

# Contrastes yodados intravenosos y metformina: interacciones y precauciones

Miriam Zalazar <sup>(1)</sup>, Noelia Tobia <sup>(1)</sup>, Estela Guerra <sup>(1)</sup>, Dora Isolabella <sup>(1,2)</sup>

La última Encuesta Nacional sobre Factores de Riesgo, realizada en la República Argentina (2009), registró que la prevalencia de diabetes es del 11,9% <sup>(1)</sup>. Alrededor del 90% de los pacientes afectados tienen diabetes tipo 2 y el número aumenta año a año debido a la mala alimentación, el sobrepeso, la obesidad y el incremento en la expectativa de vida.

Dado que la mayoría de estos pacientes fallece por aterosclerosis o cardiopatía isquémica o presenta patologías renales, es esperable que este grupo poblacional requiera una cantidad importante de estudios diagnósticos con medios de contraste yodados intravenosos (angiografías, urografías, colecistografías, tomografías computadas, etc.).

La metformina es el antidiabético oral de primera línea de tratamiento, por lo tanto es frecuente que la consuman los pacientes con diabetes tipo 2 que van a realizarse estudios contrastados.

En la literatura médica existen varios reportes de acidosis láctica, un efecto adverso grave en pacientes que, estando medicados con metformina, son sometidos a un estudio con sustancias de contraste yodadas intravenosas.

El objetivo del presente trabajo es recordar las interacciones y precauciones en pacientes diabéticos que ingieren metformina y que requieren un estudio con medios de contraste yodados intravenosos.

## Pacientes con diabetes y función renal

La diabetes es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica y la principal causa de enfermedad renal terminal. El 40% de los adultos con diabetes y el 17,7% de los que tienen prediabetes presentan una alteración de la función renal <sup>(2)</sup>.

A partir de estas estadísticas, es frecuente que un paciente diabético presente algún grado de insuficiencia renal. Dado que no todos los pacientes poseen, antes del estudio, un *clearance* de creatinina (considerada la mejor forma de evaluar la función renal), ésta se la puede predecir conociendo la creatininemia, el peso teórico y la edad del paciente a través de la fórmula de Cockcroft-Gault:

Cl cr (hombre) en ml/min =  $(140 - \text{edad}) \times \text{PCI} / (72 \times \text{Crs})$

Cl cr (mujer) en ml/min =  $(140 - \text{edad}) \times \text{PCI} \times 0,85 / (72 \times \text{Crs})$

[Crs = creatinina sérica (mg/dl), Cl cr = *clearance* de creatinina, PCI = peso corporal ideal]

La Sociedad Española de Nefrología tiene una útil calculadora *online* que, introduciendo los datos (edad, sexo, creatininemia, peso y talla), brinda un cálculo inmediato <sup>(3)</sup>.

## Características farmacológicas de la metformina

La metformina es la principal droga antidiabética oral que reduce los niveles de glucosa sin producir hipoglucemias ni incremento de peso.

Las acciones de esta droga son extrapancreáticas y múltiples:

- inhibe la formación de glucosa.
- reduce la absorción de glucosa a nivel intestinal.
- facilita la captación de glucosa por el músculo, el tejido adiposo y otros tejidos, debido a que incrementa la expresión del transportador de glucosa GLUT4.

La metformina se absorbe en aproximadamente un 60% a nivel intestinal, presenta escasa unión a proteínas y se elimina por vía renal en forma inalterada (no se han identificado metabolitos ni circulación enterohepática), por filtración glomerular y por secreción tubular. El 90% de la droga administrada se elimina en las primeras 24 horas luego de su ingesta. Su vida media es de aproximadamente 6,2 horas (variable de 4-9,2 h) <sup>(4)</sup>.

El efecto adverso más temible de la metformina es la acidosis láctica (por ello se dejó de comercializar otra droga de la misma familia). Su mortalidad es del 40% y para prevenir su aparición se identificaron los factores de riesgo que contraindican su administración. A saber:

- condiciones hipoxémicas crónicas
- insuficiencia respiratoria
- insuficiencia hepática
- insuficiencia cardíaca

(1) Docentes de la Primera Cátedra de Farmacología, Licenciatura en Producción de Bioimágenes, Universidad de Buenos Aires.

(2) Profesora Adjunta de la Segunda Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Correspondencia: Prof. Dra. Dora Isolabella - dora.isolabella@gmail.com

Recibido: abril 2011; aceptado: agosto 2011

Received: april 2011; accepted: august 2011

©SAR-FAARDIT

- insuficiencia renal
- sepsis o infección severa

Estos factores deprimen la metabolización del lactato (como la insuficiencia hepática y el abuso de alcohol) o incrementan su producción (como la falla cardíaca, la insuficiencia respiratoria, la isquemia muscular periférica y la infección severa).

Los síntomas de la acidosis láctica comienzan insidiosamente: mal estado general, hiperventilación, hipotensión, vómitos, dolor abdominal y estupor. La confirmación se realiza por incremento de la concentración sanguínea de lactato y acidosis.

El mecanismo de producción de la acidosis láctica por metformina es complejo y se vincula a la desviación del metabolismo de la glucosa de aerobio a anaerobio, llevando al incremento de la producción celular de lactato. La producción de la acidosis láctica se debe a un incremento de los niveles en sangre de metformina debido a la reducción de su *clearance* por falla renal <sup>(6)</sup>.

Si bien la metformina no produce insuficiencia renal como efecto adverso, está contraindicada en estos casos por la posibilidad de desencadenar una acidosis láctica fatal.

### Características farmacológicas de los medios de contraste yodados

Los medios de contraste yodados, cuando son administrados por vía intravenosa, presentan un volumen de distribución de aproximadamente 0,28 l/kg de peso corporal, un valor compatible con una distribución en el espacio extracelular. Se unen escasamente a las proteínas (<10%) y su vida media es breve

(2-3 horas). No se metabolizan a nivel hepático y se excretan por vía renal en forma inalterada, casi exclusivamente por filtración glomerular.

En pacientes con función renal normal, más de un 90% de los medios de contraste se elimina en las primeras 24 horas.

Algunos pacientes, en especial los ancianos y los niños, pueden tener una reducción de la filtración glomerular de hasta un 50%, aun con una creatinina sérica normal (por ejemplo, por menor masa muscular). Esto podría provocar que los medios de contraste yodados y la metformina incrementen su vida media y permanezcan en el organismo durante un tiempo más prolongado.

### Co-administración de medios de contraste yodados intravenosos más metformina

Se han publicado varios casos de muerte por acidosis láctica en pacientes que tomaban metformina y a los que se les realizó un estudio con medio de contraste yodado intravenoso <sup>(6,7,8,9)</sup>.

La evidencia de la aparición de una acidosis láctica en pacientes que reciben metformina y son sometidos a un estudio con sustancias de contraste yodadas está basada en reportes de casos aislados que han sido estudiados en forma heterogénea.

Los medios de contraste yodados intravenosos no son un factor de riesgo independiente de la acidosis láctica para los pacientes que ingieren metformina, sino que se tornan relevantes en presencia de trastornos renales subyacentes. Aunque la posibilidad de inducir a una falla renal por los medios de contraste es

**Tabla 1:** Categorías de riesgo para la administración de sustancias de contraste yodados intravenosos en pacientes que reciben metformina.

<b>Categoría I</b>	Con función renal normal, sin comorbilidades.	No hay necesidad de discontinuar la metformina, ni tampoco de chequear creatininemia.
<b>Categoría II</b>	Con función renal normal, pero con comorbilidades para acidosis láctica, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción del metabolismo del lactato.</li> <li>- Incremento del metabolismo anaeróbico.</li> <li>- Disfunción hepática.</li> <li>- Alcoholismo.</li> <li>- Falla cardíaca o respiratoria, sepsis, infección severa, etc.</li> <li>○</li> <li>- Administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, entre otros).</li> <li>○</li> <li>- Estudios repetidos o con altas dosis de medios de contraste intravenosos.</li> </ul>	La metformina debería ser discontinuada al momento del estudio y restablecida 48 horas después.  Su restablecimiento dependerá de la observación clínica del paciente.  En esta categoría es importante la comunicación entre los radiólogos y los clínicos para recomenzar con metformina.
<b>Categoría III</b>	Con función renal anormal.	La metformina será discontinuada en el momento del estudio y se realizará un seguimiento cauteloso de la función renal para reintroducirla.

Fuente: Manual on Contrast Media (version 7), American College of Radiology, 2010.

muy rara en casos con función renal normal, los pacientes ancianos con reducida masa muscular pueden tener creatinemia normal con una filtración glomerular marcadamente deprimida.

La Food and Drug Administration (FDA) reguló en la información para prescribir que la metformina debe ser temporalmente discontinuada en pacientes que van a realizarse un estudio con contrastes yodados intravenosos, ya que estos pueden causar una alteración aguda de la función renal y promover la acumulación de metformina y acidosis láctica<sup>(2,10,11,12)</sup>.

Casi todas las sociedades de diagnóstico por imágenes presentan guías respecto al uso de sustancias de contraste yodadas intravenosas en pacientes que reciben metformina. Estas guías presentan leves variaciones, pero en general recomiendan suspender la metformina 48 horas antes del estudio en casos de *clearance* de creatinina antes a 30 mg/dl o creatinemia > de 1,5 mg/dl<sup>(13,14,15)</sup>.

El American College of Radiology (ACR), en su séptima versión del año 2010<sup>(16)</sup>, divide los pacientes en diferentes categorías de riesgo (según *clearance* de creatinina y presencia de comorbilidades) y recomienda un tiempo de suspensión de la metformina (Tabla 1).

No se han registrado reportes de acidosis láctica en pacientes que realizaron un estudio con contrastes yodados intravenosos, cuando se han seguido las normas de selección de pacientes<sup>(13)</sup>. En los pacientes ancianos es importante conocer si tienen o no una buena función renal.

### Conclusiones de orden práctico

1. Tener en cuenta que los pacientes diabéticos frecuentemente pueden tener comprometido el funcionamiento renal, el cual es imprescindible para la eliminación de los medios de contraste yodados intravenosos y de la metformina.
2. Recordar que un incremento de la metformina en plasma puede dar como resultado una situación grave con una alta mortalidad: la acidosis láctica.
3. Identificar a los pacientes que toman metformina preguntando específicamente: "¿Es usted diabético?"; y, en caso afirmativo: "¿Ingiera metformina?"
4. Conocer la función renal (*clearance* de creatinina real u obtenido por fórmula) y si el paciente tiene o no comorbilidades para acidosis láctica.
5. Proceder según la categorización de riesgo del American College of Radiology.

### Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (2009). Disponible en (available at): <http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/resultados.asp>. Accedido (accessed): febrero 2, 2011.
2. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011 May; 86(5):444-56.
3. Sociedad Española de Nefrología. Calculadora disponible en (available at): <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>
4. Metformin, Glucophage®, prescribing information. Disponible en (available at): [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_glucophage.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage.pdf). Accedido (accessed): febrero 11, 2010.
5. Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, Friesecke S. Metformin-associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 2008;10(1):91-3.
6. Bjarnason NH, Elung-Jensen T. Nephrotoxicity after the use of intravenous X-ray contrast media in a type 2 diabetic being treated with metformin. *Ugeskr Laeger*. 2006; 168(18):1772-3.
7. Parra D, Legreid AM, Beckey NP, Reyes S. Metformin monitoring and change in serum creatinine levels in patients undergoing radiologic procedures involving administration of intravenous contrast media. *Pharmacotherapy* 2004; 24(8):987-93.
8. McCartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, McHardy K, Murray AD. Metformin and contrast media--a dangerous combination? *Clin Radiol* 1999; 54(1):29-33.
9. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists *Emerg Radiol* 2006; 12(5):210-5.
10. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, et al. Metformin and contrast media. *Radiology* 2010; 256(2):672-3.
11. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: an update. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006; 35(4):164-9.
12. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3(3):195-201.
13. Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. *Postgrad Med J* 2010; 86(1016):371-3.
14. 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(1):261-9.
15. Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), versión 7. Disponible en (available at): <http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html#c269>. Accedido (accessed): febrero 11, 2011.
16. American College of Radiology, Manual on Contrast Media version 7, 2010. Disponible en (available at): [http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality\\_safety/contrast\\_manual.aspx](http://www.acr.org/secondarymainmenucategories/quality_safety/contrast_manual.aspx) Accedido (accessed): febrero 11, 2011.

El autor y los colaboradores del trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.