

# SOBREDOSIS DE METFORMINA. UNA OPCIÓN A CONSIDERAR EN LA ACIDOSIS LÁCTICA.

August Supervía

Servei d'Urgències. Unitat Funcional de Toxicologia.

Hospital del Mar. Barcelona. Grup de Treball de Toxicologia de la SoCMUE (SoCMUETox)

Nom autor: August Supervía Lloc de treball: Hospital del Mar. Barcelona

Data recepció: 4.12.2019 Data acceptació: 7.12.2019

Mail: asupervia@parcdesalutmar.cat

Forma de citació: Supervía A. *Sobredosis de metformina. Una opció a considerar en la acidosis làctica*. ReMUE.c@t 2019;6(2):7-8

## 1.- Introducció

La metformina es el fármaco antidiabético oral más prescrito en la actualidad. Tiene un peso molecular de 165 daltons, su unión a proteínas plasmáticas es prácticamente inexistente y se elimina de forma inmodificada por filtración glomerular y secreción tubular renal. Estas características hacen que sea un fármaco dializable en caso de acumulo o sobredosis. La metformina actúa en la mitocondria inhibiendo el complejo I de la cadena respiratoria. Su efecto más importante es la disminución de la gluconeogénesis hepática. A dosis terapéuticas produce un discreto aumento de ácido láctico que no tiene consecuencias, pero que se incrementa en casos de sobredosis. Como todos los fármacos, presenta efectos adversos, los más frecuentes de los cuales son los gastrointestinales, aunque el más grave es la acidosis metabólica de tipo B. Ésta es una acidosis con anión gap elevado, sin cetonemia y que sin tratamiento tiene una mortalidad del 30-50%. Su incidencia es muy variable según los estudios, e incluso los hay que no encuentran diferencias en la incidencia de acidosis láctica entre diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con otros antidiabéticos.

## 2.- Clasificaciones de las acidosis lácticas posiblemente asociadas a la metformina

Todo lo referido en los párrafos precedentes hace plantear si la metformina causa realmente acidosis láctica, o si ésta es consecuencia de otros factores que pueden coexistir en estos pacientes. Por ello, se ha propuesto la siguiente clasificación.

- 1- Acidosis Láctica No Relacionada con Metformina: MULA (Unrelated): La metformina no es la causa de la acidosis. Existen otras causas de producción de acidosis láctica distinta de la metformina.
- 2- Acidosis Láctica Inducida por Metformina: MILA

(Induced): Se produce cuando la metformina es la única causa de acidosis láctica sin aparente enfermedad asociada y generalmente relacionada con las intoxicaciones agudas.

3- Acidosis Láctica Asociada a Metformina: MALA (Associated): Existen factores precipitantes (insuficiencia renal aguda o deshidratación) y factores de riesgo.

Entre las otras condiciones que hay que considerar en casos de MALA destacan la afectación del filtrado glomerular (el riesgo de acidosis láctica se incrementa a medida que empeora la función renal), y los procesos intercurrentes que interfieran en la oxigenación tisular (sepsis, hipovolemia, fallo cardíaco) o con el clearance del lactato (enolismo, insuficiencia hepática, uso concomitante de otros fármacos). El papel de la metformina sobre la producción de acidosis láctica y la gravedad de la misma se refleja por su relación entre su concentración en plasma y la acidemia y la mortalidad.

Pero siguiendo con la controversia, en una reciente revisión, Lalau et al. proponen una nueva clasificación basada en los niveles de metformina y datos exhaustivos sobre las condiciones del tratamiento con metformina, función renal y hepática, presencia de procesos intercurrentes y posibilidad de sobreingesta:

- 1- LAMT: paraguas que engloba toda acidosis en presencia de metformina.
- 2- MILA: Casos en los que no existen otras condiciones que pueden producir acidosis láctica y existen niveles de metformina elevados o hay suficiente evidencia de que existe un acumulo de metformina en base a la dosis de metformina, la función renal y el tiempo transcurrido desde la última dosis.
- 3- MULA: Casos con evidencia de que existe un factor o una enfermedad aguda intercurrente que puede producir acidosis láctica con niveles de metformina bajos o que pueda asumirse que estos son bajos.
- 4- MALA: Casos con información insuficiente para

descartar la participación de la metformina.

Lalau et al. opinan que en aquellos casos en los que coexiste otra condición, puede que la metformina no juegue un papel contribuyente en la producción de acidosis, y que la MULA es más común que la MALA.

Esta visión es criticada por Bisak et al., ya que en su opinión no se valora el efecto aditivo y sinérgico que la concentración de metformina tiene sobre la producción de acidosis láctica cuando hay un evento secundario. Apuntan dos razones: Por un lado, en casos de sobredosis o en presencia de insuficiencia renal, la metformina puede producir acidosis láctica por sí misma. Además, una acumulación moderada de metformina puede contribuir a la producción de acidosis láctica cuando exista otra causa generadora de acidosis láctica que por sí sola no hubiera sido suficiente para producirla. Y, por otro lado, la relación temporal entre la acumulación de metformina y sus efectos en el metabolismo oxidativo no se conocen con precisión. Una exposición a altas concentraciones de metformina prolonga los efectos sobre el metabolismo oxidativo, por lo que aunque los niveles de metformina sean bajos en el momento de su determinación, su papel no puede ser excluido.

### 3.- Conclusiones y recomendaciones

La metformina produce acidosis láctica por varios mecanismos, sobre todo por inhibición de la gluconeogénesis. En pacientes clasificados de MALA, los niveles de metformina se correlacionan con la acidosis láctica y la mortalidad. Ante una acidosis láctica en presencia de tratamiento con metformina deben valorarse la presencia de procesos concomitantes. En pacientes diabéticos tipo 2 con patologías intercurrentes que produzcan una insuficiencia renal aguda debe retirarse el tratamiento con metformina. En pacientes ambulatorios la dosis de metformina debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal (FG > 60: No ajuste de dosis (3000 mg/día); FG 45-59: Dosis máxima 2000 mg/día y monitorizar función renal; FG 30-44: Dosis máxima 1000 mg/día y monitorizar función renal; FG < 30: Contraindicada).

Por último, debe pensarse en la posibilidad de MALA ante un paciente diabético tipo 2 en tratamiento con metformina que presente una acidosis metabólica aún en presencia de otras causas que la justifiquen. Su reconocimiento temprano y la adopción de un tratamiento adecuado que incluya la diálisis en los casos necesarios son fundamentales para disminuir la elevada mortalidad asociada a este proceso.

### 4.- Bibliografía recomendada

- 1- Bicsak TA, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: Moving towards a new paradigm? *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1499-501.
- 2- Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med* 2016;33:1536-43.
- 3- Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, Donnelly L, Zhou K, Pearson ER. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: A GoDarts study. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1579-86.
- 4- Lalau JD, Pharm FK, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1502-12.
- 5- Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143-56.