



Acidosis láctica secundaria a ingesta excesiva de biguanidas. Factores predictivos de evolución

M.^a J. López Casanova, M.^a L. Iglesias Lepine, J. Gutiérrez Cebollada, E. Skaf Peters
SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL DEL MAR . BARCELONA.

RESUMEN

Las biguanidas son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente disponibles comercialmente en nuestro país. La acidosis láctica es el principal efecto adverso que pueden presentar, desarrollándose generalmente asociada a sobredosificación o en presencia de determinados factores concurrentes. Se exponen 2 casos de ingesta excesiva de biguanidas y acidosis láctica secundaria, identificando la presencia de factores predisponentes que pudieron contribuir a su evolución. Se propone una pauta de actuación ante dicho cuadro clínico, y se recomienda la identificación precoz de los factores concurrentes que predispongan a un peor pronóstico y aconsejen mayor agresividad en el tratamiento.

Palabras Clave: Acidosis láctica secundaria. Biguanidas.

INTRODUCCIÓN

Las biguanidas constituyen un grupo farmacológico utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente, cuya indicación principal es la asociación a sulfonilureas en el tratamiento del paciente diabético obeso con mal control metabólico. Los tres fármacos utilizados hoy en día son la metformina, la fenformina y la buformina. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque se ha observado que reducen la gluconeogénesis, inhiben la absorción de glucosa a nivel intestinal y aumentan la captación de glucosa por el músculo. Además actúan sobre la membrana celular produciendo disminución de la fosforilación oxidativa e hipoxia tisular, aumentan la glucólisis anaerobia y la producción de ácido láctico¹. Se ha propuesto que su acción a nivel molecular

Correspondencia: M.^a Jesús López Casanova. Servicio de Urgencias. Hospital del Mar. Paseo Marítimo 27-29. 08003 Barcelona.

ABSTRACT

Lactic acidosis secondary to excessive ingestion of biguanides. Predictive factors of evolution

Biguanides are drugs used for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus commercially available in our country. Lactic acidosis is the principal adverse effect that can occur and generally develop in association to an overdose or the presence of certain concurrent factors. Two cases of excess ingestion of biguanides and secondary lactic acidosis are presented, identifying the presence of predisposing factors that could contribute to its evolution. A standard procedure is proposed in the face of this clinical picture and early identification of the concurrent factors that predispose to a worse prognosis is recommended and greater aggressiveness in the treatment is advised.

Key Words: Secondary lactic acidosis. Biguanides.

tiene lugar sobre la regulación de la expresión de los receptores de membrana, aunque pueden existir también efectos a nivel post-receptor². Su principal efecto adverso es la acidosis láctica y no la hipoglucemia (no produce efecto hipoglucemiante en el paciente metabólicamente sano), y ocurre cuando se utilizan dosis inadecuadas o existen factores concurrentes que contraindican su utilización: insuficiencia renal, hepática o cardíaca, situaciones de hipoxia tisular, sepsis, ingesta simultánea de alcohol y administración de fármacos que disminuyen el potencial redox³. También ha sido descrita en ausencia de estos factores⁴, sobre todo en el tratamiento con fenformina⁵ (retirada del mercado en EE.UU. en 1977). Tras estudios⁶ y años de experiencia en su uso se ha visto que utilizando dosis correctas de biguanidas y observando cuidadosamente los factores que contraindican su administración no suele producirse acidosis láctica signi-

Fecha de recepción: 5-11-1998
Fecha de aceptación: 15-6-1999

ficativa. Únicamente la metformina está aprobada por la FDA al ser el efecto productor de acidosis láctica 20 veces menor que el de las otras biguanidas debido a sus propiedades farmacocinéticas. En España están comercializados los tres fármacos y ocasionalmente llegan a los servicios de urgencias pacientes afectados de acidosis láctica secundaria a la administración de buformina y fenformina, cuya mortalidad oscila alrededor del 50-60%¹. El objetivo de esta publicación es incidir en la detección precoz de los factores concurrentes que implican una monitorización más estricta y mayor agresividad en el tratamiento.

CASO CLÍNICO

Caso nº 1

Mujer de 27 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, traída a urgencias tras ingesta de 700 mg de fenformina tres horas antes con intención de autolisis. A su llegada la paciente se hallaba consciente, orientada, hemodinámicamente estable, y la exploración física estaba dentro de la normalidad. En la analítica se objetivó: glucemia 68 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, ionograma y hemograma normales. Gasometría arterial (FiO₂:0,21): pH 7,15, pCO₂ 32 mmHg, pO₂ 101 mmHg, bicarbonato 13 mmol/l, BE -14 mmol/l (no se efectuó determinación de ácido láctico por no estar disponible en nuestro laboratorio de urgencias). Se instauraron medidas de decontaminación intestinal, aporte de glucosa endovenosa y bicarbonato en perfusión según déficit calculado (354 mEq) en 6 horas, con normalización del pH y de la cifra de bicarbonato. La paciente permaneció asintomática, hemodinámicamente estable y fue dada de alta 36 horas más tarde.

Caso nº 2

Varón de 67 años de edad, con antecedentes de nefrectomía derecha en 1992 por adenocarcinoma renal sin evidencia de recidiva hasta la fecha, insuficiencia renal crónica (creatinina basal 1,7 mg/dl) y diabetes mellitus tipo II en tratamiento con buformina 100 mg/8h y glibenclamida 5 mg/8h. Tres meses antes fue diagnosticado de tuberculosis pulmonar e inició tratamiento tuberculostático, retirándose la isoniazida por hepatotoxicidad y siendo substituida por estreptomycinina durante el último mes, continuando tratamiento con rifampicina y etambutol. Fue atendido en urgencias una hora y media tras la ingesta de 1.500 mg de buformina con intención de autolisis. A su llegada estaba consciente, orientado, normotenso y taquicárdico (108 lpm). La exploración física no mostró alteraciones significativas. En la analítica se evidenció: glucosa 268 mg/dl, creatinina 2 mg/dl, ionograma y hemograma normales. Equilibrio acidobase: pH 7,19, pCO₂ 38 mmHg, y bicarbonato 14 mmol/l. Los cuerpos cetónicos en orina fueron negativos. Se instauraron medidas de

decontaminación intestinal, aporte de glucosa endovenosa y perfusión de bicarbonato según déficit calculado (450 mEq) en las primeras 12 horas, sin conseguir normalizar pH ni la cifra de bicarbonato, ajustando los aportes posteriormente en función de la monitorización del equilibrio acidobase hasta un total de 1.280 mEq en 40 h. Su estado se deterioró, desarrollando hipotensión y oliguria con empeoramiento de la función renal y del equilibrio acidobase, episodio de fibrilación auricular rápida sin cambios eléctricos o enzimáticos sugestivos de isquemia o necrosis miocárdica, y cetoacidosis diabética. Además de las medidas antes citadas se procedió a tratamiento antiarrítmico para controlar la frecuencia cardíaca, soporte hemodinámico con aporte de volumen e inotrópicos, y perfusión de insulina endovenosa sin mejoría. Presentó parada cardiorrespiratoria, procediéndose a la intubación orotraqueal y a maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada recuperando ritmo propio e instaurándose ventilación mecánica controlada. Tras un nuevo episodio de asistolia que no respondió a maniobras de reanimación fue exitosa a las 40 horas de su llegada a urgencias.

DISCUSIÓN

La acidosis láctica es el principal efecto adverso del tratamiento con biguanidas y se produce fundamentalmente por ingesta excesiva⁷, así como por la presencia de determinados factores concurrentes que contribuyen al aumento de la producción de ácido láctico o la disminución de su eliminación⁸, siendo mucho más severa y difícil de tratar si se suman uno o más de estos factores. En la revisión de la bibliografía más reciente los pacientes que presentaban acidosis láctica secundaria a la administración de fenformina^{9,14} o de buformina¹⁵ y que presentaron peor evolución fueron aquellos en los que se asoció insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, cardiopatía y edad superior a 65 años. Por ello es muy importante identificar y corregir si es posible estos factores, efectuar estricta monitorización clínica y analítica, y tratar con mayor agresividad este tipo de situaciones. Estos dos casos son exponentes de la diferente evolución de la acidosis láctica secundaria a la ingesta excesiva de biguanidas en relación con la existencia de factores predisponentes que pueden provocar un aumento del ácido láctico. En el caso nº1 la acidosis láctica era secundaria únicamente a la ingesta excesiva de fenformina; recibiendo tratamiento de soporte evolucionó favorablemente con normalización del equilibrio acidobase y sin repercusión sistémica. En el caso nº2 concurren una serie de factores que hacen prever una mala evolución: monorreno con insuficiencia renal crónica (que ya contraindica el tratamiento con hipoglucemiantes orales), tuberculostático nefrotóxico, proceso infeccioso subyacente, aparición de cetoacidosis y shock. Todos estos fac-



tores aumentaron el ácido láctico y provocaron la perpetuación de la acidosis metabólica y la severa repercusión multiorgánica que probablemente contribuyeron al fallecimiento del paciente. A diferencia del primer caso, el aporte de bicarbonato según el déficit calculado no fue suficiente para normalizar el pH y la cifra de bicarbonato, ni se consiguió con aportes adicionales posteriores. Apareció inestabilidad hemodinámica que no respondió al tratamiento con aporte de volumen y soporte inotrópico, que deterioró aún más la función renal e impidió efectuar hemodiálisis. Un tratamiento más agresivo con la administración de dosis más altas de alcalinos y, en caso de que la situación hemodinámica lo hubiese permitido, la hemodiálisis, podrían haber constituido otra opción en el tratamiento. Habría que plantearse, ante la presencia de insuficiencia renal, realizar hemodiálisis precoz antes de que el paciente pueda inestabilizarse hemodinámicamente, impidiendo realizarla y provocando además mayor deterioro de la función renal con perpetuación de la acidosis y retraso en la eliminación del fármaco. Finalmente se propone una pauta de actuación:

1. Decontaminación intestinal:

1.1. Lavado gástrico por sonda realizado con cautela a razón de 150-200 ml en cada lavado manual recuperando el mismo volumen introducido hasta obtener lavados limpios. El jarabe de ipecacuana está contraindicado por algunos autores debido a que la sobredosis por biguanidas puede producir hemorragia digestiva.

1.2. Administración de carbón activado: 30-100 g/dosis (1-2 g/kg) (240 ml de diluyente por cada 30 g).

1.3. Administración de una dosis de catártico por vía oral (mezclado con carbón activado o por separado); no se administrará en caso de insuficiencia renal.

• Catártico salino: 20-30 g de sulfato de magnesio o de sodio, o 4 ml/kg de citrato de magnesio (hasta 300 ml), o bien.

• Sorbitol: 1-2 g/kg (máximo 150 g).

2. Adecuada reposición de volumen e infusión de glucosa endovenosa.

3. Tratamiento de la acidosis láctica:

3.1. Corrección de la acidosis con alcalinos: se iniciará cuando el pH sea inferior a 7,1, empleando bicarbonato sódico (1-2 mEq/kg inicialmente) con monitorización del equilibrio ácido-base para ajustar nuevos aportes en función de la evolución. Es importante monitorizar el sodio plasmático para evitar sobredosis del mismo. Otros fármacos como el dicloroacetato o el THAM no han demostrado ser más eficaces.

3.2. Eliminación del ácido láctico mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

3.3. Identificación y reducción de otras fuentes productoras de ácido láctico.

Como conclusión, ante una ingesta excesiva de biguanidas, además de las medidas habituales en toda sobredosis farmacológica, se procederá a una estricta monitorización clínica y analítica del equilibrio ácido-base y de la función renal, corrección si es preciso de la acidosis láctica por procedimientos farmacológicos o sobre diálisis, y detección y tratamiento (en la medida de lo posible) de todos aquellos factores que puedan implicar la disminución de la eliminación de ácido láctico o el aumento en su producción: insuficiencia renal, hepática o cardíaca, sepsis por bacilos gramnegativos, situaciones de hipoxia tisular y fármacos que disminuyan el potencial de oxidoreducción, ya que predisponen a una peor evolución y deficiente respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Moore DF, Wood D, Volans G. Features, Prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs. *Drug Saf* 1993;9:218-29.
- 2- Wolffenbuttel B, Van Haeften TV. Prevention of complications in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995;50:263-8.
- 3- Olson K. Poisoning and Drug Overdose. 2^a ed. Englewood Cliffs (NJ). Prentice Hall; 1994.
- 4- Perusicova J. Levels of acid lactic in type II diabetics treated with buformin. *Vnitř Lek* 1996;42:7-11.
- 5- Danowski T. Non ketotic coma and diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971;55:913-8.
- 6- Haupt E, Panten U. Value of biguanide in therapy of diabetes mellitus. *Med Klin* 1997;92:472-9.
- 7- Rojas E. Biguanidas antidiabéticas y acidosis láctica. *Rev Clin Esp* 1997; 197:568-73.
- 8- Aguilar C, Reza A. Biguanide related lactic acidosis: incidence and risk factors. *Arch Res Med* 1992;23:19-24.
- 9- Ko GT, Chang JC. Phenformin induced lactic acidosis: an almost forgotten complication of treatment with biguanides. *Br J Hosp Med* 1995;54:469-70.
- 10- Chung Lu H, Purvi P, Lorber D. Phenformin associated lactic acidosis due to imported phenformin. *Diabetes Care* 1996;19:1449-50.
- 11- Rosannd J, Friedberg J. Fatal phenformin associated lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1997;127:170.
- 12- Moratti P, Della Mea MT. Un caso di acidosi lattica da fenformina complicata da BAV totale. *Minerva Cardioangiol* 1984;32:489-91.
- 13- Mcguinness ME, Talbert RL. Phenformin induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. *Ann Pharmacother* 1993;27:1183-7.
- 14- Conget JI, Goday A, Vendrell J. Acidosis láctica por fenformina: la última. *An Med Intern (Madrid)* 1989;6:333-4.
- 15- Blasco MA, Zaragoza R, Olivares D. Acidosis láctica y buformina. *Rev Clin Esp* 1996;196:88.