

¹Departamento de Nefrología,
Escuela de Medicina, Facultad de
Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile. Santiago, Chile.

Sin fuente de apoyo financiero.
Los autores declaran no tener
conflictos de interés

Recibido el 01 de octubre de
2022, aceptado el 17 de abril
de 2023.

Correspondencia a:
Eduardo Avila Jiménez
Escuela de Medicina. Facultad de
Medicina.
Pontificia Universidad Católica
de Chile.
Santiago, Chile.
eavilajimenez@gmail.com

MALA: Acidosis láctica asociado al uso de metformina, una revisión a propósito de casos clínicos

EDUARDO ÁVILA¹, ERIC ROESSLER B.¹

MALA: Lactic acidosis associated with the use of metformin, review of clinical cases

Metformin is the preferred medication for the initial management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Although its use is widely recommended, caution should be exercised when prescribing it to populations susceptible to systemic hypoperfusion conditions, as it can lead to accumulation in the body and metabolic disturbances that may result in metformin-associated lactic acidosis. This severe complication is often underdiagnosed. To promote a better understanding of this topic, the present review focuses on the analysis of the clinical, pathophysiological, diagnostic, and management aspects of metformin-associated lactic acidosis, with particular attention to management through renal replacement therapies. The analysis will be based on the experience of a series of cases of metformin-associated lactic acidosis treated at a hospital clinical center in Chile.

(Rev Med Chile 2023; 151: 618-627)

Key words: Acidosis; Metformin; Acidosis, Lactic.

RESUMEN

La metformina es el fármaco preferido en el manejo inicial de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Aunque se recomienda su uso ampliamente, se debe tener precaución al prescribirla a poblaciones susceptibles a condiciones de riesgo de hipoperfusión sistémica, ya que puede provocar acumulación en el organismo y alteraciones metabólicas que desemboquen en acidosis láctica asociada a metformina, una complicación grave que a menudo es subdiagnosticada. Con el propósito de promover un mejor conocimiento sobre este tema, la presente revisión se centra en el análisis de la clínica, fisiopatología, diagnóstico y manejo de la acidosis láctica asociada a metformina, prestando especial atención al manejo mediante terapias de reemplazo renal. El análisis se basará en la experiencia de una serie de casos de acidosis láctica asociada a metformina atendidos en un centro clínico hospitalario en Chile.

Palabras clave: Acidosis; Metformina; Acidosis, Láctica.

La metformina es el antidiabético oral más utilizado. Sin embargo, en determinadas situaciones existe el riesgo de su acumulación e intoxicación en el organismo^{1,2}.

En la literatura, se establece una distinción entre la acidosis láctica asociada a metformina (MALA) y la acidosis láctica inducida por metformina (MILA). La primera suele relacionarse con el uso crónico o incidental del fármaco, mientras que la segunda hace referencia con su consumo agudo o intencional. Una posible forma de distinguir entre ambas entidades podría ser mediante su medición plasmática, aunque esta no se encuentra disponible ampliamente³. En esta revisión mencionaremos a esta entidad por su acrónimo en inglés: MALA⁴.

Para el desarrollo de la discusión se presentarán tres casos clínicos de MALA en un centro hospitalario de Chile. Los casos fueron previamente aprobados por el comité ético institucional del hospital correspondiente.

Casos clínicos

Paciente N°1. Mujer de 64 años, con DMT2 e hipertensión (HTA) y trastorno depresivo, con uso habitual de metformina 850 mg 2 veces al día. Consultó por cuadro de 3 días de vómitos y compromiso del estado general (CEG). Destacó en el laboratorio acidosis metabólica pH 6,8 con AL > 20 mmol/L y lesión renal aguda (LRA) KDIGO 3 (Tabla 1); la tomografía axial computada (TC) concluyó colitis derecha. Evolucionó con sopor y mala perfusión a distal, se manejó con solución ringer 2.000 ml, bicarbonato 2/3 molar 250 ml y noradrenalina (NAD) hasta 0,75 ug/kg/min. Debido al severo desorden del medio interno y sospecha de MALA, se decidió iniciar terapia de reemplazo renal (TRR) en modalidad de hemodiálisis intermitente (HDI) con duración de 4 h y una segunda sesión de HDI de 2 h, con filtros Fresenius Medical Care F-Series® High Performance Steam (HPS) Dialyser F5 y F6 respectivamente, Qb efectivos de 250 y Qd 500. Al término de la primera HDI evolucionó con mejoría hemodinámica (Tabla 1), sin nuevas alteraciones del medio interno, sin requerir de TRR a posterior.

Paciente N°2. Mujer de 61 años, DMT2 e HTA, usuaria de metformina 850 mg 3 veces al

día. Consultó por fiebre, vómitos, dolor abdominal y mala perfusión a distal. En el laboratorio presentó acidosis metabólica pH 6,98 con AL 11,3 mmol/L y alteración de las pruebas hepáticas; la TC informó signos de pielonefritis. Evolucionó con LRA KDIGO 3, anuria y shock, con requerimiento de NAD hasta 1,3 ug/kg/min y adrenalina (AA) 0,3 ug/kg/min, con severa vasoplejia a distal e isquemia de extremidades. Concomitante a cuadro infeccioso se sospechó MALA, por lo que recibió TRR en modalidad de hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) con filtro de medio *cut-off* (EMiC®2 Fresenius medical care), por 22 h con Qb 50 a 100 ml/min y Qd 70 ml/min. Evolucionó con mejoría de la acidosis (Tabla 1) y NAD 1,15 ug/kg/min. A continuación, se realizó hemofiltración de alto volumen (HFAV) con tasa de sustitución prefiltro de 5 lt/h (70 ml/kg/h) por 6 horas con Filtro B Braun Hemofiltro Diacap Acute® "L" finalizando con descenso de NAD hasta 0,35 ug/kg/min. Se ajustó la dosis de antibióticos (ATB) según modalidad de TRR. Durante la hospitalización evolucionó con absceso renal que se resolvió quirúrgicamente. Tras 4 meses de rehabilitación es dada de alta con los diagnósticos de enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis y amputación de falanges de ambas manos e infracondílea bilateral.

Paciente N°3. Mujer de 81 años, HTA, DMT2 e infección urinaria a repetición, usuaria de metformina de larga acción (XR) 2 g/día. Consultó por vómitos, taquipnea y CEG. En el laboratorio presentó acidosis metabólica pH 6,9 con AL 12,3 mmol/L y LRA KDIGO 3 (Tabla 1). Evolucionó con shock, siendo manejado con 2 litros de ringer, bicarbonato 2/3 molar 500 ml y NAD hasta 0,8 ug/kg/min. Se sospechó sepsis de foco urinario, y cuadro de MALA concomitante, por lo que se inició TRR con diálisis intermitente extendida (SLED), con hemofiltro de alto flujo FX60 CorDiax® Fresenius medical care, con flujos de Qb 150 ml/min inicial hasta 220 ml/min y Qd de 150 ml/min, con tiempo de terapia de 8 horas. A las 3 h de terapia disminuyó NAD a 0,3 ug/kg/min y al término de la terapia con NAD de 0,07 ug/kg/min. Evolucionó favorablemente con retiro de NAD, requiriendo sólo una sesión de HDI de 4 h, con corrección del medio interno. Al momento del alta sin requerimiento de TRR.

Tabla 1. Resumen exámenes de laboratorio pacientes

Parametro	Paciente 1		Paciente 2			Paciente 3	
	Inicial	Post 1ª HDI	Inicial	Post HDVVC	Post HFAV	Inicial	Post 1ª SLED
Presión Arterial	110/43	120/45	128/44	154/53	139/50	93/51	89/47
Frecuencia cardíaca (lpm)	100	105	113	127	114	99	71
NAD (ug/kg/min)	0,16	0,1	1,2	1,15	0,35	0,8	0,07
AA (ug/kg/min)	-	-	0,2	0	0	-	-
pH	6,8	7,18	6,98	7,38	7,37	6,92	7,32
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	4,1	9	12,7	21,9	20,8	2,7	13,9
PaCO ₂ mm/Hg	20	24	54	37	36	13	27
Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ (mEq/L)	135/5,7/83	141/3,8/93	137/2,6/100	-	133/4,7/100	132/7/82	136/4,4/95
Albúmina (g/dL)	4,6	-	3,8	-	-	4,2	-
AG	48	39	24,3	11	-	47,3	27,1
Δ/Δ (AG-12)/ (24-HCO ₃)	1,8	1,8	1,1	-	-	1,7	1,5
Lactato [normal: 0,9-1,7 mmol/L]	> 20	15,1	11,3	3,5	4	12,9	3,9
Creatinina (mg/dL)	10,51	3,15	1,87	1,34	-	7,39	2,89
BUN (mg/dL)	65	16	20	13	16	75	32
CK total (U/L)	2.821	-	-	-	-	-	1.083
Glucosa (mg/dL)	81	-	218	-	148	123	147
B-OH [normal: 0,2-2,81 mg/dL]	-	-	0,83	-	-	61,79	-
Calcio/Cai (mg/dL)	8,6/-	8,9/-	9,0/4,4	8,2/4,7	8,6/4,7	9,4/5,4	10
Fósforo (mg/dL)	12,12	-	2,23	-	2,26	11,25	3,15
Hemoglobina/Leucocitos	11,8/24.600	-	12,4/26.100	11,2/20.700	10,4/29.300	11,7/27.500	8,5/15.800
Tiempo (horas) inicio TRR desde ingreso UCI	4	-	11	-	-	0,5	-
TRR al alta	No		Sí			No	

HDI. Hemodiálisis intermitente; HDVVC. Hemodiálisis veno-venosa continua; HFAV. Hemofiltración de alto volumen; SLED. diálisis intermitente extendida; NAD. Noradrenalina; AA. Adrenalina; AG. Anión GAP; Δ/Δ . delta anión GAP/delta bicarbonato sérico; BUN. nitrógeno ureico sanguíneo; CK. Creatina quinasa; B-OH. B-hidroxibutirato; Cai. calcio iónico; TRR. Terapia de reemplazo renal; UCI. unidad de intensivos.

Discusión

Los tres casos presentados exhibieron síntomas característicos de MALA. Todos los pacientes se presentaron con síntomas gastrointestinales, compromiso de conciencia, shock y LRA. En el laboratorio, se observó acidosis metabólica grave

con un incremento en el anión-GAP (AG) con un ácido láctico (AL) superior a 10 mmol/L. También, el cuadro clínico puede presentar abdomen agudo, hipoglicemia, taquicardia y taquipnea con ventilación de Kussmaul⁵.

Similarmente a nuestros casos, un estudio italiano de 6 años informó de 117 pacientes

con MALA tratados con TRR, en el que predominaron mujeres (76%) con edad promedio de 71,6 años y dosis media de metformina de 1,6 g/día. La mayoría de los pacientes (71%) presentó shock y el 47% requirió ventilación mecánica. La creatinina promedio en la admisión fue de 6,77 mg/dL, con pH de 7,04 y AL de 12 mmol/L⁶.

Mecanismos de acidosis láctica por metformina

El lactato es producido en el hígado, intestino y tejidos periféricos, a través de glucólisis. El clearance endógeno ocurre principalmente en el hígado y los riñones, y en menor medida en el músculo esquelético y corazón; en estos órganos se convierte en glucosa para generar energía⁷. El clearance hepático puede ser hasta 320 mmol/h, mucho mayor que la producción fisiológica de lactato de 0,8 mmol/kg/h⁸.

La acidosis láctica se clasifica en tipo A cuando se genera por hipoxia y de tipo B cuando el estímulo es no hipóxico, principalmente por disrupción del metabolismo mitocondrial o alteración del clearance hepático. En el contexto de MALA, la AL inicialmente es de tipo B, la consiguiente acidemia llevará a la hipoxia tisular, generando posteriormente acidosis láctica tipo A, pudiendo coexistir ambos tipos.

En 1918, se demostraron los efectos hipoglicemiantes de la guanidina, componente de la

planta *Galega officinalis*. Las biguanidas contienen 2 moléculas de guanida, unidas entre sí por medio de la eliminación de un grupo amino. La reducción de la glicemia sucede por medio de la supresión de la gluconeogénesis hepática, sensibilización a la insulina, optimización de la captura de glucosa en los tejidos periféricos, incremento del consumo de glucosa intestinal y disminución de la oxidación de ácidos grasos. Actualmente, en la mayoría de los países, sólo la metformina está aprobada para su uso, mientras que las otras biguanidas como buformina, fenformina, fueron retiradas del mercado por el riesgo de generar acidosis láctica. La metformina en dosis terapéutica puede elevar hasta 2 mmol/l los niveles basales de AL, este efecto es proporcional a la dosis empleada, siendo de mayor a menor el riesgo con fenformina, buformina y metformina^{7,9}.

La absorción del 40% de la metformina ocurre en el duodeno-yeyuno y 10% en el íleon-colon. Posteriormente circula libremente en el plasma, siendo eliminado por vía renal. En la medida que disminuye el clearance renal, disminuye proporcionalmente el clearance del fármaco, distribuyéndose compartimentalmente en eritrocitos y tejidos periféricos, así la vida media plasmática aumenta de 4,9 h hasta 52 h (Tabla 2). La concentración plasmática puede ser 2 a 4 veces mayores en pacientes diabéticos con ERC vs sujetos sanos¹⁰.

Tabla 2. Características fisicoquímicas y farmacocinéticas de la metformina

Peso molecular	165 Da
Volumen de distribución	1-5 L/kg
Unión a proteínas	1,1 - 2,8%
Biodisponibilidad oral	50-60 %
Tiempo a <i>peak</i> de concentración	Liberación Inmediata de 1 a 3 h
Liberación extendida de 6 a 8 h	
Rango de concentración terapéutica	0,5-3 mg/L
Vida media plasmática	1,5 a 4,9 h
Vida media sanguínea	17,6 h
Concentración potencialmente letal	> 50 mg/L
Dosis tóxica	> 100 mg/kg (niños) 5 g (adulto)
Clearance endógeno	400 a 650 mL/min
Excreción urinaria	90% en 12 a 24 h

Da. dalton.

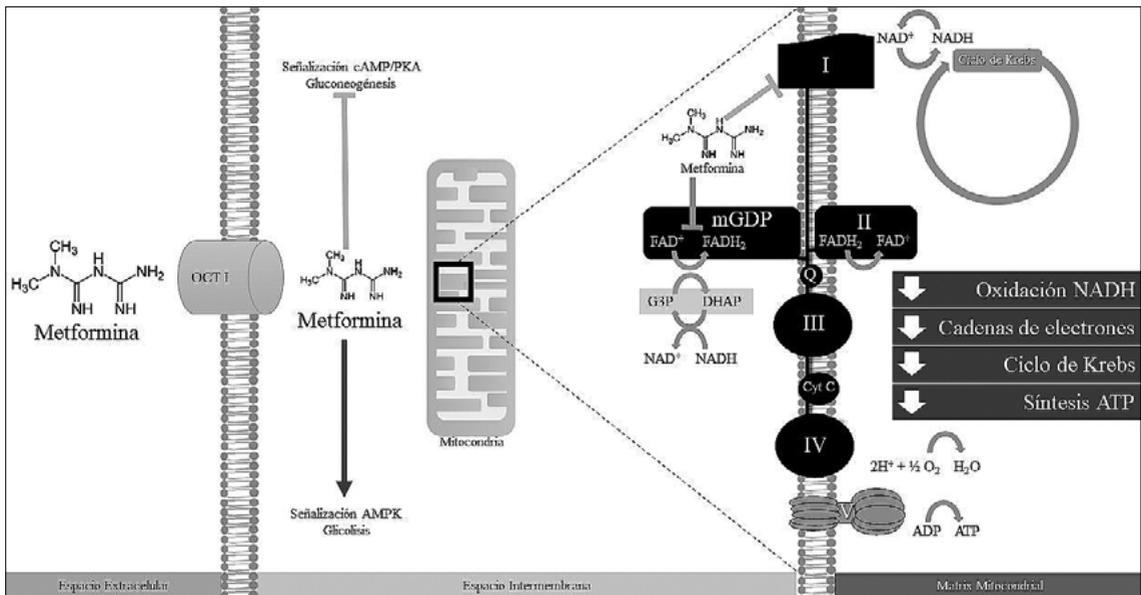


Figura 1. Mecanismo de Acidosis Láctica por Metformina. OCT1: Transportador de cationes orgánicos humano tipo 1; cAMP: AMP cíclico dependiente de glucagón; PKA: Proteína quinasa dependiente de cAMP; AMPK: proteína quinasa activada por 5'-AMP; I, II, III, IV y V. complejos de la cadena de respiración mitocondrial I, II, III, IV y V respectivamente; Q: coenzima Q; Cyt C; citocromo c; G3P: glicerol-fosfato; mGDP: glicerol-fosfato deshidrogenasa mitocondrial; FAD+: flavín adenín dinucleótido en su forma oxidada; FADH₂: flavín adenín dinucleótido en su forma reducida; DHAP: dihidroxiacetona fosfato; NAD+: nicotin adenin dinucleótido en su forma oxidada; NADH: nicotin adenin dinucleótido en su forma reducida; ADP: Adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato.

Los mecanismos moleculares de la generación de MALA son complejos (Figura 1):

- La metformina ingresa a la célula por el transportador de cationes orgánicos tipo 1 (OCT1), acumulándose en la mitocondria donde inhibe la cadena de respiración mitocondrial (CRM), generando un enlentecimiento del metabolismo generando AL^{7,9,11}.
- En los hepatocitos inhibe el complejo I de la CRM, disminuyendo el transporte de protones y por ende la síntesis de ATP, favoreciendo el incremento del ratio AMP/ATP, resultando en la activación de la proteína quinasa activada por 5'-AMP (AMPK), un sensor metabólico que inhibe la gluconeogénesis, que activa la glucólisis y aumenta la captación de glucosa en el tejido muscular. La metformina altera la gluconeogénesis, al bloquear la piruvato carboxilasa, impidiendo la conversión de piruvato a oxaloacetato^{7,9}.
- Otra consecuencia del incremento del ratio AMP/ATP es el bloqueo de la señalización del AMP cíclico dependiente de glucagón (AMPC).

Normalmente, el glucagón aumenta el AMPc, permitiendo estimular la señalización de la proteína quinasa (PKA). La activación de la PKA disminuye los niveles de fructosa-2,6-bisfosfato, favoreciendo así la gluconeogénesis en el hígado y aumentando los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, la metformina bloquea esta señalización PKA dependiente de AMPc, disminuyendo la glucosa¹².

- La metformina inhibe la glicerol-fosfato deshidrogenasa mitocondrial (mGPD), impidiendo la formación de dihidroxiacetona fosfato (DHAP). La mGPD transporta equivalentes reductores citosólicos de NADH a la mitocondria a través de la lanzadera de glicerol-fosfato. La inhibición de mGPD bloquea la oxidación mitocondrial de NADH citosólico al disminuir los equivalentes reductores en la CRM¹².

Como resultado, se obtiene aumento citoplasmático de los ratios: G3P/DHAP, AMP/ATP, NADH/NAD y lactato/piruvato, generan-

do de disrupción mitocondrial, estrés energético y llevando al aumento de AL¹³. Además, se ha demostrado en modelo animal y en humano, que las biguanidas pueden alterar la excreción renal de ácidos. Un estudio realizado en 6 voluntarios, adultos diabéticos usuarios de fenformina, disminuyeron su capacidad de aumentar la producción de amonio ante la administración de ácidos¹⁴.

Enfrentamiento

La incidencia de MALA es de 4,3 casos por

cada 100.000 pacientes al año^{5,7}. Aunque no hay datos de su incidencia en Chile, la Encuesta Nacional de Salud del 2017 reveló que el 9,5%¹⁵ de la población utiliza metformina, lo que aumenta la posibilidad de enfrentar casos de MALA. Esta condición puede ser mortal en el 50% de los casos y su principal predictor es la elevación del tiempo de protrombina.

Los factores de riesgo de MALA incluyen la enfermedad hepática, ERC, abuso de alcohol, insuficiencia cardíaca, antecedente de MALA previo, shock o estados de hipoxemia, así como la LRA en el contexto de sepsis, tal como se expuso en los

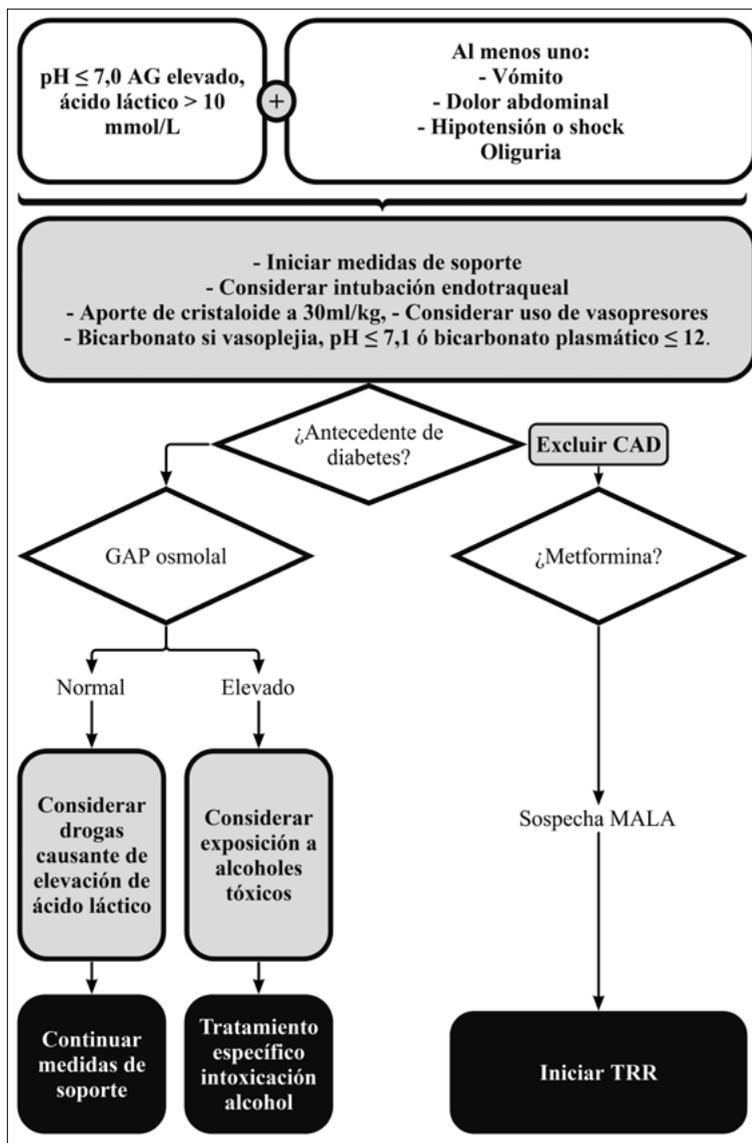


Figura 2. Algoritmo enfrentamiento MALA. AG: Anión GAP; CAD: Cetoacidosis diabética; TRR: Terapia de reemplazo renal. MALA: Acidosis láctica asociada a metformina.

casos mencionados^{7,9,10,16,17}.

El diagnóstico se basa principalmente en el cuadro clínico del paciente y descarte de otras causas. La cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem, que se utiliza en la medición de los niveles plasmáticos de metformina, no está ampliamente disponible para el diagnóstico de MALA. Por esta razón, en los casos presentados, se utilizó el algoritmo que se muestra en la Figura 2 para diagnosticar MALA. Por lo tanto, cuando se identifica a un paciente con un cuadro clínico característico y que presenta acidosis metabólica grave, AG elevado e hiperlactatemia, es necesario iniciar el algoritmo propuesto⁹.

Para descartar otras posibles causas de la acidosis metabólica con aumento del AG, se requiere una evaluación minuciosa de varios factores. En primer lugar, se debe considerar la cetoacidosis diabética (CAD), midiendo los niveles de glicemia y B-hidroxibutirato. Además, se debe evaluar la posibilidad de intoxicación intencional por alcoholes, en especial en pacientes con trastornos mentales. En el caso N°1, se sugiere sospechar esta condición mediante la medición del GAP osmolar. Asimismo, siempre se debe evaluar los niveles de acetaminofeno en caso de sospechar intoxicaciones con fines autolíticos. Si hay sospecha de rhabdomiólisis, es relevante medir la creatina-quinasa (CK) ya que podría ser importante en situaciones como el caso N°2, debido a la isquemia de las extremidades en el contexto de shock. Por último, es importante considerar la posibilidad de toxicidad por salicilatos, zidovudina, linezolid y otras sustancias. Se hace necesario destacar que estas causas no son mutuamente excluyentes, y pueden coexistir con el cuadro de MALA.

Una vez completado el algoritmo de diagnóstico y se tiene una sospecha razonable de estar frente a un cuadro de MALA, es importante considerar en el manejo del cuadro que la taquipnea observada forma parte de la compensación fisiológica del organismo frente a la acidosis metabólica y se debe tener en cuenta en la programación de la ventilación mecánica, en caso de ser necesaria. En el manejo del shock, el tratamiento estándar implica la administración de fluidos endovenosos seguido de vasopresores. En casos donde persiste el shock y existe sospecha racional de MALA, se sugiere iniciar la TRR¹⁸.

La metformina es una molécula pequeña y con baja unión a proteínas, lo que le permite

difundir a través de la hemodiálisis. Sin embargo, debido a su naturaleza lipofílica, presenta un alto volumen de distribución con un modelo cinético compartimental. En sujetos sanos, el clearance renal de metformina puede ser de hasta 500 ml/min, mientras que en HDI es de 200 ml/min y en HDVVC es de 50 ml/min¹⁹.

El grupo de trabajo de tratamientos extracorpóreos en intoxicaciones (EXTRIP) recomienda la TRR para pacientes con los siguientes hallazgos compatibles con MALA:

- Acidosis metabólica severa con $\text{pH} \leq 7,0$.
- Lactato > 20 mmol/L.
- Shock.
- Falla de las medidas de soporte estándar.
- Alteración de conciencia.

Con menor grado de evidencia, se sugiere realizar TRR en pacientes con pH entre 7,0-7,1, lactato entre 10 y 20 mmol/L con persistencia del shock, LRA, anuria, INR $> 1,5$, encefalopatía o compromiso de conciencia. Para pacientes que no cumplan con ninguno de los criterios anteriores, se recomienda evaluar su condición junto con el equipo de nefrología y llevar un seguimiento estrecho ante cualquier eventualidad que requiera de TRR¹⁰.

Una vez decidido el inicio de la TRR, la elección de la modalidad de TRR dependerá del contexto clínico y de la tolerancia hemodinámica del paciente a la terapia. En los casos N°1 y N°3, se inició HDI y SLED, respectivamente, debido a la adecuada tolerancia hemodinámica, para así lograr un mayor aclaramiento efectivo en comparación con HDVVC^{19,20,21,22}. Se ha observado que la concentración plasmática de metformina puede detectarse hasta 13 días después de la HDI debido a su comportamiento compartimental, lo que favorece el uso de técnicas difusivas prolongadas y continuas o varias sesiones de HDI^{5,10,21,23,24}.

En los casos expuestos, se realizó la TRR con tres modalidades difusivas diferentes: hemodiálisis intermitente (HDI), hemodiálisis prolongada intermitente (SLED) y hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC). El objetivo era eliminar la metformina y optimizar el medio interno. Las tres terapias lograron una mejora hemodinámica después de la primera sesión de hemodiálisis. Además, se observó un aumento del pH, una disminución del lactato y una reducción en el uso de vasopresores. Estos resultados son similares a

lo que se ha informado en otros estudios. Sin embargo, es importante destacar que estos resultados no son una regla en todos los casos¹⁰.

En un estudio que incluyó a 12 pacientes con MALA, el 70% recibió HDI con una media de cuatro sesiones (± 5). La tasa promedio de Qb utilizado fue de 330 ml/min (± 53), mientras que el Qd utilizado fue de 571 ml/min (± 111) durante un tiempo de 305 minutos (± 122). Se estimó que la eliminación de metformina alcanzó el 60% (± 24). Además, el estudio no encontró una diferencia significativa entre HDI y HDVVC (20). Todo esto plantea la duda de si el efecto favorable en la hemodinamia se debe a la depuración del fármaco, a la corrección del trastorno del medio interno, o a ambas estrategias combinadas.

Hay experiencias de TRR con otras técnicas depurativas, como la HF^{19,25-27}, hemoperfusión^{28,29}, plasmaféresis³⁰ y peritoneodiálisis³¹⁻³⁴, pero estas tienen un clearance de metformina menor que las terapias difusivas y un efecto menor en la corrección de la acidemia y del medio interno. En el caso N°2, se eligió HDVVC debido a la inestabilidad hemodinámica del paciente, y posteriormente se realizó HFAV con la intención de inmunomodular³⁵. Se requieren estudios aleatorizados para determinar la modalidad de TRR más efectiva para tratar a los pacientes con MALA.

En nuestra experiencia, se observó que el tiempo de inicio de TRR influye en los resultados clínicos. En particular, nuestras observaciones indican una tasa de supervivencia del 100% para los pacientes que recibieron una iniciación temprana de la TRR. Sin embargo, en un caso en que el inicio de la TRR se retrasó 11 horas después del ingreso, la paciente egreso con requerimiento de hemodiálisis crónica, además de la amputación de las extremidades. En el estudio italiano mencionado, el tiempo promedio de inicio desde la admisión a la UCI fue de 3,2 horas con una tasa de mortalidad del 22%. Entre los supervivientes, el nivel promedio de creatinina a la salida del hospital fue de 1,67 mg/dL y solo el 3,3% de ellos requirió terapia TRR a largo plazo⁶.

Se recomienda suspender la TRR si las concentraciones de lactato son menores a 3 mmol/L y el pH es superior a 7,35. Es importante tener en cuenta el riesgo de rebote después de la suspensión de TRR, por lo que se debe monitorear continuamente los niveles de lactato y pH¹⁰.

La TRR ha demostrado ser una excelente

herramienta complementaria en el manejo de MALA. Sin embargo, es importante recordar que el pilar fundamental del manejo del shock séptico es la hidratación y el uso precoz de ATB. En caso de instaurar la TRR, resulta relevante ajustar las dosis de antibióticos según la modalidad empleada, tal y como sucedió en el caso N°2. Existen varias guías de recomendación que se pueden seguir para tal fin³⁶⁻³⁸. Además, es aconsejable contar con el apoyo de un especialista en infectología y farmacoterapia.

Por otra parte, se debe manejar las complicaciones como la hipoglicemia y falla hepática. El uso de bicarbonato de sodio es controvertido, pero podría ser empleado cuando el pH sea $\leq 7,1$ o el bicarbonato plasmático sea ≤ 12 . No existe antídoto para la metformina.

Finalmente, es fundamental prevenir la aparición de MALA ajustando la dosis de metformina, tal como lo recomiendan las guías KDIGO y FDA. En pacientes con filtrado glomerular < 60 y 45 ml/min, la dosis máxima de metformina debe ser de 2 g y 1 g, respectivamente, y se debe suspender su uso cuando esta cae a un valor < 30 ml/min^{39,40}.

En resumen, la acidosis láctica asociada a metformina puede ser mortal y su fisiopatología se da por un deterioro energético mitocondrial. Identificar los síntomas de forma temprana y descartar otras causas es fundamental para un correcto manejo. Si un paciente con DMT2, usuario de metformina, presenta un cuadro característico junto con acidosis metabólica y un aumento del AG, se debe administrar hidratación, medidas de soporte vital y antibióticos si se presenta sepsis. La TRR bien justificada y ajustada al contexto clínico ha demostrado ser un buen complemento en el manejo. Es de vital importancia reconocer y prevenir la acidosis láctica asociada a metformina para evitar complicaciones graves y morbimortalidad futura.

Referencias

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. January 1, 2022;45(Suppl 1): S4-7.
2. Diabetes in CKD – KDIGO [Internet]. [citado 29 de Septiembre de 2022]. Disponible en: <https://kdigo.org/>

- guidelines/diabetes-ckd/
3. Corchia A, Wynckel A, Journet J, Moussi Frances J, Skandrani N, Lautrette A, et al. Metformin-related lactic acidosis with acute kidney injury: results of a French observational multicenter study. *Clin Toxicol*. May 2020; 58(5): 375-82.
 4. Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. Vol. 67, *American Journal of Kidney Diseases*. 2016. p. 187-97.
 5. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. August 2017; 70(2): 290-6.
 6. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Undergoing Renal Replacement Therapy in Intensive Care Units: A Five-Million Population-Based Study in the North-West of Italy. *Blood Purif*. July 1, 2017; 44(3): 198-205.
 7. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. February 2016; 65(2): 20-9.
 8. Jiménez MR. *Manual de Urgencias*. Ed. Médica Panamericana; 2010. 954 p.
 9. Blough B, Moreland A, Mora A. Metformin-Induced Lactic Acidosis with Emphasis on the Anion Gap. Vol. 28, *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2015. p. 31-3.
 10. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. August 2015; 43(8): 1716-30.
 11. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol*. December 2016; 29(6): 783-9.
 12. Luengo A, Sullivan LB, Heiden MG. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy. *BMC Biol*. October 24, 2014; 12: 82.
 13. Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. 2014. p. 1547-8.
 14. Rooth G, Bandman U. Renal response to acid load after phenformin. *Br Med J*. November 3, 1973; 4(5887): 256-7.
 15. ENS - Encuesta nacional de salud [Internet]. EPI - Departamento de Epidemiología. [citado 8 de Febrero de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/encuesta-ens-descargable/>
 16. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. April 14, 2010;(4): CD002967.
 17. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. July 2009; 37(7): 2191-6.
 18. Astapenko D, Černý V. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2021. Vol. 32, *Anesteziology a intenzivní medicína*. 2021. p. 249-55.
 19. Arroyo AM, Walroth TA, Mowry JB, Kao LW. The MAL-Ady of metformin poisoning: Is CVVH the cure? *Am J Ther*. January 2010; 17(1): 96-100.
 20. Nguyen HL, Concepción L. Metformin intoxication requiring dialysis. *Hemodial Int*. October 2011; 15 Suppl 1: S68-71.
 21. Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(2): 177-80.
 22. 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*. June 1989; 27(6): 285-8.
 23. Rifkin SI, McFarren C, Juvvadi R, Weinstein SS. Prolonged hemodialysis for severe metformin intoxication. *Ren Fail*. 2011; 33(4): 459-61.
 24. Guo PYF, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial*. January 2006; 19(1): 80-3.
 25. Mariano F, Benzi L, Cecchetti P, Rosatello A, Merante D, Goia F, et al. Efficacy of continuous venovenous haemofiltration (CVVH) in the treatment of severe phenformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. April 1998; 13(4): 1012-5.
 26. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. Vol. 19, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004. p. 2157-8.
 27. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Crit Care Med*. September 2005; 6(5): 598-601.

28. Liu S, Xu L, Ma J, Huang R, Lin T, Li Z, et al. High-volume continuous venovenous hemodiafiltration plus resin hemoperfusion improves severe metformin-associated toxicity. *J Diabetes Investig.* July 2018; 9(4): 975-8.
29. Deepak D, Singh O, Garg SK, Singh A, Yadav R, Vashist K. Extracorporeal treatment with high-volume continuous venovenous hemodiafiltration and charcoal-based sorbent hemoperfusion for severe metformin-associated lactic acidosis. Vol. 20, *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2016. p. 295-8.
30. Turkcuer I, Erdur B, Sari I, Yuksel A, Tura P, Yuksel S. Severe metformin intoxication treated with prolonged haemodialyses and plasma exchange. *Eur J Emerg Med.* February 2009; 16(1): 11-3.
31. Hayat JC. The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate. A report of two cases. *Diabetology.* October 1974; 10(5): 485-7.
32. Elmezughi K, Ekpebegh C. Metformin-associated lactic acidosis treated successfully by peritoneal dialysis in a resource limited setting: case report. Vol. 32, *Pan African Medical Journal.* 2019.
33. Gao J, Gu Z, Xu Y, Na Y. Peritoneal dialysis treatment of metformin-associated lactic acidosis in a diabetic nephropathy patient. Vol. 86, *Clinical Nephrology.* 2016. p. 279-82.
34. Kim NH. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) in a peritoneal dialysis patient. Vol. 4, *Medical Biological Science and Engineering.* 2021. p. 116-8.
35. Romero CM, Downey P, Hernández G. High volume hemofiltration in septic shock. *Med Intensiva.* 11 de febrero de 2010; 34(5): 345-52.
36. Li L, Li X, Xia Y, Chu Y, Zhong H, Li J, et al. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. *Front Pharmacol.* May 29, 2020; 11: 786.
37. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A Guide to Understanding Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients on Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* August 2019; 63(8).
38. Ashley C, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook [Internet]. 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1201/9781315379456>
39. Outcomes KDI. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013. 150 p.
40. Aschenbrenner DS. The FDA Revises Restrictions on Metformin Use in Kidney Impairment. Vol. 116, *AJN, American Journal of Nursing.* 2016. p. 22.