

## Acidosis láctica en un paciente usuario de metformina

CONSTANZA SILVA SAN MARTÍN<sup>1</sup>, DIEGO GUERRERO VÁSQUEZ<sup>1</sup>, CATALINA OBANDO ALCAYAGA<sup>1</sup>,  
REBECA URIBE PEREDO<sup>1</sup>, OBED VEGA GARCÉS<sup>2</sup>

### Metformin-associated lactic acidosis

#### Abstract

*Metformin is a hypoglycemic agent used as the first line for the treatment of non-insulin dependent Diabetes Mellitus. While it is a generally safe drug, it has an infrequent adverse reaction called lactic acidosis. We report a 49 year-old patient with non-insulin-requiring type 2 diabetes who developed an acute kidney failure injury along with severe metabolic acidosis secondary to pneumonia during treatment.*

**Keywords:** Lactic acidosis, Metformin, Acute kidney injury, hypoglycemic agents

#### Resumen

*La metformina es un agente hipoglucemiante que se ocupa de primera línea para el tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente. Si bien es un medicamento bien tolerado, tiene una reacción adversa bastante infrecuente que es la acidosis láctica. Reportamos el caso de una paciente de 49 años insulino no dependiente que desarrolló una injuria renal aguda junto con acidosis metabólica severa secundaria a una neumonía en tratamiento.*

**Palabras claves:** Acidosis láctica, Metformina, Insuficiencia Renal Aguda, agentes hipoglicemiantes.

1. Interno(a) Medicina, Universidad Católica del Maule, Hospital Regional de Talca, Talca, Chile.

2. Médico internista, Hospital Regional de Talca, Docente Medicina Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

#### Correspondencia:

Obed Vega

Email:Obedvega@gmail.com

## Introducción

La metformina es uno de los medicamentos hipoglicemiantes de primera línea más utilizados a nivel mundial como monoterapia inicial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) dado su, bajo costo, potencial pérdida de peso y buen perfil de seguridad al momento de regular los niveles de HbA1c con un riesgo mínimo de hipoglicemia.<sup>1</sup> Este fármaco pertenece a la familia de las biguanidas y es el único disponible en esta categoría, a pesar de que su modo de acción no está completamente dilucidado posee un doble mecanismo de acción involucrando la producción de glucosa a nivel hepático y sensibilidad a la insulina del tejido periférico. A pesar de que sus efectos adversos son más frecuentemente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) en algunas ocasiones puede llegar a tener repercusiones graves a nivel sistémico, una de estas corresponde a la acidosis láctica.<sup>2</sup> Si bien es una enfermedad infrecuente, posee una alta mortalidad. Es importante tener una alta sospecha clínica. En este reporte se presenta el caso de un paciente y revisión de la patología.

## Caso

Paciente masculino de 49 años con antecedente de DM2-NIR usuario de Galvus/Met 50/1000 c/8 horas, cardiopatía coronaria (IAM con SDST 2021 con angioplastia ADA: insuficiencia cardíaca FEVI 43%), y tabaquismo activo. Presenta cuadro de aproximadamente 1 semana de evolución de compromiso del estado general, fatigabilidad y disminución del débito urinario llegando hasta anuria en los últimos 3 días, se asocia dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y dificultad respiratoria, por lo que consulta en el Hospital de San Javier. Al examen físico destaca malas condiciones generales; en exámenes de laboratorio se objetiva creatinina en 19.69 mg/dl (previa en sistema del 2021 en 1.15 mg/dl), acidosis metabólica severa con pH en 6.8, bicarbonato 10, exceso de base -20, e hiperkalemia severa en 8.1 mEq/L, cuerpos cetónicos negativos. Niega consumo de AINEs o antibióticos durante las últimas sema-

nas. En contexto de severidad se deriva al Servicio de Urgencias (SU) del Hospital Regional de Talca (HRT).

Ingresa al SU con respiración acidótica, HGT 250 mg/dl. Se realiza control con rapid point arrojando acidosis metabólica severa, pH en 6.8, anión gap aumentado, asociada a hiperlactatemia de hasta 167. Exámenes de orina completa hematuria/leucocituria y cilindros hialinos en regular cantidad, proteínas 1000 mg/dl. Se realiza PieloTAC que informa riñones de tamaño adecuado, sin evidencia de factor obstructivo. Se maneja con medidas hipokalemiantes y bicarbonato. Ingresa a UCI en marco de acidosis láctica secundaria a metformina en contexto de fracaso renal agudo.

Se maneja con drogas vasoactivas (DVA) progresando a estabilidad hemodinámica y sin conflicto ventilatorio. En contexto de falla renal y anuria, se requiere apoyo con TRRC por 36 hrs con buena respuesta y evolucionando con diuresis adecuada y descenso de creatinina hasta 1.02, con VFG > 60.

Debido a parámetros inflamatorios al alza y estado subfebril, se pancultiva y se realiza radiografía de tórax con hallazgos de consolidación basal derecha, por lo que se inicia tratamiento empírico con ceftriaxona. Se obtiene resultado del cultivo de aspirado faríngeo positivo para K, Aerogenes AMpC y SAMS; urocultivo positivo para S, epidermidis oxacilina sensible; HC periférico y rama distal positivos para SAMS. Es evaluado por infectología, por lo que se cambia esquema antibiótico a imipenem asociado a cloxacilina.

Progresar con régimen por boca bien tolerado, y corrección de glicemias con insulina cristalina. Por evolución clínica estable en relación a cuadro de ingreso, se traslada a sala de medicina para continuar manejo.

Paciente ingresa a sala en regulares condiciones generales, vigil, hemodinámicamente estable, sin requerimientos de O<sub>2</sub>, diuresis presente espontánea, refiere tos escasa.

Mantiene tratamiento ATB con objetivo de cumplir tratamiento con imipenem por 7 días y cloxacilina por 14 días. Se realiza ecocardiograma por

sospecha de endocarditis, el cual mostró un VI de tamaño normal con remodelado concéntrico. Motilidad global y segmentaria normal con FE estimada por Simpson de 68%. Insuficiencia tricuspídea mínima. HTP poco probable. Ventrículo derecho de tamaño y función normal. Sin presencia de vegetaciones.

Paciente se mantiene sin episodios febriles, hemocultivos negativos y logrando completar esquema ATB.

Últimos exámenes de laboratorio: HCT 30.2, Hgb 10.2, urea 12.2, BUN 6, cr 0.91, VFG >60, ácido láctico 8.1, PCR 3.4, PCT 0.04, Na 140, K 4.1, Cl 107.

En contexto de metabolismo se mantiene monitoreo con HGT precomidas con IC según esquema. Inicialmente se administró insulina NPH, la cual se fue modificando hasta mantenerse con insulina basal plus con mejoría progresiva de glicemias. Al egreso se indica monodosis NPH, control estricto de régimen sin azúcares y contraindicación de uso de metformina.

## Discusión

Dentro de los hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la DM2 NIR destaca la metformina, el cual pertenece a la familia de las biguanidas. Su principal mecanismo de acción de la metformina consiste en la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado y aumento de la recaptación de insulina en los tejidos periféricos.<sup>2</sup> Genera además un aumento en la gluconeogénesis y reduce la oxidación de ácidos grasos. Esto lo sitúa en la vanguardia en el tratamiento de la DM2 NIR en todas las guías a nivel mundial.

A nivel molecular, la metformina actúa sobre el complejo respiratorio 1, el cual activa la AMPK, inhibiendo así la producción de gluconeogénesis y lipogénesis. Se metaboliza principalmente por el riñón, siendo eliminado la mayor parte del contenido por medio de la orina, mediante la secreción renal.

La metformina además, a pesar de ser un medicamento bien tolerado, suele tener repercusiones gastrointestinales tales como diarrea, náuseas y

vómitos. Dichos síntomas suelen ceder una vez discontinuado el uso de este. Sin embargo, se ha podido documentar una rara complicación, la cual es la acidosis láctica inducida por metformina (también conocido como MILA por sus siglas en inglés). A nivel de las estadísticas, la enfermedad tiene una incidencia de 4.3 habitantes por cada 100.000 pacientes al año,<sup>3</sup> el cual tiene severas repercusiones sobre el cuerpo humano; llegando a una mortalidad de hasta 50% en los pacientes.<sup>4</sup>

Al inhibir la gluconeogénesis hepática, la Metformina tiene un impacto en una variedad de procesos enzimáticos. Uno de estos procesos es la conversión de piruvato a oxalacetato por la enzima piruvato carboxilasa, lo que provoca la acumulación de piruvato en el citosol del hepatocito. Posteriormente, la enzima lactato deshidrogenasa dirige el piruvato acumulado hacia la producción de lactato. En condiciones normales, el hígado elimina la mayor parte del lactato producido de manera muy eficaz. Sin embargo, en casos donde hay un desequilibrio en la concentración de metformina sérica, ya sea por un aumento del consumo o una disminución de la depuración, se producen incrementos significativos de lactato sérico con disminución de la conversión de lactato a piruvato produciendo un cuadro de acidosis láctica.

Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos por lo que se necesita de un alto nivel de sospecha para establecer un diagnóstico precoz. Suele presentarse con debilidad generalizada, mialgias, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Además, puede presentar deshidratación, oliguria, respiración de Kussmaul y en casos más graves cuando la acidosis persiste, el paciente puede evolucionar con shock, coma y muerte.

La acidosis inducida por la metformina (MILA) se define como ácido láctico  $\geq 5$  mmol/L, disminución del pH, del bicarbonato y un aumento del desequilibrio aniónico. En los últimos años se ha demostrado cómo la acidosis láctica casi siempre se desarrolla cuando los pacientes continúan tomando el medicamento ante una enfermedad

o situación concomitante como sepsis, fiebre, diarrea, vómitos, que reducen el clearance renal de metformina.<sup>5</sup>

El tratamiento de la acidosis láctica asociada a metformina implica principalmente en interrumpir su administración, corregir la acidosis, tratar la afección renal y estabilización hemodinámica. La hipotensión se trata con líquidos endovenosos y drogas vasoactivas en caso de shock. La utilidad del bicarbonato para corregir la acidosis es controversial debido a los efectos adversos, alcalosis metabólica de rebote y vasodilatación refleja, pero un pH < 7,15 indica que se debe considerar su uso.<sup>6</sup> La hemodiálisis de emergencia generalmente se considera en casos graves (pH < 7,1 y lactato > 20 mmol/L,<sup>7</sup> shock, fracaso de las medidas de apoyo estándar o disminución del nivel de conciencia,<sup>5</sup> que no responden a las medidas básicas.

En el caso del paciente, la combinación de sus enfermedades crónicas, los procesos infecciosos con los que cursaba y la posterior falla renal aguda, fueron factores descompensantes que contribuyeron a la acumulación de metformina y al desarrollo de acidosis láctica.

## Conclusión

La metformina es un medicamento ampliamente utilizado y efectivo en el tratamiento de la diabetes tipo 2, gracias a su bajo costo y perfil de seguridad favorable, sin embargo, puede causar una complicación grave y potencialmente mortal conocida como acidosis láctica inducida por metformina (MILA)

MALA es un cuadro con una baja incidencia, pero con elevada mortalidad. Se debe sospechar en pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal, enfermedad hepática o situaciones que comprometan la eliminación de metformina, como infecciones o deshidratación.

Por lo tanto, es esencial educar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre esta complicación caracterizada por una acidosis metabólica severa, que puede progresar rápidamente si no se reconoce y trata adecuadamente. Por este motivo

es fundamental mantener un alto índice de sospecha clínica, ya que esta patología requiere de un diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar el pronóstico del paciente.

## Referencias

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2022. A consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Sep 28; 45(11):2753–86. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes>
2. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Ago 3; 60(9):1577–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552828/>
3. Fadden EJ, Longley C, Mahambrey T. Metformin-associated lactic acidosis. *BMJ Case Reports*. 2021 Jul; 14(7): e239154.
4. DePalo VA, Mailer K, Yoburn D, Crausman RS. Lactic acidosis. Lactic acidosis associated with metformin use in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Geriatrics [Internet]*. 2005 Nov 1 [citado 2024 Apr 18]; 60(11):36, 39–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287340/>
5. Mariano F, Biancone L. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *J Nephrol*. 2021 Ago; 34(4):1127–1135. doi: 10.1007/s40620-020-00941-8. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33373028; PMCID: PMC8357762.
6. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Reports*. 2020 Sep; 13(9): e235608.
7. Simon EL, Sherry AC, Rabinowitz J. Metformin-Associated Lactic Acidosis-Is This on Your Radar? *J Emerg Med*. 2024 Apr; 66(4): e530–e533. doi: 10.1016/j.jemermed.2023.11.017. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38423865.