

## Tema de actualidad

# Metformina y acidosis láctica: ¿asociación infrecuente o causalidad?

## *Metformin and lactic acidosis: infrequent association or causality?*

F. Carral San Laureano, M.C. Ayala Ortega

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

### Introducción

En la actualidad existe una abrumadora unanimidad, por parte de las principales guías de práctica clínica (GPC), para recomendar el uso de metformina como terapia inicial de elección en la amplia mayoría de pacientes con diabetes tipo 2<sup>1-3</sup>. Esta posición de privilegio de la metformina no es casualidad, sino que viene avallada por numerosos ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran los diversos beneficios de su empleo<sup>4-8</sup>. De esta forma, un reciente metaanálisis<sup>4</sup> de 29 ensayos clínicos aleatorizados, que incluían un total de 2.007 pacientes, demostraba que el tratamiento con metformina ocasiona una reducción media de HbA<sub>1c</sub> de -1,21% y de glucemia basal de -41 mg/dL, asociándose, además, a una mejoría discreta en el peso (reducción media de -0,11 kg), en los niveles del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (reducción media de -0,24 mmol/L) y en la presión arterial diastólica (reducción media de -4,64 mmHg). En este metaanálisis, los pacientes tratados con metformina consiguen un mejor control glucémico que los que realizan dieta o tratamiento con tiazolidindionas, y un mayor beneficio en el control del peso y del cLDL que los pacientes que utilizan sulfonilureas o insulina<sup>4</sup>. Además de sus efectos metabólicos beneficiosos en pacientes con diabetes, en el estudio Diabetes Prevention Program (DPP) la metformina ha demostrado también su capacidad para reducir la incidencia de diabetes, en pacientes con alto riesgo de desarrollarla, en un 18% a los 10 años, comparado con el grupo placebo<sup>5</sup>.

### Efectos favorables

La metformina también ha demostrado ser un fármaco muy seguro en tres aspectos prioritarios de notable actualidad en el tratamiento de la diabetes: las hipoglucemias, las complicaciones crónicas y el riesgo cardiovascular, y el cáncer. En primer lugar, es de sobra conocido que la utilización de metformina *per se* no se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hipoglucemias significativas<sup>4,8,9</sup>. En este sentido, en el United Kingdom Prospective

Diabetes Study (UKPDS) la incidencia de episodios hipoglucémicos a los 6 años en pacientes tratados con metformina fue de 0,3 episodios al año, claramente inferior a otros grupos terapéuticos utilizados en este estudio<sup>9</sup>. En segundo lugar, numerosos trabajos apoyan el hecho de que la utilización de metformina reduce el riesgo cardiovascular<sup>4,8</sup> y el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo 2<sup>6,7</sup>. Así, en el UKPDS los pacientes del grupo de tratamiento intensivo que recibieron metformina presentaron, a los 10 años de seguimiento, una sustancial reducción en el riesgo de desarrollar cualquier evento relacionado con la diabetes (21%; p= 0,001), infarto agudo de miocardio (33%; p= 0,005), muerte relacionada con la diabetes (30%; p= 0,01) y muerte por cualquier causa (27%; p= 0,002)<sup>6</sup>. En un reciente metaanálisis también se ha constatado que los pacientes tratados con metformina presentan una menor mortalidad global y un reducido riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardíaca, cuando se comparan con los pacientes tratados con sulfonilureas de primera y segunda generación<sup>7</sup>. En tercer lugar, diversas investigaciones sugieren que la metformina se asocia con un menor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer<sup>10-12</sup> y favorece una menor mortalidad en algunos de estos pacientes<sup>13</sup> e incluso que el tratamiento con metformina podría mejorar la respuesta al tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de mama<sup>14</sup>.

### Metformina y acidosis láctica

Desde el punto de vista negativo, a partir de la década de los setenta el tratamiento con metformina y otras biguanidas se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica<sup>15,16</sup>. Esta circunstancia provocó la retirada del mercado de butformina y fenformina y retrasó la introducción de metformina en Estados Unidos hasta 1995. En nuestro país, su comercialización fue autorizada en 1982. Pero, ¿realmente el tratamiento con metformina se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar acidosis láctica?

Fecha de recepción: 22 de marzo de 2010

Fecha de aceptación: 30 de abril de 2010

### Correspondencia:

F. Carral San Laureano. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerto Real. Carretera Nacional IV, km 665. 11510 Puerto Real (Cádiz). Correo electrónico: florencarral@hotmail.com

### Lista de acrónimos citados en el texto:

cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; DPP: Diabetes Prevention Program; GPC: guía de práctica clínica; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

La respuesta a esta pregunta la podemos encontrar en distintos estudios clínicos prospectivos<sup>17-20</sup> y en cuatro metaanálisis publicados entre 2003 y 2010<sup>4,8,21,22</sup>. De esta forma, Sáenz et al.<sup>4</sup> publican en 2005 un metaanálisis en el que analizan 29 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un total de 2.007 pacientes tratados con metformina, no documentándose ningún caso de acidosis láctica en los estudios analizados. Posteriormente, Bolen et al.<sup>8</sup> publican en 2007 una revisión sistemática de 176 ensayos clínicos comparativos y estudios de cohortes, con un total de 35.619 pacientes, entre los cuales tampoco se informaba de ningún caso de acidosis láctica fatal o no fatal en pacientes tratados con metformina o con cualquier otro antidiabético oral. En enero de 2010, Salpeter et al.<sup>21</sup> vuelven a realizar un metaanálisis para la colaboración Cochrane, similar a otro realizado por los mismos autores en 2003<sup>22</sup>, sobre la asociación entre el tratamiento con metformina y el desarrollo de acidosis láctica, para lo cual analizan 347 ensayos comparativos y estudios de cohortes. Los resultados no han podido ser más contundentes, ya que no se documentó ningún caso de acidosis láctica en los 70.490 pacientes-año tratados con metformina ni en los 55.451 pacientes-año incluidos en el grupo sin metformina. Tampoco hubo diferencias en los niveles de lactato, ya fuera en los niveles promedio de tratamiento o como un cambio neto de la línea de base, para metformina en comparación con terapias distintas a metformina. Incluso, utilizando estadísticas de Poisson con un intervalo de confianza del 95%, el límite superior para la verdadera incidencia de acidosis láctica fue mayor en el grupo de pacientes no tratados con metformina (5,4 casos por 100.000 pacientes al año) comparado con el grupo que recibió tratamiento con metformina (4,3 casos por 100.000 pacientes al año)<sup>21</sup>.

Sin embargo, podría razonarse que no es adecuado descartar absolutamente la posibilidad de que la metformina confiera un riesgo adicional de desencadenar acidosis láctica en pacientes predispuestos, como son los que presentan insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar severa o edad superior a 65 años, y que generalmente no se incluyen en ensayos clínicos<sup>8</sup>. Esta afirmación no parece del todo correcta, ya que si bien es cierto que no hay publicados ensayos clínicos específicos para estas poblaciones de riesgo, tampoco se documentan casos de acidosis láctica en aquellos estudios que incorporan pacientes con estas patologías de base. Así, en el metaanálisis de Salpeter et al.<sup>21</sup>, el 53% de los estudios prospectivos (143 estudios) permitían la inclusión de pacientes con insuficiencia renal, el 26% de los participantes tenían más de 65 años y el 97% de los estudios prospectivos analizados (324 estudios) incluían a pacientes con al menos una de las contraindicaciones mencionadas anteriormente. Es más, un estudio prospectivo<sup>17</sup> que evaluó durante 4 años a 393 pacientes con diabetes e insuficiencia renal (creatinina plasmática media de 1,5 a 2,5 mg/dL) no encontró casos de acidosis láctica durante los citados 4 años de seguimiento.

Estas circunstancias han motivado que diversos autores pongan en seria duda la necesidad de no indicar o de suspender el tratamiento con metformina en pacientes con enfermedades cró-

nicas que contraindican formalmente su uso<sup>23</sup>, e incluso que sea necesario retirar el tratamiento antes de una intervención<sup>24</sup> o de la administración de contrastes yodados<sup>25</sup>, argumentándose la escasa evidencia disponible y la seguridad de la utilización de metformina en estos casos.

Pero, ¿qué sucede con aquellos pacientes que tomando metformina han presentado un episodio de acidosis láctica? En general, los pocos casos publicados hasta la actualidad no proporcionan una información adecuada para permitir la evaluación de la causalidad. Sin embargo, en una revisión de casos publicados, Stades et al.<sup>26</sup> mostraron que las concentraciones plasmáticas de metformina no estaban relacionadas con el aumento del ácido láctico en plasma. Además, ni el aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido láctico ni el de metformina se asociaron con una mayor mortalidad. En esta revisión, todos los casos menos uno presentaban al menos un factor de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica (como insuficiencia renal, pulmonar o hepática, evento cardiovascular, exceso de alcohol o sepsis) independientemente del uso de metformina. Además, la mayoría de los pacientes con acidosis láctica habían presentado insuficiencia renal aguda o empeoramiento de una insuficiencia renal subyacente. Resultados similares habían sido descritos previamente por Lalau y Race<sup>27</sup>, quienes demostraron que ni las concentraciones de lactato ni las de metformina se asociaban con una mayor mortalidad, que sí se relacionaba con la presencia de alguna enfermedad subyacente. En este estudio, las concentraciones promedio de lactato fueron similares en pacientes que sobrevivieron o que murieron, mientras que la concentración plasmática media de metformina fue tres veces mayor en los pacientes que sobrevivieron. Estos datos sugieren que la acumulación de metformina puede no ser tan importante en el desarrollo de acidosis láctica. Por tanto, la falta de una relación entre las concentraciones plasmáticas de metformina y tanto los niveles de ácido láctico como la mortalidad de los pacientes que presentan acidosis láctica, así como la constante presencia de enfermedades subyacentes con capacidad de producir hipoxia y desencadenar acidosis láctica en los casos documentados, sugieren que la asociación entre la toma de metformina y la presencia de acidosis láctica es una mera coincidencia, no existiendo datos de causalidad<sup>23,26,27</sup>, los cuales son proporcionados por estudios prospectivos y no por casos clínicos aislados.

En resumen, en el momento actual no hay evidencia procedente de metaanálisis, ensayos clínicos prospectivos o estudios observacionales de cohortes que apoye la teoría de que la metformina se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica o con niveles elevados de lactato, en comparación con otros tratamientos hipoglucemiantes. Esta ausencia de evidencia respalda claramente la seguridad de la metformina, rechaza el vínculo de causalidad entre el uso de este fármaco y el desarrollo de acidosis láctica y sugiere la necesidad de modificar la ficha técnica de aquellos productos que incorporan metformina, la cual, por méritos propios, debe posicionarse como fármaco de primera elección en la amplia mayoría de pacientes con diabetes tipo 2. ■

**Declaración de potenciales conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en relación con el contenido del manuscrito.

**Bibliografía**

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferranini 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. *Diabetes Care*. 2009;32:1-11.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Available on: <http://www.nice.org.uk>
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32 Suppl 1:53-61.
- Sáenz A, Fernández I, Mataix A, Ausejo M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria*. 2005;36:183-93.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-99.
- Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS 73. *J Diabetes Complications*. 2006;20:395-401.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304-5.
- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1620-5.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:254-8.
- Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3297-302.
- Lebacqz EG, Tirmzalis A. Metformin and lactic acidosis. *Lancet*. 1972;5:314-5.
- Luft D, Schmölling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia*. 1978;14:75-87.
- Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med*. 2002;13:428.
- Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659-63.
- Selby JV, Ettinger B, Swain BE, Brown JB. First 20 months' experience with use of metformin for type 2 diabetes in a large health maintenance organization. *Diabetes Care*. 1999;22:38-44.
- Holman RR, Cull CA, Turner RC and UKPDS Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type ii diabetes shows improved glycemc control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-4.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002967.
- Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007;335:508-12.
- Duncan AI, Koch CG, Xu M, Manlapaz M, Batdorf B, Pitas G. Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2007;104:42-50.
- Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010;254:261-9.
- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med*. 2004;255:179-87.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients: prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20:377-84.