

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO.

“ACIDOSIS LACTICA ASOCIADA A  
BIGUANIDAS. PERIODO MARZO  
2000 - JULIO 2003”



**TESIS**  
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION EN  
**MEDICINA INTERNA**  
PRESENTA:  
DR EMILIO BARRIENTOS LANDA

ASESOR: DRA ESTELA CRAVIOTO CHONG

MÉXICO, D. F.

2005



m 347535



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios ...

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Acidosis Láctica asociada a Biquemiasis periodo Marzo 2000 - Julio 2003  
FECHA: 11-08-05  
FIRMA: 

A mis padres Emilio y Miroslava por todo.

A mi Profesor y jefe de Curso

Dr. Francisco Ruiz Maza.

A mi asesor Dra. Estela Cravioto Chong.

Por su ayuda, orientación y su comentario a los casos clínicos

**A la Dra. Concepción Troitino Núñez.**

**Por proporcionar datos estadísticos del servicio de urgencias.**

**A mis amigos y compañeros de residencia.**

## I N D I C E

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| I.- INTRODUCCIÓN                   | 1  |
| II.- CASOS CLINICOS                | 4  |
| III.- COMENTARIO A CASOS CLINICOS. | 16 |
| IV.- BIGUANIDAS                    | 23 |
| V.- ACIDOSIS LÁCTICA               | 32 |
| VI.- METODOS                       | 45 |
| VII.- RESULTADOS                   | 46 |
| VIII.- CONCLUSIONES                | 53 |
| IX.- BIBLIOGRAFÍA                  | 59 |

## I.- INTRODUCCION.

Metformin es una biguanida utilizada como hipoglucemiante oral en los pacientes con diabetes Mellitus No Insulina Dependiente (NIDDM). Metformin tiene ciertas ventajas con respecto a las sulfonilureas debido a que no causan episodios de hipoglucemia, no promueven la ganancia de peso y no producen hiperinsulinismo, aumenta la captación de glucosa por el músculo, inhibe la liberación de glucosa desde el hígado, y disminuye la absorción intestinal de glucosa. Esto parece tener efectos benéficos en los niveles de lípidos en sangre.

Debido a estas ventajas el Metformin es ampliamente usado principalmente por los médicos de atención primaria además de que el Metformin es considerado el medicamento más importante de segunda línea en el tratamiento de los pacientes con (NIDDM).

Sin embargo; dentro de las complicaciones potenciales del uso del Metformin existe una rara asociación con acidosis láctica, una condición que tiene una mortalidad aproximada de 50%, Metformin experimenta una pequeña fijación mitocondrial. Sin embargo la acidosis láctica es vista en aproximadamente 3 casos/ 100,000 pacientes al año.<sup>1</sup> Este riesgo de Metformin asociado con acidosis láctica se incrementa con ciertos estados patológicos y a algunos medicamentos. En consecuencia es necesario tener el conocimiento de la asociación metformin-acidosis láctica.

## II.- CASOS CLINICOS

En el Hospital Español de México se presta atención medica a pacientes que pertenecen a la Sociedad de Beneficencia Española, así también a pacientes que reciben el servicio medico de algunos bancos, aseguradoras y también a pacientes de manera privada todos ellos atendidos por el staff de especialistas que pueden ser médicos adscritos, asociados o de convenio de banco y de las aseguradoras.

Por lo que se refiere a los casos clínicos que vamos a presentar a continuación se tratan de pacientes que arribaron al servicio de urgencias sin que previamente hubiesen recibido atención medica por parte de algún medico de nuestro hospital.

## CASO 1.

Se trata de femenino de 80 años de edad que acudió al servicio de urgencias por fatiga, vomito, diarrea de 8 días de evolución, dificultad respiratoria, fiebre de hasta 39 grados. La paciente la reporta su cuidadora somnolienta, létárgica confusión y disnea progresiva en los últimos 4 días.

La historia medica de la paciente incluye NIDDM de 18 años de evolución, hipertensión arterial, depresión mayor, un cuadro de cetoacidosis diabética, síndrome demencial, hipercolesterolemia. Un ecocardiograma de hace 2 meses mostraba fracción de expulsión de 55%, insuficiencia mitral leve y estenosis aortica leve. Dentro de la medicación actual Bi - euglucon M5 (Glibenclamida 5 Mg. - Metformin 500 Mg.) 2 tabletas 3 veces al día, Norvas 5 Mg. (Amlodipino) 1 una vez al día, Omeprazol 20 Mg. 2 veces al día, Ativan 1 Mg. (Lorazepam) la medicación antes mencionada desde hace aproximadamente 2 años. Niega ingesta de alcohol. Índice tabaquico 6.

Exploración física reporto signos vitales peso 86 Kg. Frecuencia cardiaca de 131 latidos por minuto, presión arterial de 121\60, frecuencia respiratoria de 44 por minuto, temperatura de 37.5 , retinopatía grado II. Exploración de tórax no se integra síndrome pleuropulmonar.

Electrocardiograma datos de hipertrofia ventrículo izquierdo. Ecocardiograma fracción de expulsión 55 %, hipertrofia de ventrículo izquierdo. Sus exámenes de laboratorio al ingreso fueron sodio 135 mEq\ dL, potasio 4.48 mEq\ dL, cloro 99 mEq\ dL dióxido de carbono 10 mEq\ dL, Nitrógeno de urea 47.5 Mg\ dL y creatinina serica de 2.67 Mg\ dL. La glucosa sanguínea 270 Mg\ dL Anion GAP 33.4. Cuenta total de leucocitos 7.500\ uL y Hemoglobina glucosilada de 6.8 %.Hemoglobina 11.8 u L.

La radiografía de tórax sin hallazgos relevantes. Gasometría arterial con Pao2 89, Paco2 9.6, pH 6.99, HCO3 2.6 lactato de 7.9 mEq\ L. Cetonas tanto sericas como urinarias no estuvieron elevadas. La paciente amerito tratamiento con bicarbonato intravenoso así como de una sola sesión de hemodiálisis para recuperar el estado ácido base normal.

## CASO 2.

Femenino de 33 años de edad que acude al servicio de urgencias por presentar cuadro de 15 días de evolución con ataque al estado general, cefalea holocraneana de intensidad 7\10, astenia adinamia con presencia de glucemias de hasta 390 Mg\ dL, posteriormente dolor abdominal cólico de intensidad 8\ 10 con evacuaciones líquidas, fétidas sin moco sin sangre agregándose vómitos de contenido gástrico de hasta 10 al día por lo que acude con facultativo quien prescribe dosis única de gentamicina 160 Mg. Intramuscular y agrega a tratamiento glucophage de 850 Mg. 1 tableta con cada comida.

Como antecedentes de importancia DMID de 18 años de evolución, Hipertensión arterial, embarazo de alto riesgo por eclampsia. Alcoholismo y tabaquismo negados. Dentro de la medicación actual capotena 25 Mg. (captopril) 1 vez al día desde hace 2 años, Glucophage 850 Mg. (metformin) 1 tableta 3 veces al día desde hace 10 días, Insulina NPH 8 UI por la mañana y 4 UI por la tarde.

Exploración física reporto signos vitales peso 75 Kg. presión arterial de 140\60, frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 30 por minuto, temperatura de 35.4 grados centígrados. Retinopatía grado II. Torax con aumento en el trabajo respiratorio, soplo sistólico en 2 espacio intercostal derecho línea medio clavicular, campos pulmonares no se integra síndrome pleuropulmonar. Abdomen con aumento de ruidos peristálticos, edema en miembros pélvicos blando no doloroso.

Electrocardiograma con datos de taquicardia sinusal, hipertrofia ventricular izquierda. Radiografía de torax con presencia de líneas B de Kerley, COR I. Exámenes de laboratorio fueron sodio 132 mEq\ dL, potasio 7.44 mEq\ dL, cloro 105.7mEq\ dL dióxido de carbono 1.30 mEq\ dL, Nitrógeno de urea 89.9 Mg\ dL y creatinina serica de 12.9 Mg\ dL. La glucosa sanguínea 125 Mg\ dL. Depuración de creatinina calculada por Cockcroft -Gault de 11 cc \ min.<sup>12</sup>. Cuenta total de leucocitos 11\ uL y Hemoglobina 11.8.

Ultrasonido abdominal con datos de nefropatía crónica bilateral, ectasia pélvica derecha. Ecocardiograma fracción de expulsión 55% presión sistólica pulmonar 27 mm Hg. e hipertrofia ventricular izquierda. Gasometría arterial con Pao<sub>2</sub> 156, Paco<sub>2</sub> 6.4, pH 6.93, HCO<sub>3</sub> 1.5 lactato de 11 mEq\ L Anion GAP: 27 Cetonas negativas. El tratamiento aplicado fue terapia de sustitución con hemodiálisis.

### CASO 3.

Se trata de femenino de 83 años de edad que acudió al servicio de urgencias por que 5 días previos fue intervenida quirúrgicamente de drenaje de hematoma subdural recuperando déficit neurológico al 100% por lo cual es dada de alta a su hogar, a las 24 horas de su egreso presenta alteraciones en el estado neurológico caracterizado por confusión, letárgica, disnea progresiva.

La historia medica de la paciente incluye NIDDM de 16 años de evolución, hipertensión arterial, hipercolesterolemia. Dentro de la medicación actual Bi – euglucon M5 (Glibenclamida 5 Mg. – Metformin 500 Mg.) 2 tabletas 3 veces al día desde hace 15 anos, Co-Diovan (valsartan 80 Mg. – Hidroclorotiazida 12.5 Mg.) 1 tableta al día desde hace 2 años, Neurontin (gabapentina) 1 tableta 2 veces al día desde hace 6 meses. Así también la paciente recibió 5 dosis de Gentamicina 80 Mg. IV cada 24 hrs.

Cabe mencionar que esta medicación no fue suspendida durante el evento quirúrgico ni posterior a este. Niega ingesta de alcohol. Índice tabaquico 12. Transfusiones positivas en 1970 durante intervención quirúrgica histerectomía total abdominal.

Exploración física reportó signos vitales peso 55 Kg. Frecuencia cardiaca de 105 latidos por minuto, presión arterial de 150/90, frecuencia respiratoria de 40 por minuto, temperatura de 36.5 , retinopatía grado II. somnolienta, taquipneica, polipneica, cicatriz de trépanos, mucosas secas, sin distensión yugular venosa. Exploración de tórax soplo sistólico aortico II \ IV y soplo sistólico mitral II \ IV no se integra síndrome pleuropulmonar. Abdomen dolor en epigastrio con disminución de ruidos peristálticos. Glasgow 14 (4/6/4)

Electrocardiograma datos de hipertrofia ventrículo izquierdo. Ecocardiograma con hipertrofia de ventrículo izquierdo, fracción de expulsión 50 %, presión sistólica pulmonar 22 mm Hg. Sus exámenes de laboratorio al ingreso fueron sodio 145 mEq\ dL, potasio 3.12 mEq\ dL, cloro 115 mEq\ dL dióxido de carbono 11 mEq\ dL, Nitrógeno de urea 53 Mg\ dL y creatinina serica de 1.73 Mg\ dL, depuración calculada Cockcroft – Gault: 23.7 <sup>12</sup>.

La glucosa sanguínea 168 Mg\ dL Anion GAP 23 Cuenta total de leucocitos 14\ uL y Hemoglobina glucosilada de 9.8 %.

La radiografía de tórax sin hallazgos relevantes. Gasometría arterial con Pao2 133, Paco2 10.7, pH 6.69, HCO3 1.91 lactato de 14 mEq\ L. Cetonas tanto sericas como urinarias no estuvieron elevadas. El tratamiento aplicado fue reposición de bicarbonato , hidratación y ventilación mecánica no invasiva recuperando el estado ácido base en 48 horas.

#### CASO 4.

Se trata de masculino de 64 años de edad que acudió al servicio de urgencias por que 4 días después de realizarse tomografía axial computarizada con medio de contraste presenta vómitos de contenido gastroalimentario incontables, intolerancia a la vía oral, disnea progresiva, confusión, edema de miembros pélvicos y mal estar general. Hace dos días se agrega debilidad de miembros pélvicos. El día de su ingreso taquipnea agravándose el resto de la sintomatología.

La historia medica del paciente incluye NIDDM de 24 años de evolución, hipertensión arterial, hiperuricemia, glaucoma de ángulo abierto, insuficiencia renal aguda hace 2 años por uso de medio de contraste, 5 días previos a este ingresó fue sometido a intervención quirúrgica ( nefrectomía izquierda) por un cáncer de células claras que no invadía cápsula.

Dentro de la medicación actual Glucobay ( acarbosa ) 50 Mg. 1tableta 3 veces al día, Glinorbora ( Glibenclamida 5 Mg. / Fenformina 50 Mg.) 1 tableta en la mañana y 1 por la tarde, Izar ( Losartan 50 Mg. / Hidroclorotiazida 12.5 Mg. ) Rocaltrol ( calcitriol 0.25 Ug ) Zyloprim ( alopurinol 300 Mg. ) 1 tableta al día. Miccil ( Bumetanida 1 Mg. ) 1 tableta al día. Esta medicación tiene tomándola aproximadamente 4 años. Alcoholismo de tipo social abandonado hace 3 años. Tabaquismo negado. Transfusiones positivas durante intervención quirúrgica nefrectomía izquierda.

Exploración física reportó signos vitales peso 68 Kg. Frecuencia cardiaca de 78 latidos por minuto, presión arterial de 60 / 30, frecuencia respiratoria de 30 por minuto, temperatura de 36.5 , retinopatía grado II., taquipneico, polipneico, Exploración de tórax sin soplos, no se integra síndrome pleuropulmonar. Abdomen con presencia de catéter para diálisis peritoneal, con disminución de ruidos peristálticos.

Electrocardiograma con bloqueo de rama izquierda de haz de His. Eco cardiograma Leve hipertrofia de ventrículo izquierdo, Fracción de expulsión 70%, Presión sistólica pulmonar 32 mm. Hg. Sus exámenes de laboratorio al ingreso fueron sodio 129 mEq\ dL, potasio 8.12 mEq\ dL, cloro 94 mEq\ dL dióxido de carbono 4.9 mEq\ dL, Nitrógeno de urea 120 Mg\ dL y creatinina serica de 9.0 Mg\ dL, depuración calculada Cockcroft – Gault: 7.6 <sup>12</sup>

La glucosa sanguínea 302 Mg\ dL Anión GAP 33 Cuenta total de leucocitos 12\ uL y Hemoglobina glucosilada de 11 %.

La radiografía de tórax sin hallazgos relevantes. Gasometría arterial con Pao<sub>2</sub> 144, Paco<sub>2</sub> 10.5, pH 6.86, HCO<sub>3</sub> 1.9 lactato de 25.2 mEq\ L. Cetonas tanto sericas como urinarias no estuvieron elevadas. El tratamiento aplicado fue colocación ese momento de catéter para diálisis peritoneal posterior a ello se coloco catéter venoso para la realización hemodiálisis recuperando el estado ácido base en las 6 horas posteriores al tratamiento.

### III.- COMENTARIOS A LOS CASOS CLÍNICOS.

Los casos presentados en este trabajo ilustran de manera contundente la asociación de acidosis láctica con el tratamiento a biguanidas ya que otras causas de acidosis láctica como hubiese sido sepsis o choque prolongado fueron razonablemente investigados y no fundamentados.

El primer caso representa a una paciente anciana que tiene una función renal limítrofe a la que se le da tratamiento con metformin y llega en un estado físico deteriorado pero sus mecanismos de compensación pulmonar al estado ácido base aún están presentes siendo su manejo inicial la reposición de bicarbonato para ser sometida posteriormente a hemodiálisis de alta eficiencia con un filtro F8 con una superficie de 1.8m cuadrados. Y con el tratamiento de soporte y apoyo dialítico en una sola ocasión remite el cuadro así como la suspensión del as biguanidas.

El segundo caso es una enferma que se diagnóstico de diabetes tipo I y nefropatia crónica diabética a la cual se administra dosis excesivas de biguanidas ( metformin ) y llega en un estado de función renal ya en fase de sustitución, originalmente se dio un manejo de diálisis combinada es decir diálisis peritoneal en las primeras horas y hemodiálisis de alta eficiencia, su estado ácido base mejoró en 6 horas sin consecuencias, ella permanece en hemodiálisis crónica y se propuso ya que está en la cuarta década del a vida para trasplante renal actualmente en protocolo.

El tercer caso es una enferma anciana sometida aun procedimiento quirúrgico mayor quien recibiendo metformin agrava su condición renal por una insuficiencia renal aguda

Se da un manejo diferente a los casos anteriores ya que únicamente se dieron medidas de apoyo y bicarbonato, el estado ácido base se recuperará en tiempo más prolongado y tiene como consecuencia debido al uso de bicarbonato de sodio, hipernatremia, y un intermaniemto más prolongado.

El cuarto caso ilustra a un enfermo en la séptima década de la vida monorreño por un cáncer renal sometido a un estudio con medio de contraste y agudizando entonces su insuficiencia renal, llevaba como medicación fenformin y hace este episodio dramático de acidosis láctica, fue sometido a tratamiento dialítico mixto es decir diálisis peritoneal y hemodiálisis recuperando al cabo de 8 horas de ingreso sus estado ácido base adecuado, la función renal también se recuperó y se egresó con tratamiento médico únicamente.

Existe evidencia que cambios de pH sistémicos pueden ocurrir rápidamente, pueden ser sostenidos y reversibles y son muy importantes cuando se está generando grandes cantidades de cetoácidos ó ácido láctico. En estos casos el cambio en la producción de estos ácidos puede mejorar el estado ácido base.

Debido a que los cetoácidos y el ácido láctico son una importante fuente de energía alternativa así como intermediarios metabólicos, la modificación en su producción o metabolismo a través de cambios en el pH puede tener efectos deletéreos en el metabolismo energético.

Por tanto hay que reconocer tempranamente los cambios que pueden suceder con estas alteraciones para tomar las serias decisiones de manejo adecuado y suspender el mecanismo propuesto como productor . De utilidad será conocer los riesgos importantes para el desarrollo de acidosis láctica y tomarlos en consideración cuando se realiza la decisión de dar aun paciente biguanidas.

A pesar que la mortalidad es del 50% en la acidosis láctica tipo A (Cohen y Woods) , estos enfermos sobrevivieron a pesar de cuadros clínicos que se pueden categorizar de muy graves, debido a la asociación causa efecto de la suspensión del medicamento y aplicación de medida surgentes iniciales como la administración de álcali y la indicación de procedimientos dialíticos inmediatos, así como el soporte hídrico adecuado con coloides y cristaloides .

Consideramos que el tratamiento de apoyo dialítico inmediato con filtros de alta eficiencia superficies de 1.8 metros, con buffer de bicarbonato les dio 35 m Eq. por litro, y membranas biocompatibles, tratamiento en promedio de 3 ½ horas , cuando la hemodiálisis inicia a bajos flujos, contribuyó a mejores

resultados debido a que la reposición de álcali es más estable, pueden manejarse mejor los líquidos y hasta puede liberalizarse más su administración a pesar de oliguria, otro de los aspectos es la mejoría de condiciones que perpetúan la acidosis o la agravan como insuficiencia renal. La diálisis peritoneal aunque eficientemente por debajo de hemodiálisis puede ser de ayuda en remoción de lactato sobre todo en las primeras horas del tratamiento ya que la inadecuancia hemodinámica no permite en todos los pacientes ser manejados con el tratamiento de hemodiálisis y se obtiene mejoría de la hiperkalemia a menudo asociada con acidosis láctica, así como una depuración lenta de toxinas que perpetúan esta grave situación.

Debido a que no existen parámetros clínicos categóricos de la gravedad de la acidosis láctica y el cuadro clínico puede ser abigarrado pondremos en una balanza algunos de los aspectos clínicos relevantes y factores de riesgo.

Por lo anterior hemos decidido establecer un score en el cual se valoraran los siguientes parámetros:

|   |
|---|
| Edad mayor a 60 años.                                   |
| Evento Anestésico Quirúrgico.                           |
| Exposición a Nefrotoxicos                               |
| Creatinina mayor 1.5                                    |
| Ecocardiograma con fracción de expulsión menor de 30 %. |
| Fiebre o estado infeccioso.                             |
| Pruebas de Función Hepática Alteradas.                  |
| Uso de medicamentos Diuréticos.                         |
| Anemia Hemoglobina menor de 10 u \ dL                   |
| Alcoholismo .   |

Donde cada uno de los parámetros se les asignara el numero 1 así si usted desea iniciar tratamiento con una biguanida tomara la suma de estos parámetros la cual será directamente proporcional al riesgo de desarrollar acidosis láctica asociada a biguanidas por su paciente.

También concluimos que el mejor tratamiento para acidosis láctica consistirá obviamente en quitar la causa subyacente pero además en pacientes como los que presentamos el tratamiento de elección será la hemodiálisis para revertir lo antes posible la acidosis y los riesgos que esta acarrea.

#### IV.- BIGUANIDAS.

Es una dimethylbiguanida es un hipoglucemiante oral que se utiliza en (NIDDM). Mejora sensibilidad a la insulina en aquellos donde la resistencia ala insulina esta aumentada como es el caso de los pacientes con (NIDDM). Puede ser utilizado como terapia inicial o en conjunto con otra droga específicamente cuando la sulfonilurea como terapia única es insuficiente para el control de la glucemia<sup>2</sup>

La historia de las biguanidas se remonta a la época medieval cuando se utilizaba *Galega officinalis* donde la Guanidina es el componente activo, hasta que en 1920 se sintetizo a partir de ella las dos principales biguanidas Metformin y phenformin que se introdujeron al mercado en 1950. Para 1970 el phenformin fue retirado el mismo por su alta asociación con acidosis láctica.

Metformin provee un aumento en la sensibilidad a la insulina la cual se muestra con la reducción de la glucosa en el plasma y de la concentración de insulina por lo cual este medicamento es inefectivo sin insulina. En los pacientes con NIDDM el efecto por el cual disminuye la glicemia retribuye a una disminución en la producción de glucosa hepática y un aumento en la captación por los tejidos periféricos <sup>2</sup>. Otras acciones que contribuyen a disminuir los niveles de glucosa en sangre son un aumento en el consumo de glucosa a nivel intestinal (solo en estudios animales) y la disminución en la oxidación de los ácidos grasos. En hepatocitos aislados, concentraciones terapéuticas de Metformin potencializan la supresión de la gluconeogenesis y reducen la estimulación del glucagon para la misma.

En animales el Metformin facilita la captación de glucosa por el músculo estimulada por insulina, resultando en un incremento en la formación de glucógeno y oxidación de la glucosa, sin que exista una producción extra de lactato.

Así también promueve la fijación de la insulina a sus receptores lo que a su vez estimula la fosforilación y la actividad de la tirosina cinasa in vivo estas activaciones pueden ser debidas a la disminución de la glucosa plasmática. También incrementa la translocación de los GLUT -1 y GLUT- 4 en diferentes tipos de células y previene el desarrollo de resistencia a la insulina en hepatocitos y adipositos expuestos por largos periodos a altas concentraciones de insulina

La terapia con Metformin causa un pequeño incremento sanguíneo basal y postprandial de lactato dentro de un rango aceptable, la interpretación de este incremento, sin embargo, es necesario tomar en cuenta que el factor obesidad y diabetes aumentan un poco las concentraciones sanguíneas de lactato. El incremento sanguíneo de lactato es probablemente causado por que el Metformin induce la conversión de glucosa en lactato en la mucosa intestinal.

El lactato que entra a la circulación portal es principalmente metabolizado por el hígado el cual es utilizado como sustrato para la gluconeogenesis. Cuando el hígado es sobrecargado de combustible después de los alimentos la mayoría del lactato entra a la circulación portal <sup>3</sup>.

El tratamiento a largo plazo con metformin, particularmente en pacientes con marcada hiperglucemia, resulta en un moderado (10 a 20%) disminución en la concentración plasmática de triglicéridos debido a una disminución de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. Pequeña disminución (5 a 10 %) del colesterol total y ligera incremento plasmático de lipoproteínas de alta densidad lo cual se ha mostrado en algunos estudios <sup>4</sup>.

Cuando los pacientes con NIDDM continúan con hiperglucemia a pesar de dieta y ejercicio esta indicado iniciar el tratamiento con metformin o con una sulfonilurea. Estos dos medicamentos son igualmente efectivos en reducir la glucosa plasmática por ello pueden ser utilizadas inicialmente.

Una sulfonilurea puede ser preferida debido a que sus efectos son bien conocidos y su objetivo de aumentar la secreción de insulina que es el principal problema de los diabéticos insulino dependientes no obesos.

Metformin tiene la ventaja que su objetivo es la resistencia a la insulina, la cual es una característica temprana de la enfermedad, reduciendo las concentraciones de insulina en plasma <sup>5</sup>. El metformin no causa ganancia de peso y puede reducir la masa de tejido adiposo. Por esto, el metformin es preferido en pacientes obesos con resistencia a la insulina, aunque su eficacia antihiper glucémica es similar tanto en pacientes obesos como en no obesos además que el riesgo de hipoglucemia es menor en los pacientes que usan metformin que sulfonilurea.

Metformin se administrará con los alimentos iniciando con una dosis de 500 MG. a 850 MG. en el desayuno o con una tableta de 500 MG en el desayuno y otra con la cena. La dosis deberá ser aumentada lentamente, de una tableta a la vez, en intervalos de una o dos semanas .

Hasta una dosis total de tres o cuatro tabletas de 500 MG o dos o tres tabletas de 850 MG, con una dosis máxima de 2550 MG por día<sup>2</sup>. Los pacientes que inician el tratamiento deberán ser informados de los efectos menores gastrointestinales que incluyen diarrea, mal estar abdominal, anorexia, náusea y más raro sabor metálico en la boca. Más de la mitad de los pacientes pueden tolerar la dosis máxima, pero cerca del 5 % no pueden tolerar ninguna dosis de metformin.

De acuerdo con el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS), pacientes con diabetes tipo 2 que fueron sometidos a un tratamiento intensivo con metformin, sulfonilurea o insulina tuvieron un significativo control de la glucosa sanguínea con una reducción en el riesgo de complicaciones de la microvasculatura. El estudio mostró que el uso de metformin en pacientes obesos reduce los eventos cardiovasculares. El grupo tratado con metformin no presentaron hipoglucemia ni tampoco ganancia de peso. Los pacientes tratados con metformin en comparación con los tratados únicamente con dieta se redujo la mortalidad en 36%, infarto al miocardio en 39%<sup>6</sup>.

La acidosis láctica asociada a metformin es una rara condición que se estima su prevalencia de uno a cinco casos por 100,000. Aunque clásicamente la acidosis láctica asociada a metformin a sido a través de la acidosis láctica secundaria a la acumulación de metformin aunque la evidencia para comprobar esto es pobre.

El metformin no afecta las concentraciones de lactato en los pacientes con diabetes tipo 2, debido a que es excretado completamente por el riñón y a que tienen una corta vida media y que la acumulación de metformin raramente ocurre en ausencia de insuficiencia renal. La acumulación sola de metformin es raramente reportada como causa de acidosis láctica a menos que el tejido hipoxico actué como detonante para favorecer a esta instancia.

La acumulación de metformin no correlaciona con las concentraciones de ácido láctico o la mortalidad <sup>7</sup>.

La mortalidad es un predictor de la severidad de la hipoxia subyacente. Además de que el metformin deberá ser discontinuado en cuanto se sospeche la hipoxia tisular. Una reciente revisión de casos de acidosis láctica asociada metformin, la cual fue publicada entre Mayo de 1995 y Enero 2000 concluyo que la mortalidad es asociada solo al metformin. Otro estudio en Estados Unidos antes de la aprobación del metformin por la FDA demostró que no había diferencia entre el numero de casos de acidosis láctica una vez que fue aprobado este medicamento.

Dentro de las contraindicaciones absolutas para el uso de metformin encontramos:

- a) Daño renal : valores plasmáticos de creatinina  $> 1.5$  mg por decilitro para hombres y  $>1.4$  mg por decilitro para mujeres.
- b) Insuficiencia cardiaca y / o respiratoria que normalmente condiciona hipoxia o reducción en la perfusión periférica.
- c) Historia de acidosis láctica.

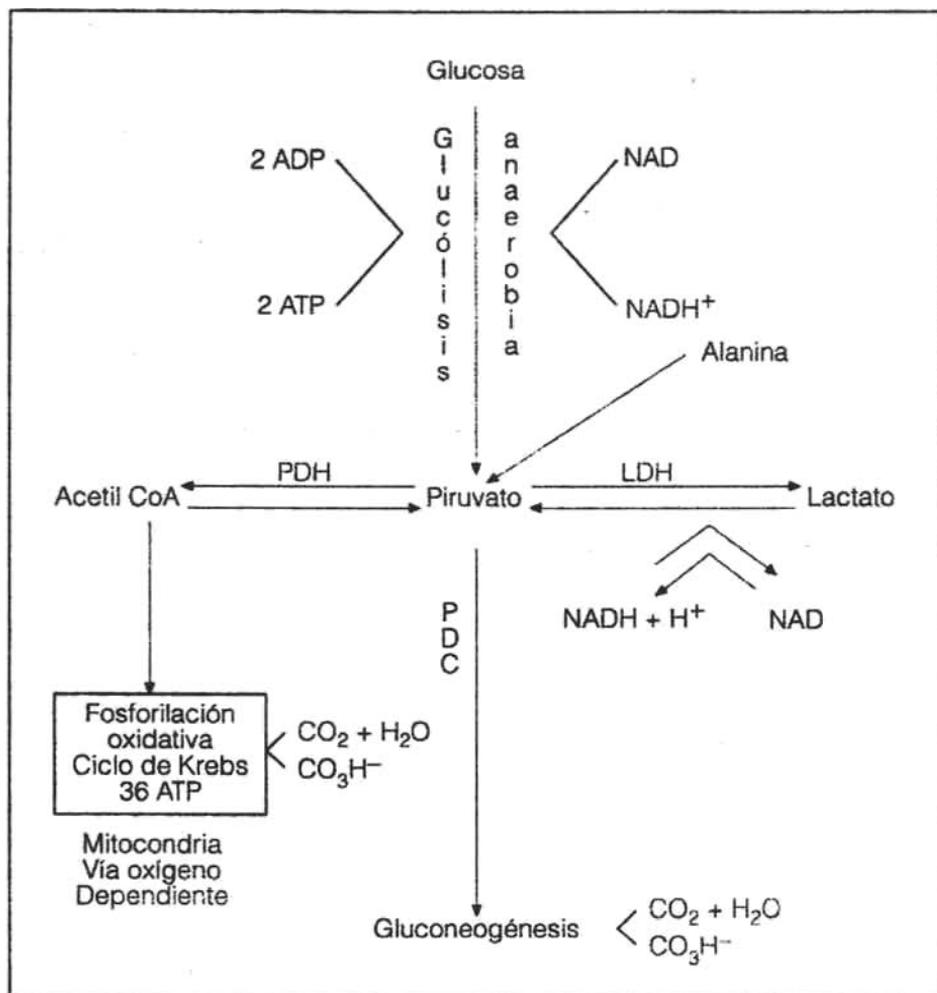
- d) Infección severa que podría ocasionar disminución en la perfusión tisular.
- e) Enfermedad hepática incluyendo enfermedad alcohólica hepática demostrado por pruebas anormales de función hepática.
- f) Uso intravenoso agentes radiográficos de contraste <sup>2</sup>.

## V.- ACIDOSIS LÁCTICA.

El músculo produce de manera normal ácido láctico en grandes cantidades ( 12 a 30 m Eq / Kg. / Día o 750 a 1,500 m Eq/ día) y el hígado de encarga de convertir el ácido láctico en glucosa. Esta generación de ácido láctico gluconeogénico acoplado se conoce como ciclo de Cori. Debido a este enorme gasto diario y al metabolismo de ácido láctico, se puede observar de inmediato que el aumento de la concentración plasmática de ácido láctico puede elevarse en dos formas: sobreproducción o baja utilización de ácido láctico.

El metabolismo normal de lactato a piruvato, con la conversión de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$  y liberación de un ión es hidrógeno. La concentración normal lactato : piruvato en la célula es proporcional al índice redox,  $\text{NADH} : \text{NAD}^+$ . Los trastornos que afectan de manera primaria el estado redox, el índice  $\text{NADH} : \text{NAD}^+$ , también intervienen en el metabolismo del lactato y viceversa.

Cuadro 1.



**Cuadro 1. Relaciones metabólicas del piruvato y del lactato <sup>6</sup>.**

LDH: Deshidrogenasa Láctica. PDH: Piruvato Deshidrogenasa, PDC: Piruvato descarboxilasa.

Las causas de acidosis láctica relacionadas con sobreproducción ( ejercicio severo, convulsiones, leucemia) o con baja utilización hepática debido a riego disminuido e hipoxia tisular ( tipo A ) o enfermedades hereditarias, fármacos, toxinas u otros trastornos que interfieran con la función hepática normal ( tipo B ).

## CAUSAS DE ACIDOSIS LACTICA

### AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE ACIDO LÁCTICO.

#### 1.- Demanda excesiva de oxígeno.

Ejercicio excesivo.

Convulsiones generalizadas prolongadas.

#### 2.- Disminución en el aporte de oxígeno.

Shock

Insuficiencia cardiaca.

Bypass cardiopulmonar.

Hipoxia severa (Pa. O<sub>2</sub> < 30 – 35 mm.Hg .)

Anemia severa.

#### 3.- Interferencia con la utilización de oxígeno.

Biguanidas ( metformin, fenformin)

Sobre dosis de isoniazida

#### 4.- Idiopatica

Diabetes mellitus.

Leucemia.

Otras enfermedades sistémicas

### BAJA UTILIZACIÓN DE ACIDO LÁCTICO.

Insuficiencia hepática.

Intoxicación por etanol.

El enfoque básico de la terapéutica para la acidosis láctica es que se debe corregir de ser posible el trastorno fundamental. Si están alterados, crítica la restauración del riego hepático y su oxigenación. Se ha propuesto recientemente el uso de dicloroacetato para el tratamiento de la acidosis láctica para aumentar la utilización de ácido láctico.

No obstante que hay mejoría a corto plazo, hay poco cambio en el pobre pronóstico general. Esta experiencia terapéutica hace hincapié en que la acidosis láctica es un síntoma de un trastorno subyacente serio y no una entidad primaria por sí misma como se comprobaba en este trabajo por el uso de biguanidas.

La acidosis metabólica se define como la presencia de un pH de sangre arterial menor 7.35 con una concentración plasmática de  $\text{HCO}_3$  menor de 22. Hiperlactinemia se define como una concentración plasmática de lactato de 2 a 5 mmol / L. La acidosis láctica es una enfermedad por pH de sangre arterial menor de 7.25 y un lactato en plasmático mayor de 5 mmol / L.

La Hiperlactinemia resulta de una conversión anormal de pirúvato a lactato. La acidosis láctica resulta de un incremento en los niveles sanguíneos de lactato cuando los sistemas buffer del organismos son insuficientes. Esto ocurre cuando la oxigenación de los tejidos es inadecuado para encontrar energía y oxígeno necesario lo cual resulta también en hipoperfusión e hipoxia. El lactato es eliminado de la sangre principalmente por el hígado, riñón y músculo esquelético. La insuficiencia cardiopulmonar, efectos secundarios de drogas y toxinas y varias enfermedades congénitas y adquiridas pueden ocasionar acidosis láctica.

En 1976, Cohen y Woods desarrollaron un amplio sistema de clasificación que divide la acidosis láctica en dos categorías:

- a) Tipo A es la acidosis láctica que ocurre en asociación con evidencia clínica de una pobre perfusión u oxigenación tisular.
- b) Tipo B es la acidosis láctica que ocurre cuando la evidencia clínica de una pobre perfusión u oxigenación esta ausente. Tipo B se divide en 3 subtipos:

- Tipo B 1 ocurre en asociación con una enfermedad subyacente.
- Tipo B 2 es debido a drogas o toxinas.
- Tipo B 3 es debido a errores innatos del metabolismo<sup>9</sup>.

En muchos casos de acidosis láctica tipo B la hipoperfusión oculta es ahora reconocida que acompaña una etiología primaria..

Una clasificación más reciente divide los casos de acidosis láctica en aquellos que son asociados con hipoxia versus mecanismos no hipoxicos y aquellos secundarios a un incremento en la producción versus a una disminución en la eliminación de lactato.

Los trastornos del metabolismo del lactato son frecuentemente encontrados en pacientes en estado critico. Los pacientes que presentan esta alteración en el metabolismo del lactato sufren de un alto índice de mortalidad intrahospitalaria y están en riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple. La mortalidad en pacientes en estado critico con niveles de lactato en sangre mayor de 5 mmol / L y un pH menor de 7.35 es de 75% en 6 meses.

Una historia clínica cuidadosa y detallada podría indicar el origen de la patología subyacente. El inicio de la acidosis puede ser rápido ( iniciar en minutos o en pocas horas) o progresiva ( un periodo de varios días).

La exploración física también varia de acuerdo a la causa subyacente de la acidosis láctica. El compromiso cardiovascular es un hallazgo frecuente, lo cual explicaría varios de los signos asociados tales como cianosis, extremidades frías, taquicardia, hipotensión signos de deshidratación, hiperventilación o disnea, letárgica, estupor o coma, vomito y / o dolor abdominal.

La causa más frecuente de acidosis láctica es la pobre perfusión, la cual es inducida por varios estados de choque, infecciones severas u otras causas de hipoxia.

Los medicamentos y toxinas que causan acidosis láctica son numerosas, incluyen acetaminofen, alcoholes y glicoles ( etanol, etilen glicol, metanol, propilen glicol.), almitrina, antiretrovirales del tipo análogos de nucleosidos ( zidovudina, delarvidine, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina.), agentes beta adrenergicos ( epinefrina, terbutalina), biguanidas (metformin y phenformin), cocaína, 5 - flúor acilo, halotano, hierro, isoniazida, ácido nalidixico, propofol, azucares y alcoholes azucarados (fructosa, sorbitol), salicilatos, sulfasalazina y ácido valproico.

La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con enfermedades subyacentes tales como diabetes mellitus, anemia severa por déficit de hierro, enfermedad hepática, cetoacidosis alcohólica, pancreatitis, malignas ( leucemias, linfomas, cáncer de pulmón), alcalosis, infecciones ( malaria, cólera.), insuficiencia renal, feocromocitoma, déficit de tiamina, síndrome de malabsorción de carbohidratos e intolerancia a proteína de la leche .

Los errores innatos del metabolismo también pueden ser responsables de producir acidosis láctica. Estos incluyen déficit de Glucosa 6 Fosfatasa ( enfermedad de Gierke), déficit de fructosa \_ 1,6\_ difosfatasa, déficit de pirúvato carboxilasa, déficit de pirúvato deshidrogenasa, déficit de fosforilación oxidativa.

La acidosis láctica raramente se presenta en un síndrome llamado MELAS ( encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de parálisis) el cual parece ser causado por un punto de mutación en el DNA tRNA mitocondrial. Esto ha sido reportado en asociación con el uso del valproato y se ha reportado principalmente en pacientes embarazadas y adolescentes <sup>7</sup>.

La acumulación de metformin puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal y esa acumulación infrecuentemente puede resultar en acidosis metabólica una enfermedad metabólica potencialmente fatal. Sin embargo, el riesgo de desarrollar acidosis láctica es menos frecuente con metformin que con fenformin ( no disponible en Estados Unidos).

Cuando el metformin ha sido la causa de la acidosis metabólica, las concentraciones plasmáticas de la droga exceden los 5 mcg. / ml. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de metformin no son un buen indicador de la acumulación tisular de la droga en pacientes con acidosis láctica inducida por metformin y unas concentraciones plasmáticas incrementadas de ácido láctico o acidosis láctica han sido demostradas durante la terapia con metformin a pesar de concentraciones plasmáticas normales de la droga.

Los pacientes con acidosis láctica y concentraciones plasmáticas de metformin dentro de parámetros normales pueden tener otras condicionantes que contribuyan al desarrollo de acidosis láctica (hipoxia, deshidratación).

Las concentraciones de lactato en plasma que exceden el límite superior normal pero son menores de 4.5 mmol / L no necesariamente indican acidosis láctica en pacientes que están bajo tratamiento con metformin.

Tales concentraciones pueden estar relacionadas a un pobre control de la diabetes mellitus, obesidad, actividad física incrementada o problemas técnicos en la toma y procesamiento de la muestra de para la determinación de lactato plasmático.

La acidosis láctica asociada al uso de metformin generalmente se ha presentado en pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa incluyendo aquellos con daño renal intrínseco y daño renal por hipoperfusión tales pacientes frecuentemente tienen concomitantemente trastornos médicos y quirúrgicos por lo cual reciben múltiples medicamentos.

El riesgo de acidosis láctica incrementa directamente proporcional con el grado de daño renal y la edad del paciente, además, el riesgo de esta condición puede ser minimizado con un monitoreo periódico de la función renal y uso de dosis mínimas efectivas de metformin.

El metformin deberá ser retirado rápidamente en pacientes con cualquier condición asociada a hipoxemia o deshidratación. La terapia con metformin también deberá ser evitada en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática debido a que la eliminación del lactato estará disminuida en dichos pacientes.

Los pacientes deberán ser advertidos de no consumir excesivas cantidades de alcohol, tanto aguda como crónicamente debido a que el alcohol potencializa los efectos del metformin en el metabolismo del lactato por una disminución de la gluconeogenesis hepática. Además, la terapéutica con metformin deberá ser retirada en pacientes que serán sometidos a un evento quirúrgico o que reciben medio de contraste yodado intravenoso <sup>10,11</sup>.

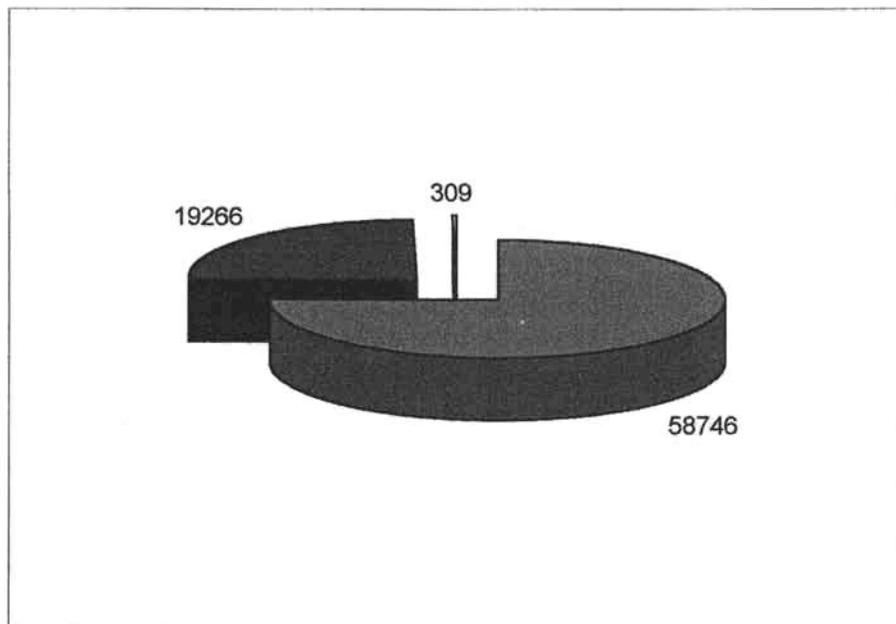
El inicio de la acidosis láctica puede estar acompañada solo por síntomas inespecíficos tales como mal estar general, dificultad respiratoria, somnolencia y síntomas inespecíficos de dolor abdominal. Se asocia también hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes a tratamiento cuando ocurre una marcada acidosis.

## VI.- METODOS.

Se llevo a cabo un estudio longitudinal descriptivo en el cual se reviso la base de datos del servicio de urgencias del Hospital Español de México en el periodo de Marzo 2000 a Julio de 2003 donde se presto atención a 58,746 pacientes de los cuales se ingresaron a hospitalización 19,266 ( 32.7 % ) de estos pacientes 309 se ingresaron con diagnostico de diabetes mellitus ( 1.7 % ) (Tabla # 1 ). Solo 97 de estos pacientes tenían dentro de su esquema de tratamiento el uso de biguanidas. Se revisaron ampliamente los 97 expedientes clínicos de estos pacientes y se estableció cuantos de ellos cuantos cursaban con acidosis láctica encontrándose solo 4 pacientes.

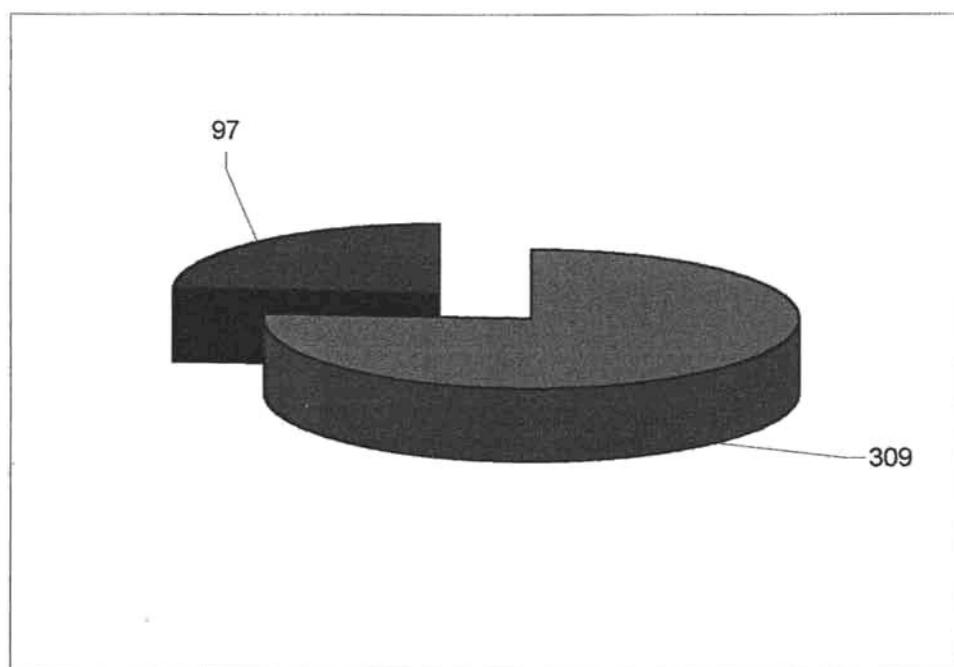
La frecuencia acidosis láctica asociada al tratamiento con metformin es menor la frecuencia que con la asociada a phenformin. Existen diversas explicaciones para esto. Metformin no se fija a la membrana mitocondrial como lo hace eficientemente el Phenformin. La vida media de metformin es más corta (1.5 a 4.5 h.) y no tiene metabolismo hepático, donde el phenformin tiene una vida media larga ( 4 a 13 h.) bajo la oxidación hepática.

## VII.- RESULTADOS



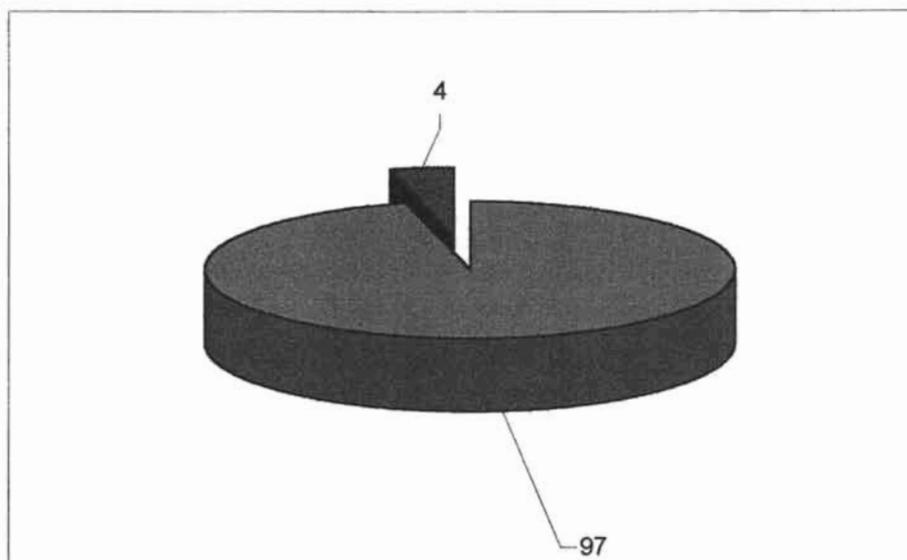
**Tabla # 1. Numero de atenciones medicas en el servicio de urgencias y de ingresos e ingresos con Diagnostico de Diabetes Mellitus de Marzo 2000 a Julio 2003.**

Posteriormente se realizó la revisión de los 309 pacientes cuantos dentro de su esquema de tratamiento se controlaban con biguanida se encontraron 97 pacientes 24 % de los pacientes diabéticos que se ingresa cuentan con esta medicación. Tabla 2.



**Tabla # 2.- De los 309 ingresos de pacientes con diagnostico de diabetes mellitus 97 (24%) se encontraban dentro de su esquema de tratamiento con biguanida.**

Se encontró que solo 4 (4.12 %) pacientes de los 97 pacientes diabéticos tratados desarrollaron acidosis láctica secundaria metformin. Tabla 3.



**Tabla # 3. Solo el 4% de los Pacientes que tenían dentro de u esquema de tratamiento una biguanida desarrollaron acidosis láctica.**

Un aspecto importante en el desarrollo de la acidosis láctica asociada a biguanidas es la mortalidad se menciona que la acidosis láctica inducida por metformin es raro se reporta 0.03 casos por 1,000 pacientes por año la mortalidad en estos casos de hasta un 50 %. En los casos que se presentaron en nuestro hospital no hubo defunciones por esta causa. Tabla 4.

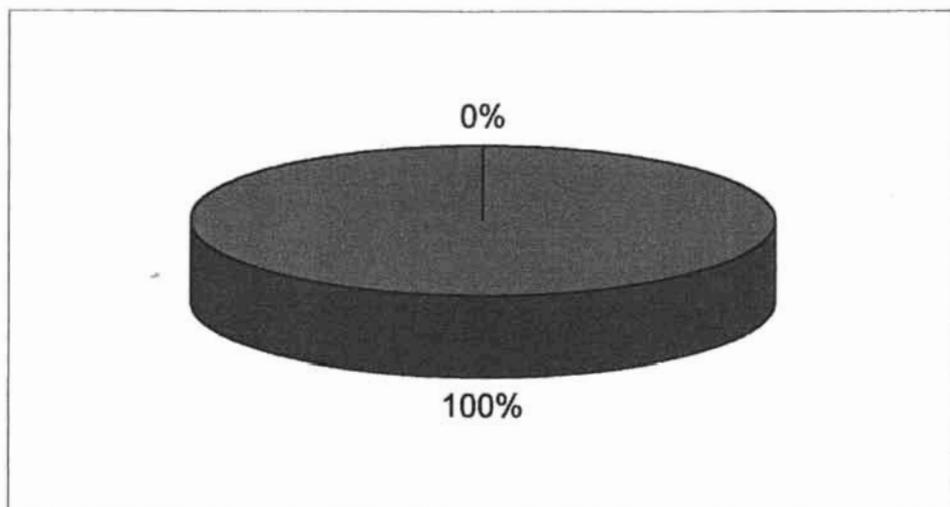


tabla 4.Mortalidad 0%.

Como se ha venido comentando a lo largo de este trabajo el riesgo de acidosis láctica con el uso de metformin incluye diversos factores tales como la edad mayor a 60 años el cual dos de los tres pacientes que presentamos no cumplen con este parámetro, así también en el caso 1 la deshidratación, la infección, la insuficiencia renal con patrón pre-renal, fueron los factores que favorecieron la aparición del cuadro de acidosis láctica en la paciente. Por lo que se refiere a la paciente del caso el hecho de que la paciente sea diabética tipo 1 contraindica el uso de biguanida, se le suma a esta contraindicación la insuficiencia renal terminal y por ultimo la paciente del caso 3 lo recomendable en estos casos donde el paciente que cuenta dentro de su esquema de medicamentos con una biguanida y se someterá a un evento anestésico quirúrgico lo ideal es suspender este medicamento 48 horas previas al evento. En el caso 4 el paciente fue sometido a exposición de medio de contraste además de cursar con una neoplasia y haber sido sometido a evento anestésico quirúrgico.

La terapéutica medica en los pacientes con acidosis láctica inducida por metformin incluye medidas de soporte y esfuerzos para limitar o revertir la toxicidad del medicamento. Dentro de las medidas de soporte se incluye la ventilación mecánica y hemodiálisis.

La ventilación mecánica previene la fatiga de los músculos respiratorios y ayuda a mantener la compensación respiratoria de la acidosis metabólica. Esto también optimiza el aporte de oxígeno a los tejidos además de incrementar los depósitos de NADH para maximizar la fosforilación oxidativa. La hemodiálisis corrige la acidosis a través de remover el lactato, acetoacetato, B - hidroxibutirato e iones H asociados. El bicarbonato puede potencialmente corregir el pH. Sin embargo, su uso en el tratamiento de la acidosis permanece controversial. La administración de bicarbonato frecuentemente causa hipernatremia, hipokalemia, y sobre carga de volumen. Esto puede causar acidosis paradójica intracelular y en el líquido cefalorraquídeo.

El incremento en el pH cambia la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda y reduce el aporte de oxígeno a tejidos sensibles. Finalmente el bicarbonato incrementa la permeabilidad de la membrana a las biguanidas y podría incrementar la formación intracelular de lactato es por ello que la administración de bicarbonato quedara en manos del clínico para su uso <sup>13,14</sup>.

## VIII.- CONCLUSIONES.

Las pacientes del sexo femenino fueron las principalmente afectadas por esta entidad patológica, el promedio de edad de los pacientes oscilo aproximadamente en los 65 años de edad. La droga mas frecuentemente asociada a acidosis láctica fue metformin y como factor predisponente un solo paciente era alcohólico, siendo el promedio de estancia intra hospitalaria de 10 días aproximadamente, tres de los cuatro pacientes estuvieron expuestos a nefrotoxicos además de que uno de ellos estuvo expuesto a un evento anestésico quirúrgico. El tratamiento en tres de los cuatro pacientes fue hemodiálisis revirtiendo el estado ácido base normal en aproximadamente 7 horas promedio solo un paciente fue tratado con reposición de bicarbonato con lo cual revirtió su estado ácido base a la normalidad en aproximadamente 36 horas con lo cual también alargo su estancia intra hospitalaria debido a que posterior al tratamiento con bicarbonato presento hipernatremia y muy probablemente no amerito tratamiento con terapia de sustitución con hemodiálisis debido a que de los 4 pacientes era la que conservaba un mejor función renal.

Así también por ecocardiograma se pudo demostrar que ninguno de los pacientes cursaba con cuadro de insuficiencia cardíaca y por exámenes de laboratorio se comprobó que no existían datos de insuficiencia hepática.

Tres de los pacientes presentaban leucocitosis y solo uno presento temperatura mayor a 38.5 grados aunque en ninguno de ellos se demostró sitio evidente de infección.

Para la elección del paciente que usara dentro de su esquema de tratamiento de diabetes no insulino dependiente es requisito indispensable evaluar la función renal antes de la prescripción del metformin. Igualmente importante, sin embargo, es la consideración de cualquier situación co-mórbida asociada a hipoxia tisular. Recientes reportes han confirmado que la acidosis láctica inducida por metformin no es necesariamente debida a la acumulación de metformin ( como podría ser esperado en la insuficiencia renal ) y que la severidad clínica y el pronostico de la acidosis depende más de las condiciones patológicas asociadas.

En retrospectivo uno podría concluir que ninguno de los pacientes descritos anteriormente era candidato ideal para el uso de metformin teniendo en cuenta los estados patológicos agregados a la diabetes.

El candidato ideal para la monoterapia con metformin es un paciente diabético no insulino dependiente obeso quien no tiene situaciones co-mórbidas agregadas y que ha fallado al tratamiento con dieta y ejercicio.

Actualmente la hiperlipidemia de pobre control en el paciente diabético no insulino dependiente podría favorecer el uso de metformin. Es necesario realizar nuevos estudios en los cuales se establezca el papel del metformin en pacientes diabéticos no insulino dependientes no obesos y para aquellos con serios estados co-mórbidos antes de la prescripción de metformin.

Los pacientes deberán ser instruidos en el reconocimiento de síntomas potenciales de acidosis láctica y de medicamentos que pueden interferir con la secreción del mismo para así poder evitarlos.

El metformin deberá ser suspendido temporalmente en pacientes que reciban medio de contraste iodado o cualquier otra situación en la cual decline de manera aguda la función renal. (ejemplo: uso de diuréticos pérdida excesiva de líquidos, cirugía).

Por lo anterior hemos decidido establecer un score en el cual se valoraran los siguientes parámetros:

|   |
|---|
| Edad mayor a 60 anos.                                   |
| Evento Anestésico Quirúrgico.                           |
| Exposición a Nefrotoxicos                               |
| Creatinina mayor 1.5                                    |
| Ecocardiograma con fracción de expulsión menor de 30 %. |
| Fiebre o estado infeccioso.                             |
| Pruebas de Función Hepática Alteradas.                  |
| Uso de medicamentos Diuréticos.                         |
| Anemia Hemoglobina menor de 10 u \ dL                   |
| Alcoholismo .   |

Donde cada uno de los parámetros se les asignara el numero 1 así si usted desea iniciar tratamiento con una biguanida tomara la suma de estos parámetros la cual será directamente proporcional al riesgo de desarrollar acidosis láctica asociada a biguanidas por su paciente.

También concluimos que el mejor tratamiento para acidosis láctica consistirá obviamente en quitar la causa subyacente pero además en pacientes como los que presentamos el tratamiento de elección será la hemodiálisis para revertir lo antes posible la acidosis y los riesgos que esta acarrea.

## IX.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Darrel T. Metformin associated Lactic Acidosis. J. Am. Board Fam. Pract 1998, 11 (3): 233- 236.
2. Hardmann J. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9 Edit. 1996. pp: 1510 – 1511.
3. Bailey CJ, Turner RC. Metformin N. Engl J. Med 1996 ; 334 : 574 – 9
4. Schneider J. Erren T, Zofel P. Kaffanrik H. Metformin induced changes in serum lipids, lipoproteins, and apoproteins in non insulin dependent diabetes mellitus . Atherosclerosis 1990; 82: 97-103.
5. Lee AJ. Metformin in noninsulin dependent diabetes mellitus. Pharmacotherapy 1996;16: 327-51.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom prospective diabetes study ( UKPDS ) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, or metformin in patients with newly diagnosed non insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ 1995; 310: 83 – 8.
7. Boron S. Lactic acidosis J. emergency Medicine Julio 2001. 2 970-977
8. Montoliou J. Metabolismo electrolítico y equilibrio ácido base. Edit. Mosby. Feb 1994. Barcelona España.

9. Morton H. Maxwell . Charles R. Kleeman .Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism 5 a. Edition Mc Graw Hill 1996.
10. Chang CT. Chen YC. Metformin associated lactic acidosis Case report and literature review. J Nephrol. 2002 15 (4): 348 – 402.
11. Mear Sc. Lipsett PA. Metformin associated lactic acidosis after elective cervical spine fusion: case report Journal Trauma Nov 2002; 27 (22) 482- 4
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinina clearance from serum creatinina Nephron 1976;16:31-41
13. Kumar A. Nugent K. Severe acidosis in patient with type 2 Diabetes Mellitus, Hypertension and renal failure. June 2002. Texas Tech University Health Sciences Center.
14. Sean Forsythe. Smith G, Sodium Bicarbonate for treatment of lactic acidosis. Pulmonary and Critical care. University of Chicago School of Medicine. Jul 1999. 260. 266
15. Gan SC. Barr J, Arieff Al, Pearl RG. Biguanide associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. Arch intern Med 1992; 152 : 2333- 6.
16. Gowardman JR, Fatal Metformin induced lactic acidosis: case report N. Z. Med. J. 1995; 108 : 230 – 1

17. Mcguinness ME, Talbert RL, Phenformin induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. *Ann Pharmacother* 1993; 27 : 1183 – 7
18. Klip A, Leiter LA., Cellular mechanism of action of metformin *Diabetes care* 1990; 13: 696 – 704.
19. Oates NS, Shah RR, Idle JR, Smith RL. Influence of oxidation polymorphism on phenformin kinetics and dynamics. *Clin. Pharmacol Ther* 1983;34:827-34.
20. Hutchinson SM, Catterall JR. Metformin an lactic acidosis a reminder *Br J Clin Pract* 1987;41:673-4
21. D'Angio R, Platt DR, Gannon R. Creatinine clearance: corrected versus uncorrected. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:32-3
22. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:545-51
23. Lalau JD, Lacroix C, De Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G et al. Role of metformin accumulation in metformin associated lactic acidosis *Diabetes care* 1995;18:779-84

- 24.Lalau JD, Lacroix C, De Cagny B, Fournier A. Metformin associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of this pathogenesis and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9 (suppl 4 ): 126-9
- 25.American diabetes association. Clinical practice recommendations- 1995;18 (suppl 1 ): 1-96
- 26.Kerr CP. Improving outcomes in diabetes: a review of the outpatient care of NIDDM patients. *J Fam Pract* 1995; 40:63-75.