

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 3 • mayo - junio 2007



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Acidosis láctica por metformina: un efecto adverso evitable
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Acidosis láctica por metformina: un efecto adverso evitable ■

La metformina (Dianben®, Avandamet® — combinación con rosiglitazona— y especialidades genéricas) es un hipoglucemiante del grupo de las biguanidas indicado en el tratamiento de la **diabetes tipo 2** en pacientes obesos, tanto en adultos como en niños a partir de 10 años y adolescentes, cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes.<sup>1</sup>

Los resultados del ensayo *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraron que en pacientes diabéticos obesos el tratamiento intensivo con metformina reduce las complicaciones de la diabetes y la mortalidad global.<sup>2</sup> El grupo tratado con metformina también presentó una menor incidencia de hipoglucemia y menos aumento de peso que los grupos tratados con tolbutamida o insulina. Una revisión sistemática reciente de 29 ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 confirma que la metformina reduce el riesgo de complicaciones microvasculares de la diabetes.<sup>3</sup> En los niños, aunque la diabetes tipo 2 es rara y que los datos son más limitados que en adultos, la metformina se puede considerar como un complemento o bien como una alternativa por vía oral a las inyecciones de insulina.<sup>4</sup>

La metformina, como otras biguanidas, disminuye la neoglucogénesis hepática y aumenta la sensibilidad del tejido muscular a la insulina. Sus reacciones adversas más frecuentes son digestivas (náusea, vómitos, diarrea). El tratamiento con metformina se ha asociado a **acidosis láctica**, un efecto adverso metabólico muy raro (con una incidencia de 2 a 9 casos por 100.000 pacientes-año), pero con una letalidad que puede llegar al 50% en ausencia de tratamiento precoz.<sup>5</sup> Los casos descritos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han sido sobre todo en pacientes diabéticos con una **insuficiencia renal** marcada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min), y por eso está contraindicada en esta situación. Otros factores de riesgo de acidosis que contraindican su uso son:

- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Enfermedades agudas que impliquen un riesgo de alteración de la función renal, como deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de contrastes yodados.
- Enfermedad aguda o crónica capaz de producir una hipoxia tisular, como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La acidosis láctica es consecuencia de una hipoperfusión tisular grave con un aumento de la producción y una disminución del metabolismo de lactato. Se caracteriza

por unas cifras elevadas de lactatos en plasma ( $>5$  mmol/l o  $>45$  mg/dl), reducción del pH sanguíneo ( $<7,35$ ), y trastornos electrolíticos con un aumento del anión gap. Los signos y síntomas son inespecíficos, como náusea, vómitos, dolor abdominal, disnea, fatiga y alteración de la conciencia. Si se sospecha una acidosis metabólica, hay que suspender la administración de metformina, ingresar al paciente de manera inmediata, e instaurar tratamiento sintomático.

La fenformina, otra biguanida, fue retirada del mercado de Estados Unidos en 1976 después de que se notificaran 306 casos de acidosis láctica (40-64 casos por 100.000 pacientes-año).<sup>6</sup> La metformina, no obstante, tiene una estructura molecular y una farmacocinética diferente y, a diferencia de la fenformina, se cree que favorece la oxidación de la glucosa sin afectar sustancialmente la producción de lactatos en tejidos periféricos.<sup>7</sup>

Ha habido controversia sobre los datos que relacionan un aumento de las cifras de ácido láctico con el uso de metformina.<sup>8,9</sup> En una revisión sistemática de 194 estudios no se observaron diferencias en las cifras de lactatos entre los pacientes tratados con metformina frente a los tratados con otros hipoglucemiantes.<sup>10</sup> En una revisión más reciente de 206 ensayos clínicos comparativos y estudios de cohortes se concluye que no hay pruebas de que la metformina se asocie a un aumento del riesgo de acidosis láctica en comparación con otros hipoglucemiantes.<sup>11</sup> Los resultados del estudio abierto *Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional* (COSMIC) no mostraron diferencias en las cifras plasmáticas de lactatos entre los tratados con metformina y los tratados con otros hipoglucemiantes; tampoco se observaron casos de acidosis láctica.<sup>12</sup> En los ensayos clínicos en niños tratados con metformina, no se han descrito casos de acidosis láctica, aunque hay menos datos en este grupo de edad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios se excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal.

A diferencia de los hallazgos de los ensayos clínicos, se siguen publicando casos de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina.<sup>13-18</sup> De hecho, muchos pacientes siguen recibiendo metformina a pesar de la presencia de contraindicaciones.<sup>19</sup>

## Casos notificados

De entre el primer millón de pacientes tratados con metformina en Estados Unidos, se notificaron 47 casos de acidosis láctica (20 mortales) a la FDA, de los que 43 tenían insuficiencia renal, u otros factores de riesgo de acidosis láctica, como insuficiencia cardíaca.<sup>5</sup> Entre enero de 1985 y diciembre de 2005 en

Francia se notificaron nueve casos de acidosis láctica, cinco de los cuales fueron mortales.<sup>20</sup> Los nueve pacientes tenían por lo menos un factor de riesgo conocido de acidosis láctica por metformina: insuficiencia renal (4 casos), deshidratación (2), intoxicación alcohólica aguda (1), cardiopatía isquémica (1), así como un tratamiento reciente con AINE (3), antihipertensivo (1), administración de un contraste yodado (1), o intervención quirúrgica cardíaca con anestesia general (1). En el año 2001, el sistema australiano de farmacovigilancia había recibido 48 casos de acidosis láctica relacionados con el uso de metformina, 15 de los cuales fueron mortales, y en 35 casos se identificaron factores de riesgo.<sup>21</sup>

En Cataluña desde el año 2005 se han recibido 9 notificaciones espontáneas de acidosis láctica por metformina, dos de las cuales tuvieron desenlace mortal. Cinco de los 9 pacientes tenían algún factor de riesgo (insuficiencia renal en cuatro y deshidratación en uno). El consumo en Cataluña ha pasado de más de 80.000 pacientes en el año 2004 a 110.000 en el 2006.

## Conclusiones

La metformina es un hipoglucemiante del grupo de las biguanidas con una relación beneficio-riesgo favorable en términos de morbimortalidad en los pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso.

El elevado número de pacientes tratados ha aumentado la posibilidad de observar efectos adversos, que son potencialmente graves, pero se pueden prevenir si se aplican ciertas precauciones. Dado que la acidosis láctica es una reacción adversa grave, hay que seguir las recomendaciones de la ficha técnica, iniciar el tratamiento con dosis bajas y vigilar la función renal, sobre todo en personas de edad avanzada. El respeto de las contraindicaciones y las precauciones de uso de la metformina permite evitar la mayoría de muertes. Por otra parte, cuando se sospecha una acidosis láctica, se debe suspender rápidamente el tratamiento con metformina, e iniciar el tratamiento adecuado.

## Bibliografía

1. Dianben. Ficha técnica. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
3. Sáenz Calvo A, Fernández Esteban I, Mataix Sanjuán A, Ausejo Segura M, Roqué M, Moher D. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria* 2005; 36: 183-93.
4. Anónimo. Metformine: utile pour certains enfants diabétiques de type 2. *Rev Prescrire* 2006; 26: 805.
5. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-6.
6. Misbin RI. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977; 87: 591-5.

7. Roberts F, Ryan GJ. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 642-6.
8. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1791-3.
9. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *J Am Med Assoc* 2005; 173: 502-4.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-602.
11. 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* 2006: CD002967.
12. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-43.
13. Cesur M, Cekmen N, Cetinbas RR, Badalov P, Erdemli O. A clinical case of development of lactic acid acidosis in a diabetic patient taking metformin. *Anesteziol Reanimatol* 2006; 2: 65-7.
14. Alivanis P, Giannikouris I, Paliouras C, Arvanitis A, Volanaki M, Zervos A. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *Clin Ther* 2006; 28: 396-400.
15. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huang CC. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol* 2002; 15: 398-402.
16. Brassøe R, Elkmann T, Hempel M, Gravholt CH. Fulminant lactic acidosis in two patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005; 22: 1451-3.
17. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, Price G, McKnight JA. Severe acidosis in patients taking metformin—rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med* 2006; 23: 432-5.
18. Sánchez-Rubio Ferrández J, Manteiga Riestra E, Martínez González O. Acidosis láctica grave inducida por metformina. *Farm Hosp* 2007; 31: 67-72.
19. Calabrese AT, Coley KC, DaPos SV, Swanson D, Rao RH. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 434-7.
20. Anónimo. Metformine: des acidoses lactiques évitables. *Rev Prescrire* 2006; 26: 671.
21. Anónimo. Metformin and lactic acidosis—a reminder. *Aust Adv Drug React Bull* 2001; 20: 2-3.

## Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

### ■ Riesgo de valvulopatías por cabergolina

El pasado mes de abril, la AEMPS hizo pública una nota informativa en la que alertaba del riesgo de valvulopatías asociadas al uso de cabergolina (Sogilen®). Recordarán que los nuevos datos sobre el riesgo de valvulopatías cardíacas asociadas al uso de pergolida y cabergolina, dos agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson, ya las revisamos en el boletín (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 1-3), y que en el número anterior nos hicimos eco de la retirada de la pergolida en Estados Unidos (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 7).

En síntesis, en la nota de la AEMPS se presentan los resultados de los dos estudios más recientes sobre el riesgo de valvulopatías por pergolida y por cabergolina. El primer estudio mostró que el riesgo de regurgitación valvular después de 6 meses de tratamiento se multiplicaba por 5 en pacientes tratados con cabergolina

(RR 4,9; IC95% 1,5-15,6) y por 7 en los tratados con pergolida (RR 7,1; IC95% 2,3-22,3); este riesgo era todavía más elevado en pacientes que recibían más de 3 mg al día (N Engl J Med 2007; 356: 29-38). El segundo estudio estimó que la prevalencia de regurgitación valvular era superior en los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos ergóticos (23,4% en los que recibían pergolida y 28,6% en los que recibían cabergolina) que en los controles y en los tratados con agonistas dopaminérgicos no ergóticos (5,5% y 0%, respectivamente) (N Engl J Med 2007; 356: 39-46). Todos estos datos sugieren que la cabergolina compartiría el mismo riesgo de valvulopatía que la pergolida.

Las medidas reguladoras que ha tomado la AEMPS han sido, en primer lugar, restringir la indicación de la cabergolina a tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Parkinson ya sea en monoterapia o en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa, en pacientes que no toleran o no responden a un derivado no ergótico. En segundo lugar, se contraindica su uso en pacientes con cualquier valvulopatía y/o antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales. Por otra parte, se recomienda practicar un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento con el fin de descartar la existencia de una valvulopatía. Esta prueba se debe repetir a los 3-6 meses de tratamiento y después cada 6 ó 12 meses, y el tratamiento se debe interrumpir si se detecta empeoramiento o nueva aparición de regurgitación, retracción o engrosamiento valvular. Por último, también se recomienda practicar un ecocardiograma a los pacientes que actualmente están recibiendo cabergolina como antiparkinsoniano, con el fin de evaluar la conveniencia de continuar el tratamiento.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cabergolina.htm>

## Restricción de las indicaciones de linezolid

También el pasado mes de abril, la AEMPS anunció restricciones en las indicaciones autorizadas para el linezolid (Zyvoxid®), un antibiótico activo sobre bacterias grampositivas. Hasta ahora estaba autorizado en el tratamiento de la neumonía nosocomial, la neumonía adquirida en la comunidad, y las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias grampositivas.

En un ensayo clínico en 726 pacientes con infección de catéter intravascular se encontró un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid (21,5%) respecto al grupo tratado con vancomicina, oxacilina, o dicloxacilina (16%), que se relacionó con el tipo de microorganismo. La mortalidad se incrementó en los pacientes tratados con linezolid que tenían infecciones mixtas o por gramnegativos, mientras que los pacientes con infecciones exclusivamente por grampositivos no mostraron diferencias en la mortalidad.

Por este motivo, la AEMPS ha restringido la autorización de uso de linezolid en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando se demuestre que están originadas por grampositivos sensibles, o bien cuando se tiene la certeza o se sospecha que la infección es mixta y no hay alternativas terapéuticas. En este último supuesto, el linezolid se debe asociar a un antibiótico activo sobre gramnegativos.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/linezolid-abril07.htm>

## Riesgo cardíaco por rosiglitazona

Recientemente se ha publicado un metanálisis de 42 ensayos clínicos de rosiglitazona en la que se ha visto

un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio en el grupo de este antidiabético comparado con el grupo control (OR 1,43; IC 95% 1,03-1,98). El incremento del riesgo de muerte de causa cardiovascular no fue significativo (OR 1,64; IC 95% 0,98-2,74) (N Engl J Med 2007; 356: 2457-2471). A raíz de esta publicación, diversas agencias reguladoras han alertado del riesgo de acontecimientos cardiovasculares asociado al uso de rosiglitazona.

En su nota informativa del pasado mes de mayo, la AEMPS señaló que los estudios incluidos en este metanálisis fueron revisados en su momento por la EMEA, y que en algunos de ellos se incluyeron pacientes que no se ajustaban a las condiciones de uso autorizadas en la Unión Europea, a la vez que recuerda que la rosiglitazona está contraindicada en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Las especialidades farmacéuticas comercializadas en España que contienen rosiglitazona son Avandia®, Avandamet® (combinación a dosis fijas con metformina), y Avaglim® (combinación a dosis fijas con glimepirida). La ficha técnica de estos productos incluye información procedente de un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos que mostró una incidencia global de acontecimientos isquémicos superior en los grupos de rosiglitazona (1,99%) que en los comparadores (1,51; *hazard ratio* 1,31 [IC 95% 1,01-1,70]). También se incluyen datos procedentes de un estudio observacional en el cual la incidencia de la variable combinada de infarto de miocardio y revascularización miocárdica fue de 17,46 por 1.000 personas-año (IC 95% 15,43-19,69) en los grupos de rosiglitazona y 17,57 por 1.000 personas-año (IC 95% 15,96-19,30) en los comparadores (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; DOI: 10:1002/pds.1443).

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-may007.htm>

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comité editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripciones:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003



[www.gencat.net/salut](http://www.gencat.net/salut)