

NOTA CLÍNICA

Factores asociados a mortalidad por acidosis láctica en pacientes diabéticos tratados con metformina

Loreto Quesada Redondo^{1,3}, Daniel Morell García¹, Bernardino Barceló Martín^{1,3}, Jordi Puiguirguer Ferrando^{2,3}

El objetivo de este estudio es la detección de parámetros analíticos asociados a la mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con tratamiento crónico con metformina que acuden a urgencias por un cuadro clínico agudo con presencia de acidosis láctica. Se trata de un estudio observacional-analítico retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel. Se recogieron datos clínicos y analíticos en una serie de pacientes con acidosis láctica, estratificada por gravedad, y tratamiento con metformina para DM2. Se compararon los resultados en función de la mortalidad o supervivencia del episodio. De 16 pacientes estudiados, con una edad media de 70 años (rango de 60 a 77), el 75% presentó sintomatología gastrointestinal los 5 días previos a su ingreso. La mortalidad total observada fue del 19%, que se asoció a la presencia de sepsis al ingreso, leucocitosis con neutrofilia, plaquetopenia, elevación de proteína C reactiva (PCR), valores altos de procalcitonina y la comorbilidad con una o más patologías crónicas. Las cifras séricas de metformina no se correlacionaron significativamente con la mortalidad. Se concluye que en pacientes con acidosis láctica y tratamiento con metformina pueden ser factores asociados a la mortalidad la presencia de criterios de sepsis, neutrofilia con plaquetopenia, elevación de PCR y de procalcitonina y la existencia de una o más patologías comórbidas.

Palabras clave: Metformina. Acidosis láctica. Pronóstico.

Factors associated with death due to lactic acidosis in patients with type-2 diabetes treated with metformin

To identify analytical factors associated with mortality in patients with type-2 diabetes under long-term treatment with metformin who come to the emergency department with acute symptoms of lactic acidosis. Retrospective observational analysis of patient records in a referral hospital. We collected clinical data and laboratory results for a series of metformin-treated patients with type-2 diabetes who developed lactic acidosis, stratified by severity. Factors related to the episode were analyzed for associations with mortality or survival. Of 16 patients studied (mean age 70 years; range, 60-77 years), 75% had gastrointestinal symptoms in the 5 days before they came to the emergency department. Mortality (19%) was associated with sepsis on arrival; elevated white blood cell counts, particularly neutrophil counts; low platelet counts; high C-reactive protein (CRP) and procalcitonin levels; and 1 or more chronic concomitant diseases. Metformin concentration was not significantly associated with mortality. Signs of sepsis, high neutrophil counts with low platelet counts, elevated CRP and procalcitonin levels, and the presence of 1 or more concomitant diseases may be risk factors for death in metformin-treated patients with lactic acidosis.

Keywords: Metformin. Lactic acidosis. Prognosis.

Introducción

La metformina es una biguanida utilizada en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por su acción inhibitoria sobre la gluconeogénesis hepática¹, y en la actualidad es el fármaco más utilizado en DM2². Su principal mecanismo de excreción es renal (90%) y en caso de deterioro de dicha función renal se incrementa su vida media de eliminación³, inhibiéndose la fosforilación oxidativa mitocondrial con un aumento de la conversión de piruvato en lactato. En caso de sobredosificación o acumulación del fármaco se ha demostrado que es eficaz el tratamiento renal sustitutivo⁴.

Recientemente se ha sugerido otro mecanismo de acción, la inhibición de una isoforma mitocondrial específica de glicerofosfato deshidrogenasa (mGPD), lo que origina también una acumulación de lactato plasmático⁵.

Aunque la acidosis láctica es un efecto adverso raro (2-9 casos/100.000 pacientes por año)⁶ tiene asociada una mortalidad del 25%⁷, y existe controversia respecto a la asociación causal entre el aumento de la concentración sérica de metformina y la aparición de acidosis láctica⁸.

Método

Estudio observacional-analítico retrospectivo realizado en un hospital de tercer nivel. Se analizaron a los pacientes con DM2 en tratamiento crónico activo con metformina que acudieron a urgencias por un cuadro clínico agudo asociado a acidosis láctica en un periodo de 2 años. Se evaluaron los antecedentes patológicos, parámetros clínicos (edad, sexo, sintomatología al in-

Filiación de los autores:

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

²Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

³Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España.

Autor para correspondencia:

Jordi Puiguirguer Ferrando
Servicio de urgencias
Hospital Universitario Son Espases
Ctra. Valldemossa, 79
07010 Palma de Mallorca, España

Correo electrónico:

jordi.puiguirguer@ssib.es

Información del artículo:

Recibido: 5-12-2015

Aceptado: 4-5-2015

Online: 30-10-2015

greso y pauta de metformina) y analíticos (valores séricos de metformina por cromatografía líquida de alta presión –HPLC–, hemograma, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), pH, glucosa, lactato y creatinina) y se investigó su relación con la mortalidad del episodio.

Se efectuó la correlación estadística entre las variables mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se compararon las cifras de metformina con las diferentes variables clínico-epidemiológicas entre el grupo de supervivientes y no-supervivientes, mediante el test U de Mann-Whitney o la t de Student y la ji al cuadrado o test exacto de Fisher en función de la distribución normal o no de la variable. Se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05.

Se estratificó el grado de acidosis láctica en relevante ($pH \leq 7,35$; lactato ≥ 5 mmol/L) y grave ($pH < 7$; lactato > 10 mmol/L). Se analizaron los datos obtenidos en función de la supervivencia o mortalidad final del episodio. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS v.19 (SPSS Inc., EE.UU.). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital.

Resultados

Se estudiaron 16 pacientes con una media de edad de $70,3 \pm 6,8$ años (rango 60-77 años). Un 56% eran mujeres y no hubo diferencias significativas de edad entre el grupo de supervivientes y no supervivientes.

Las patologías más frecuentes previas al ingreso fueron hipertensión arterial (94%), dislipemia (69%) e insuficiencia renal grado II-III (31%). El 50% de los pacientes presentaba alguna contraindicación para la terapia con metformina⁹, siendo la insuficiencia renal la causa más frecuente.

Un 75% de pacientes presentó alteraciones gastrointestinales en los 5 días previos al ingreso. El fallo renal agudo (31%), el fallo cardiaco, la diarrea, la confusión, la sepsis y el shock (19%) fueron los hallazgos clínicos más frecuentes al ingreso en urgencias.

La mortalidad total observada fue del 19%, asociada a la presencia de sepsis al ingreso, leucocitosis con neutrofilia superior al 87%, plaquetopenia, elevación de PCR superior a 15 mg/dL, valores de procalcitonina superiores a 30 ng/mL y la comorbilidad con una o más patologías crónicas (Tablas 1 y 2). No hubo diferencias significativas en la pauta previa prescrita, en la concentración sérica de metformina a su llegada, ni en los valores de pH, glucosa y creatinina entre supervivientes y fallecidos (Tabla 2).

El valor medio del lactato fue de 15 mmol/L en los no supervivientes, superior al de los supervivientes ($p = 0,0036$), aunque sin relación estadística con la mortalidad cuando se estratificó para valores de lactato superiores e inferiores a 5 mmol/L ($p = 0,25$) o 10 mmol/L ($p = 0,07$).

Un 63% de los pacientes presentó acidosis láctica relevante, con una mortalidad del 13% y unos valores de metformina que no correlacionaron significativamente

Tabla 1. Análisis univariante de factores clínicos al ingreso asociados a la mortalidad

| Factor clínico | Total n | Mortalidad n(%) | p (Fisher) |
|----------------------------|---------|-----------------|------------|
| Fallo renal | 10 | 3 (30) | 0,07 |
| Agudo | 5 | 2 (40) | 0,53 |
| Crónico | 5 | 1 (20) | 0,06 |
| Sepsis | 3 | 3 (100) | 0,035 |
| Fallo cardiaco | 3 | 1 (33) | 0,41 |
| Shock | 3 | 1 (33) | 0,41 |
| Abuso de alcohol | 3 | 1 (33) | 0,41 |
| Insuficiencia respiratoria | 2 | 1 (50) | 0,35 |
| Ictus | 2 | 1 (50) | 0,35 |
| 1 comorbilidad | 6 | 1 (17) | 0,021 |
| 2 o más comorbilidades | 10 | 2 (20) | 0,007 |

con los valores de lactato ($R = 0,43$; $p = 0,067$), creatinina ($R = 0,25$; $p = 0,304$), glucosa ($R = 0,012$; $p = 0,96$) ni con el pH ($R = -0,33$; $p = 0,17$).

En los pacientes con acidosis láctica grave, el 37% de la muestra, se observó una mortalidad del 40%. Los valores de metformina fueron superiores en los supervivientes de este subgrupo ($p < 0,001$) con una mediana de 22,1 frente al 4,1 $\mu\text{g/mL}$ de los no supervivientes. No hubo diferencias entre el valor medio de lactato ($p = 0,095$), ni correlación entre los valores de metformina y el resto de parámetros ($p = 0,285$).

Discusión

La metformina ha demostrado un claro beneficio en el tratamiento de la DM2, incluso en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica¹⁰. La acidosis láctica asociada al tratamiento con metformina (ALAM) es infrecuente, pero se debe sospechar ante un cuadro prodrómico gastrointestinal¹¹. La presencia en nuestra serie de un alto porcentaje de alteraciones gastrointestinales previas al ingreso refuerza este criterio de sospecha clínica.

No hemos encontrado correlación significativa entre las concentraciones séricas de metformina y la creati-

Tabla 2. Distribución de variables a estudio y análisis univariante de su asociación a la mortalidad

| Categoría | Vivos (n = 13) | Muertos (n = 3) | p |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Edad (años) | 71,5 (8,6) | 70 (6,1) | 0,57* |
| Pauta metformina (mg/día) | 1.923 \pm 66 | 2.083 \pm 431 | 0,60* |
| Glucosa (mg/dL) | 205 \pm 187 | 140 \pm 83 | 0,57* |
| pH arterial | 7,19 \pm 0,23 | 7,01 \pm 0,22 | 0,41* |
| Lactato (mmol/L) | 5,9 (1,4-25) | 15 (12-83) | 0,004 [†] |
| Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$) | 16,6 \pm 9,7 | 18,1 \pm 1 | 0,32* |
| Neutrófilos (%) | 83,1 \pm 7 | 90,1 \pm 3,3 | 0,01* |
| Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$) | 238 \pm 162 | 69 \pm 28 | 0,0001* |
| PCR (mg/dL) | 5,4 (1,4-11) | 19 (2,1-21) | 0,001 [†] |
| Procalcitonina (ng/mL) | 4 (3,4-5,6) | 30,4 (3,5-87,7) | 0,0001 [†] |
| Creatinina (mg/dL) | 3,5 \pm 2,5 | 3,1 \pm 0,8 | 0,74* |
| Metformina ($\mu\text{g/ml}$) | 3,2 (0,3-28,5) | 2,2 (0,6-7,3) | 0,36 [†] |
| Diálisis [n (%)] | 5 (39) | 1 (33) | 0,87 [†] |

*t Student; [†]U Mann-Whitney; [‡]Test exacto Fisher; Media: $x \pm$ desviación estándar; Mediana: x [Percentil 5-Percentil 95]. PCR: proteína C reactiva.

na pese a que en algunos estudios se ha demostrado una correlación positiva⁹. Se ha propuesto un ajuste de dosis diarias de metformina en aquellos pacientes con un filtrado glomerular estimado inferior a 40 ml/min, con un control del ajuste mediante las cifras plasmáticas de lactato, siendo deseables valores inferiores a 3,5 mmol/L¹².

Se ha sugerido que se deben analizar los resultados haciendo una clara distinción entre los grados de gravedad de los pacientes con ALAM¹³, debido a la observación de tasas de supervivencia alrededor del 50% en pacientes con ALAM grave y pH inferiores a 6,8, en comparación a una tasa de mortalidad del 100% en pacientes con acidosis láctica de otro origen y similar valor de pH¹¹.

Cuando se estratificó la muestra por grado de acidosis, las diferencias en las cifras elevadas de lactato no se asociaron a la mortalidad, lo cual podría descartarlo como un factor fiable asociado a la mortalidad en estos pacientes¹⁴.

En nuestro estudio encontramos un 50% de acidosis lácticas relevantes graves, con una supervivencia del 60% en pacientes con un pH medio de 6,86, lactato superior a 20 mmol/L y valores medios de metformina de 22 µg/mL, consistente con los hallazgos de otros estudios^{3,7,11,14}. La mortalidad total observada coincide con otros estudios que la sitúan entre un 14 y un 26%^{7,9}.

En pacientes con acidosis láctica grave, las cifras séricas de metformina fueron significativamente inferiores en los fallecidos, aunque sin asociación estadísticamente significativa con el resto de parámetros estudiados, coincidiendo con los hallazgos de otras series^{6,14}.

Algunos autores atribuyen al fármaco un papel pronóstico y causal poco relevante, considerando que otros factores de riesgo asociados causantes de acidosis láctica tienen un mayor valor pronóstico⁷. En este sentido, cabe destacar la importancia de la sospecha clínica de sepsis, sobre todo de origen respiratorio, ya que en un 40% de estos pacientes no se identifican patógenos, encontrando como factores predictores de mortalidad al ingreso: la edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de *shock* séptico y de comorbilidades¹⁵.

El estudio presenta como limitaciones la escasa muestra de pacientes y su diseño retrospectivo que impide controlar otras variables que podrían ser de interés para los profesionales de urgencias. Además, la ausencia de un grupo control impide comparar nuestros resultados con otras causas de acidosis láctica.

En conclusión, en los pacientes con acidosis láctica y tratamiento con metformina los datos analíticos asociados a un peor pronóstico correspondieron a la detección de una concentración sérica de lactato superior a 15 mmol/L. Pueden ser factores asociados a mortalidad la presencia al ingreso de criterios clínicos y analíticos de sepsis, y la existencia de una o más patologías co-

mórbidas. El pH y la concentración sérica de metformina parecen carecer de valor pronóstico, siendo controlada la elevación de esta última como factor protector en acidosis láctica grave en pacientes tratados con metformina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en relación al presente manuscrito.

Bibliografía

- 1 Viollet B, Foretz M. Revisiting the mechanisms of metformin action in the liver. *Ann Endocrinol*. 2013;74:123-9.
- 2 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- 3 Almirall J, Bricullé M, González-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2436-8.
- 4 Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2191-6.
- 5 Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510:542-6.
- 6 Biradar V, Moran JL, Peake SL, Peter JV. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): clinical profile and outcomes in patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2010;12:191-5.
- 7 Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1123-7.
- 8 Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:191-6.
- 9 Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: Lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila.)*. 2014;52:129-35.
- 10 Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *Br Med J Open*. 2012;2:e001076.
- 11 Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010;14:R226.
- 12 Adam WR, O'Brien RC. A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. *Diabet Med*. 2014;31:1032-8.
- 13 Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013;14:22.
- 14 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.
- 15 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.