact=5.9 HCO <sub>3</sub> =13.3 K <sup>+</sup> =6.53 TP=106	5 sesiones HD convencional	2,67 mg/dl	16,4 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	10,56 mcg/ml	X Metformina.
8	Cr=5.8 pH=7.24 Lact=7.1 HCO <sub>3</sub> =12 K <sup>+</sup> =5.5 TP=15.3	1 sesión HDFVVC. UCI.	-----	-----	18,35 mcg/ml	Exitus.
9	Cr=7.67 pH=6,9 Lact=10,8 HCO <sub>3</sub> =3,6 K <sup>+</sup> =6,64 TP=13	2 sesiones HD convencional	2,12 mg/dl	27,2 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	41,32 mcg/ml	X Metformina. Linagliptina.
10	Cr=5,09 pH=7,22 Lact=8,2 HCO <sub>3</sub> =10,8 K <sup>+</sup> =6,6 TP=19	2 sesiones HD convencional	1,58 mg/dl	40,7 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	15,52 mcg/ml	X Metformina.

Tabla 2.

Cr: creatinina sérica (mg/dl). Lact: Lactato (mmol/L). HCO<sub>3</sub>= Bicarbonato (mmol/L). TP: Tiempo de protrombina (segundos). Tto: Tratamiento. HD: Hemodiálisis. UCI: Unidad de cuidados intensivos. HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua. MAP: médico de atención primaria. X: Suspensión.

Ver valores de referencia en ANEXO 1.

## Resultados.

### INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

La incidencia observada en el sector sanitario III de Zaragoza en la que se lleva a cabo este estudio es 79,76 casos por 100.000 pacientes-año. Para la obtención de este dato se han tenido en cuenta las siguientes fuentes de datos:

1. Listado de pacientes a los que se realizó una determinación de niveles séricos de metformina, con resultado  $>5\text{mcg/ml}$ , límite a partir del cual se considera que existe toxicidad, proporcionado por el Servicio de Toxicología del HCULB.  
Total: 23 pacientes.
2. Listado de pacientes de todos los servicios del hospital con códigos de alta correspondientes a *acidosis láctica por metformina*, proporcionados por el Servicio de Documentación clínica del HCULB. Estos pacientes no contaban con determinación de niveles séricos de metformina pero cumplían criterios clínicos (pacientes diabéticos en tratamiento con metformina que presentaron  $\text{pH} \leq 7,35$  y nivel de lactato  $\geq 5$  mmol/litro).  
Total: 7 pacientes.
3. Base de datos del Servicio de Nefrología con diagnósticos al alta de acidosis láctica por metformina. Todos estos pacientes contaban con determinación al ingreso de niveles séricos de metformina y por lo tanto ya constaban en el listado proporcionado por el Servicio de Toxicología.  
Total: 10 pacientes.
4. Número de pacientes pertenecientes al Sector III en tratamiento con metformina, sola o en combinación, proporcionado por el Servicio de Farmacia del HCULB:
  - a. Junio de 2014: 10.636 pacientes
  - b. Enero de 2017: 12.510 pacientes

Se obtuvo la media aritmética de estas dos cifras para ser utilizada en los cálculos: 11.573 pacientes.

De estos datos se observa que durante el periodo de tiempo del estudio ha habido una media de 11.573 pacientes en riesgo de desarrollar acidosis láctica cada año. Así mismo, durante estos 3,25 años ha habido 37.612,25 pacientes en riesgo. Como ha habido 30 casos en total, la incidencia de la acidosis láctica por metformina fue 30 casos por 37612,25 pacientes-año, o lo que es lo mismo 79,76 casos por 100.000 pacientes-año.

Debe puntualizarse que es posible que se haya producido algún caso indetectable con la metodología de este trabajo. En tal supuesto la repercusión habría sido una infraestimación de la incidencia en nuestros resultados.

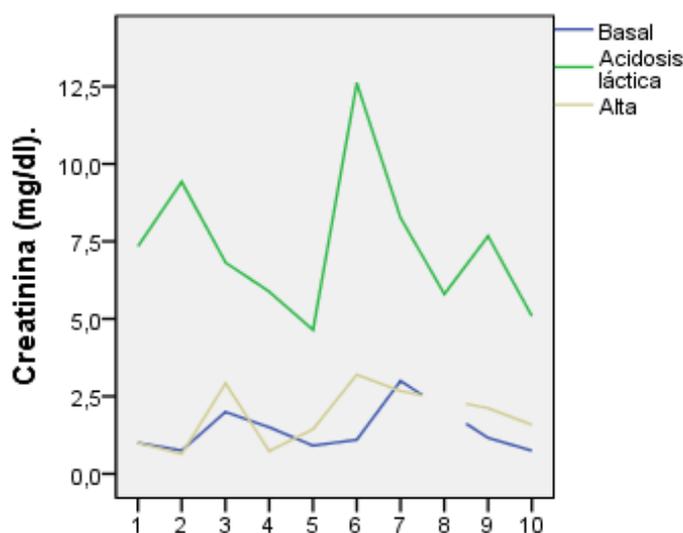
Respecto a la mortalidad, a pesar de ser un 10% en la serie de casos presentada, no pueden extraerse conclusiones objetivas debido a la escasa potencia estadística, ya que sólo se ha registrado 1 fallecimiento entre los 10 pacientes atendidos.

### DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA.

En cuanto a otras características del perfil de nuestros pacientes, la edad media se sitúa en los 79,8 años con una desviación estándar de 7.87 años, y se observa una incidencia ligeramente superior en el sexo masculino (60%).

El 60% de los pacientes presenta ERC ( $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), y el 100% FRA. Así, como principal factor desencadenante del episodio, se observa una vía final común basada en un cuadro de deshidratación y consiguiente FRA prerrenal. Todos los pacientes continuaron tomando su dosis diaria habitual de Metformina, favoreciéndose la acumulación del fármaco. Sí que se observan distintos cuadros causantes de la deshidratación: vómitos, diarrea, insuficiencia cardiaca reagudizada, toma de AINEs, infección del tracto urinario (ITU), intoxicación digitálica.

En la [Gráfica 1] se observa las cifras de creatinina en situación basal, en el episodio agudo de acidosis láctica y en el momento del alta. Se observa una franca elevación de la creatinina sérica durante el proceso agudo en todos los casos ( $7.35 \pm 2.36 \text{ mg/dl}$ ), y aunque tras el tratamiento desciende ( $1.81 \pm 0.96 \text{ mg/dl}$ ), se observa una disminución de la función renal residual respecto a las cifras de creatinina basal ( $1.35 \pm 0.73 \text{ mg/dl}$ ).

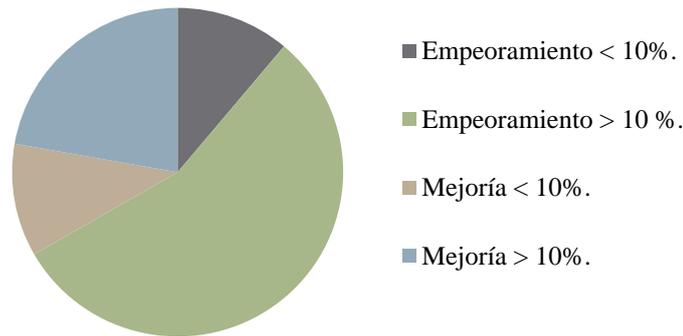


Gráfica 1.

Esto mismo podemos observarlo en términos del FG calculado según el CDK EPI: el FG basal era  $56.44 \pm 25.96 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , y el FG residual  $42.5 \pm 25.46 \text{ mL/min/1.73m}^2$ . En la [Tabla 3] se obtiene el cálculo de la variación del FG a corto plazo, y en la [Gráfica 2] aparecen representadas dichas variaciones. El caso 8 se excluye ya que falleció y no se disponen de los datos necesarios para el cálculo.

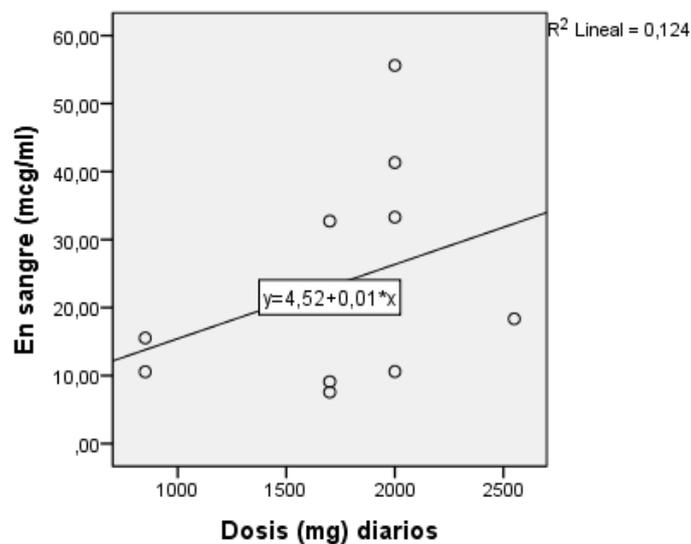
Caso	FG basal	FG alta	Variación del FG.	% de variación.
1	55,8	51,3	-4,5	-8,06%
2	83,6	89,3	5,7	6,81%
3	31,3	19,8	-11,5	-36,74%
4	30,8	73,5	42,7	138,63%
5	77,7	44,6	-33,1	-42,60%
6	71,6	19,7	-51,9	-72,49%
7	14,3	16,4	1,9	13,29%
9	56,3	27,2	-29,1	-51,69%
10	86,6	40,7	-45,9	-53,02%

Tabla 3.



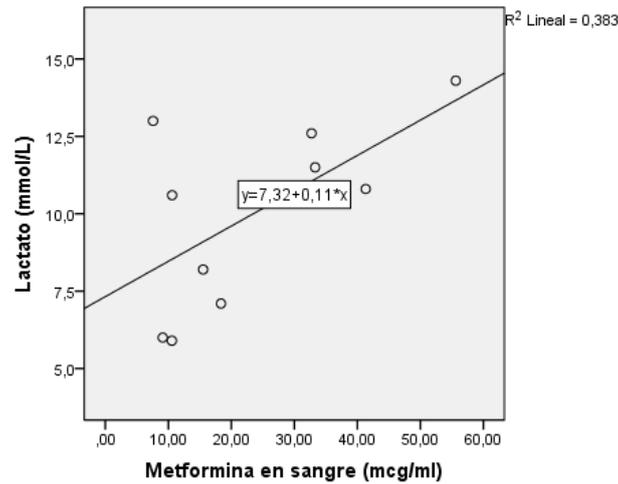
Gráfica 2.

La dosis diaria de Metformina es  $1735 \pm 528.65$  mg, y las cifras de Metformina en sangre  $23.46 \pm 16.38$  mcg/ml. La correlación entre la dosis diaria de Metformina y los niveles de Metformina en sangre es  $R=0.352$  ( $p=0.318$ ). La correlación lineal entre ambas no es estadísticamente significativa. Tampoco se observa una variación de las cifras de metformina en sangre en función de la dosis de metformina diaria que tomaban los pacientes.



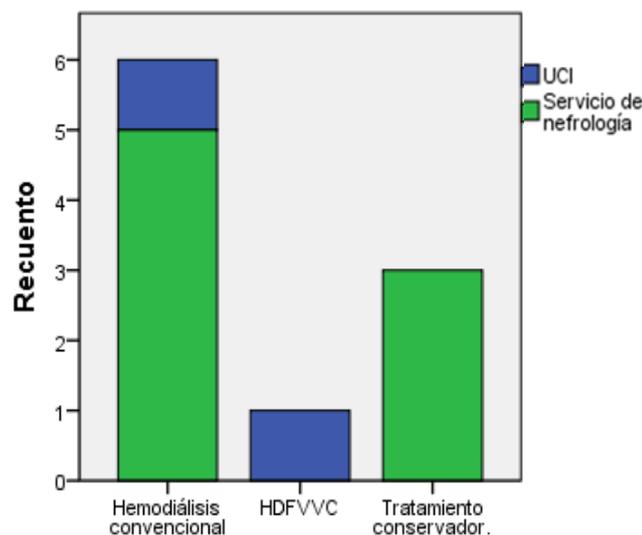
Gráfica 3.

Los valores de pH observados son  $7.16 \pm 0.14$ , con unos niveles de lactato de  $10 \pm 3.02$  mmol/l y  $9.98 \pm 5.26$  mmol/l de bicarbonato. Para comprobar si la severidad de la acidosis láctica se corresponde con el aumento de los niveles de Metformina realizamos un estudio de correlación comparando los niveles de lactato en función de los niveles de Metformina en sangre en el momento del episodio agudo. La correlación lineal observada entre ambos parámetros ( $R=0,619$ ,  $p=0.056$ ) se encuentra muy próxima a ser estadísticamente significativa, mostrando además cierta tendencia de regresión lineal positiva como se observa en la [Gráfica 4]. Debe tenerse en cuenta que estamos ante una muestra pequeña ( $N=10$ ).



**Gráfica 4.**

En la [Gráfica 5] se representan las diferencias en cuanto al tratamiento: seis pacientes fueron tratados con hemodiálisis convencional, de los cuales sólo uno precisó ingreso en UCI. Únicamente un paciente precisó ingreso en UCI recibiendo tratamiento con hemodiafiltración veno-venosa continua debido a su inestabilidad hemodinámica. Por otra parte, tres pacientes se beneficiaron de la resolución del cuadro sin ningún tratamiento invasivo.



**Gráfica 5.**

## Discusión.

### **BIGUANIDAS.**

Uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la DM 2 ha sido el uso de Biguanidas. Este grupo de antidiabéticos insulinosensibilizantes está compuesto por tres fármacos: butformina, fenformina y metformina. Su principal mecanismo de acción es la disminución de la resistencia hepática a la insulina y el bloqueo de la gluconeogénesis hepática. Tanto buformina como fenformina se eliminaron del mercado por la severidad de los casos de acidosis láctica que se observaron derivados de su uso, en las cuales se estimaba una incidencia veinte veces superior a la metformina<sup>1</sup>.

La metformina actúa disminuyendo la glucemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1C) ya que aumenta la sensibilidad a la insulina en el tejido hepático y a nivel periférico, favoreciendo la entrada de glucosa a los tejidos; reduce la gluconeogénesis hepática, así como favorece la lipólisis en adipocitos, mejorando el perfil lipídico de los pacientes y favoreciendo la pérdida de peso de éstos<sup>2,3</sup>.<sup>4</sup>. En el estudio UKPDS<sup>3</sup> se demostró además disminución de la morbimortalidad en pacientes con DM 2 en tratamiento con metformina.

Entre las ventajas que presenta respecto a otros hipoglucemiantes destaca la ausencia de hipoglucemias cuando se utiliza en monoterapia ya que no aumenta la liberación de insulina por las células beta-pancreáticas. Administrada junto a insulina u otros antidiabéticos orales secretagógos (como sulfonilureas o metiglidinas) sí pueden observarse hipoglucemias por la acción de éstos.

Se ingiere vía oral y se absorbe en intestino delgado (biodisponibilidad 50-60%); alcanza sus valores plasmáticos máximos a las 2,5 horas aproximadamente. No se une a proteínas y presenta un volumen de distribución alto. Es decir, presenta una eliminación multifásica: rápida del espacio central (semivida de 2.5-8 horas) a la que le sigue una eliminación lenta del espacio profundo, incluidos eritrocitos (semivida de 12-20 horas). Se elimina fundamentalmente por vía renal mediante secreción activa tubular tras 12 horas de su administración<sup>5,6,7</sup>. De estas características farmacocinéticas puede deducirse la importancia del FRA como factor desencadenante y de las técnicas de depuración extra renal como manejo terapéutico.

Los principales efectos secundarios derivados del tratamiento con metformina son a nivel gastrointestinal: disgeusia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Y, en menor frecuencia, se producen alteraciones cutáneas o reacciones de hipersensibilidad. Como efectos adversos raros, se describe la acidosis láctica.

Actualmente hay una demanda constante de una redefinición de las contraindicaciones del tratamiento con metformina. Las principales situaciones en las que se debe tener en cuenta son<sup>7,8,9,10</sup>:

1. Insuficiencia renal:  $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$  debe ajustarse dosis,  $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$  está contraindicada.

Se recomienda determinar niveles de creatinina sérica antes de iniciar tratamiento y vigilar de forma regular: 1 vez/año en pacientes con función renal normal, 2-3 veces/año en pacientes con función renal alterada.

2. Insuficiencia cardiaca o respiratoria.
3. Insuficiencia hepática, enolismo.
4. Deshidratación, shock, infección grave.
5. Condición que pueda ser causa de hipoxia y/o hipotensión.
6. Toma concomitante de determinados fármacos:
  - a. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA).
  - b. AINEs.
  - c. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).
7. Historia previa de acidosis láctica o cetoacidosis diabética.
8. Embarazo y lactancia.

La dosis máxima de metformina en función del FG recomendada en ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) se recoge en la [Tabla 4].

FG (ml/min)	Dosis diaria máxima total. (a dividir en 2-3 dosis diarias)
60-89	3.000mg
45-59	2.000mg
30-44	1.000mg
<30	---

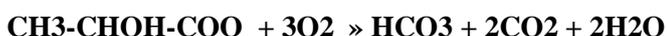
**Tabla 4.** Dosis máxima Metformina (AEMPS) <sup>11</sup>.

### ACIDOSIS LÁCTICA ASOCIADA A METFORMINA.

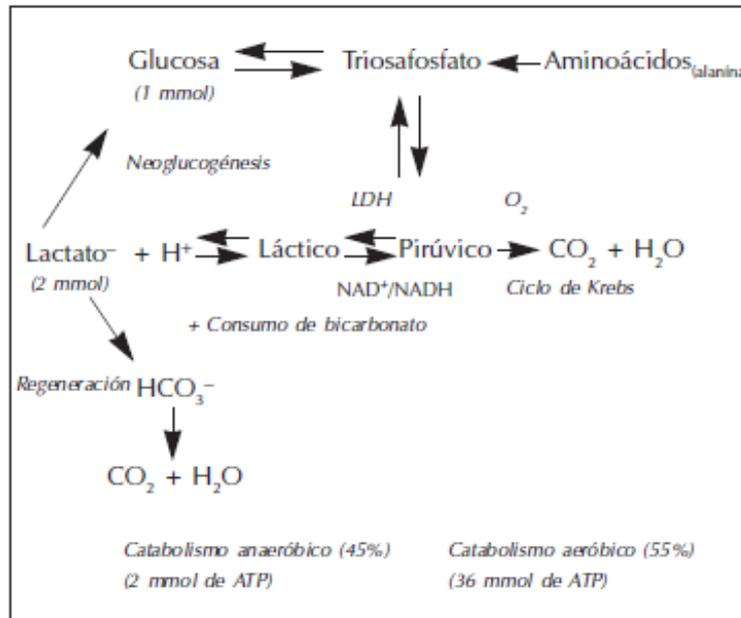
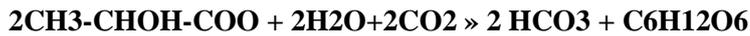
A un pH fisiológico (7.35-7.45) el ácido láctico se encuentra disociado en lactato y ácido láctico en una proporción 4000:1, ya que su pKa es de 3.79. La producción de hidrogeniones (H<sup>+</sup>) es equimolar a la de lactato, y éstos se tamponan consumiendo el bicarbonato circulante. El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se va regenerando en hígado, riñón y músculo.

El lactato es un anión orgánico metabolizable que en el hígado tiene la opción de consumirse por dos vías en las cuales se regenera bicarbonato<sup>6</sup>:

— Hacia la producción de dióxido de carbono y agua.



— Hacia la producción de glucosa.



Gráfica 6.<sup>6</sup>

La acidosis láctica es la causa más frecuente de acidosis metabólica. Es un trastorno severo del metabolismo intermediario que se define por los siguientes parámetros<sup>4, 12, 13</sup>:

1. pH ≤ 7.35.
2. Lactato ≥ 5mmol/L.
3. Anión Gap > 10-12.

La acidosis láctica se produce por aumento de la producción de ácido láctico o por disminución de su metabolismo. En situaciones de hipoxia tisular el piruvato procedente de la glicolisis anaerobia no se incorpora al ciclo de Krebs mitocondrial, sino que se desvía hacia la producción de ácido láctico. A su vez, como la glicolisis anaeróbica solo permite la obtención de 2 mmol de ATP, la falta de energía conlleva un aumento de la glicolisis anaeróbica y, por lo tanto, mayor aumento de la producción de ácido láctico. Consecuentemente, el aumento de la producción de lactato genera un aumento de la producción de hidrogeniones. Definiéndose así la acidosis láctica. Por otra parte, en las situaciones de perfusión tisular adecuada (sin hipoxia) lo que ocurre es una disminución de su metabolismo así como un aumento de la acidosis láctica debido a la acumulación de metformina<sup>6</sup>.

La MALA es un fenómeno cuya importancia deriva de la gravedad clínica, así como de su desarrollo en pacientes ancianos y pluripatológicos principalmente. Suele estar provocada por acumulación del fármaco en el organismo, principalmente en situación de insuficiencia renal, ya que la metformina se elimina por esta vía; o, en menor número de casos, por sobredosificación. La toxicidad de la metformina se explica por la alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial (inhibición de la

fosforilación oxidativa al inactivar la enzima piruvato carboxilasa), y por favorecer la glucólisis anaeróbica, aumentando así la producción de ácido láctico. Ensayos *in vitro* demuestran que la inhibición de los transportadores mitocondriales es dosis dependiente con concentraciones de metformina supraterapéuticas<sup>5,14</sup>.

Nuevos estudios *in vitro*<sup>14,15</sup> postulan la influencia del pH en los transportadores que intervienen en la farmacocinética de la metformina: OCTs (organic cation transporters), PMAT (the plasma membrane monoamine transporter) y MATE2-K (the multidrug and toxin extrusión transporter 2-K). OCT1, OCT2 y MATE2-K disminuyen su actividad si disminuyen los niveles de pH. Por el contrario, PMAT incrementa su actividad con cifras bajas de pH. Así, la acidosis podría alterar la absorción, distribución y excreción de la metformina; y, a su vez, cifras elevadas de metformina en sangre pueden llevar a un estado acidótico. También se ha demostrado que parte del aclaramiento de creatinina es llevado a cabo por el transportador OCT2, por lo que puede existir una interacción competitiva entre metformina y creatinina. Por lo que ante cifras elevadas de metformina en suero, se produciría una inhibición de la excreción de creatinina, pudiendo considerarse también el FRA consecuencia de las cifras altas de metformina. El efecto de estos transportadores se ha estudiado *in vitro*, la farmacocinética de la metformina *in vivo* no es bien conocida.

Basándonos en los criterios clínicos que definen la MALA ya citados previamente, mayoritariamente se recoge en la literatura una incidencia entre 1-9 casos / 100.000 pacientes-año<sup>1,2,5,7,8</sup>. Laar et al. en un artículo publicado en 2011 registran una incidencia de 47 casos / 100.000 pacientes-año. En la [Tabla 5] podemos observar las diferentes incidencias observadas en los estudios más recientes.

Grupo de trabajo.	Año de publicación.	Casos / 100.00 pacientes-año.
<b>Emslie-Smith et al.</b> <sup>17</sup>	2001	22
<b>Nyrienda et al.</b> <sup>18</sup>	2006	30
<b>Fremantle Diabetes Study</b> <sup>19</sup>	2008	57
<b>Laar et al.</b> <sup>13</sup>	2011	47
<b>Willemijn L. et al.</b> <sup>10</sup>	2014	7.4
<b>Chia-Hsien Chang et al.</b> <sup>16</sup>	2016	5.95
<b>Trabajo actual.</b>	2017	79.76

**Tabla 5.**

En nuestra serie de casos podemos observar una incidencia de 79.76 casos por 100.000 pacientes-año, significativamente mayor que la observada en los estudios previos. La incidencia de acidosis láctica en el tratamiento con fenformina es 40-64 casos / 100.000 pacientes-año<sup>16</sup>. Por lo que algunos estudios objetivan que la incidencia de MALA puede ser superior, y por lo tanto, podría plantear dudas sobre la seguridad en el tratamiento con metformina.

Por el contrario, Lalau recoge en una de sus publicaciones<sup>1</sup> varios ensayos en los que la incidencia de acidosis láctica no aumenta significativamente en el tratamiento con Metformina. Así, en un meta-

análisis de Cochrane la incidencia en el grupo que recibió tratamiento con metformina es 4.3 casos por 100.000 pacientes-año frente a 5.4 casos en el grupo control<sup>20</sup>. Otro estudio aporta resultados similares comparando el grupo de metformina con pacientes que toman otros antidiabéticos orales. Aquí el grupo objeto de estudio presentó una incidencia de 3.3 casos por cada 100.000 pacientes-año frente a 4.8 casos en el grupo tratado con sulfonilureas<sup>21</sup>.

Una de las principales limitaciones detectadas en los estudios publicados para estimar la incidencia consiste en atribuir la acidosis láctica al tratamiento con metformina sin haber registrado valores de Metformina en sangre que permitan confirmar la relación causa-efecto, sino únicamente cumpliendo criterios clínicos. Debe tenerse en cuenta que toda acidosis láctica en un paciente en tratamiento con metformina no tiene por qué estar causada por esta.<sup>2, 7, 22</sup>

Ejemplificando este último punto, durante la recogida de datos de la serie de casos presentada en esta revisión también se atendió un paciente varón de 78 años de edad con DM 2 pluripatológico en tratamiento con 2550mg de metformina diarios. Tras varios días de clínica asteniforme acude a urgencias donde manifiesta bradicardia, hipotensión, hipoglucemia, edemas maleolares y clínica que impresiona de gravedad. En la analítica destaca una acidosis láctica leve (pH 7.35, lactato 8.4 mmol/l) y una creatinina de 3.15 mg/dl. Aunque la mala evolución de este paciente debida a una insuficiencia cardiaca desembocara en el fallecimiento, durante su seguimiento se solicitó el valor de metformina en sangre, el cual fue 1.12 mg/ml. Debido a esto, no se pudo demostrar la causalidad de la toxicidad por metformina en la acidosis láctica aunque cumpliera criterios clínicos, y es por ello que no se recoge el caso en esta revisión.

A propósito de esto último, como se observa en la [Gráfica 7], distinguimos tres entidades con similar cuadro clínico. Algunos autores diferencian entre MALA tipo A, en la cual al no haber acumulación de metformina no se podría establecer una relación directa aunque probablemente la Metformina contribuya al aumento de lactato. Y la MALA tipo B, en la que al acumularse la metformina se asume que el aumento del lactato sérico es atribuible a la acumulación de dicho fármaco<sup>1, 7</sup>. Por otra parte, también se define la MILA (acidosis láctica inducida por metformina) cuyo desencadenante sería una sobredosificación del fármaco que podría producir el fracaso renal agudo como se cita anteriormente<sup>5, 14</sup>. Otros autores como Lalau, hacen una clasificación similar distinguiendo también tres entidades pero sin darles esta nominación<sup>23</sup>.



**Gráfica 7.**

El escenario más frecuente objetivado en la mayoría de publicaciones sería MALA tipo B, pero, debe tenerse en cuenta que estas diferencias son muy difíciles de establecer en la mayoría de los pacientes, y lo más frecuente es la coexistencia de diversos factores desencadenantes. En los diez casos presentados además de cumplir criterios clínicos las cifras de metformina se encontraban en rango de toxicidad, es decir, superiores a 5 mcg/ml. Por lo que sí podemos afirmar que estos pacientes tuvieron un cuadro de MALA tipo B. Además, el 40% de los casos observados presentaban toxicidad crónica por metformina, por lo que también podrían considerarse MILA. Ya que atendiendo las indicaciones de la dosis máxima diaria de Metformina establecidas por la AEMPS dichos pacientes estarían sobredosificados. Así, los casos 3, 4 y 8 con ERC estadio 3b (FG 30-44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) cuya dosis máxima debería ser 1.000mg diarios, estaban siendo tratados con dosis de 1700mg, 2000mg, y 2550 mg respectivamente. De la misma forma, el paciente del caso 7, con ERC estadio 5 (14,3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), presentaría contraindicación absoluta al tratamiento con metformina, y en su caso estaba siendo tratado con 850mg diarios. DeFronzo et al<sup>1</sup> ya observan que aproximadamente un 25% de los pacientes en tratamiento con metformina presentan contraindicaciones a este.

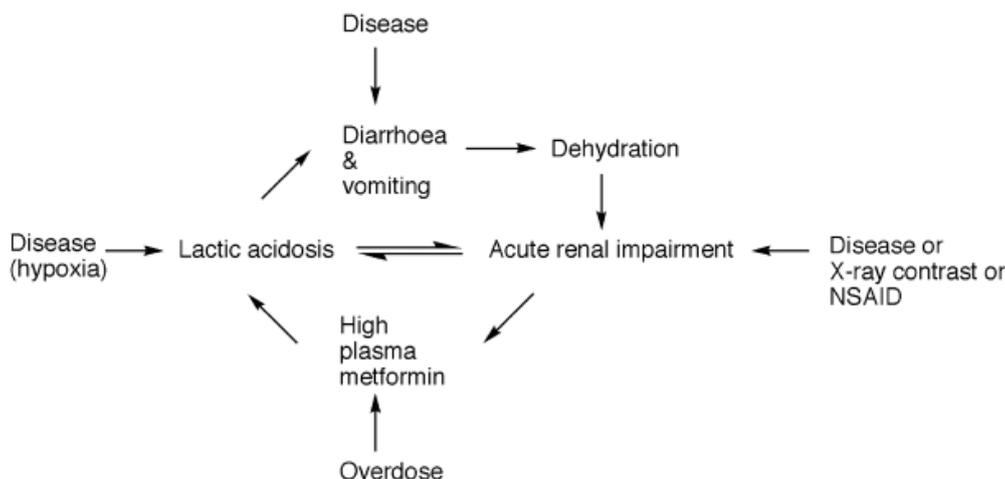
Para establecer esta relación causa-efecto deberían indicarse unas pautas como en qué momento extraer la metformina, qué valores se consideran tóxicos, y la existencia o no de correlación clínica con los valores de ésta. Ya que puede detectarse una dudosa correlación metodológicamente entre los valores de creatinina, lactato y pH con respecto a la metformina si éstos han sido extraídos en diferentes momentos<sup>1, 12, 14</sup>. En los pacientes con acumulación con metformina, los niveles de ésta generalmente son extraídos horas después de la admisión del paciente en urgencias. Algunos autores<sup>24</sup> estiman una media de 16 horas desde la primera extracción, que generalmente evalúa cifras de lactato y pH, hasta la siguiente extracción para la medición de metformina en sangre. Precisamente, este retraso hace que el estado metabólico del paciente cambie en aproximadamente el 50% de los pacientes. Este posible sesgo es un factor a tener en cuenta en nuestra serie de casos, ya que en 7 pacientes las muestras de metformina se extrajeron en el momento/pocas horas del ingreso, y en 3 pacientes fueron extraídas a las 24 horas del ingreso.

Los niveles de metformina pueden medirse en plasma o en eritrocitos. La primera opción es la más extendida, aunque la segunda se considera mejor marcador. Estudios<sup>25</sup> que han comparado ambas determinaciones en las mismas extracciones observan que si el aumento es más pronunciado en plasma que en eritrocitos sugiere una situación aguda en la cual la metformina aumenta más rápidamente en el espacio central que en el compartimento profundo. En los casos en que no se pueda detectar la metformina en plasma ni en eritrocitos, se recomienda estimar el riesgo indirecto a través de la función renal (variabilidad de la creatinina previa con respecto a la actual en el momento de la acidosis láctica), la dosis de metformina, el momento de la última administración de metformina. Aunque esto no podría dar un diagnóstico de certeza.

El 60% de los pacientes presentaba ERC previa al desarrollo de la acidosis láctica. Por otra parte, todos los pacientes presentados en esta revisión debutan con una o varias situaciones desencadenantes (vómitos, ayuno de varios días o disminución de la ingesta, diarreas, deshidratación, IC, toma concomitante de AINEs, intoxicación digitálica) que les puede haber llevado al FRA prerrenal y durante la cual han continuado tomando su tratamiento con metformina. Por lo que cabe pensar que el principal factor de riesgo es la insuficiencia renal crónica reagudizada o el FRA, situación que favorece una acumulación del fármaco por disminución de la eliminación renal de éste, y en algunos casos, por sobredosificación añadida. Esta acumulación se produce en relación inversa al aclaramiento de creatinina<sup>16</sup>. Las concentraciones plasmáticas de metformina son de 2 a 4 veces mayores en pacientes cuyo  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  en comparación con sujetos sanos<sup>1</sup>. Willemijn L. et al.<sup>10</sup> describen en su cohorte de pacientes expuestos a tratamiento con metformina un riesgo seis veces mayor de acidosis láctica si los pacientes tenían ERC previa. Aunque las últimas guías clínicas<sup>9</sup> no recomiendan la monitorización de los niveles de metformina en sangre de forma rutinaria en los pacientes en tratamiento con ésta y ERC justificando que aunque se ha demostrado que estos pacientes tienen disminuido el aclaramiento renal de metformina y, por lo tanto, las concentraciones séricas ligeramente elevadas pero en rango terapéutico, la ERC únicamente es un factor predisponente. Por esto mismo, puede considerarse que la gravedad del cuadro no depende tanto de la dosis diaria de Metformina cuando ésta se encuentra en rango terapéutico, sino de los factores de riesgo que desencadenan y predisponen el cuadro así como la situación basal del paciente. Considerándose como principal factor predisponente la ERC y desencadenante el FRA.

El cuadro clínico descrito en la MALA es muy inespecífico, por lo que resulta complicado sospecharlo inicialmente. Se caracteriza por malestar general, mialgias, hiperventilación, náuseas, vómitos, diarrea; y en casos extremos, disminución del nivel de consciencia e inestabilidad hemodinámica<sup>1, 4, 5, 14</sup>. Como ya se ha citado anteriormente, nuevas hipótesis<sup>14</sup> plantean que la sobredosificación con metformina también podría causar la acidosis láctica y el aumento de cifras de creatinina en sangre por presentar transportadores comunes. Así, ante un cuadro clínico de náuseas y vómitos, junto con FRA, y cifras elevadas de metformina en sangre sería difícil definir la causa y la

consecuencia. Diversos mecanismos influyen en la MALA como se muestra en la [Gráfica 8].



**Gráfica 8.** Fisiopatología de la MALA.<sup>14</sup>

### EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

Los datos de mortalidad recogidos en la literatura estiman cifras entre un 30-50%<sup>1,7, 8, 13, 26</sup>. Una revisión sistemática llevada a cabo en 2015<sup>5</sup> revela una mortalidad del 15.6%, aunque justifica un posible sesgo debido a los criterios de inclusión: tratamiento con técnicas de depuración extrarrenal. Otra serie de casos publicada en 2012 recoge una mortalidad del 14.2%<sup>4</sup>. En nuestra serie de casos la mortalidad fue del 10%, ya que sólo falleció el paciente caso 8. Por lo que a pesar de presentar una incidencia significativamente mayor, se reflejan las cifras de mortalidad más bajas.

La mortalidad en la acidosis láctica no asociada a Metformina se estima en un 80%. Para explicar esta diferencia de mortalidad entre la acidosis láctica y la MALA Lalau<sup>12, 26</sup> propone que la metformina tiene un efecto protector, ya que se ha demostrado que inhibe los poros de transición celulares previniendo la apoptosis que se produciría por los agentes oxidantes derivados del metabolismo anaerobio así como por la hiperglucemia secundaria. Además previene de las complicaciones micro y macro vasculares, disminuye el riesgo de infarto agudo de miocardio y previene las complicaciones secundarias a la diabetes (incluido el descenso de la mortalidad)<sup>3, 27</sup>. El tratamiento con metformina ha demostrado reducir la mortalidad hasta un 36% en pacientes con IMC>25kg/m<sup>2</sup> y DM 2<sup>4</sup>. Se reafirma esta hipótesis en la publicación de Laar et al<sup>13</sup> encontrando concentraciones séricas de metformina significativamente mayores en el grupo de los pacientes que superan el cuadro (18.9mg/ml) frente al grupo de pacientes que fallecen (2.9 mg/ml). Por el contrario, con la menformina se vió que aumenta las presiones de llenado en el ventrículo izquierdo así como disminuye la función sistólica cardiaca. Algo a favor del diferente mecanismo de acción entre ambas a pesar de pertenecer al mismo grupo farmacológico<sup>1</sup>.

Durante años se han propuesto como factores pronóstico que relacionen la MALA con la mortalidad niveles de pH muy bajos o cifras muy elevadas de ácido láctico, y los valores de metformina en

plasma<sup>13, 14, 26</sup>. En nuestra serie de casos no podemos atribuir ninguna relación entre estos marcadores con la evolución y mortalidad de los pacientes ya que el estudio no tiene suficiente potencia estadística por el tamaño de la muestra y por presentar sólo un fallecimiento. Así mismo, la mortalidad podría estar determinada por la severidad de los factores desencadenantes así como por la situación basal del paciente y no tanto por los niveles de metformina en sangre o la severidad de la acidosis<sup>16</sup>. A favor de esta conjetura, algunas publicaciones<sup>26</sup> presentan casos con cifras analíticas extremas que se recuperan de la acidosis láctica (por ejemplo: pH 6.5, lactato 35.mmol/L, metformina 160mg/L).

Lalau observa en una revisión de 56 casos de MALA severa (pH<7.0 y lactato>10mmol/L)<sup>26</sup> recogidos en una base de datos de farmacovigilancia que la supervivencia de los pacientes es mayor cuando éstos presentaban un único factor de riesgo desencadenante. En cambio, los casos con dos o más factores de riesgo se asocian a mayor tasa de mortalidad. Además, observa que ciertos factores de riesgo como sepsis u otras intoxicaciones farmacológicas concomitantes se dan con mayor constancia en el grupo de fallecidos.

Calello D. et al<sup>5</sup> aportan referencias de las dosis que consideran como letales en su revisión: ingesta > 5g de metformina diarios, o concentración de metformina en sangre > 50mg/L. En oposición a esta aseveración, nuestro caso 4 presentó concentraciones plasmáticas de metformina superior a las citadas y a pesar de rechazar medidas terapéuticas de depuración extrarrenal no falleció.

Lalau y Kajbaf<sup>23</sup> consideran factor pronóstico el tiempo de protrombina (TP) debido a la importancia de la función hepática en la eliminación del exceso de lactato. Teniendo en cuenta que los valores de referencia son 9-14 segundos, solo presentan alteración significativa del TP los casos 5 y 7 con TP de 205.9 y 106 segundos respectivamente. Dichos pacientes son los únicos en tratamiento con Acenocumarol, y en el episodio agudo presentaban un INR elevado, 7 y 8.4 respectivamente, que justifica este alargamiento del TP. Por lo que no podemos considerar el tiempo de protrombina como un factor pronóstico.

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento inicial se basa en la estabilización hemodinámica y ventilatoria del paciente así como cuidados de soporte. Posteriormente, los objetivos terapéuticos en la MALA son: corrección de la acidosis metabólica, eliminación del fármaco, y tratamiento de los factores concomitantes<sup>5, 6, 7</sup>.

La corrección de los niveles de pH plasmático con la administración de bicarbonato sódico consigue disminuir la concentración de hidrogeniones. Puede llevarse a cabo con concentraciones 1M y 1/6M, en función del volumen y la concentración de bicarbonato necesaria. No ha demostrado resultados optimistas en relación a la mortalidad, y, en cambio, puede tener efectos perjudiciales como hipernatremia, aumento del CO<sub>2</sub>, disminución del gasto cardiaco, sobrecarga de volumen, desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina, incluso alcalosis metabólica de rebote.

En situaciones de MILA a dosis altas habiendo transcurrido un tiempo breve puede plantearse la administración de carbón activado como en cualquier otra intoxicación.

El pilar fundamental en los casos más graves son las técnicas de depuración extrarrenal, ya sea hemodiálisis convencional o HDFVVC. De hecho, la metformina es la intoxicación que con mayor frecuencia presenta indicación de estas técnicas<sup>5,8</sup>. A través de éstas se consigue: eliminar el exceso de lactato en sangre; eliminar el exceso de metformina ya que debido a su bajo peso molecular, presenta elevado aclaramiento con estas técnicas, aunque limitado en cierta medida por su volumen de distribución en tejidos; restablecer la volemia, función renal y el equilibrio ácido-base; evitar la hipotermia. Con ambos tipos de técnica se consigue los objetivos citados anteriormente, pero se prefiere utilizar la técnica intermitente ya que el aclaramiento alcanza los 200ml/min frente a los 50ml/min de la técnica continua. Así se alega que el aclaramiento de lactato en 6 horas de hemodiálisis convencional requeriría 24 horas de HDFVVC. Por ello, esta última únicamente adquiere especial importancia en los pacientes con inestabilidad hemodinámica. En ambas técnicas se utilizan soluciones con bicarbonato ya que son las más fisiológicas. Deben vigilarse los niveles de magnesio y calcio, ya que tienden a precipitar disminuyendo sus niveles en sangre<sup>5,28</sup>.

Calello D, et al<sup>5</sup> sugieren por primera vez unos criterios para iniciar técnicas de depuración extrarrenal en estos pacientes: clínica severa, lactato>20mmol/l, pH<7.0, fallo de tratamiento conservador (con nivel de evidencia 1D). En pacientes con lactato 15-20mmol/l y pH 7.0-7.1 también sugieren este tratamiento pero con menor nivel de evidencia (2D). También refieren que situaciones como fracaso renal agudo, shock, o fallo hepático disminuirían el umbral para iniciar estas técnicas. Otro de los puntos importantes que plantean es el momento de suspensión del tratamiento: Lactato<3mmol/l o pH>7.35. Sugieren que no hay una concentración de metformina específica a la que suspender el tratamiento ya que en la mayoría de estudios no se ha demostrado correlación entre las cifras de metformina en sangre y las cifras de lactato. Incluso algunos casos registrados presentan acidemia tras la corrección de cifras de metformina.

## PREVENCIÓN.

Conociendo el riesgo de acumulación de metformina en diferentes situaciones, se debe actuar evitando dichas condiciones así como informando al paciente de los riesgos que debe evitar.

En el ámbito médico, medidas importantes a tomar son<sup>4,9,14</sup>:

1. Ajuste continuo de dosis en pacientes en tratamiento con metformina en función de su FG. Utilizándola con precaución en FG 30-60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y restringiendo su uso en FG<30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.
2. Suspender metformina 48horas antes a una intervención quirúrgica, independientemente del tipo de anestesia. Debe reintroducirse 48 horas después de la cirugía o con la reintroducción de la nutrición oral.
3. Suspender la metformina en patología aguda intercurrente, especialmente en el FRA.

4. Suspender la metformina 24h antes si la función renal es normal, 48-72 horas antes en pacientes con FG entre 30 y 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> si se administra contraste yodado para realizar alguna técnica de imagen, reintroduciéndose 48 horas después. En pacientes con FG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> estaría contraindicado el uso de dichos contrastes.
5. No se recomienda iniciar tratamiento con Metformina en pacientes con ERC estadio 3b (FG 30-45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

Por otra parte, debemos establecer unas medidas preventivas básicas para recomendar a los pacientes en tratamiento con metformina. Estas serían:

1. Informar correctamente a los pacientes y familiares (especialmente en los pacientes ancianos) del riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.
2. Informar de los principales factores desencadenantes: gastroenteritis aguda u otras causas de náuseas, vómitos o diarreas; deshidratación; infección; contrastes yodados intravenosos; tratamiento con IECAS, AINEs o ITIAN.
3. Hacerles conscientes de la necesidad de interrumpir el tratamiento y consultar a su médico de atención primaria cuando detecten los factores de riesgo citados anteriormente.

## Conclusiones.

1. Tras registrar una incidencia de 79.76 casos por cada 100.000 pacientes-año en nuestro sector sanitario, podemos afirmar que la acidosis láctica por metformina es una entidad frecuente en nuestro medio con la que debemos estar alerta en los pacientes en tratamiento antidiabético con dicho fármaco.
2. Por el contrario a lo que sucede con la incidencia, en la que hemos registrado una tasa superior a la revisada en la literatura científica, nuestra serie de casos presenta una mortalidad inferior a lo descrito previamente. Así, sólo hablamos de un 10% de mortalidad.
3. El factor desencadenante de la acumulación de la metformina en todos nuestros pacientes ha sido el desarrollo de un fracaso renal agudo de origen prerrenal, ya sea por deshidratación o acumulación de líquidos en el tercer espacio. Por ello, resulta fundamental establecer unas medidas preventivas tanto para los pacientes como para el profesional sanitario que detecten las situaciones que suponen un riesgo de acumulación del fármaco y permitan evitarlo.
4. El 30% de los pacientes estaba en tratamiento con metformina a dosis terapéuticas superiores a las indicadas en ficha técnica, y el 10% presentaba contraindicación al tratamiento con dicho fármaco. Así mismo, debe llevarse a cabo un seguimiento exhaustivo de los pacientes con disminución de la función renal con el objetivo de realizar un continuo ajuste de dosis en función del filtrado glomerular.

## Referencias bibliográficas.

1. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65: 20-9.
2. Gómez-Navarro L, De Arriba G, Sánchez Heras M, et al. Papel del nefrólogo en la acidosis láctica grave por metformina. *Nefrología* 2011; 31(5): 587-90.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKDPS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
4. Baró-Serra A, Guasch-Aragay B, Mertín-Alemay N, Sirvent JM, Vallés-Prats M. Importancia de la hemodiafiltración precoz en el tratamiento de la acidosis láctica asociada a la administración de metformina. *Nefrología* 2012; 32(5):664-9.
5. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. *Crit Care Med* 2015; 43(8): 1716-30.
6. Gainza FJ, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica. *Nefrología* 1998; 18(5): 357-61.
7. Chico JI, Saborido E, Rivero C, Sanmartin E, Sayagues L, Casado R. Hemofiltración en acidosis láctica por biguanidas. *Nefroplus* 2008; 1(2): 37-9.
8. Neil Finkle S. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Crit Care* 2009; 13:110. (DOI: 10.1189/cc7161)
9. Nephrology Self-Assessment Program. *Electrolytes and acid-base disorders*. 2017; 16(1): 68-74.
10. Eppenga WL, et al. Risk of lactic acidosis or elevated concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2218-24.
11. Metformina. Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
12. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2012; 33(9): 727-40.
13. Van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 376-82.
14. Duong JK, et al. The role of metformin in metformine-associated lactic acidosis (MALA): Case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 2013; 36 (9): 733-46.
15. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(2): 81-98.
16. Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P. Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1196-1203.
17. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM et al. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 483–8.

18. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I et al. Severe acidosis in patients taking metformin: rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 432–5.
19. Kamber N, Davis WA, Bruce DG et al. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Medical Journal of Australia* 2008; 188: 446–9.
20. Salpeter SR, Geryber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD002967.
21. Bodmer M, Jick SS, Meier C, et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2086-91.
22. Peña JM, Pernaute R, Vicente C. Fracaso renal agudo y acidosis láctica severa por metformina tratada con éxito mediante hemodiálisis. *Nefrología* 2004; 24(1): 89-90.
23. Lalau JD, Kajbaf F. Metformin poisoning: A debate on recommendations for extracorporeal treatment. *Crit Care Med* 2015; 43(11): e534.
24. Lalau JD, Kajbaf F. Interpreting the consequences of metformin accumulation in an emergency context: Impact of the time frame on the blood metformin levels. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:717198.
25. Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig* 2011; 31(6): 435-8.
26. Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14:22.
27. Ekström N, Shiöler L, et al. ¿Es eficaz y segura la metformina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica? *NefroPlus* 2013; 5(1): 48-51.
28. Martin Gomez MA, Sanchez Martos MD, et al. Acidosis láctica grave por metformina: utilidad de la medición de niveles y terapia con hemodiálisis de alto flujo. *Nefrología* 2011; 31(5): 610-1.
29. Ghannoum M, Calello DP, et al. Metformin poisoning: A debate on recommendations for extracorporeal treatment. *Crit Care Med* 2015; 43(11): e534-5.
30. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1791-3.
31. Gainza FJ, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica asociada con la utilización de metformina: papel de la hemodiálisis en el tratamiento. *Nefrología* 1998; 18(5): 427-30.
32. Esteve V, Saurina A, Fontseré N, de las Cuevas X. Acidosis láctica severa por metformina y fracaso renal agudo tras realización de cateterismo cardíaco. *Nefrología* 2007; 27(3): 385-6.
33. Heras M. Hipoperfusión renal y sobredosificación de metformina como causa de acidosis láctica severa. *Nefrología* 2003; 23(5): 465-6.

34. Lalau JD, Mourlhon C, Bergeret A, Lacroix C. Consequences of metformin intoxicación. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 2036-7.
35. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrología* 2014; 34 (3): 285-92.
36. Massó E, Poch E. Prevención primaria y secundaria de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010; 3 (2): 1-150.
37. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (1): 34-45.

## ANEXO 1. INTERVALO DE REFERENCIA BIOLÓGICO.

### Bioquímica.

Glucosa basal 82-115 mg/dl  
Urea 0.21-0.43 g/l  
Creatinina 5.94 mg/dl  
Proteínas totales: 6.4-8.3 g/dl  
Albumina: 3.5-5.2 g/dl  
LDH 135-214 U/L  
Sodio (Na<sup>+</sup>) 136-145 mEq/L  
Potasio (K<sup>+</sup>) 3.5-5.1 mEq/L  
Cloro (Cl<sup>-</sup>) 98-107 mEq/L  
Bilirrubina 0.2-1.1 mg/dl  
TSH 0.55-4.78 microU/ml  
T4 libre 1-1.6 ng/dl

### Gasometría Venosa.

pH 7,33-7,43  
pCO<sub>2</sub> 30-50 mmHg  
Bicarbonato 23-27 mmol/l  
Lactato 0,5-2,2 mmol/l

### Hemograma.

Hematíes 3.5-5.1 millones/mm<sup>3</sup>  
Hemoglobina 12-15.3 g/dl  
Hematocrito: 36-45%  
Leucocitos: 4-11 mil/mm<sup>3</sup>  
Neutrófilos: 40-75%  
Plaquetas: 150-400 mil/mm<sup>3</sup>

### Niveles de metformina en sangre.

Valores terapéuticos: 1-2 mcg/ml  
Valores tóxicos: >5mcg/ml

### Niveles de digoxina en sangre.

Valores terapéuticos: 0.5-1.5ng/ml  
Valores tóxicos: >2 ng/ml

### Metabolismo de hierro.

Hierro 37-145 microgr/dl  
Transferrina 200-360 mg/dl  
Índice saturación de la transferrina 20-40 %  
Ferritina sérica 13-150 ng/ml

### Cuantitativo de orina.

Microalbuminuria si proteínas entre 30-300 mg/24 horas  
Proteinuria si > 300 mg/24 horas  
Sodio 50-210 mEq/24h

### Estudio de coagulación.

Tiempo de Protrombina 9-14seg  
Actividad de protrombina 75-130%  
INR-TP 0.9-1.25  
Tiempo de tromboplastina parcial 23-39seg  
Ratio APTT 0.8-1.29  
Fibrinógeno 200-450