







Acidosis láctica asociada a metformina

Metformin-associated lactic acidosis

Álvaro Vallejos-Narváez¹  [ORCID](#), Juan Sebastián González-Álvarez² , Natalia Margarita Abadía-Mondragón² , María Daniela Camargo-Alvarado² , Astrid Stefanny Anzola-Rincón² ,
María José Lara-Carvajal² 

¹ Médico y cirujano, Doctorando en Ciencias de la Salud, Magíster en Farmacología, Magíster en Educación para Profesionales de la Salud, Especialista en Epidemiología, Jefe cátedra de Farmacología Facultad de Medicina Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Colombia).

² Estudiante de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Colombia).

Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 03 de 2020.

Revisado: febrero 15 de 2021.

Aceptado: mayo 10 de 2021.

Forma de citar:

Vallejos-Narváez A, González-Álvarez JS, Abadía-Mondragón NM, Camargo-Alvarado MD, Anzola-Rincón AS, Lara-Carvajal MJ. Acidosis láctica asociada a metformina. Rev CES Med. 2021; 35(2): 185-192. 10.21615/cesmedicina.5589

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.5589>

[cesmedicina.5589](#)

ISSNe 2215-9177

ISSN 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

Resumen

La acidosis láctica es una reacción adversa relacionada con metformina y la principal etiología de acidosis metabólica. Se ha reportado una incidencia anual de acidosis láctica de 4,3 casos por cada 100 000 usuarios de este medicamento, lo cual es una cifra considerable teniendo en cuenta que cerca de 150 millones de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 usan el medicamento. Se reporta el caso de una paciente de 81 años con diabetes mellitus tipo 2 manejada con metformina que, sumado a la presencia de múltiples comorbilidades, favoreció al desarrollo de acidosis láctica.

Palabras clave: Acidosis láctica; Metformina; Reacción adversa; Diabetes.

Abstract

Lactic acidosis is an adverse reaction related to metformin and is the main etiology of metabolic acidosis. An annual incidence of lactic acidosis of 4.3 cases per 100 000 users of this drug has been reported, which is a considerable amount considering that about 150 million patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus use the drug. We report the case of an 81-year-old patient with type

2 diabetes mellitus managed with metformin which, added to the presence of multiple comorbidities, favored the development of lactic acidosis.

Keywords: Lactic acidosis; Metformin; Drug-Related side effects and adverse reactions; Diabetes.

Introducción

La metformina es uno de los hipoglicemiantes más prescritos en el mundo, considerándose primera línea de manejo en la diabetes tipo 2 recién diagnosticada; cerca de 150 millones de pacientes se benefician de este fármaco⁽¹⁾. Se considera un medicamento seguro, cuyas principales reacciones adversas afectan el sistema gastrointestinal, ocasionando náuseas, vómito y diarrea⁽²⁾. Este fármaco origina un leve aumento de la concentración sérica de ácido láctico, secundario a un ligero aumento el metabolismo anaerobio⁽³⁾, estrechamente relacionado con la inhibición de la respiración mitocondrial a nivel de los tejidos responsables de la eliminación del lactato⁽⁴⁾.

Presentación del caso

Mujer de 81 años quien presentó síncope, con posterior recuperación espontánea del estado de conciencia y del tono muscular, desorientación y lenguaje confuso, por lo cual fue llevada al servicio de urgencias, donde refirieron que presentaba un cuadro clínico de siete días de evolución de dolor en epigastrio de intensidad moderada, sumado a múltiples episodios eméticos de contenido bilioso, astenia, hiporexia, polidipsia y poliuria.

Como antecedentes se reportaba hipertensión arterial tratada con hidroclorotiazida, hipotiroidismo controlado y en suplencia con levotiroxina, gastritis crónica tratada con omeprazol, diabetes mellitus tipo 2 no insulino requiriente en manejo con metformina 850 mg cada 12 horas.

En el servicio de urgencias se encontró en regular estado general, somnolienta, con palidez mucocutánea, mucosa oral seca, disminución de la turgencia cutánea, con taquipnea, respiración de Kussmaul, hipotensión, bradicardia (50 pulsaciones por minuto) y normotérmica. Se realizaron pruebas de laboratorio que reportaron glicemia en 1 025 mg/dL, hemoglobina glicosilada de 15,1 %, nitrógeno ureico 52 mg/dL y creatinina sérica 2,5 mg/dL, la tasa de filtración glomerular fue de 18,48 mL/min/1,73 m² (calculada con *Modification of Diet in Renal Disease* -MDRD-). Se tomó un electrocardiograma que evidenció bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

Por las condiciones clínicas fue trasladada a unidad de cuidados intensivos en donde se realizó reconciliación medicamentosa y se suspendió la administración de metformina, se inició tratamiento con líquidos endovenosos, solución salina al 0,9%, insulina regular (dosis única 5 UI) e insulina Lispro (10 UI tres veces al día) para corregir los niveles de glicemia. Se administró atropina (1 mg) con el fin de aumentar la frecuencia cardíaca y posteriormente se realizó la colocación de un marcapaso transvenoso, con el cual mejoró la frecuencia cardíaca a 65 pulsaciones por minuto; se administró heparina sódica (5 000 UI cada 12 horas) para trombopprofilaxis.

Los resultados de los gases arteriales evidenciaron desequilibrio ácido base, con acidosis metabólica descompensada (cuadro 1). También se encontró elevación del ácido láctico (11,07 mmol/L), mientras que los cuerpos cetónicos séricos y en orina fueron negativos. Se cuantificó el anión gap con los valores de Na^+ , K^+ , Cl^- y HCO_3^- encontrando un valor de 43,41 mEq/L (valor de referencia 8-16 mEq/L) y se calculó la osmolaridad mediante la fórmula de osmolaridad efectiva, con un resultado de 330 mOsm/kg (valor de referencia 280 -295 mOsm/kg). Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de estado hiperosmolar hiperglicémico y acidosis láctica.

Cuadro 1. Evolución de gases arteriales y electrolitos séricos de la paciente desde el inicio hasta la resolución de la acidosis láctica

<i>Paraclínicos</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 2</i>	<i>Valores de referencia⁵</i>
pH	7,19	7,34	7,35 - 7,45
PaCO ₂ (mm/Hg)	17,2	38	35 - 45
PaO ₂ (mm/Hg)	79,2	82	80 - 100
HCO ₃ mEq/L	6,5	12	11,5 - 17,4
TCO ₂ (mmol/L)	7,0	23	21 - 28
Sodio (mEq/L)	126,60	130	135-145
Potasio mEq/L	7,76	4,7	3,50-5,00 L
Cloro mEq/L	97,45	99	98-107

Durante los siete días de estancia en la unidad de cuidado intensivo y posterior a la suspensión de metformina, se logró la corrección del desequilibrio ácido base, disminución de ácido láctico y corrección de glicemia hasta alcanzar una cifra de 228 mg/dL y una frecuencia cardíaca en el rango de normalidad antes de su traslado a hospitalización. Posteriormente, se da alta con manejo ambulatorio con insulino terapia y sin metformina.

Discusión

El mecanismo de acción de la metformina está relacionado con la inhibición de la gluconeogénesis hepática, al actuar sobre diferentes enzimas mitocondriales, traduciéndose en un déficit energético relativo originado por la disminución del ATP producido en este organelo. Inhibe el complejo 1 de la cadena respiratoria por un mecanismo aún no dilucidado, así como la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial que genera un desacoplamiento del mecanismo de respiración celular⁽¹⁾.

La acumulación de metformina puede llevar a un gran aumento de la producción de lactato, si a esto se suma un estado patológico previo que aumente su producción o que disminuya su eliminación (deterioro de la función renal o hepática, falla cardíaca, disminución de la perfusión tisular por infección, deshidratación o mayores de 60 años), se puede propiciar la aparición de acidosis láctica⁽⁴⁻⁶⁾.

La acidosis láctica es la principal etiología de acidosis metabólica que ocurre en condiciones de producción excesiva de lactato o una disminución en su eliminación. El lactato es producido por el hígado, intestino y tejidos periféricos en el proceso de glucólisis, acumulándose durante estados hipóxicos. No obstante, es metabolizado y eliminado por el hígado (60 %), riñón (30 %) y tejidos periféricos (10 %), en donde puede ser oxidado a dióxido de carbono y agua en la mitocondria o ser sustrato para la gluconeogénesis⁽⁷⁻⁸⁾.

La acidosis láctica se puede dividir en dos categorías: *tipo A*, que resulta de la acumulación de lactato vía glucólisis en estados hipóxicos y, *tipo B* que ocurre sin hipoxia, donde la producción de lactato está aumentada y la eliminación, ya sea por oxidación o gluconeogénesis, está disminuida. La *tipo B* se divide en B1, asociada a enfermedades de base; *tipo B2*, secundaria a tóxicos y medicamentos (metformina); y, *tipo B3*, caracterizado por errores congénitos del metabolismo⁽⁶⁻⁹⁾ (cuadro 2).

La acidosis láctica asociada a metformina se puede presentar por tres mecanismos: alteración del aclaramiento de metformina (falla renal aguda y crónica), alteración en la oxigenación en los tejidos (sepsis y choque séptico hipovolémico) y alteración del metabolismo del lactato (falla hepática y abuso de alcohol)⁽⁴⁾.

Cuadro 2. Etiología y clasificación de la acidosis láctica

<i>Clasificación</i>	<i>Categoría</i>	<i>Causas</i>
Tipo A	Hipo perfusión tisular	Choque Falla respiratoria Isquemia mesentérica Anemia
Tipo B	B1 Enfermedad subyacente	SIRS Asma Falla hepática Falla renal VIH Neoplasia
	B2 Fármacos y sustancia tóxicas	Metformina Paracetamol Agonista betaadrenérgico Retrovirales Propofol
	B3 Factores metabólicos genéticos	Deficiencia de glucosa 6 fosfato Deficiencia de fructosa 1,6 difosfato Síndrome de Pearson

La principal etiología de acidosis láctica es el choque, con una mortalidad cercana al 50 % y del 100 % cuando hay un pH < 7,0. La incidencia de acidosis láctica asociada a metformina es rara, estimada en 4,3 eventos por cada 100 000 pacientes al año, con tasas de mortalidad que varían entre 30 y 50 %, siendo la falla renal aguda y estados hipoxémicos crónicos los principales factores de riesgo⁽¹⁰⁾. Es una condición que se caracteriza por tener un pH bajo en los tejidos (acidosis), asociado con un aumento de las concentraciones de lactato en sangre; y desde el punto de vista clínico, el paciente presenta náuseas, dolor abdominal y alteración progresiva del estado de conciencia desde somnolencia hasta coma^(11,12).

En el caso presentado, teniendo en cuenta los valores ya mencionados, se evidenció una crisis hiperglicémica que cumplía criterios de estado hiperosmolar con acidosis metabólica e hiperlactatemia, asociado a insuficiencia renal aguda prerrenal. Al no evidenciarse un proceso infeccioso ni otra condición relacionada con hiperlactatemia, se asocia que la acidosis láctica fue ocasionada por el uso de metformina.

Al evaluar la causalidad de la reacción adversa, según el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud, la asociación causal de metformina con la acidosis láctica en la paciente se catalogó como “posible”, debido a que el evento clínico se presentó en temporalidad acorde con la administración del medicamento⁽¹³⁾; sin embargo, para llegar a esta asociación se deben descartar otras posibles etiologías (cuadro 2).

Durante su estancia hospitalaria la paciente no presentó eventos relacionados con hipoperfusión tales como estado de hipovolemia, sepsis o paro cardiorrespiratorio, que pudieran estar en relación con el estado de hiperlactatemia. Así mismo, las causas de no hipoperfusión generadas por enfermedades subyacentes y factores metabólicos genéticos, no estuvieron presentes.

La diabetes mellitus tratada con metformina es uno de los principales factores etiológicos farmacológicos que puede asociarse a la acidosis láctica. La paciente consumía este fármaco dos veces al día y a su vez presentaba como factor de riesgo insuficiencia renal aguda prerrenal; lo cual predispone a la acumulación de metabolitos a nivel renal, impidiendo su eliminación y favoreciendo un estado de hiperlactatemia y acidosis metabólica. No se tenían paraclínicos previos a esta hospitalización, por lo que no se pudo determinar si cursaba con insuficiencia renal crónica de base.

Como un hallazgo adicional, se encontró también un bloqueo auriculoventricular de tercer grado diagnosticado por electrocardiograma, asociado a la hiperkalemia, recibiendo manejo en la unidad de cuidado intensivo, con mejoría clínica y hemodinámica, sin generar estado de hipoxia que pudiera ser causa de la acidosis láctica.

La mayoría de los pacientes con acidosis láctica relacionada con metformina e ingresados en la unidad de cuidados intensivos tienen más de 65 años⁽¹⁴⁾, presentan inestabilidad hemodinámica y lesión renal aguda⁽³⁾. Aunque los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de mortalidad por acidosis láctica, la evolución de la paciente fue favorable, logrando mejoría de la crisis hiperglicémica por medio de terapia hídrica e infusiones de insulina de acción rápida⁽¹⁵⁾.

La titulación con dosis de insulinas de acción rápida y prolongada produjo un adecuado control terapéutico en la paciente.

La insuficiencia renal aguda mejoró con la terapia hídrica suministrada, sin presentar criterios de urgencia dialítica. Con base en la adecuada evolución y habiendo descartado otras posibles causas que desencadenaran la acidosis láctica, se concluye que la principal causa fue el uso de metformina; y a su egreso hospitalario continuó con insulino terapia.

En este caso descrito, los factores de riesgo para acidosis láctica como la edad, la descompensación de la diabetes, la polimedicación y la insuficiencia renal aguda, están relacionadas con un inadecuado aclaramiento de metabolitos tóxicos de metformina, generando así una acidosis láctica asociada a este medicamento.

Aspectos éticos

Para la presentación de este caso se solicitó el consentimiento informado a la paciente, el cual fue admitido y firmado por ella.

Conflicto de Interés

Esta investigación no tuvo ningún tipo de financiación externa y los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para su publicación.

Agradecimientos

A los médicos de la institución hospitalaria, por su disposición para la obtención de los datos necesarios para el análisis y elaboración del reporte de caso.

Bibliografía

1. Peña Porta JM, Villafuerte Ledesma HM, Vicente de Vera Floristán C, Ferrer Dufol A, Salvador Gómez T, Álvarez Lipe R. Incidence, factors related to presentation, course and mortality of metformin-associated lactic acidosis in the healthcare area of a tertiary hospital. *Nefrología*. 2019; 39(1): 35–43.
2. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016; 65(2): 20–29.
3. Sánchez Díaz JS, Monares Zepeda E, Martínez Rodríguez EA, Cortés Román JS, Torres Aguilar O, Peniche Moguel KG. Acidosis láctica por metformina: reporte de caso. *Rev Colomb Anestesiol*. 2017; 45(4): 353–359.

4. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med Sci.* 2015; 349(3): 263–267.
5. Montero FJ, Jiménez L. Urgencias endocrino-metabólicas. En: Jiménez L, Montero FJ, editor. *Medicina de urgencias y emergencias: Guía diagnóstica y protocolos de actuación.* 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. 464-546.
6. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin. *Drug Safety.* 2010; 33(9): 727–740.
7. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 17:9–15.
8. Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in sepsis: it's not all anaerobic. *Chest.* 2016; 149(1): 252–261.
9. 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(11):1536–1543.
10. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010; 2010 (4): CD002967.
11. Iftikhar H, Saleem M, Kaji A. Metformin-associated severe lactic acidosis in the setting of acute kidney injury. *Cureus.* 2019; 11(1): e3897.
12. Pion MG, Ganzo Pion M, Martínez E, Segado A, Maganto A. Interpretación de la gasometría arterial en enfermedades respiratorias. *Medicine.* 2015;11(88): 5284–5288.
13. Boada Fernández Del Campo C, Rodríguez Jiménez C, García Saiz MM, Aldea Perona AM, Sanz Álvarez EJ, Fernández Quintana E, et al. Metformin-associated hyperlactacidaemia acidosis: Diagnosis rate in standard clinical practice and its relationship with renal failure. *Rev Clin Esp.* 2019; 219 (5): 236–242.
14. Ministerio de Salud y Protección social de Colombia. *Manual de farmacovigilancia de medicamentos monopolio del estado unidad administrativa especial fondo nacional de estupefacientes;* 2018.
15. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactic acidosis and the relationship with metformin usage: Case reports. *Medicine.* 2016; 95 (46): e4998.