

EDITORIAL

*Acidosis láctica*F. J. Gainza¹, I. Gimeno¹ y R. Muñiz^{1,2}¹Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. ²Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco.

La acidosis metabólica láctica es un trastorno severo del metabolismo intermediario, que conlleva una elevada tasa de mortalidad. Puede presentarse en el contexto de isquemia tisular extensa, fallo cardiocirculatorio o *shock* séptico, o desencadenarse por determinados tóxicos y fármacos, como el etilenglicol y biguanidas, respectivamente. Estas últimas se encuentran dentro del grupo de antidiabéticos orales y son fármacos ampliamente utilizados. Coincidiendo con el caso clínico de acidosis metabólica láctica asociada a la utilización de metformina, que aparece en el presente número de NEFROLOGIA, repasamos en esta editorial la interesante y algo complicada fisiopatología de la acidosis láctica y revisamos su controvertido tratamiento. Además pretendemos alertar, o simplemente recordar, a los profesionales médicos sobre el peligro de utilizar metformina si concurren factores de riesgo asociados, como insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE ACIDOSIS LÁCTICA

Para comprender la génesis de la acidosis láctica y los puntos donde podemos incidir para su tratamiento merece la pena repasar algunos conceptos fisiológicos, etiopatogénicos y fisiopatológicos de la acidosis láctica.

Recuerdo fisiológico

En la [figura 1](#) queda reflejada esquemáticamente la vía metabólica de producción de ácido láctico.

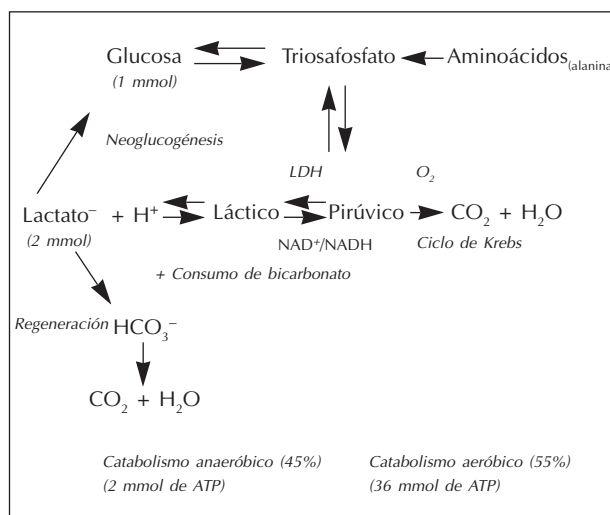


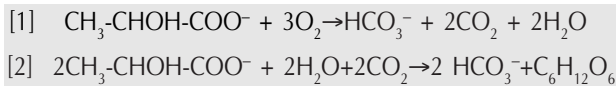
Fig. 1.—La glicolisis aporta energía para la fosforilización del adenosin difosfato (ADP), que se convierte en adenosin 5'-triofosfato (ATP), el cual al hidrolizarse vuelve a ADP y proporciona la energía necesaria para el trabajo celular (fundamentalmente transporte celular). La vía aeróbica es 18 veces más rentable que la anaeróbica. LDH: enzima lactato-deshidrogenasa. NAD⁺: forma oxidada del dinucleótido nicotinamida-adenina. NADH: forma reducida del dinucleótido nicotinamida-adenina.

Como consecuencia de los procesos catabólicos de combustión de sustancias que contienen carbono se producen ácidos volátiles en la forma de gas CO₂ (de 16.000 a 20.000 milimoles por día) y ácidos no volátiles —relativamente fuertes— como ácido láctico, ácidos del ciclo tricarboxílico, cetoácidos, etc.¹. A un pH fisiológico de 7,4 el ácido láctico se encuentra disociado en lactato y ácido láctico en una proporción de 4.000:1 (ya que su pK_a es de 3,79). La producción de hidrogeniones es equimolar a la del lactato y éstos se tamponan consumiendo bicarbonato circulante. Ello implica un consumo de este tampón que posteriormente es regenerado a nivel de hígado, riñón y músculo.

El lactato es un anión orgánico metabolizable. Así, en el hígado se convierte en anhídrido carbónico y

Correspondencia: Dr. Fco. Javier Gainza
Servicio de Nefrología
Hospital de Cruces
B. de Cruces, s/n
Barakaldo-Bizkaia 48903

agua (ecuación 1) o en glucosa —neoglucogénesis— (ecuación 2). Cada una de estas reacciones termina en la regeneración de bicarbonato:



Etiología y fisiopatología de la acidosis láctica

Las principales causas de acidosis láctica quedan descritas en la [tabla I](#). Las dos situaciones en las que se puede producir una acidosis metabólica láctica son: 1) producción exagerada de ácido láctico (capacidad sobrecargada) por incremento de la glicolisis, que puede ocurrir tras infusión de catecolaminas o en estados de alcalosis y, 2) falta de metabolización. Clásicamente se separaban en estados de hipoxia (tipo A) y sin hipoxia clara (tipo B). La concentración normal de lactato es de 1 a 2,2 mEq/L (9 a 20 mg/dL) y la de piruvato de 0,1 a 0,25 mEq/L (relación normal 10:1). Hablamos de acidosis láctica cuando los niveles en sangre son superiores a 5 mmol por litro y el pH inferior a 7,35²⁻⁴.

En la insuficiencia circulatoria y respiratoria se impide la correcta oxigenación celular. La consecuencia de ello es que el piruvato (procedente del metabolismo anaeróbico de la glucosa y de los aminoácidos, fundamentalmente alanina) no se incorpora al ciclo aeróbico de Krebs, dentro de las mitocondrias, desviándose el metabolismo hacia la conversión a ácido láctico. La producción de energía anaeróbica es pobre: dos moléculas de ATP por cada 36 ATP de la aeróbica. Por lo que, para mantener constante la fuente de energía, se acelera la glicolisis anaeróbica produciéndose más ácido láctico.

Tabla I. Causas de acidosis láctica.

-
- 1) Cuadros con proporción lactato/piruvato conservada:
 - Alcalosis
 - Infusión de adrenalina
 - 2) Cuadros con proporción incrementada
 - Con hipoxia (Tipo A):*
 - Parada cardíaca
 - Shock y/o sepsis
 - Ejercicio físico extremo
 - Con perfusión tisular normal (Tipo B):*
 - Biguanidas
 - Pancreatitis aguda
 - Fallo hepático
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedades neoplásicas: leucemia, feocromocitoma
 - Intoxicaciones: isoniácida, sobredosis de teofilina, etilenglicol, metanol
 - Deficiencia aguda de tiamina (beriberi pernicioso)
 - Deficiencias enzimáticas congénitas
- Forma mixta (Tipo A más B)*
-

Concentraciones elevadas de [H⁺] intracelular se soportan aceptablemente bien. Como revisa el artículo de Halperin y cols.⁵, el problema se agrava con la hipoxia; sin hipoxia se producen 72 mmol/min de ATP sin producir H⁺, con hipoxia del 50% se producen por la vía anaeróbica 36 mmol/min de ATP y 36 mmol/min de H⁺ y con hipoxia del 100% se producen 72 mmol/min de ATP y otros tantos de H⁺. La tasa de consumo de O₂ por el cerebro es de 3 mmol/min (25% del consumo total en reposo). En condiciones aeróbicas por cada 18 mmol de ATP producidos se consumen 0,5 mmol de glucosa. En condiciones anaeróbicas, para mantener esta producción, se deben consumir 9 mmol (18 veces más). Pero la concentración fisiológica de glucosa es de 5 mmol/L y el flujo sanguíneo cerebral de 1 L/min. La elevación en la concentración de [H⁺] supone una inhibición para la glicolisis anaeróbica al inhibirse la fosfofructocinasa-1 (*PFK-1*).

PAPEL DE LOS ANTIDIABETICOS ORALES (ADO) EN LA GENESIS DE LA ACIDOSIS LACTICA

El objetivo de la utilización de ADO es bajar la concentración de la glucosa en sangre hacia valores normales mejorando las alteraciones fisiopatológicas de la diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II, caracterizada por la resistencia a la insulina, aumento en la producción hepática de glucosa y por un impedimento en la secreción de insulina por las células beta pancreáticas⁶. Los ADO más antiguos son las sulfonilureas, su principal acción es la de estimular la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, siendo la hipoglucemia su principal efecto adverso. La segunda categoría de fármacos ADO son las biguanidas, especialmente la metformina, que actúan principalmente disminuyendo la producción hepática de glucosa. En tercer lugar se encuentran los inhibidores de la α -glucosidasa, que retrasan la digestión de carbohidratos y de esta forma la absorción de glucosa⁶.

Recientemente se han introducido ADO que reducen la resistencia periférica a la insulina. Derivados de la tiazolidinediona, concretamente la troglitazona, con buenos resultados en ensayos clínicos⁷. Sin embargo, este fármaco parece producir alteraciones hepáticas en un 1,9 por ciento, aunque reversibles con su suspensión⁸.

Prácticamente desde la instauración de las biguanidas como hipoglucemiantes orales, aproximadamente en 1950, se han venido reportando numerosos casos de acidosis láctica. De entre ellas la metformina resultó ser la más peligrosa debido a una ventana terapéutica más estrecha, a su semivida más

larga y a diferencias en su mecanismo de acción sobre el metabolismo. Ello llevó en 1976 a ser retirada en los Estados Unidos.

La acidosis láctica en pacientes con diabetes mellitus tratados con metformina es una complicación muy rara y suele estar asociada, casi siempre, con alguna situación subyacente que por sí sola podría ocasionar este trastorno hidroelectrolítico tan severo. Durante el período comprendido desde su introducción en los Estados Unidos, mayo de 1995, hasta junio de 1996 se habían comunicado a la FDA 66 casos, estimándose que 1 millón de americanos tomaban este fármaco². De ellos, tan sólo en 47 casos se confirmó el diagnóstico.

Farmacología de la metformina

La metformina es una dimetilbiguanida que actúa como antihiperglucemiante aumentando la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y periférico⁹. Disminuye la liberación de glucosa hepática, y produce pérdida de peso asociada preferentemente a la pérdida de tejido adiposo¹⁰. Es por ello ampliamente utilizada en el manejo del paciente con diabetes mellitus no insulino-dependiente o tipo II. La farmacocinética de la metformina se explica bien desde un modelo bicompartimental abierto. Tras una relativa eliminación rápida del espacio central (semivida de 2 horas) le sigue una eliminación lenta del espacio profundo (semivida de 12 a 14 horas)⁹. La metformina carece de metabolismo hepático. Su eliminación es renal por secreción activa tubular. Por tanto, se acumula en pacientes con insuficiencia renal en relación inversa a su aclaramiento de creatinina. Aunque la excreción es más lenta en pacientes con insuficiencia renal, es posible que la acumulación peligrosa del fármaco sólo se de en situaciones de insuficiencia renal crónica avanzada o fracaso renal agudo¹¹.

Etiopatogenia de la acidosis metabólica láctica asociada a metformina

La acidosis láctica se ha descrito casi siempre en el contexto de insuficiencia renal aguda o crónicas^{3,4,12-16}. Su utilización está igualmente contraindicada en insuficiencia hepática y en estados de hiperglucemia severa. Recientemente, se ha publicado un caso¹⁷ con función hepática y renal normal, en el que se especula con que se hubiera podido desencadenar como consecuencia de diuresis osmótica, deshidratación y la consecuente hipoperfusión renal.

Las biguanidas alteran el metabolismo oxidativo. La metformina disminuye la cantidad de glucosa producida desde el lactato (neoglucogénesis) manifestándose como una reducción en la salida de glucosa desde el hígado¹⁰. Sin embargo, la metformina aumenta la oxidación del lactato y la proporción de glucosa disponible para la oxidación, sin alterar la liberación de lactato desde el músculo. Puede ser por ello, por lo que la frecuencia de producir acidosis láctica sea 10 a 20 veces menor que la que produciría la fenformina¹⁰. En un amplio estudio desarrollado por DeFronzo y cols.¹⁸, que incluía dos protocolos, un total de 566 pacientes fueron asignados a recibir metformina, sin que se encontrasen elevaciones significativas de los niveles de lactato plasmático durante el estudio. La incidencia de acidosis metabólica por metformina se estima entre 3 y 9 casos por 100.000^{2,18}. También se ha descrito que la buformina puede ocasionar esta complicación¹⁹.

TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS LACTICA

El primer y más importante paso es corregir la causa subyacente: administrar antibióticos en el caso de infección, fármacos inotrópicos y vasoactivos en el fallo cardiocirculatorio, suspensión del tóxico o de la biguanida en su caso, etc. En segundo lugar, instaurar otras medidas de soporte, incluyendo la expansión del volumen plasmático y la infusión de glucosa. Por último, es interesante discutir aspectos terapéuticos tan controvertidos como la administración de bicarbonato sódico⁵, carbicarb²⁰, o dicloroacetato²¹.

La administración de bicarbonato sódico en la acidosis láctica es un tema muy controvertido. En función de lo anteriormente mencionado, se puede resumir que la administración de álcalis proporciona la disminución de la concentración de $[H^+]$, con lo que disminuye la inhibición de la *PFK-1*, y por tanto se respeta la producción de ATP (aunque sea por la vía de la glicolisis anaeróbica), manteniéndose niveles aceptables de ATP en órganos como cerebro y corazón, que no pueden permitirse el lujo de la fatiga, a diferencia del músculo esquelético. Como efectos adversos se encuentran la sobrecarga de Na^+ y la producción de CO_2 . Si tamponamos 10 mmol de H^+ producimos 22 mmol de CO_2 . Es decir, 12 por la vía del metabolismo oxidativo y 10 por la vía del tamponamiento⁵. Además, la propia infusión de bicarbonato puede incrementar los niveles de lactato circulantes²⁰.

Como alternativa al bicarbonato, se puede utilizar el «carbicarb» (bicarbonato sódico 0,33 molar y car-

bonato sódico 0,33 molar) el cual reduce a un 75% el CO_2 producido por tamponamiento. Otras alternativas descritas incluyen la administración de hidróxido sódico y mezclas de éste con carbonato sódico o aminos²⁰.

El dicloroacetato estimula la enzima piruvato-des-hidrogenasa y por tanto favorece el paso de piruvato a acetil-coenzima A dentro de la mitocondria, disminuyendo los niveles de lactato, piruvato y alanina²¹.

Por último, la hemodiálisis con baño de bicarbonato y glucosa puede proporcionar los dos elementos necesarios para la restitución del ATP por las células hipóxicas^{15, 18, 20, 22}. La hemodiálisis es considerada por algunos el tratamiento de elección, porque no sólo corrige el equilibrio ácido-base y elimina aniones lactato, sino que además reduce los niveles de metformina²². Sin embargo, al igual que en otras circunstancias de acidosis metabólica severa, nosotros preconizamos pautas iniciales de diálisis cortas, asociadas a infusión de bicarbonato 1/6 Molar, para evitar cambios bruscos de pH, con riesgo incluso de desencadenar alcalosis metabólica e hipopotasemia graves por reentrada de K^+ al interior de la célula²³.

En conclusión, desde un punto de vista general, una alteración en la oxigenación celular eleva la concentración de H^+ y aumenta la de lactatos, siendo la producción de energía anaeróbica 18 veces menos rentable que la aeróbica. La metformina es una biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II que puede desencadenar acidosis metabólica láctica severa en pacientes con factores de riesgo acompañantes, como insuficiencia renal, cardíaca o hepática. El tratamiento es fundamentalmente etiológico y de soporte y la administración de álcalis no sólo contribuye a la reducción en la concentración de hidrogeniones, sino que respeta la producción de ATP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen RM, Feldman GM, Fernández PC: The balance of acid, base and charge in health and disease. *Kidney Int* 52: 287-293, 1997.
2. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JI, Gubbi A, Fleming GA: Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265-266, 1998.
3. Lalau JD, Lacroix C, DeCagny B, Fournier A: Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 9 (Suppl. 4): 126-129, 1994.
4. Schwarzbeck A, Hastka J, Kühnle F, Rambauek M: Metformin-associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 10: 425, 1995.
5. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin Fa, Kamel KS: Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with

- lactic acidosis due to a poor cardiac output. *Nephron* 66: 258-261, 1994.
6. Himura H: A novel antidiabetic drug, troglitazone-Reason for hope and concern. *N Engl J Med* 338: 908-909, 1998.
 7. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF: Effect of troglitazone in insulin treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338: 861-866, 1998.
 8. Watkins PB, Whitcomb RW: Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 338: 916-917, 1998.
 9. Scheen AJ: Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 30: 359-371, 1996.
 10. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 550-554, 1995.
 11. Harrower ADB: Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 31: 111-119, 1996.
 12. Tymms DJ, Leatherdale BA: Lactic acidosis due to metformin therapy in a low risk patient. *Postgraduate Med J* 64: 230-231, 1988.
 13. Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG: Biguanide-associated lactic acidosis. *Arch Intern Med* 152: 2333-2336, 1992.
 14. Khan IH, Catto GRD, MacLeod AM: Severe lactic acidosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Br Med J* 207: 1056-1057, 1993.
 15. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, DeCagny B, Rigaud JP, Bleichner G y cols.: Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18: 779-784, 1995.
 16. Jurovich MR, Wooldridge JD, Force RW: Metformin-associated nonketotic metabolic acidosis. *Ann Pharmacother* 31: 53-55, 1997.
 17. Pepper GM, Schwartz M: Lactic acidosis associated with glucophage use in a man with normal renal and hepatic function. *Diabetes Care* 20: 232-233, 1997.
 18. DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter metformin study group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 541-549, 1995.
 19. Blasco Navalpotro MA, Zaragoza Crespo R, Olivares Toledo D, Alaman Laguarda G: Acidosis láctica y buformina. *Rev Clin Esp* 196: 880, 1996.
 20. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kinding NB, Bartle EJ: Carbicarb: an effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis. *Surgery* 102: 835-839, 1987.
 21. Stagpoole PW, Harman EM, Curry SH, Baumgartner TG, Misbin RI: Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. *N Engl J Med* 309: 390-396, 1983.
 22. Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B y cols.: Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med* 13: 383-387, 1987.
 23. Gainza FJ, Zárraga S, Minguela I, Lampreabe I: Accidental substitution of acidic concentrate for acetate in dialysis fluid concentrate: a cause of severe metabolic acidosis. *Nephron* 69: 480-482, 1995.