

## ACIDOSIS LÁCTICA POR METFORMINA

Sara Aldunate Calvo. Servicio de Medicina Intensiva A. (CHN)

### INTRODUCCIÓN

La acidosis metabólica se diagnostica cuando se reduce el pH del suero y la concentración de bicarbonato en suero es anormalmente baja (a menudo definido como  $<22$  meq/L).

La acidosis metabólica se produce por tres mecanismos (1):

- aumento de ácidos (aumento de la producción, excesiva administración),
- baja excreción renal de ácidos o,
- pérdida de  $\text{HCO}_3$  o de sus precursores.

Las condiciones que causan acidosis metabólica pueden dividirse en las asociadas a un aumento del anión gap y aquellos en los que el anión gap es normal. La acidosis láctica es la causa más común de acidosis metabólica en pacientes hospitalizados. La acidosis láctica (4) (5) se caracteriza por una elevada concentración de lactato sanguíneo asociada a una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado. La etiología se debe a un **aumento de la producción (tipo A)** o a una **disminución de la utilización (tipo B)** del ácido láctico. La acidosis láctica tipo A se produce cuando existe un déficit de oxígeno, usualmente debido a una alteración en la oxigenación/perfusión, mientras que la acidosis láctica tipo B (5) se observa cuando se compromete el metabolismo del lactato en ausencia de hipoxia (6), y está causada habitualmente por una acumulación de ciertos fármacos, entre ellos la **metformina**

#### ACIDOSIS LÁCTICA TIPO A (ALTERACIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR)

##### *Causas toxicológicas*

Cianida, CO

##### *Causas no toxicológicas*

Hipoxemia severa, ejercicio intenso, convulsiones, hipotermia, anemia, isquemia mesentérica, shock, TEP masivo, SIRS

#### ACIDOSIS LÁCTICA TIPO B (OXIGENACIÓN TISULAR PRESERVADA)

##### *Causas toxicológicas*

Adrenalina, Noradrenalina, Etanol, Metanol, Etilenglicol, Nitroprusiato, Papaverina, Salicilatos, Paracetamol, Biguanidas, Antirretrovirales, Isoniacida, Estreptozocina, Linezolid

##### *Causas no toxicológicas*

DM, hipoglicemia, infección, SIRS, Enf. Hemato-oncológicas, SIDA, defectos enzimáticos congénitos, déficit de hierro, fallo hepático, fallo renal, déficit de tiamina, feocromocitoma, D-lactato

ETIOLOGÍA DE LA ACIDOSIS METABÓLICA Y MECANISMO DE PRODUCCIÓN	
ETIOLOGÍA	MECANISMO DE PRODUCCIÓN
<b>Con hiato aniónico ( anión gap ) elevado</b>	
<b>Acidosis láctica</b>	Aumento de producción de ácido
Hipoperfusión/shock/insuficiencia cardiaca/parada cardiaca	
Sepsis/ síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	
Fallo renal	
Insuficiencia hepática	
Isquemia mesentérica	
Fármacos ( <b>metformina</b> , propofol, linezolid, antirretrovirales)	
Tep masivo	
Anemia grave	
Status epiléptico	
Síndrome neuroléptico maligno	
Feocromocitoma	
Déficit de tiamina	
Procesos tumorales malignos	
<b>Cetoacidosis</b> ( DM, etanol, ayuno)	
<b>Intoxicación</b> ( salicilatos, metanol, etilenglicol, paracetamol, tolueno, paraldehído)	
<b>Insuficiencia renal</b>	Baja excreción de ácido por el riñón
<b>Con hiato aniónico ( anión gap ) normal ( acidosis metabólica hiperclorémica)</b>	
<b>Pérdidas intestinales</b> ( diarrea, enterostomías, fistulas, drenajes)	Pérdida de bicarbonato o de sus precursores
<b>Pérdidas renales</b>	
Derivación urinaria ( ureteroenterostomías)	
Acidosis tubular renal tipo 2 ( proximal). Pérdida renal de bicarbonato con aumento de pH de la orina. Causas: mieloma, enfermedad autoinmunitaria.	
Inhibidores de la anhidrasa carbónica ( acetazolamida)	
<b>Administración excesiva intravenosa de soluciones salinas</b>	<b>Exceso de ácido</b>
<b>Acidosis tubular renal tipo 1 ( distal)</b> : disminución de secreción distal de ácido. Descenso de K <sup>+</sup> y aumento de pH de la orina para el grado de acidosis metabólica. Procesos autoinmunitarios o intoxicaciones.	Excesiva pérdida de bicarbonato
<b>Acidosis tubular renal tipo 4</b> : disminución de secreción distal de ácido por déficit de aldosterona o resistencia. En casos de hipoaldosteronismo ( insuficiencia suprarrenal, nefropatías). Diagnóstico: Aumento de k <sup>+</sup> y se confirma determinando la renina y la aldosterona	
<b>Insuficiencia renal aguda/ crónica</b>	

Etiología de la acidosis metabólica y mecanismos de producción

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ACIDOSIS LÁCTICA POR METFORMINA

La metformina es una biguanida utilizada como fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (7), por sus beneficios metabólicos y cardiovasculares (3).

Table I. Metformin as a vascular drug: from proposed mechanisms of vascular protection to clinical benefits <sup>[64-66]</sup>	
Anti-ischaemic effects: reduced cardiometabolic risk factors reduced atherosclerosis improved fibrinolysis/thrombolysis reduced infarct size Improved microcirculation: improved arterial vasomotion reduced permeability preserved glycocalyx improved erythrocyte deformability Improved endothelial function Neutralized advanced glycation end-products Antioxidant effects	Main clinical consequences: improved peripheral arterial disease <sup>[67]</sup> reduced myocardial infarction <sup>[68]</sup> reduced coronary restenosis <sup>[69]</sup> reduced myocardial re-infarction <sup>[70]</sup> improved outcome in heart failure <sup>[71-73]</sup> unexpected survival in severe lactic acidosis with shock syndrome <sup>[20,22]</sup> reduced all-cause mortality in large populations <sup>[68]</sup>

© 2010 Adis Data Information BV. All rights reserved. Drug Saf 2010; 33 (9)

[Drug Saf 2010; 33 \(9\)](#)

La metformina es una molécula pequeña de 165 dalton con una biodisponibilidad oral del 55% y un volumen de distribución de 1-5 l/kg. La metformina alcanza el pico de concentración alrededor de las 7 h (4 a 8 h). No se metaboliza a nivel plasmático. Se elimina prácticamente sin cambios por los riñones, su aclaramiento corporal total en sujetos con función renal íntegra es de 500 ml/min, con diálisis intermitente de 200 ml/min y finalmente 50 ml/min en pacientes con TCRR. La semivida de eliminación es desde 8 a 20 horas en pacientes con función renal normal. Las concentraciones terapéuticas son de 1,5-3 mgr/l. (8) (9).

La metformina se excreta activamente, sin metabolizar, a través de transportadores en los túbulos proximales de los riñones. De modo que los medicamentos que disminuyen su aclaramiento renal (digoxina, ranitidina, amiloride o contrastes yodados), o, más frecuentemente, una disfunción renal aguda pueden aumentar los niveles plasmáticos de metformina. La concentración plasmática de metformina considerada como dentro de la normalidad es de  $0,6 \pm 0,5$  mg/l<sub>1,2</sub>.

Sus efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, malabsorción de vitamina B12, ácido fólico y la hemólisis; sin embargo, el efecto adverso más temido es la acidosis láctica (10)(11).

La metformina es un agente antihiper glucémico, que promueve la normoglucemia al disminuir la resistencia a la insulina, la producción hepática de glucosa y la absorción intestinal de ésta. Las biguanidas se usan tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes hipoglucémicos, pero solo es poco probable que causen hipoglucemia.

La distribución de la metformina en el organismo sigue una cinética tricompartmental. La absorción de la metformina se produce principalmente en la parte superior del intestino. En el hígado, la metformina reduce la gluconeogénesis y la glucogenólisis. A nivel periférico incrementa la captación y oxidación de la glucosa en los tejidos y disminuye la resistencia a la insulina. En el intestino delgado, inhibe la absorción de glucosa e incrementa la utilización de la misma. En los eritrocitos, la metformina incrementa la captación de glucosa y los niveles de glucógeno independientemente de la insulina.

La acidosis láctica (12) secundaria al consumo de este fármaco es un efecto adverso raro, pero importante dado su alta letalidad. La acidosis láctica causada por metformina versus otro origen tiene menor mortalidad (50% vs 74%) y mejor pronóstico, aunque el pH se encuentre por debajo de 7,0. Se estima que la incidencia es de 9 casos por cada 100.000 personas expuestas al año (3) (4). Debe considerarse dada la alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestra población y requiere una interrogación dirigida en la anamnesis de cada paciente.

El mecanismo por el cual se produce la acidosis láctica se ha considerado multifactorial (13) (14): por **expresión genética, supresión de la oxidación metabólica y de enzimas del ciclo de Krebs**. Sin embargo, la más aceptada es la descrita por Owen (15) et al, que reportan que la metformina afecta el transporte de electrones incrementando la concentración de nicotidamina adenina dinucleótido reducido o NADH+ e inhibe la oxidación metabólica, lo que induce metabolismo anaeróbico (16) (17).

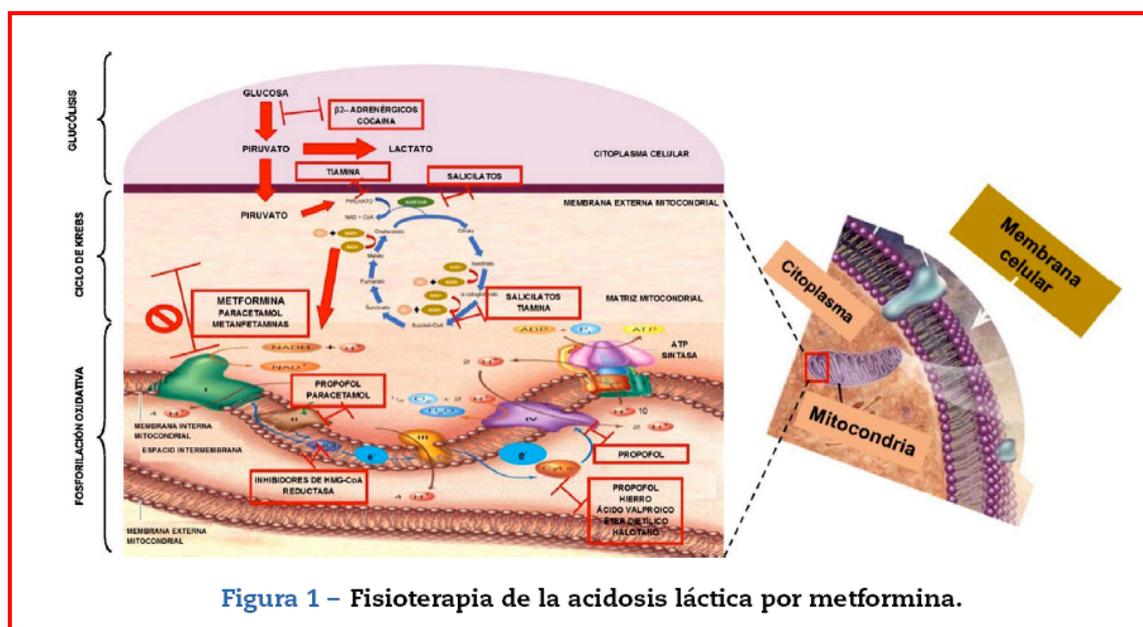


Figura 1 – Fisiopatología de la acidosis láctica por metformina.

En la práctica, se pueden distinguir tres situaciones con un pronóstico diferente (4) (18).

- En la primera, la metformina es responsable de la acidosis láctica debido a una sobredosis voluntaria o accidental. Es una situación poco frecuente. En estos pacientes, la muerte se correlaciona con lactato plasmático alto y pH sérico bajo. Se desconoce la dosis mínima que conduce a la toxicidad. La determinación de metformina no es útil, debido a que son pocos los hospitales los que realizan la prueba. En nuestro hospital (CHNA), se puede recoger la muestra y enviar al Laboratorio Reference de Barcelona.
- En la segunda, la asociación entre el fármaco y la acidosis láctica es casual en su origen, y esta última está condicionada por un fallo orgánico subyacente (cardiopatía isquémica, shock de cualquier etiología, insuficiencia cardiaca o hepática); la mortalidad no se correlaciona con la concentración de metformina en pacientes que desarrollan acidosis láctica, sino con la gravedad de la comorbilidad y parece aumentar en el contexto de la disfunción hepática.
- En la tercera situación existe una causa de acidosis láctica, agravada por una disfunción renal aguda que conduce a la acumulación de metformina. Los beneficios de la metformina superan los riesgos de acidosis láctica, especialmente si se ajusta la dosis a la función renal y se instruye al paciente en los factores de riesgo. La American Diabetes Association (19), por su parte, indica que hay datos observacionales que sugieren que la metformina se puede usar de forma segura hasta FGe de 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con ajuste de dosis, pero mantiene la insuficiencia renal crónica como una contraindicación. La Food and Drug Administration de EE. UU (20) emitió un comunicado de seguridad en abril de 2016 indicando que había revisado las instrucciones sobre el uso de metformina en la insuficiencia renal a fin de extender su uso a pacientes con FGe más reducido. El nuevo etiquetado aconseja estimar el FG antes de prescribir metformina y luego de forma periódica, contraindica el fármaco cuando FGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y no recomienda comenzar cuando el FGe es 30-45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Si el paciente ya tomaba metformina y el FGe baja por debajo de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> hay que reevaluar el riesgo-beneficio, y si cae por debajo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, suspender el fármaco.

## CLÍNICA

Los pacientes con sobredosis de metformina (18) pueden presentar náuseas y dolor abdominal. En el contexto del tratamiento crónico con metformina y aparición de acidosis láctica, la sintomatología más común es la gastrointestinal, como náuseas,

vómitos y diarreas, así como alteración del estado mental, insuficiencia respiratoria e hipotensión arterial. El inicio de la acidosis láctica puede tardar en aparecer varias horas, por lo que los pacientes que refieren un ingesta aguda, deben ser observados durante al menos seis u ocho horas.

La acidosis láctica puede inducir una variedad de efectos clínicos adversos (2), algunos de los cuales pueden ser potencialmente mortales. Puede haber respiración de Kussmaul, y olor cetósico de la respiración. Aunque la taquipnea es la respuesta normal a la acidosis metabólica, la depresión respiratoria y la respuesta sensorial alterada pueden ocurrir como consecuencia de la acidemia grave. Cuando las alteraciones en el estado mental o de la función respiratoria se producen, el control de la vía respiratoria del paciente es aconsejable. Si aparece hipoglucemia, hay que sospechar la ingesta de un antidiabético oral asociado a la metformina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ACIDEMIA	
<b>RESPIRATORIO</b>	Taquipnea: primer signo de aviso Fatiga de los músculos respiratorios Descenso de contractilidad diafragmática
<b>CARDIOVASCULAR</b> ( con pH > 7,2 efectos imperceptibles al predominar la estimulación)	Taquicardia Descenso de sensibilidad cardiaca a catecolaminas Descenso de contractilidad cardiaca, gasto cardiaco, hipotensión, arritmias ( por descenso del umbral de arritmias) Descenso del flujo hepático y renal por vasodilatación
<b>NEUROLÓGICO</b>	Obnubilación/ Coma
<b>METABÓLICO</b>	Aumento de resistencia a la insulina Aumento de potasio, aumento de fosfato Aumento de catabolismo proteico y estrés metabólico
<b>INMUNOLÓGICO</b>	Activación de mediadores proinflamatorios

## DIAGNÓSTICO

La acidosis metabólica se diagnostica cuando se reduce el pH del suero y la concentración de bicarbonato en suero es anormalmente baja (a menudo definido como <22 meq/L) (1) (6). Sin embargo, el diagnóstico de la acidosis metabólica puede ser más complicado en pacientes con trastornos ácido-base mixtos o complejos, en los que la acidosis metabólica es el componente menos prominente. En tales pacientes, una acidosis metabólica se diagnostica cuando el bicarbonato sérico es menor de lo que debería ser, incluso si el valor está dentro del rango normal.

Cuando se diagnostica la acidosis metabólica, se debe calcular siempre el Anión Gap (AG), el cual permite clasificar la acidosis metabólica con AG elevado y AG normal, y el cálculo del coeficiente  $\Delta$  Anion Gap /  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> en pacientes que tienen un anión gap elevado. Las acidosis metabólicas con AG normal, por definición se asocia a

hipercloremia, por lo que la acidosis metabólica se puede clasificar como acidosis metabólica con AG alto o acidosis metabólica hiperclorémica.

El anión gap en suero normalmente se calcula utilizando la siguiente fórmula:

AG suero = cationes medidos - aniones medidos AG suero =  $Na - (Cl + HCO_3)$

En algunos países la concentración de K en suero también se incluye en la fórmula; cuando se hace esto, el rango normal para el anión gap aumenta aproximadamente 4 meq/L:  $AG\ suero = (Na + K - Cl - HCO_3)$ . El AG representa la diferencia entre los cationes ( $Na^+$ ) y los aniones determinados habitualmente ( $Cl^-$  y  $HCO_3^-$ ). La acidosis metabólica con AG aumentado es debido a electrolitos de rutina (ej. lactato, uremia, cetonas, toxinas), mientras que la acidosis con anión gap normal se debe a anomalías en la homeostasis del cloro.

El AG se debe calcular en todos los pacientes rutinariamente para evitar la no detección de una acidosis metabólica existente. El anión gap sérico disminuye en un 2,3 - 2,5 mEq/L por cada reducción de 1 g/dl (10 g/l) en la concentración de albúmina sérica:

**AG corregido suero** = (anión gap medido) +  $(2,5 \times [4,5 - \text{observado albúmina sérica}])$

Además de la hipoalbuminemia, una marcada hiperpotasemia y la hipercalcemia pueden disminuir el valor del AG lo que impediría detectar la acidosis metabólica al mostrar un AG falsamente normal.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ACIDOSIS METABÓLICA

Ante una acidosis metabólica (5), si la historia clínica orienta hacia un agente etiológico, se investigará éste directamente mediante análisis toxicológico específico en sangre. Si la historia no es orientativa, se investigarán primero las causas más frecuentes, es decir, se excluirá la cetoacidosis diabética, la insuficiencia renal y la hipercloremia.

Si todo ello es negativo, quiere decir que el hiato aniónico está aumentado. En este punto, procede realizar un ácido láctico. Si está aumentado, deberán excluirse las causas citadas en la [tabla 2](#) (5) por historia clínica u otras exploraciones complementarias. Si el ácido láctico es normal o poco aumentado para el grado de acidosis, debe determinarse el hiato osmolar. Si está aumentado, se trata probablemente de una intoxicación por metanol o EG. Si el hiato osmolar no está aumentado, debe hacerse una cetonemia-cetonuria y excluir las otras causas descritas en la [tabla 1](#) (5).

Ante cualquier sospecha de intoxicación aguda, se debe incluir:

- Glucemia capilar
- Gasometría arterial o venosa
- Bioquímica con Osmolaridad
- Anión GAP
- Niveles de paracetamol y salicilatos
- ECG
- Prueba de embarazo

Tabla 1. PRINCIPALES CAUSAS DE ACIDOSIS METABOLICA.

HIATO ANIONICO AUMENTADO		HIATO ANIONICO NORMAL
Aumento producción ácidos	Disminución excreción ácidos	Pérdida de bicarbonato y retención de cloro
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetoacidosis diabética</li> <li>• Cetoacidosis alcohólica</li> <li>• Ayuno prolongado</li> <li>• Acidosis láctica</li> <li>• Intoxicación por metanol</li> <li>• Intoxicación por etilenglicol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea</li> <li>• Fístula intestinal</li> <li>• Ureterosigmoidostomía</li> <li>• Acidosis tubular renal</li> <li>• Hiperpotasemia</li> <li>• Administración de cloruro amónico o acetazolamida</li> <li>• Abuso crónico de tolueno</li> </ul>

Tabla 1: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Santiago Nogué Xarau

Tabla 2. PRINCIPALES CAUSAS DE ACIDOSIS LÁCTICA.

Toxicológicas	No toxicológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicación por monóxido de carbono</li> <li>• Intoxicación por sulfhídrico</li> <li>• Intoxicación por cianhídrico</li> <li>• Intoxicación por metahemoglobinizantes</li> <li>• Intoxicación o consumo de biguanidas</li> <li>• Intoxicación por isoniazida</li> <li>• Intoxicación por aspirina</li> <li>• Intoxicación por hierro</li> <li>• Intoxicación por metanol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicio exagerado</li> <li>• Convulsiones generalizadas</li> <li>• Hipoxemia</li> <li>• Shock</li> <li>• Sepsis</li> </ul>

Tabla 2: Intoxicaciones agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Santiago Nogué Xarau

## TRATAMIENTO

El tratamiento de cualquier alteración del equilibrio ácido-base debe dirigirse a la causa subyacente. La acidosis tiene un efecto protector en las células anóxicas o isquémicas, pero esta protección se perderá en algún punto determinado que es controvertido ( $\text{pH} < 7,2$ ,  $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mEq}$  o déficit de base  $> -10 \text{ mmol/l}$ ). El tratamiento de la acidosis metabólica debe ir dirigido a evitar la disfunción celular, la

cual ocurrirá como consecuencia del incremento intracelular de los niveles de Na<sup>+</sup> y Ca<sub>2</sub><sup>+</sup>, situaciones propiciadas por las alteraciones en el pH intra y extracelular (21).

Reconocer los factores de riesgo de acidosis láctica tales como deterioro de la función renal o hepática, alcoholismo, disminución de la perfusión tisular por infección, edad mayor a 60 años y fallo cardiaco en pacientes con tratamiento a base de metformina, además de que el diagnóstico se realice de forma temprana y la terapia de reemplazo renal se inicie oportunamente, mejorará los resultados. La gran mayoría de los pacientes que presentan acidosis láctica causada por metformina que ingresan en la UCI son mayores de 65 años, presentan inestabilidad hemodinámica y lesión renal aguda (18).

- El **empleo de bicarbonato** (grado de evidencia 2 C) es habitual aunque no existe evidencia científica de que se asocie a un mejor pronóstico (22) (18). Además, la administración de bicarbonato endovenoso se puede asociar a múltiples efectos secundarios que incluyen: desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, sobrecarga de sodio, alcalosis metabólica de rebote, alteraciones en las cifras de potasio y calcio séricos, vasodilatación refleja tras la administración en forma de bolo y descenso de la contractilidad miocárdica al incrementar la producción de dióxido de carbono, además de un posible efecto paradójico por mejoría del pH extracelular pero no del pH intracelular (hipercapnia intracelular). Se recomienda el uso de bicarbonato a pacientes con acidosis metabólica severa (pH arterial menos de 7,10 a 7,15), con el objetivo de mantener el pH por encima de 7,15 hasta que la toxicidad se resuelva (23).

El empleo de bicarbonato en el tratamiento de acidosis metabólica ha mostrado efectos beneficiosos en aquellas patologías donde existe evidencia de pérdida de bicarbonato. En cambio, cuando ha sido usado para corregir acidosis metabólica de otras causas no se ha observado ningún beneficio. Por ello, sería prudente suponer que el diagnóstico etiológico de la acidosis metabólica puede facilitarnos el tratamiento dirigido, con el fin de modificar nuestro enfoque diagnóstico y terapéutico.

- Administración de **líquidos intravenosos** para tratar la hipotensión, y en los casos refractarios a volumen deberá iniciarse tratamiento vasopresor con noradrenalina.
- **Descontaminación gastrointestinal** Se recomienda (grado 2 C) el lavado gastrointestinal con carbón activado en pacientes con ingesta voluntaria de metformina, excepto si existen contraindicaciones específicas tales como obstrucción intestinal, perforación y pacientes en coma sin aislamiento de vía aérea. Es poco probable que los pacientes con toxicidad por tratamiento crónico se beneficien del lavado gástrico.

- **Intubación orotraqueal** si el paciente presenta insuficiencia respiratoria alteración del nivel de conciencia. Es importante tener en cuenta, que la propia compensación de la acidosis, un paciente, puede presentar taquipnea y no representar un fracaso respiratorio agudo que precisa de inmediato intubación orotraqueal urgente. En el caso que se realice intubación, se deben ajustar los parámetros ventilatorios para compensar la acidosis y vigilar mediante gasometría frecuente.
- Antídotos. **No existen antídotos** para la toxicidad por metformina.
- **Dextrosa** si existe hipoglucemia, con 0,5 a 1 gr/ Kg de dextrosa i.v. La metformina por sí sola no causa hipoglucemia y si aparece debe buscarse otras causas o la asociación de fármacos hipoglucemiantes.
- **Hemodiálisis.** La escasa unión de la metformina a las proteínas plasmáticas permite emplear las técnicas de hemodiálisis en el tratamiento de su sobredosificación. La hemodiálisis debe realizarse con un búfer de bicarbonato, ya que los beneficios de la hemodiálisis radican en corregir la acidosis metabólica mucho más que en la eliminación de la metformina. La hemodiálisis puede interrumpirse cuando la concentración de lactato es  $<3$  mmol/L y el pH sea mayor de 7,35.  
Para los pacientes con intoxicación severa por metformina que requieren extracción extracorpórea, la **hemodiálisis convencional es de elección** (24) (25) si la hemodinámica es adecuada. Si el paciente está hemodinámicamente inestable, se debe considerar CVVH o CVVHD. La hemofiltración venovenosa continua (CVVH) se ha realizado en pacientes con sobredosis de metformina. En recientes revisiones, el aclaramiento del fármaco por CVVH fue menor que el que generalmente se informa que ocurre con la hemodiálisis convencional (26) (27). Por lo tanto, la CVVH solo debe considerarse en pacientes que están inestables hemodinámicamente para tolerar la hemodiálisis convencional. Aunque no hay ensayos aleatorizados de terapia de reemplazo renal prolongado en la toxicidad por metformina severa, las series retrospectivas respaldan este enfoque cuando sea necesario.  
La hemodiálisis se ha utilizado con éxito en pacientes con acidosis láctica asociada a la metformina por tratamiento crónico o sobredosis aguda (24) (26).
- **Se recomienda** (grado de evidencia 1C) hemodiálisis en pacientes con los siguientes hallazgos:

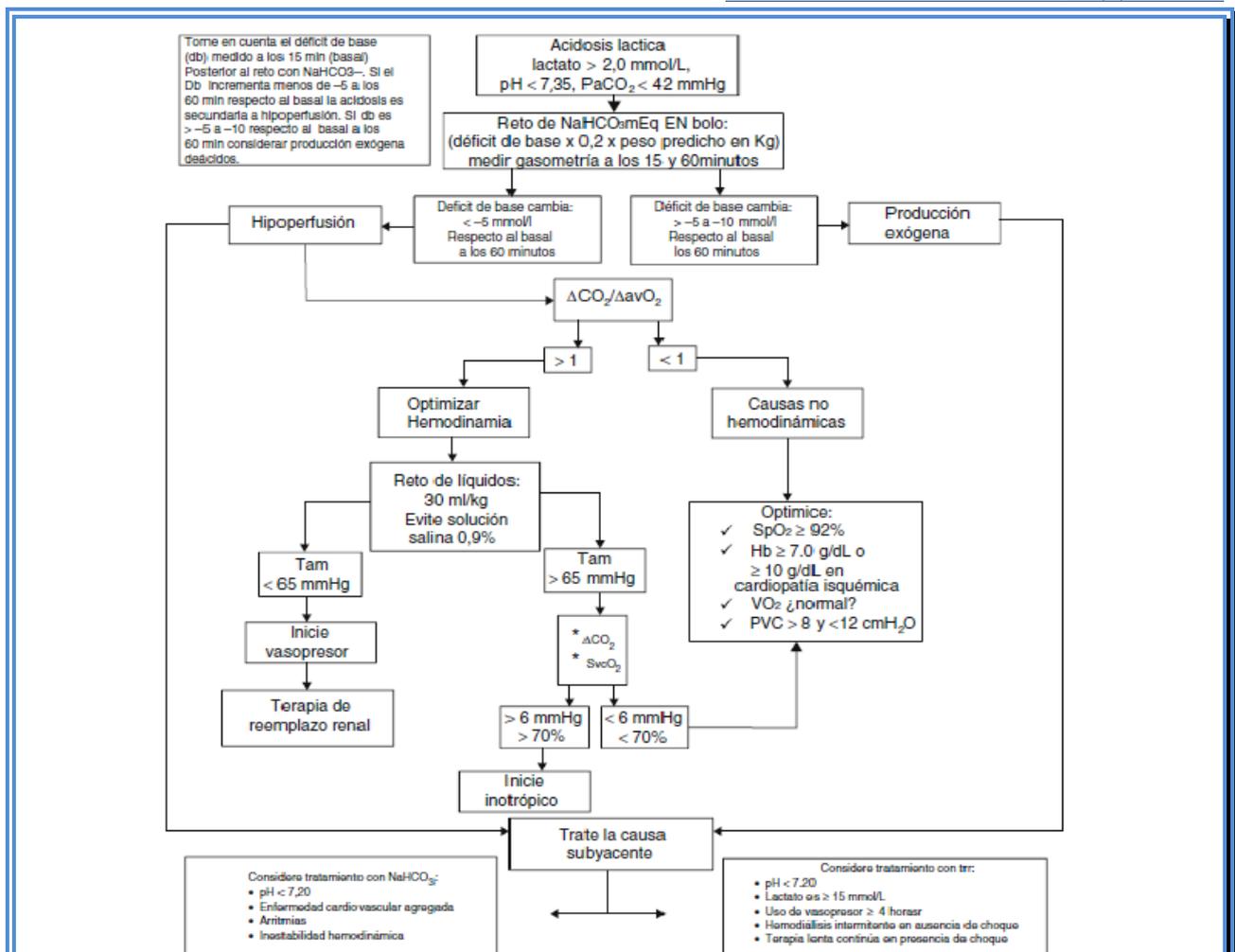
-Concentración de lactato elevado ( $> 20$  mmol/l)  
-Acidosis metabólica severa con pH menor o igual de 7  
-Falta de respuesta (pH, lactato y clínica) tras fluidoterapia y bicarbonato en un plazo de 2 a 4 horas.

- **Se sugiere** (grado de evidencia 2 C) hemodiálisis en pacientes:

- Concentraciones de lactato de 15 a 20 mmol / l,
- Acidosis metabólica (pH 7 a 7.1)
- Shock o inestabilidad hemodinámica refractaria a volumen a dosis 30 ml/ Kg, con necesidad de drogas vasoactivas.
- Lesión renal: creatina > 2 mg / dl (adultos) o > 1.5 mg / dl (ancianos), o 2 veces el límite superior de lo normal (niños) o enfermedad renal crónica (estadío 3b o superior con FG <45 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>, oliguria o anuria)
- Insuficiencia hepática: lesión hepática con coagulopatía (INR > 1.5) y cualquier grado de encefalopatía
- Disminución del nivel de conciencia

### Algoritmo de manejo de acidosis láctica

REV COLOMB ANESTESIOL. 2017; 45(4): 353-359



**Figura 2 – Algoritmo de diagnóstico y tratamiento para acidosis láctica.** NaHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato de sodio; pH: logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono;  $\Delta\text{CO}_2$ : diferencia de dióxido de carbono;  $\Delta\text{CO}_2/\Delta\text{avO}_2$ : diferencia de dióxido de carbono entre diferencia arterio-venosa de oxígeno; TAM: tensión arterial media; SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno; SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno; Hb: hemoglobina; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; PVC: presión venosa central; TRR: terapia de reemplazo renal.

Fuente: autores.

### RESUMEN

La metformina es una biguanida utilizada como fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, por sus beneficios metabólicos y cardiovasculares. Su efecto adverso más temido es la acidosis láctica. La determinación de niveles séricos de los agentes antidiabéticos realmente tiene poca utilidad para el manejo clínico de la intoxicación. El mecanismo de la acidosis láctica es complejo. La metformina promueve la conversión de glucosa a lactato en el lecho esplácnico del intestino delgado. La metformina también inhibe el complejo de la cadena respiratoria mitocondrial 1, lo que conduce a la disminución de la gluconeogénesis hepática a partir del lactato, el piruvato y la alanina. Esto da como resultado lactato y sustrato adicional para la producción de lactato.

Para prevenir la presentación de acidosis asociada a la metformina se recomienda reconocer los factores de riesgo de acidosis láctica tales como deterioro de la función renal o hepática, alcoholismo, disminución de la perfusión tisular por infección, edad mayor a 60 años y fallo cardíaco en pacientes con tratamiento a base de metformina, ya que un diagnóstico precoz contribuirá a llevar un tratamiento agresivo eficaz.

Se debe evitar el empleo de la metformina en aquellos pacientes que se prevea una situación de acidosis asociada a la metformina. Se recomienda la reducción de la dosis de metformina en lugar de la suspensión temporal o definitiva con el fin de evitar la pérdida de la eficacia en el control glucémico.

Se recomienda la terapia de reemplazo renal intermitente o continua con hemodiafiltración en situación de acidemia severa y escasa respuesta al tratamiento, para eliminar metformina y lactato por disminución de los niveles plasmáticos de metformina y mejoría de la acidosis láctica. La hipotensión se trata inicialmente con líquidos intravenosos, seguidos de vasopresor si es necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: Results of an online survey. *Clin Exp Nephrol*. 2006;10: 111–7
2. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 8ª Edición
3. Ortega J, Ambrós A, Martín C, Ruiz F, Portilla M, Gómez L. Sobredosis de metformina secundaria a insuficiencia renal aguda. *Med Intensiva* 2007; 31: 521-525.
4. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2191-2196.
5. Morán I, Baldirá J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica Edición 2011
6. Kellum JA. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del equilibrio ácido-base. Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, et al, Editores. Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. 4ª edición. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2002; 820-34.
7. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1892–9.
8. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50:81–98.
9. Lalau JD, Andrejak M, Morinière P, Coevoet B, Debussche X, Westeel PF, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: A study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27:285–8
10. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009; 37:2191–6.
11. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SF, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care*. 2010; 14:R226.
12. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: An update *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55:322–33.
13. Caton PW, Nayuni NK, Kieswich J, Khan NQ, Yaqoob MM, Corder R. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis through induction of SIRT1 and GCN5. *J Endocrinol*. 2010; 205:97–106.
14. Leverve XM, Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir EA, Chauvin C, et al. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: A specific target of metformin. *Diabetes Metab*. 2003; 4 Pt 2:29, 6S88-6S94.
15. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000; 348 Pt 3:607–14.

16. Luengo A, Sullivan LB, Heiden MG. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy. *BMC Biol.* 2014; 12:82.
17. Zheng J, Woo SL, Hu X, Botchlett R, Chen L, Huo Y, et al. Metformin and metabolic diseases: A focus on hepatic aspects. *Front Med.* 2015; 9:173–86.
18. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010; 33 (9): 727-40.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2016. *Diab Care Suppl.* 2016;39 Suppl 1:S1–112.
20. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>; acceso 17 de Mayo de 2016.
21. Sánchez JS, Martínez EA, Méndez LP, Peniche KG, Huanca JM, López C, et al. Equilibrio ácido-base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch. *Med Int Mex.* 2016; 32:646–60.
22. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53:698.
23. Palazzo MGA. Sodium bicarbonate-the bicarbonate challenge test in metabolic acidosis: A practical consideration. *Curr Anaesth Crit Care.* 2009; 20:259–63.
24. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015; 43:1716.
25. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, 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.
26. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:177.
27. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail* 2011; 33:459.