



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

METFORMINA Y ACIDOSIS LÁCTICA

METFORMIN AND LACTIC ACIDOSIS

Autor

Marta Jiménez Añón

Director

Dr. Francisco Javier Lanuza Giménez

Codirector

Dr. Carlos Jiménez Caudevilla

Facultad de Medicina

2017-2018

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	2
2. Introducción.....	3
2.1 Diabetes Mellitus.....	3
2.2 Intervención terapéutica en la Diabetes Mellitus tipo 2.....	9
2.3 Farmacoterapia.....	12
2.4 Resumen de tratamiento con Antidiabéticos orales.....	18
2.5 Metformina.....	19
3. Objetivos.....	22
4. Material y Métodos.....	23
5. Discusión.....	24
6. Conclusiones.....	36
7. Bibliografía.....	38

1. RESUMEN

La Metformina (Biguanida) es el antidibético oral más utilizado en la Diabetes Mellitus tipo 2. Aventaja a las Sulfonilureas por producir menor grado de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso por lo que es de primera elección en pacientes obesos. En cuanto a sus reacciones adversas, las más frecuentes son las gastrointestinales, no obstante, la más grave e infrecuente, es la acidosis láctica (motivo de nuestro estudio) que se produce cuando se dan dosis tóxicas de Metformina o dosis normales en pacientes con factores de riesgo para acidosis láctica (Insuficiencia cardiaca, renal o hepática, EPOC... etc).

En este trabajo, además de un breve repaso al tratamiento de la DM tipo 2, analizaremos la evidencia actual en la relación a la Metformina y la acidosis láctica, así como cuáles son los grupos de riesgo y qué medidas se deben tomar. Finalmente abordaremos el problema que se plantea en los servicios de Urgencias a la hora de diferenciar, en los pacientes que toman metformina y tienen fiebre, si el aumento del ácido láctico es debido a la toma de metformina o a que presentan un cuadro de sepsis grave.

Palabras clave: *Metformina, acidosis láctica, terapia reemplazo renal, hemodiálisis etc.*

1. ABSTRACT

Metformin (Biguanide) is the most commonly used oral antidibabetic agent in Type 2 Diabetes Mellitus. It has an advantage over Sulfonylureas due to its lower degree of hypoglycaemia and its beneficial effects in hyperlipemia. It has also been observed that weight decreases slightly, making it the first choice in obese patients. Regarding their adverse reactions, the most frequent are gastrointestinal, however, the most serious and infrequent is lactic acidosis (the reason for our study) that occurs when toxic doses of metformin are given or normal doses in patients with factors of risk for lactic acidosis (Heart failure, renal or hepatic, COPD ... etc).

In this work, in addition to a brief review of the treatment of type 2 DM, we will analyze the current evidence in relation to Metformin and lactic acidosis, as well as what the risk groups are and what measures should be taken. Finally, we will address the problem that arises in the emergency services at the time of differentiation, in patients who take metformin and have a fever, if the increase in lactic acid is due to taking metformin or to have a severe sepsis

Keywords: *Acidosis, lactic, Metformin, renal replacement therapy, Haemodialysis etc*

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Diabetes Mellitus tipo 2

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica causada por alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas ⁽¹⁾.

Puede presentarse con síntomas característicos como poliuria, polidipsia, visión borrosa, pérdida de peso y, en ocasiones, polifagia. Con frecuencia, los síntomas pasan desapercibidos y se producen cambios funcionales y patológicos como consecuencia de la hiperglucemia mantenida durante mucho tiempo antes del diagnóstico, pudiendo llegar a ocasionar alteraciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica). También puede ocasionar otras complicaciones como gastroenteropatía diabética y pie diabético.

Dentro de **los criterios diagnósticos de la diabetes**, encontramos los siguientes:

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada).
- Glucemia en ayunas (al menos durante 8 horas) ≥ 126 mg/dl.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG).
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

En las tres últimas opciones es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada. Para realizar la confirmación es preferible repetir el mismo test que se utilizó en la primera ocasión.

Glucemia basal en plasma venoso

Es el método recomendado para el diagnóstico de DM. La medición de glucosa en plasma es un 11% mayor que la medición de la misma en sangre capilar (excepto en situación postprandial, que se igualan).

El test de sobrecarga oral de glucosa (SOG)

No hay estudios que demuestren su superioridad sobre otros métodos diagnósticos ni una mayor capacidad predictiva de complicaciones de la enfermedad ⁽²⁾. Tiene poca reproducibilidad y el cumplimiento de su preparación es difícil. Sin embargo, es el único método que detecta la intolerancia a la glucosa.

Hemoglobina glucosilada

Es un parámetro que estima la media de las determinaciones de glucemia de los últimos 2-3 meses. No requiere la preparación previa ni ayuno y presenta muy bajo coeficiente de variabilidad individual. Su determinación se ha estandarizado por el método NSGD/DCCT ⁽³⁾.

No obstante, tal y cómo nos describen en este estudio de diseño transversal y retrospectivo⁽⁴⁾ realizado con 1581 participantes blancos y negros no hispanos, la hemoglobina glucosilada puede presentar diferencias raciales, elevación de sus niveles con la edad e interferencia con anemias y hemoglobinopatías.

No se podrá utilizar la HbA1c como test diagnóstico en pacientes con anemia o hemoglobinopatía.

PREDIABETES

Se define cuando los niveles de glucemia de un paciente se encuentran elevados, pero no alcanzan las cifras diagnósticas de diabetes (prediabetes). Se clasifica como ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾:

- Glucemia basal alterada (GBA): paciente con niveles de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl, según la Asociación Americana de diabetes (ADA, 2017); y entre 110-125 mg/dl para la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Intolerancia a la glucosa (ITG): pacientes con niveles a las 2 horas de la SOG entre 140-199 mg/dl.
- Pacientes con HbA1c entre 5,7-6,4%.

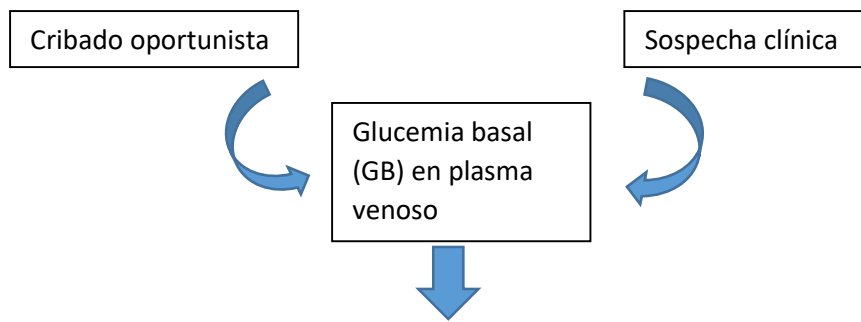
En los tres casos es preciso confirmar el diagnóstico realizando una segunda determinación. La GBA, la ITG y la HbA1c entre 5,7-6,4 confieren un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2, y un riesgo cardiovascular aumentado ⁽⁷⁾.

Tal y cómo observaron diversos autores ⁽⁸⁾ se ha demostrado que modificaciones en el estilo de vida (dieta, suplementos de aceite de oliva virgen extra y frutos secos no salados, ejercicio y control del peso) reducen este riesgo y la proporción de pacientes que evolucionan a diabetes desde situaciones de prediabetes.

Según el grupo de trabajo de consensos y guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes ⁽⁹⁾ algunos fármacos, como la metformina, también se han mostrado eficaces en reducir la progresión a diabetes, aunque no son superiores en la reducción de la progresión de prediabetes a diabetes a las intervenciones no farmacológicas.

Por lo tanto, **el objetivo en estos pacientes** es conseguir pérdidas de peso (5-10% del peso corporal) y la realización de actividad física moderada o intensa (al menos 30 minutos al día) ⁽¹⁰⁾.

La metformina es el único fármaco recomendado en prevención, reservándose su uso para aquellos pacientes con prediabetes o antecedentes de diabetes gestacional con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m², menores de 60 años y que no han respondido a las medidas higiénico-dietéticas ⁽⁶⁾.



- ➔ < 100 mg/dl → Normal → GB cada 3 años o anual si hay riesgo
- ➔ 100-125 mg/dl → HbA1c:
 - ✓ 5,7-6,4% → Prediabetes → Cambio de estilo de vida. GB y HbA1c anual
 - ✓ ≥ 6,5% → Diabetes → Estudio y tratamiento
- ➔ ≥ 126 mg/dl:
 - ✓ ≥ 126 mg/dl → Diabetes → Estudio y tratamiento

Criterios de cribado de Diabetes en la población ^(6,11):

Determinación de la glucemia plasmática en ayunas:

- Cada 3 años en mayores de 45 años.
- Anualmente, y a cualquier edad, en población de riesgo de diabetes: personas con un IMC >25 kg/m² y al menos uno de los siguientes:
 - Antecedentes familiares de diabetes (en 1er grado).
 - Antecedentes personales de diabetes gestacional.
 - Diagnóstico previo de ITG, GBA o HbA1c ≥5,7.
 - Etnias de alto riesgo.
 - Sedentarismo.
 - Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular.
 - Dislipemia (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [HDL] <35 mg/dl y/o triglicéridos >250 mg/dl).
 - Hipertensión arterial (HTA).
 - Síndrome de ovario poliquístico y *acantosis nigricans*.

Objetivos de control en la Diabetes

Como **objetivos de control**, de acuerdo con el paciente, deberíamos intentar conseguir que la HbA1c se encuentre en valores alrededor o por debajo del 7%, dado que se ha demostrado que mediante el estricto control glucémico se reducen las complicaciones microvasculares y a largo plazo, también las macrovasculares⁽¹²⁾.

Sin embargo, dependiendo de las características de los pacientes, tal como se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos⁽¹³⁾ el objetivo del control puede ser diferente. Las condiciones comórbidas, el estado psicológico, la capacidad de autocuidado, las consideraciones económicas y los sistemas de apoyo familiar y social también juegan un papel clave en la intensidad de la terapia. La individualización de los objetivos de Hb glicosilada ha ganado más aceptación después de ensayos clínicos recientes en pacientes mayores con diabetes mellitus tipo 2 establecida que no mostraron un beneficio de la terapia intensiva de reducción de la glucosa en la reducción de enfermedad cardiovascular (ECV). La limitada evidencia disponible sugiere que los objetivos glucémicos casi normales deberían ser el estándar para pacientes más jóvenes con un inicio relativamente reciente de diabetes mellitus tipo 2 y pocas o ninguna complicación micro o macrovascular, con el objetivo de prevenir complicaciones durante los muchos años de vida. Sin embargo, deben considerarse objetivos algo mayores para pacientes de mayor edad con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y evidencia de ECV (o múltiples factores de riesgo de ECV).

A mayor riesgo de hipoglucemias, mayor duración de la DM, menor expectativa de vida, presencia de complicaciones y menor motivación del paciente. Por lo tanto, los objetivos de control deben ser menos estrictos (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Objetivos individualizados según edad, duración de la diabetes y presencia de complicaciones o comorbilidades

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones y comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7, 0%*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8, 0%
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7, 0%
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0-8-0%
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5%**
>75 años		< 8,5%**

*Puede plantearse un objetivo de HbA1c de ≤ 6,5% en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

**No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia independientemente del objetivo de HbA1c.

Dentro de los objetivos de control tiene especial importancia el **control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV)**, porque aproximadamente el 65% de los diabéticos fallecen a consecuencia de una enfermedad cardiovascular (CV), en parte debido a la propia diabetes (el riesgo cardiovascular [RCV] se multiplica por dos en hombres y por cuatro en mujeres), pero también debido a su frecuente asociación con otros FRCV como son la HTA, la dislipemia y la obesidad.

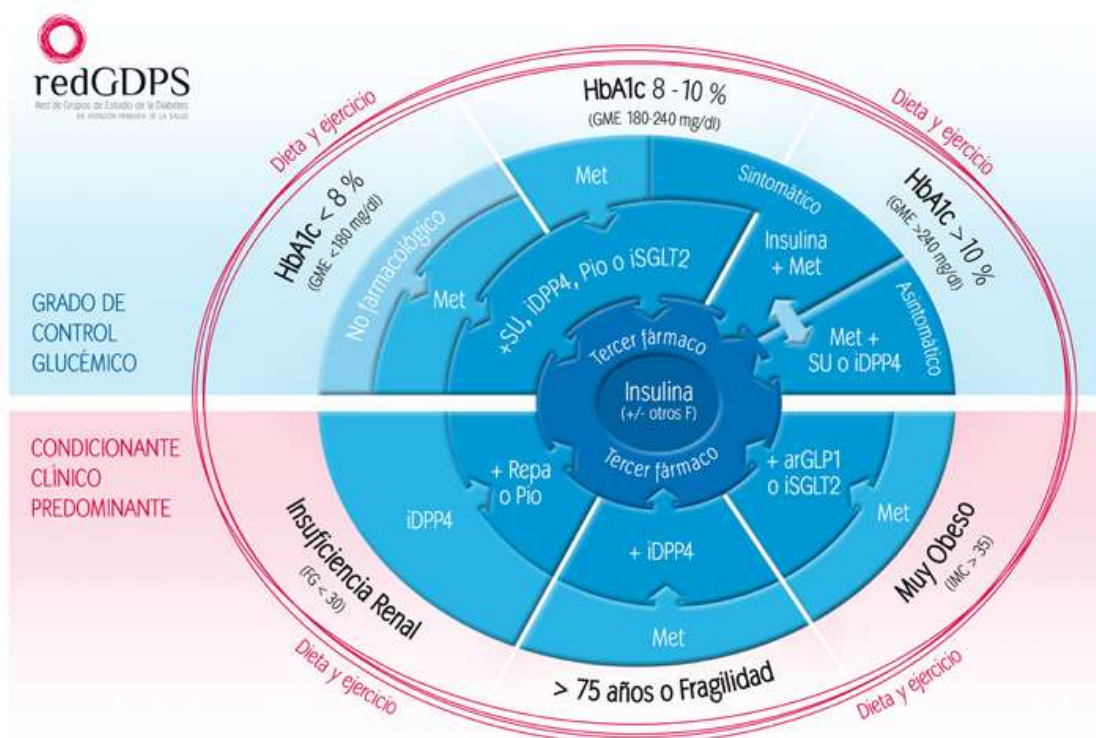
En múltiples ensayos controlados aleatorios de buena calidad y en diferentes revisiones sistemáticas ⁽¹⁴⁾ se ha demostrado que el manejo de los factores de riesgo como la presión arterial, la dislipidemia y la glucosa pueden conducir a disminuir las complicaciones microvasculares y macrovasculares en personas con diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 2. Objetivos de control en la DM 2 ⁽⁶⁾

HbA1c (%)	<7
Glucemia basal y preprandial*	80-130
Glucemia postprandial*	<180
Colesterol total (mg/dl)	<185
LDL (mg/dl)	<100
HDL (mg/dl)	>40 H, >50 M
Triglicéridos (mg/dl)	<150
Presión arterial (mmHg)	<140/90
Peso (IMC=kg/m2)	IMC <25
Cintura (cm)	<94 H, <80 M
Consumo de tabaco	No

(*) Glucemia capilar. La postprandial se determinará entre 60-120 minutos tras la ingesta.

2.2 Intervención terapéutica en la Diabetes Mellitus tipo 2



El tratamiento personalizado es actualmente el paradigma en el abordaje terapéutico de la diabetes tipo 2. En la toma de decisiones, se ha de atender a las características particulares de la enfermedad, la comorbilidad, las preferencias del paciente y los recursos disponibles.

El algoritmo de la redGDPS ⁽¹⁵⁾ ofrece dos opciones de entrada para iniciar el tratamiento: según cifras de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y según la situación clínica predominante (insuficiencia renal, edad avanzada y obesidad), que ayudan a escoger las opciones terapéuticas más adecuadas para cada caso, de manera que resulte un tratamiento más personalizado.

Dependiendo de las cifras de HbA1c se recomienda actuar de forma diferente si su valor inicial es menor del 8%, está entre el 8 y el 10% o si es mayor del 10%.

- **Si la HbA1c es menor del 8%:** se comenzará el tratamiento solo con modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio). Si en 3-6 meses no se consigue alcanzar el objetivo terapéutico propuesto, se recomienda la introducción de la metformina titulando progresivamente la dosis hasta alcanzar una dosis de 2 gramos al día (o la máxima tolerada). En caso de intolerancia o contraindicación a la metformina, se optará por una sulfonilurea (gliclazida o glimepirida) o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4). Si con la monoterapia no se consigue el objetivo, se combinará la metformina con otro fármaco oral, dependiendo de las características del paciente. Si con la doble terapia oral tampoco se alcanza el objetivo, se añadirá un tercer fármaco oral, insulina basal o un agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).
- **Si la HbA1c está entre el 8 y el 10%:** se iniciará el tratamiento con cambios en el estilo de vida y metformina en pacientes asintomáticos, o con una dosis de insulina basal y metformina si el paciente está muy sintomático.
- **Si la HbA1c es mayor del 10%,** y el paciente está muy sintomático o si hay pérdida de peso reciente, es preferible comenzar con una dosis de insulina basal asociada a metformina. En pacientes con pocos síntomas, se puede probar desde el inicio con dos fármacos (metformina y otro fármaco oral).

En el caso de que el paciente presente un **condicionante clínico** (insuficiencia renal, edad avanzada u obesidad) la elección de los fármacos antidiabéticos para el tratamiento se realizará de un modo diferente.

- **En pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular menor de 30 ml/min):** dado que existe contraindicación para el uso de la metformina, las sulfonilureas, los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT-2) y los agonistas de los receptores de la GLP-1, el fármaco de primera elección sería un inhibidor de la DPP-4. Otra alternativa sería la repaglinida, sin embargo, debido al mayor riesgo de hipoglucemias que provoca y a su posología incómoda (3 tomas diarias) es preferible el inhibidor de la DPP-4. La pioglitazona presenta un perfil de seguridad peor, por lo que se considera de segunda línea. Como tercer fármaco el preferible es la insulina.
- **En pacientes con una edad superior a los 75 años o en el paciente frágil:** como primer escalón, la metformina. Debido a que en este grupo de pacientes existe un riesgo elevado de hipoglucemia, es preferible utilizar un inhibidor de la DPP-4 en el segundo escalón. Además, en este grupo de pacientes se debe prestar especial atención a una posible alteración de la función renal dada su elevada frecuencia.
- **En pacientes con obesidad grado 2 (IMC >35 kg/m²):** como primer escalón la metformina. En este supuesto se ha optado en el segundo escalón la asociación a la metformina de un agonista de los receptores del GLP-1 o un inhibidor del SGLT-2 porque ambos se asocian a pérdida de peso. En estos pacientes se puede considerar además la posibilidad de cirugía bariátrica.
- **En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en los que los objetivos glucémicos no se cumplan:** el tratamiento de elección será la metformina en combinación con empagliflozina o liraglutida ⁽⁶⁾.

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución de una manera **escalonada**. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan en 3-6 meses, se debe intensificar la intervención para maximizar sus beneficios y avanzar al siguiente nivel de terapia.

A continuación, hablaremos de los tratamientos implicados en la Diabetes, que fundamentalmente se trata de una combinación de **dieta + actividad física + farmacoterapia**. Es precisamente en este último punto, los antidiabéticos orales, dónde más nos vamos a detener, para poder hablar finalmente de manera amplia de la Metformina (acciones, indicaciones, efectos adversos...).

Posteriormente, en el apartado de resultados y discusión, ampliaremos la información sobre los efectos adversos producidos por la Metformina, en concreto, el aumento del ácido láctico y la acidosis láctica (efecto adverso más peligroso), aplicando para ello información obtenida de varios casos clínicos y revisiones de las diferentes bases de datos bibliográficas actuales, además de un par de casos del Hospital de Zumárraga.

2.3 FARMACOTERAPIA

En la actualidad se dispone de ocho grupos de antidiabéticos (además de la insulina) que poseen los siguientes mecanismos de acción:

- **Estimulan la secreción de insulina:** sulfonilureas, secretagogos de acción rápida (glinidas), inhibidores de la DPP-4 y análogos del GLP-1.
- **Disminuyen la resistencia a la insulina:** biguanidas y glitazonas.
- **Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa:** inhibidores de las α -glucosidasas.
- **Inhiben la reabsorción de glucosa a nivel renal:** inhibidores del SGLT-2.

Además de los anteriores también disponemos de insulina exógena humana y análogos de insulina que podemos administrar por vía parenteral para complementar el déficit de insulina.

A continuación, veremos los fármacos actuales para la diabetes comercializados en España y sus principales características ⁽¹⁶⁾. Se administran por vía oral biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, glitazonas, inhibidores de la alfa glucosidasa, gliptinas e inhibidores de SGLT2, y son inyectables los agonistas del receptor GLP-1, así como las insulinas y sus análogos.

Todos precisan receta médica para su dispensación en oficina de farmacia, y algunos de ellos requieren, además, visado de inspección, que son: nateglinida, pioglitazona, canagliflozina 300, asociación canagliflozina 150 + metformina, agonistas del receptor de GLP1 y el análogo de insulina degludec.

FARMACOS QUE ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA

SULFONILUREAS (*Glibenclamida, Gliclazida, Glisentida, Glipizida, Glimepirida*)

Estimulan la secreción de la insulina preformada en el páncreas. Reducen el riesgo de complicaciones microvasculares y a largo plazo también las macrovasculares ⁽¹⁷⁾ como demostró un estudio de gran tamaño (107.806 pacientes) sobre mortalidad y riesgo cardiovascular de los secretagogos, que evidencio un efecto protector de la metformina y, posiblemente, de la repaglinida y también de la sulfonilurea gliclazida ⁽¹⁸⁾.

En el estudio ADVANCE ⁽¹⁹⁾, la estrategia intensiva basada en gliclazida de liberación retardada fue asociada con un riesgo muy bajo de hipoglucemia severa y de ganancia de peso, por eso para varios autores la gliclazida es la sulfonilurea de elección.

Los efectos secundarios más frecuentes de las sulfonilureas son el aumento de peso y las hipoglucemias (menor riesgo de hipoglucemia con glimepirida y gliclazida de liberación retardada). Los alimentos interfieren en su absorción (excepto glimepirida) por lo que se administrarán al menos 30 minutos antes de la ingesta

Contraindicaciones ⁽²⁰⁾:

- Diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática.
- Embarazo, cirugía mayor o enfermedad grave.
- Antecedentes de reacciones adversas a sulfamidas.
- Insuficiencia hepática (si es leve puede usarse glipizida).
- Enfermedad renal (si es leve-moderada puede usarse gliclazida y glimepirida).

SECRETAGOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA: GLINIDAS O MEGLITINIDAS (*Repaglinida, Nateglinida*)

Al igual que las sulfonilureas ⁽²¹⁾, estos fármacos (repaglinida, nateglinida) son secretagogos (aumentan la producción de insulina), aunque actúan uniéndose a un receptor distinto. La repaglinida es más potente que la nateglinida. Ambos fármacos reducen la HbA1c, aunque solo repaglinida tiene un efecto comparable al resto de los fármacos orales ⁽²²⁾. Son ventajosas para el control de hiperglucemias postprandiales y tienen menor riesgo de hipoglucemias que algunas sulfonilureas (glibenclamida). Pueden ser utilizadas en pacientes ancianos y con insuficiencia renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son la hipoglucemia y ligero aumento de peso.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia e insuficiencia hepática.

INHIBIDORES DE LA DPP-4: GLIPTINAS (*Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina*)

Actúan inhibiendo la enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4), la cual tiene como función degradar al GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), el cual se libera en el intestino ante la llegada de los alimentos produciendo la liberación de insulina pancreática e inhibiendo la de glucagón de manera glucosa-dependiente.

Poseen como principal característica el control de la hiperglucemia sin producir incremento de peso y con una incidencia de hipoglucemias muy baja. Tienen una potencia hipoglucemiante moderada. Están indicadas en tratamiento combinado con metformina y/o sulfonilureas y/o pioglitazona.

En diferentes publicaciones encontradas por varias bases de datos, se compara el uso de gliptinas con placebos y sus efectos a nivel cardiovascular. En uno de ellos ⁽²³⁾ referente a la Sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 y presencia de al menos un evento cardiovascular no se consiguió reducir el desarrollo de nuevos eventos en relación a la utilización de placebo, sin embargo, sí se consiguió demostrar la seguridad cardiovascular de la misma.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia.

ANÁLOGOS DEL GLP-1 (*Exenatida diaria, Exenatida semanal, Liraglutida, Lixisenatida, Dulaglutida, Albiglutida*)

Los análogos del GLP-1 son polipéptidos con una estructura similar al GLP-1, pero con modificaciones en su estructura que impiden su degradación por la enzima DPP-4, por lo que tienen una vida media prolongada. Actúan produciendo la liberación de insulina pancreática e inhibiendo la de glucagón de manera glucosa-dependiente. Poseen otros efectos que también son de utilidad como son el enlentecimiento del vaciado gástrico y la disminución del apetito. Reducen la glucemia de una manera eficaz con un bajo riesgo de hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso (excepto la albiglutida), por lo que son una alternativa útil en pacientes obesos.

Sus principales inconvenientes son la necesidad de administración por vía parenteral (subcutánea), su elevado coste y sus efectos adversos (náuseas en las primeras semanas del tratamiento).

En la actualidad se han publicado dos estudios de seguridad cardiovascular con estos fármacos en pacientes con diabetes tipo 2. En uno de ellos se consiguió demostrar la no inferioridad con respecto a placebo de la lixisenatida ⁽²⁴⁾, mientras que en otro se consiguió demostrar la superioridad de la liraglutida en la reducción de eventos cardiovasculares con respecto a placebo ⁽²⁵⁾.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática, embarazo o lactancia, insuficiencia renal grave y pancreatitis aguda o crónica.

FARMACOS QUE REDUCEN O ENLENTECEN LA ABSORCIÓN DE LA GLUCOSA

INHIBIDORES DE LAS α -GLUCOSIDASAS (*Acarbosa, Miglitol*)

Estos fármacos (acarbosa, miglitol) actúan inhibiendo la absorción de glucosa tras la ingesta a nivel del intestino proximal, por lo que reducen la hiperglucemia posprandial. Tienen una menor eficacia que otros fármacos orales, aunque no producen hipoglucemias. Sin embargo, los frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, como la flatulencia y la distensión abdominal, son responsables de la elevada frecuencia de interrupción del tratamiento (25-45%).

Un ensayo clínico internacional realizado entre hospitales de Canadá, Alemania, Austria, Noruega, Dinamarca, Suecia, Finlandia, Israel y España desde julio de 1998 hasta agosto de 2001 (STOP-NIDDM) ⁽²⁶⁾, diseñado para evaluar el papel de acarbosa en la prevención de la progresión a diabetes en individuos con intolerancia a la glucosa, demostró una reducción inesperada del 49% en el riesgo cardiovascular después de aproximadamente 3 años de seguimiento. Un año después, y dentro de la misma línea de investigación de la acarbosa, se realizó un metaanálisis ⁽²⁷⁾ dónde se incluyó siete estudios aleatorios doble ciego. De nuevo, la terapia con acarbosa mostró tendencias favorables hacia la reducción del riesgo para todas las categorías de eventos cardiovasculares seleccionados

Contraindicaciones: embarazo o lactancia, trastornos gastrointestinales (trastornos de absorción y digestión, enteropatías inflamatorias), insuficiencia renal severa o cirrosis.

FARMACOS QUE INHIBEN LA REABSORCIÓN DE GLUCOSA A NIVEL RENAL

INHIBIDORES DEL SGLT-2 (*Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina*)

Actúan a nivel renal inhibiendo al cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 del túbulo proximal lo cual reduce la recaptación de la glucosa, con su consiguiente eliminación a través de la orina. Esto provoca una reducción de la glucemia y pérdida de peso. Además, poseen un ligero efecto diurético por lo que tienen un leve efecto hipotensor.

La Empagliflozina en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular clínica, ha resultado eficaz reduciendo muertes cardiovasculares, y muertes por cualquier causa, hospitalizaciones por fallo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva y la progresión a macroalbuminuria y al inicio de tratamiento renal sustitutivo. Todo ello, lo podemos observar en diferentes estudios dónde los pacientes fueron aleatorizados para tomar empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg o placebo, realizados por autores como Zinman B, Fitchett y Wanner durante los años 2015-2016 ^(28, 29).

Están especialmente indicadas en pacientes obesos junto a metformina. Sus efectos adversos más frecuentes son el aumento de las infecciones genito-urinarias (candidiasis vulvo-vaginal y balanitis), ligera depleción de volumen, aumento de la diuresis y riesgo de cetoacidosis en pacientes con cetosis y/o insulinopenia.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1, embarazo o lactancia. No se recomiendan en pacientes con deshidratación o cetosis. No se recomienda tampoco iniciarlos si el filtrado glomerular <60 ml/min, se debe ajustar su dosis si el filtrado está entre 30-45 ml/min, y se deben suspender en caso de un filtrado por debajo de 45 ml/min.

FARMACOS QUE DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

GLITAZONAS (*Pioglitazona*)

En la actualidad en España solamente se comercializa la pioglitazona. Su acción se produce aumentando la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido graso. Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas y metformina.

En el siguiente análisis ⁽³⁰⁾ se demostró que la pioglitazona reduce ligeramente los eventos CV en pacientes que ya habían tenido un evento previo. Su principal indicación sería en combinación con metformina y un secretagogo en triple terapia o en pacientes con insuficiencia renal o esteatosis hepática. No producen hipoglucemias, sin embargo, producen retención de líquidos que puede dar lugar a anemia dilucional, descompensación de una insuficiencia cardiaca o edemas.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1, embarazo o lactancia, insuficiencia cardiaca o hepatopatía (realizar controles de enzimas hepáticos).

BIGUANIDAS (METFORMINA)

Inhibe la neoglucogénesis hepática. Es el **fármaco inicial de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2** (salvo intolerancia o contraindicación). No produce aumento de peso, reduce de manera significativa las complicaciones macrovasculares y ha demostrado una reducción de la mortalidad. Su efecto secundario más frecuente es la diarrea que se produce en torno a un 30% de los pacientes, la cual es dosis-dependiente y suele ser transitoria al inicio del tratamiento, por lo que se recomienda iniciarla titulando progresivamente la dosis.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de apetito. También puede llegar a producir acidosis láctica, efecto más infrecuente y más grave. No produce hipoglucemia en monoterapia, aunque puede agravar la producida por otros hipoglucemiantes.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal grave (filtrado glomerular <30 ml/min). No se recomienda iniciar tratamiento si filtrado entre 30-45 ml/min. ⁽²¹⁾
- Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardiaca severa.
- Embarazo o lactancia, cirugía mayor o enfermedad grave.
- Alcoholismo.
- Enfermedad aguda grave o cirugía mayor.
- Durante 24 horas anteriores y posteriores al uso de contrastes yodados.

2.4 RESUMEN DE TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES

Incluimos a continuación una **tabla resumen** del tratamiento médico en la DM tipo 2 con el objetivo de resaltar los puntos más importantes ⁽²¹⁾:

Clase	Compuesto	Mecanismo de acción	Acción fisiológica primaria	Ventajas	Desventajas	Coste
Biguanidas	Metformina	Activa AMP-kinasa	Disminuye la producción hepática de glucosa	Extensa experiencia No aumento de peso No hipoglucemia Probable descenso de eventos CV (UKPDS)	Efectos adversos GI (diarrea, dolor abdominal) Acidosis láctica (rara) Deficiencia de vitamina B ₁₂ Contraindicaciones: hipoxia, deshidratación, etc.	Bajo
Sulfonilureas	Glibenclámid Glipizida Gliclazida Glimepirida	Cierra canales KATP en membrana de célula β	Aumento de la secreción de insulina	Extensa experiencia Disminución de riesgo de complicaciones microvasculares (UKPDS)	Hipoglucemia Ganancia de peso Alteración del precondicionamiento cardíaco en isquemia (?) Baja durabilidad	Bajo
Inhibidores de DPP-4	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	Inhibe enzima DPP-4, aumenta niveles de GLP-1 y GIP	Aumento de secreción de insulina (glucosa-dependiente) Disminución de la secreción de glucagón (glucosa-dependiente)	No hipoglucemia No incrementan peso Excelente tolerancia	Eficacia moderada en descenso de HbA1c Pancreatitis (?)	Elevado
Inhibidores de SGLT-2	Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina	Inhiben el transportador SGLT-2 en el túbulo contorneado proximal	Aumentar la excreción renal de glucosa Aumentan la excreción de Na Disminuyen la glucotoxicidad Mecanismo independiente de la insulina	No hipoglucemias Disminuyen peso Disminuye presión arterial (sistólica)	Aumento de riesgo de infecciones genitales; más raramente, infecciones urinarias	Elevado
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	Activa el factor nuclear de transcripción PPAR-γ	Aumento de la sensibilidad a la insulina	No hipoglucemia Durabilidad Aumento del colesterol HDL Disminución de los triglicéridos Disminución de los eventos CV (ProACTIVE) (?)	Ganancia ponderal Edema/ICC Fracturas Aumento del riesgo cáncer de vejiga (?)	Elevado
Inhibidores de α-glucosidasas	Acarbosa Miglitol	Inhiben la α-glucosidasa intestinal	Retrasa la digestión/absorción intestinal de hidratos de carbono	No hipoglucemia Disminución de la glucemia posprandial Disminución de los eventos CV (STOP-NIDDM) (?)	Eficacia reducida en descenso de HbA1c Efectos adversos GI (flatulencia) Dosificación frecuente	Moderado
Agonistas del receptor de GLP-1	Exenatida Liraglutida Exenatida LAR Lixisenatida	Activación de los receptores de GLP-1	Aumento de la secreción de insulina (glucosa-dependiente) Disminución de la secreción de glucagón (glucosa-dependiente) Retrasa vaciamiento gástrico Aumenta la saciedad	No hipoglucemia Reduce ponderal Protección cardiovascular (?)	Efectos adversos GI (náusea, vómitos) Pancreatitis (?) Hiperplasia de células C/carcinoma medular de tiroides (roedores) Administración parenteral	Elevado

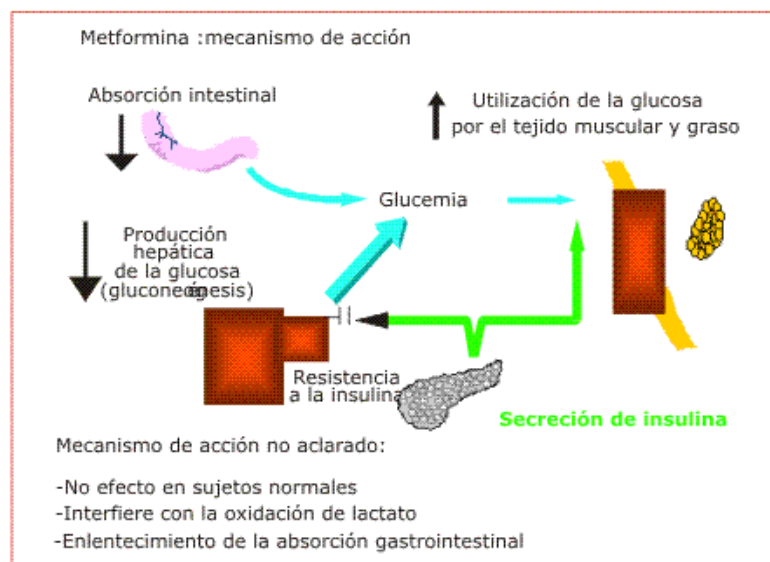
2.5 METFORMINA

Finalmente, dentro todo el estudio previo de los diferentes antidiabéticos utilizados en la diabetes mellitus tipo 2, vamos al más importante y utilizado, y, en definitiva, al que va a ocupar el resto de nuestro trabajo, la metformina.

Es el fármaco inicial de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2 (salvo intolerancia o contraindicación). Realmente, es el único derivado biguanídico utilizado actualmente para la Diabetes, debido a que otros como la Fenformina ⁽³¹⁾ y la Buformina ⁽³²⁾ fueron retirados del mercado por sus diferentes efectos colaterales, en especial, la acidosis láctica, en los años 1978 y 2004 respectivamente. La incidencia de producción de acidosis láctica era tan alta que se consideró inaceptable, no así en la Metformina como veremos a continuación.

Mecanismos de acción

En cuanto a sus mecanismos de acción, podemos destacar los siguientes: elevación de la sensibilidad a la insulina en el músculo, mejorando la captación de glucosa en los tejidos y su utilización, disminución de la producción hepática de glucosa ya que inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis, así como retraso en la absorción de glucosa, aminoácidos y otros compuestos a nivel intestinal ⁽³³⁾.



Como consecuencia de su actividad metabólica, aumenta los niveles de lactato y piruvato (lo veremos en las reacciones adversas). A largo plazo, disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que puede ser útil en diabéticos con valores aumentados de VLDL ⁽³⁴⁾.

Características farmacocinéticas

En cuanto a sus características farmacocinéticas, la metformina se absorbe bien por vía oral; su distribución es muy rápida por los tejidos (acumulándose en el tubo digestivo y en menor medida en riñón e hígado) ya que no se fija a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación, eliminándose casi por completo por la orina en forma activa (el 90% de una dosis oral en 12 horas). Su semivida de eliminación plasmática es de 2-4 horas, por lo que debe administrarse 2-3 veces al día.

Aplicaciones terapéuticas o indicaciones

La metformina puede emplearse en la DM tipo 2 (siendo de hecho, el principal antidiabético oral utilizado). Además, si es necesario, puede sustituir a las sulfonilureas cuándo éstas no son toleradas o han fracasado y administrarse en asociación con insulina, pues se ha comprobado que mejora el control de la glucemia en la DM tipo 2 cuya respuesta a la insulina sea inestable o con muestras de resistencia. Aventura a las sulfonilureas por producir menor grados de hipoglucemia y por sus efectos beneficiosos en las hiperlipemias. Se ha observado también que disminuye ligeramente el peso, por lo que es de primera elección en pacientes obesos, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina.

Tal y cómo se observa en este artículo ⁽³⁶⁾, en el que se ha estudiado en ensayos clínicos a niños no diabéticos, se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos sobre el peso corporal. Reduce de manera modesta la presión arterial y puede mejorar algunos signos de hiperandrogenismo. Igualmente está indicada en la prediabetes ⁽³⁵⁾.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las biguanidas o a algunos de sus componentes.

Procesos que pueden favorecer la acidosis láctica como: sepsis graves, traumas severos, edad avanzada, alcoholismo, insuficiencia hepática, hipoxemia, insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal aguda o crónica (se puede dar con seguridad con $FG > 30$ ml/min) y en general, cualquier situación que predisponga a la acidosis láctica, la cual explicaremos más adelante.

Dosis es de 1-3g/día, en 1-3 tomas diarias.

RAM (Reacciones Adversas Medicamentosas)

Las más frecuentes son las gastrointestinales tal y cómo se puede observar en una revisión retrospectiva de diversas historias realizadas en 2004 ⁽³⁷⁾: anorexia, náuseas, molestias abdominales y diarrea, que aparecen en más del 5-20% de los pacientes.

La reacción más grave, aunque más rara, es la acidosis láctica, que puede llegar a ser letal, apareciendo si se dan dosis tóxicas o dosis normales en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, alcoholismo, EPOC, sepsis graves; es decir, situaciones en las que la hipoxia tisular o la alteración del metabolismo celular favorece la producción de lactato. No se debe usar por lo tanto en estos enfermos y en situaciones en las que puede haber acumulación de lactato (cetoacidosis o descompensación hiperosmolar diabética, insuficiencia respiratoria, alcoholismo, ayuno, dietas reductoras de peso y shock).

Debido a la posible acidosis láctica, debe administrarse con precaución con aclaramientos de creatinina menores de 60 ml/min, aunque estudios recientes sugieren que la metformina es un fármaco seguro salvo cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/min ^(34, 38). No obstante, en la ficha técnica editada en nuestro país se incluye todavía que está contraindicada con aclaramientos de creatinina inferiores a 60 ml/minuto ⁽²¹⁾.

El tratamiento de la acidosis láctica requiere, además del tratamiento de la causa de la misma, administración de bicarbonato, líquidos y en algunos casos hemodiálisis. Nos extenderemos en esta reacción adversa, la cual motivó el trabajo de esta revisión bibliográfica más adelante.

3. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es comprobar la importancia clínica del uso de la Metformina como antidiabético oral en la Diabetes Mellitus tipo 2 y la reacción adversa, infrecuente pero grave, de acidosis láctica.

Para ello, hemos realizado una puesta al día de la bibliografía existente en relación al aumento del ácido láctico por el uso de la Metformina, prestando sobretodo atención a los casos y ensayos clínicos de mayor evidencia y actualidad.

Otros objetivos adicionales serán la identificación de los grupos de riesgo más afectados de este efecto adverso, incidencias y actuación terapéutica. También plantearemos el problema que supone en los servicios de Urgencias el diferenciar si la acidosis láctica es producida por la metformina o por otras causas y, en los pacientes que toman metformina y tienen fiebre, si el aumento del ácido láctico es debido a la toma de metformina o a que presentan un cuadro de sepsis grave.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una revisión sistemática utilizando artículos científicos disponibles en las bases de datos habituales: *Pubmed*, *Cochrane*, *Alcorze*. Se han seleccionado artículos tanto en inglés como en español; la mayoría de ellos de los últimos 5-10 años. Dichos artículos incluyen diferentes tipos: revisión, estudio de cohortes, estudio de casos-controles y ensayos clínicos. También hemos utilizado archivos pertenecientes a la ADA (Asociación Americana de Diabetes), Fisterra, redGDPS (Fundación de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria), así como archivos de la Agencia Europea del Medicamento y libros de farmacología como el de “Farmacología Humana” de Jesús Flórez.

Desarrollamos en primer lugar las características farmacológicas y farmacocinéticas de la Metformina, así como sus indicaciones, contraindicaciones y reacciones adversas, dando prioridad a la reacción adversa que motivó nuestro estudio, la acidosis láctica. Para ello, utilizamos las siguientes palabras clave: *Acidosis, lactic, Metformin, bicarbonate, renal replacement therapy, Lactic acid, Acute renal failure, Haemodialysis etc.*

Para la consecución de los objetivos, además de la revisión bibliográfica con los criterios citados, hemos utilizado también los siguientes criterios analíticos: concentración plasmática de Metformina, concentración de lactato, Ph, creatinina, niveles de bicarbonato, anión gap etc.

Por último, resaltar que hemos trabajado con el hospital de Zumárraga durante los cinco primeros meses de 2018 para detectar todos los casos dados con este efecto adverso. Finalmente, sólo se han seleccionado los dos más representativos.

5. DISCUSIÓN

Mecanismo de producción de la acidosis láctica

La acidosis láctica se produce como consecuencia de la acumulación de ácido láctico por el metabolismo incompleto de la glucosa en el ciclo de Krebs mitocondrial.

La glucólisis citológica degrada la glucosa para formar piruvato, el cual ingresa al ciclo de Krebs mitocondrial o forma lactato. La enzima lactato deshidrogenasa cataliza la interconversión de piruvato a lactato a través de un paso metabólico dependiente de una reducción nicotinamida-adeninucleótido (NAD-NADH). Normalmente existe un equilibrio entre el piruvato y el lactato, de modo que el cociente lactato sanguíneo/ piruvato sanguíneo es de 10:1.

En presencia de hipoxia celular u otros trastornos del metabolismo oxidativo, la disminución de los niveles de adenosintrifosfato y NAD impide el ingreso en las mitocondrias y el empleo del piruvato. Por tanto, la glucólisis anaerobia en curso, incrementa en forma progresiva los niveles celulares de NADH, favoreciendo la formación aumentada de lactato a partir de piruvato ⁽³⁹⁾.

En condiciones normales, los niveles séricos alcanzan 2 mEq/L o menos, pero el ejercicio puede elevarlo hasta 4 mEq/L. La mayor parte del lactato se elimina de forma muy eficaz por el hígado y se utiliza en la gluconeogénesis para la obtención de energía. Cuando se producen incrementos considerables de las cifras de lactato sérico con disminución del metabolismo hepático de conversión de lactato a piruvato, se instala un cuadro de acidosis metabólica a menudo grave que puede llevar al paciente a la muerte.

La acidosis láctica ⁽⁴⁰⁾ se debe sospechar en todo paciente con acidosis metabólica (Ph menor a 7.35) y bicarbonato plasmático menor a 22 MEq/L, brecha aniónica o anión Gap [$AG = Na - (Cl + CO_3H)$] elevado, por encima de 15 mEq/L y , niveles elevados de lactato (>5 mmol/l).

Se distinguen dos tipos de acidosis láctica ⁽⁴¹⁾:

- La Tipo A, asociada a hipoperfusión y/o hipoxia tisular: que es la que se da en el shock cardiogénico o séptico. La hipoxia por enfermedad pulmonar es menos probable que la cause, pero puede constituir un factor predisponente.
- La Tipo B, que se produce en ausencia de hipoperfusión o hipoxia tisular y puede subdividirse en tres categorías principales:
 - B1: Relacionada con trastornos sistémicos graves como cetoacidosis o la descompensación hiperosmolar diabética, neoplasias especialmente mieloproliferativas, insuficiencia hepática, convulsiones en epilepsia generalizada, sepsis, insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min)
 - B2: Causada por fármacos o tóxicos: biguanidas, etanol, metanol y etilenglicol (que pueden causar acidosis láctica muy grave), sobredosis de salicilatos.
 - B3: Por defectos enzimáticos congénitos que afectan al metabolismo del piruvato o lactato.

Metformina y acidosis láctica. Sintomatología

Los síntomas ^(41,42,43) iniciales de la acidosis láctica son náuseas-vómitos, hiporexia, dolor abdominal, diarreas, astenia intensa y calambres musculares, hiperventilación acidótica y disminución del nivel de conciencia que puede evolucionar hasta el coma, síntomas de deshidratación, hipotensión arterial-shock e incluso muerte.

Una de las causas de acidosis láctica es empleo de metformina en el tratamiento de la DM tipo 2.

La metformina es una biguanida que es en la actualidad el fármaco más utilizado en DM tipo 2. Actúa inhibiendo la gluconeogénesis hepática, favoreciendo la entrada de glucosa en el tejido muscular e inhibiendo la absorción de glucosa en el intestino delgado.

El mecanismo exacto por el cual induce acidosis láctica es incierto ⁽⁴²⁾. Se sabe que reduce la actividad de la piruvato-deshidrogenasa y el transporte mitocondrial de los agentes de óxido-reducción, aumentando así el metabolismo anaerobio, por lo que se acumulan los precursores para el ciclo de Krebs. La inhibición de la piruvato deshidrogenasa da como resultado una disminución de la capacidad de metabolizar estos precursores en la ruta aerobia, aumentando el paso de piruvato a lactato.

Recientemente se ha sugerido otro mecanismo de acción, la inhibición de una isoforma mitocondrial específica de glicerofosfato deshidrogenasa (mGPD), lo que origina también una acumulación de lactato plasmático ⁽⁴⁴⁾.

La lactacidemia, que es frecuente, ocurre sin repercusión metabólica ni clínica en la mayoría de los casos. Su progresión a acidosis láctica se produce por sobredosificación de metformina o asociación de determinadas circunstancias ⁽⁴²⁾ que producen hipoperfusión e hipoxia tisular favoreciendo la conversión de piruvato a lactato: insuficiencia hepática, EPOC, insuficiencia cardíaca, shock de cualquier etiología...

Su principal mecanismo de excreción es renal (90%) y en caso de deterioro de dicha función renal se incrementa su vida media de eliminación, con el consiguiente aumento de la conversión de piruvato en lactato. Por esto puede ser necesario ajustar la dosis en insuficiencia leve (CLcr 60-90 ml/min) y no se debe usar en casos de insuficiencia renal moderada o grave (CLcr < 60 ml/min).

Se aconseja monitorizar la funcionalidad renal (niveles de creatinina) al iniciar el tratamiento con metformina, y luego una vez al año (pacientes con funcionalidad renal normal) o 2-4 veces al año (pacientes ancianos o con niveles de creatinina en el límite superior a la normalidad). Revisar en situaciones que pudieran empeorar la funcionalidad renal de forma transitoria, como tratamiento con antihipertensivos, diuréticos o AINE.

Como la etiología de la acidosis láctica es muy variada como ya hemos visto con anterioridad, en ocasiones la determinación directa de metformina en sangre, aunque no es un procedimiento de rutina, puede ser de gran utilidad para saber si la acidosis láctica es producida por sobredosificación de metformina. La concentración plasmática de metformina considerada como dentro de la normalidad es de $0,6 \pm 0,5$ mg/l.

ESTUDIOS Y CASOS CLÍNICOS

A lo largo de este trabajo de revisión bibliográfica nos hemos encontrado con numerosos estudios y casos clínicos que demuestran la asociación, infrecuente pero grave, de la metformina con la acidosis láctica.

A continuación, vamos a presentar uno de ellos ⁽⁴⁵⁾. Se trata de una mujer de 81 años con antecedentes de DM tipo 2, HTA y enfermedad de Alzheimer. Se encontraba en tratamiento con Metformina 850 mg/12h además de con AAS 100 mg/24h y diversos antihipertensivos. Presentó un cuadro clínico de 72h de evolución que inició con sudoración fría, mal estar generalizado y posterior deterioro del nivel de consciencia.

En urgencias se objetivó leucocitosis, PCR elevada, hipotensión severa y fallo renal agudo. La gasometría venosa reveló una acidosis láctica severa (pH 6,76; PCO₂ 37,3 mmHg; PO₂ 88,90 mmHg; bicarbonato 5 mEq/L, exceso de base -29,4 mmol/L y lactato de 30 mmol/L). Por la gravedad hemodinámica y la importante acidosis metabólica objetivada se decidió suspender el tratamiento con Metformina e iniciar bicarbonato intravenoso y perfusión de noradrenalina.

Así mismo se solicitó monitorización de niveles de metformina en sangre ante la sospecha de acidosis láctica por acumulación de metformina. Además, cómo no se pudo descartar el posible origen séptico como causa de la acidosis, se inició tratamiento antibiótico y se realizaron cultivos microbiológicos.

El posterior resultado de una elevación de metformina en sangre, junto con cultivos microbiológicos negativos, así como la mejoría de la función renal y del resto de parámetros analíticos, confirmaron el diagnóstico de acidosis láctica como causa de intoxicación por acumulación de metformina.

En el siguiente estudio ⁽⁴⁶⁾ se comparó el valor pronóstico de la hiperlactatemia para predecir la mortalidad en pacientes sépticos adultos entre los que tomaban y no metformina. La principal variable de riesgo fue el lactato sérico. 1947 pacientes adultos con sospecha de infección y dos o más criterios del SRIS fueron reclutados; 192 (10%) estaban tomando metformina; 205 (16%) murieron en 28 días. Cómo datos interesantes a mencionar, se concluyó que los usuarios de metformina tuvieron niveles medios más altos de lactato que los no usuarios y una mayor, prevalencia de hiperlactacidemia.

Comparando los grupos con lactato mayor de 4 mmol/L, se vio mayor mortalidad en el grupo de los pacientes que no tomaban metformina. Esto puede deberse a que en los pacientes que, si tomaban metformina, la hiperlactemia se había producido por un mecanismo distinto del de la sepsis, pudiendo tener un mejor pronóstico.

A pesar de las innumerables revisiones y casos clínicos, el papel de la metformina en la acidosis láctica se cuestiona regularmente. Esto es debido a la falta de correlación entre los niveles plasmáticos de metformina y lactato, así como entre los niveles plasmáticos de metformina y la mortalidad.

Los objetivos en el siguiente estudio ⁽⁴⁷⁾ se basan en analizar estas correlaciones en una gran serie de casos de acidosis láctica registrados en la base de datos nacional de farmacovigilancia de Francia.

Todos los casos de acidosis láctica informados entre 1985 y octubre de 2013 asociados con la exposición a metformina se extrajeron de la base de datos de farmacovigilancia. Se evaluaron las correlaciones estadísticas entre las dosis diarias prescritas de metformina, las concentraciones plasmáticas de metformina y lactato, el pH y la creatinina plasmática, así como la relación entre la mortalidad y estas variables.

Se informaron 727 casos de acidosis láctica durante el período. Se documentó la concentración plasmática de metformina, la concentración plasmática de lactato, el pH, la creatinina y el pronóstico vital. La concentración plasmática de metformina, la concentración de lactato, el pH y la creatinina plasmática estaban todos correlacionados ($P < 0.001$). Hubo diferencias significativas entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos en términos de niveles plasmáticos de metformina (25.2 vs. 37.4 mg / l, $P = 0.002$) y concentraciones de lactato (10.8 vs. 16.3 mmol / l, $P < 0.001$). El 30% de los pacientes fallecieron cuando la concentración de metformina fue > 5 mg / l en comparación con el 11% en los pacientes con concentración < 5 mg / l ($p = 0,003$).

Por lo tanto, en estos casos, la mortalidad es mayor entre los que tienen mayores concentraciones de Metformina y mayores niveles de lactato. Estos datos sugieren que la acumulación de metformina contribuye a la patogenia y el pronóstico de la acidosis láctica.

En este otro estudio de casos y controles de la base de datos GoDARTs ⁽⁴⁸⁾ y un poco en consonancia con la serie de casos previamente expuesta, se evalúa la asociación entre la acidosis láctica confirmada bioquímicamente, el uso de metformina y la lesión renal aguda.

Si los pacientes no tenían lesión renal aguda, a pesar de que los pacientes tratados con metformina eran más jóvenes y tenían mejor función renal, exhibieron mayores concentraciones medias de lactato, y tenían un riesgo significativamente mayor de un evento de acidosis láctica que los pacientes no tratados con metformina con diabetes tipo 2, con una incidencia de 45.7 casos por 100 000 paciente-años en comparación con 11.8 casos por 100 000 pacientes-años en los pacientes no tratados con metformina.

Además, se vio que la relación entre el uso de metformina, la concentración de lactato y acidosis láctica fue más fuerte en los casos de lesión renal aguda. Esto es debido al aumento de la acumulación de metformina como consecuencia de la función renal disminuida y sugiere una interacción estadísticamente significativa entre la metformina y la insuficiencia renal aguda en el riesgo de acidosis láctica.

Publicaciones recientes ⁽⁴⁹⁾ han abogado por ampliar el uso de metformina en pacientes con ERC más avanzada, incluidos pacientes en diálisis y / o en espera de un trasplante renal. Las opciones de tratamiento para estos pacientes son limitadas y, en general, la metformina no se ha utilizado ampliamente por los motivos indicados anteriormente. Aunque estas publicaciones reconocen la necesidad de más ensayos clínicos controlados, que actualmente no existen, proponen que los pacientes con enfermedad renal avanzada podrían tratarse con dosis más bajas de metformina para mejorar el control de la glucemia sin acumulación excesiva de plasma.

Hay que tener en cuenta que la suspensión del tratamiento con metformina en pacientes con enfermedad renal progresiva puede no solo conducir al deterioro del control de la glucosa, sino también a la pérdida de la protección contra la enfermedad cardiovascular en una cohorte de pacientes con un riesgo particularmente alto.

La gran mayoría de los pacientes que presentan acidosis láctica causada por metformina que ingresan en la UCI son mayores de 65 años, presentan inestabilidad hemodinámica y lesión renal aguda ⁽⁵⁰⁾. La terapia de reemplazo renal intermitente o continua con hemodiafiltración para eliminar metformina y lactato en sangre es recomendada, argumentando que existe correlación entre disminución de los niveles plasmáticos de metformina y mejoría de la acidosis láctica.

La hipotensión ocasionada por la acidosis láctica se trata inicialmente con líquidos intravenosos, seguidos de vasopresores si es necesario. Para los pacientes con intoxicación por metformina la terapia extracorpórea con hemodiálisis es el tratamiento preferido siempre y cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente estable. Aunque la evidencia es limitada respecto a la Terapia de reemplazo renal lenta continua (TRRLC), se prefiere en pacientes con inestabilidad hemodinámica por ser mejor tolerada que la hemodiálisis.

El tratamiento extracorpóreo (hemodiálisis o TRRLC) está recomendado en intoxicación grave por metformina, principalmente si el lactato es ≥ 15 mmol/l, el pH $\leq 7,0$ y la terapia estándar (incluido el bicarbonato ev) ha fallado o en presencia de choque (que requiere el uso de vasopresores) o si existe deterioro de la función renal. El cese del tratamiento extracorpóreo está indicado cuando los niveles de lactato son menores a 3 mmol/l y el pH es mayor a 7,35. La hemodiálisis intermitente siempre será la primera opción, aunque la TRRLC se preferirá en presencia de inestabilidad hemodinámica del paciente.

Una estrategia controvertida que no está del todo validada en el escenario clínico de acidosis láctica e inestabilidad hemodinámica, independientemente de la etiología, es el uso de bicarbonato de sodio (NaHCO_3^-). Esta medida es considerada como tratamiento puente mientras se instaura el tratamiento etiológico.

La acidosis láctica causada por metformina versus otro origen tiene menor mortalidad (50% vs 74%) y mejor pronóstico, aunque el pH se encuentre por debajo de 7,0.

Para confirmar que la acidosis láctica es causada por la metformina y no por factores predisponentes se ha propuesto un nuevo paradigma de diagnóstico de la Acidosis Láctica Inducida por Metformina (MILA) ⁽⁵¹⁾. El criterio diagnóstico sería cuándo el lactato > 5 mmol/L, pH $< 7,35$ y los niveles de metformina son > 5 mg/L. No obstante, las *determinaciones de estos últimos no están muchas veces disponibles en los departamentos de emergencia haciendo que esta herramienta de clasificación propuesta sea difícil para usar en la práctica clínica actual como se evidencia en el siguiente caso clínico:*

Se trata de un varón de 45 años con antecedentes de DM tipo 2, HTA, enfermedad renal crónica estadio 2 y trastorno bipolar. Acude a urgencias por presentar desde hace 24 horas náuseas, vómitos y dolor abdominal. Presentaba: una temperatura 38 °C, pulso rítmico de 86 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 36 respiraciones por minuto, presión arterial de 176/102 mmHg, saturación de O₂ del 99% en aire ambiente.

El paciente estaba alerta, orientado y a la exploración solo destacaba sensibilidad abdominal difusa sin datos de abdomen agudo. El examen toxicológico fue negativo para etanol, aspirina o paracetamol. La gasometría arterial mostro: Ph 6,8, PCO₂ 15 mmHg, PO₂ 131 mmHg, creatinina 1,8 mg/dl, glucosa 208 mg/dl, ácido láctico 20,3 mmol/L.

Por la fiebre no se podía a priori descartar sepsis, a pesar de que con las pruebas complementarias realizadas (Rx de Torax, TAC abdominal) no se encontró ningún foco por lo que se inició antibioterapia empírica. Dada la hiperlactatemia y acidosis fuera de proporción con la leve hiperglucemia del paciente era mucho menos probable encontrarse ante una cetoacidosis diabética que frente a la ingestión de sustancias tóxicas que aumentasen el lactato. A pesar de que la brecha osomolar ⁽⁴⁰⁾ (osmolaridad media menos la calculada) no estaba muy elevada (21 mOsm/kg/Osm), siendo poco probable la ingestión de etilenglicol o metanol, se decidió iniciar Fomepizole (antídoto en intoxicaciones por etilenglicol o metanol) además de la infusión de bicarbonato y solución salina normal.

No obstante, poco después, se alertó de que el paciente estaba tomando una dosis diaria de 4000 mg de Metformina durante 3 días. Después de tres horas con el anterior tratamiento descrito, los análisis de repetición mostraron acidosis metabólica refractaria al tratamiento por lo que aun no pudiendo descartar sepsis, se planteó la posibilidad de la toxicidad por metformina por lo que se inició la hemodiálisis.

Después de tres horas de hemodiálisis, la acidosis metabólica del paciente mejoró y el lactato disminuyó a 6,3 mmol/L. La acidosis láctica y la lesión renal aguda del paciente se resolvieron dentro de las 16 horas posteriores a su presentación en el servicio de urgencias.

A pesar de los antecedentes del paciente, no se logró clasificar como “Acidosis láctica inducida por Metformina” debido a que la determinación de la misma no estuvo disponible. No obstante, debe sospecharse la acumulación de la misma en un historial de uso de Metformina, nivel de lactato > 15 mmol/L, brecha aniónica > 20 mmol/L, acidemia (PH<7,1), bicarbonato sérico (<10 mmol/L) sobre todo si existe insuficiencia renal.

Se puede concluir que es necesario un paradigma mejorado para diagnosticar como la causa de la acidosis láctica es debida a la toma de metformina ya que en pocos departamentos de emergencia está disponible el análisis de Metformina y además puede llevar varios días el informar los resultados. Así mismo, hay que resaltar la importancia de la recopilación de los medicamentos que toma el paciente y en qué cantidad para poder sospechar que la acidosis láctica es por la metformina y no por otra circunstancia y poder así pautar el tratamiento más

adecuado, puesto, que, por ejemplo, la actuación terapéutica a abordar entre una sepsis + metformina (con acidosis láctica) o metformina en dosis tóxicas + acidosis láctica es muy diferente.

A continuación, y cómo ya se ha mencionado en el apartado de material y métodos, hemos seleccionado **dos casos de las Urgencias del Hospital de Zumárraga**, con la intención de responder al objetivo de nuestro trabajo, que no es otro que el de comprobar la importancia clínica del uso de la Metformina cómo antidiabético oral más usado en la Diabetes Mellitus tipo 2 y su posible reacción adversa grave, la acidosis láctica, además de las estrategias en las Urgencias médicas para identificarla, junto con la distinción entre fiebre por aumento de ácido láctico debido a Metformina y fiebre por sepsis grave.

CASO 1

Paciente varón de 72 años de edad entre cuyos antecedentes personales destacó haber sido diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II e isquemia crónica en las extremidades inferiores. Se encontraba en tratamiento con metformina, acarbosa y gliclazida. Presentó un cuadro de 72 horas de evolución cuyo inicio se caracterizó por la existencia de un dolor abdominal difuso acompañado de diarrea y anorexia, con posterior deterioro del nivel de conciencia.

Fue atendido en las Urgencias dónde se objetivó la existencia de datos de fracaso renal agudo, importante acidosis metabólica e inestabilidad hemodinámica.

El paciente se encontraba obnubilado, taquicárdico (frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto en ritmo sinusal), hipotenso (tensión arterial 80/40 mmHg) y con signos indirectos de mala perfusión periférica en la exploración física. Entre las determinaciones analíticas realizadas a su ingreso destacó la existencia de una insuficiencia renal aguda con cifras de creatinina y urea de 2,6 mg/dl y 197 mg/dl respectivamente y de una acidosis láctica grave con pH: 6,8, déficit de bases -29 mmol/l, anión GAP de 41 y determinación de lactato de 176 mg/dl.

Ante la sospecha de que se tratase de una intoxicación aguda por metformina se tomó una muestra sanguínea para determinación de los niveles plasmáticos de la misma (que se derivó para su análisis al hospital terciario de referencia) y se inició el tratamiento consistente en la reposición hidroelectrolítica, estabilización hemodinámica mediante el empleo de noradrenalina a dosis de 0,4 mcg/kg/minuto y corrección de la acidosis mediante administración endovenosa de bicarbonato 1 M. Se trasladó al paciente a intensivos del hospital de referencia (Hospital Universitario de Donostia) donde de acuerdo con el Servicio de Nefrología se decidió la realización de hemodiálisis.

La evolución del paciente fue favorable, con una desaparición progresiva de la acidosis y normalización de los parámetros de función renal que permitieron el alta del paciente en el noveno día de su ingreso en la UCI. La determinación de los niveles de metformina fue de 70,40 mg/l a nivel plasmático y 53,10 mg/l a nivel eritrocitario.

Aprovechando el caso clínico, daremos unas nuevas pinceladas acerca de la terapéutica en estos casos: si bien el empleo de bicarbonato es habitual, no existe evidencia científica (cómo ya se había comentado) de que se asocie a un mejor pronóstico. Además, la administración de bicarbonato endovenoso se puede asociar a diversos efectos secundarios que incluyen ⁽⁵²⁾: sobrecarga de sodio, alcalosis metabólica de rebote, alteraciones en las cifras de potasio (hipopotasemia), vasodilatación refleja tras la administración en forma de bolo con hipotensión y descenso de la contractilidad miocárdica al incrementar la producción de dióxido de carbono.

La escasa unión de la metformina a las proteínas plasmáticas permite emplear las técnicas de hemodiálisis en el tratamiento de su sobredosificación. La hemodiálisis con soluciones con bicarbonato ha demostrado ser eficaz en la eliminación de la metformina plasmática permitiendo además la corrección de la acidosis evitando los potenciales riesgos de la administración endovenosa de bicarbonato.

CASO 2

Varón de 59 años que acude a Urgencias por mareo, náuseas y dolor abdominal. En tratamiento con antidiabéticos orales (Metformina) por DM tipo 2. Entre sus antecedentes destacan también: HTA, hipercolesterolemia y obesidad. Cardiopatía isquémica (portador de stent coronario desde 2011). Colelitiasis. Colecistitis aguda tratada conservadoramente en julio del 2014. Se le recomendó cirugía que en principio desestimó.

Acude a urgencias por presentar unos minutos después de levantarse de la cama sensación de mareo con sudoración fría, sin llegar a perder la conciencia, sin sensación subjetiva de giro de objetos, ni dolor torácico ni palpitaciones que ha durado unos 5 minutos auto-resolviéndose, sin referir otra sintomatología

A la exploración presenta: PA 181/95 (que no variaba con el ortoostatismo) FC 102 Temperatura 38.4 SO₂ 95. Esta eupneico. Consciente, orientado, normocoloreado, bien nutrido, hidratado. Normoperfundido. No hay rigidez de nuca. La AC y la AP no muestran alteraciones No adenopatías a ningún nivel. El abdomen es blando y depresible. No se palpan masas ni megalias ni puntos dolorosos. El resto de la exploración es normal. La exploración Neurológica reglada no muestra alteraciones.

El ECG: Rs a 94. Eje a -21°. q en III y AVF. Similar a previos. Sin datos de isquemia coronaria aguda

La Rx de Torax 2P: no presenta cardiomegalia ni datos de fallo ni condensaciones.

En cuanto a la gasometría arterial: saturación de O₂ 95%, PH 7,36, PO₂ 69, PCO₂ 36, bicarbonato 20 mmol/L.

En las analíticas se evidenció una PCR de 20,62 mg/L y Leucocitos de 14,87 x10³/ μL (Neutrófilos 89,1%). El resto de parámetros, incluido los hepatobiliares están dentro de la normalidad, a excepción del lactato, elevado, a 3,3 mmol/L (30mg/dl).

El sedimento de orina no mostro alteraciones

Se extrajeron dos hemocultivos

La impresión diagnóstica inicial fue de un síndrome febril sin foco con mareo leve inespecífico, sin hipotensión ni criterios de sepsis grave (según criterios SOFA) con elevación de lactato debida a metformina sin acidosis.

Sin embargo, el hecho de que presentara dicho aumento de ácido láctico impedía descartar con absoluta seguridad que no estuviera iniciando una sepsis grave con inicio de deterioro hemodinámico e hipoxia tisular, dado el lactato elevado, a pesar de las tensiones mantenidas.

Por esto se pauto empíricamente amoxicilina-clavulánico ev y dado sus antecedentes de colelitiasis con colecistitis se solcito un TAC abdominal para descartar proceso infeccioso intraabdominal.

En el TAC abdominal sin contraste se objetivó Colelitiasis sin Colecistitis, sin presencia de otra patología intraabdominal aguda.

Se mantuvo al paciente en observación de urgencias durante 24 horas con sueroterapia y antibioterapia ev. *Se suspendió metformitna. Antes del alta de urgencias los niveles de lactato se habían normalizada y el paciente estaba afebril, estable hemodinamicamnte y asintomático.*

Finalmente, la impresión diagnóstica fue de un síndrome febril sin foco con mareo leve inespecífico, sin hipotensión ni criterios de sepsis (según criterios SOFA) con lactato elevado, pero sin datos de mala perfusión ni acidosis (*posiblemente debido al tratamiento con Metformina*). Por precaución se pautó como tratamiento de alta el continuar con Amoxicilina-clavulánico hasta completar 7 días, y continuar con Glicazida 30 mg en vez de Metformina.

La metformina produce con frecuencia elevación de ácido láctico (la acidosis láctica es mucho más rara). En los pacientes con un proceso infeccioso que toman metformina es difícil saber si el aumento del lactato es por la toma de metformina o porque el paciente presenta una sepsis grave con inicio de deterioro hemodinámica e hipoxia tisular, a pesar de las tensiones de momento mantenidas. Esto obliga a valorar la realización de numerosas pruebas complementarias para descartar foco infeccioso grave, así como a tratamiento antibiótico empírico y al ingreso o mantenimiento del paciente en observación hasta que los niveles de lactato se normalizan tras suspender la metformina

6. CONCLUSIONES

- El antidiabético oral más utilizado en el tratamiento de la DM tipo 2 es la Metformina. Es el fármaco de primera elección (salvo intolerancia o contraindicación).
- No está exento de efectos secundarios. Aunque sus reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales (hiporexia, náuseas, molestias abdominales, diarreas...), produce con frecuencia aumento de ácido láctico y puede ocasionar (aunque rara vez) un grave efecto secundario que es la acidosis láctica.
- La acidosis láctica en los pacientes que toman Metformina puede producirse de tres maneras: por ingerir dosis tóxicas, por ingerir dosis normales en pacientes con factores de riesgo (insuficiencia hepática, EPOC, insuficiencia renal severa, shock de cualquier etiología..) o por concurrir en un paciente que toma Metformina circunstancias que por sí mismas producen acidosis láctica: shock cardiogénico o séptico, descompensaciones diabéticas, convulsiones epilépticas, insuficiencia renal grave, intoxicación por metanol o etilenglicol...
- La acidosis metabólica es un cuadro grave, que requiere un tratamiento urgente y un tratamiento etiológico de la causa y que en el caso de la sobredosificación por Metformina puede llegar a requerir diálisis.
- La determinación de los niveles de metformina permite distinguir si se trata de una sobredosificación de la misma. Sin embargo, esta determinación no está disponible en la mayoría de los servicios de urgencias y si lo está, sus resultados no son inmediatos, lo que obliga a descartar el resto de las causas que producen acidosis láctica antes de atribuir la misma a la sobredosificación de metformina.
- Es muy importante interrogar siempre el tratamiento que toman los pacientes para sospechar si existe sobredosificación.
- Sería de esencia disponer de pruebas diagnósticas rápidas de niveles de metformina en todas las urgencias hospitalarias. Investigar para desarrollar estas pruebas sería de gran utilidad.

- El número de pacientes que toma metformina es muy numeroso. El número de pacientes con fiebre que toman metformina lógicamente también es numeroso. En los pacientes con un proceso infeccioso que toman metformina es difícil saber si el aumento del lactato es por la toma de metformina o porque el paciente presenta una sepsis grave. Esto obliga a valorar la realización de numerosas pruebas complementarias para descartar foco infeccioso grave, así como a tratamiento antibiótico empírico y al ingreso del paciente en observación hasta que los niveles de lactato se normalizan tras suspender la Metformina, lo cual incrementa mucho el gasto en la atención de estos pacientes.
- No hemos encontrado trabajos publicados que se planteen este problema. Creemos que deberían ponerse en marcha para detectar variables que permitan diferenciar a los pacientes en tratamiento con metformina y lactato elevado con procesos infecciosos no graves de aquellos que si presentan sepsis grave.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fisterra. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/algoritmos>.
2. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
3. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al; International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):78-89.
4. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med*. 2010;152(12):770-7.
5. WHO (World Health Organization). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111. 2011
6. American Diabetes Association (ADA) 2018. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es>
7. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800-11.
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
9. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-Garcia JC, Fornos JA, et al; en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consensus on the detection and management of prediabetes. Consensus and Clinical Guidelines Working Group of the Spanish Diabetes Society. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(3):23-36.
10. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):472-81.

11. Aschner P, Mauricio Muñoz O, Girón D, Mirena García O, Fernández Ávila A, Casas LA, et al; Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. 2016 Apr-Jun; 47(2): 109–131.
12. Lunder M, Janic M, Sabovic M. Prevention of vascular complications in diabetes mellitus patients: focus on the arterial wall. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018 Feb
13. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch B, Inzucchi S, Genuth S, et al; Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):554-559.
14. Khunti K, Kosiborod M, Ray KK. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in people with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia?. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb
15. Fundación redGDPS (Red de Grupos para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud). Disponible en: <http://www.redgdps.org/basicos-en-diabetes-de-la-redgdps>.
16. Marco Franco J, Girbés Borrás J, Casañ Fernández R, Fluixá Carrascosa C, Morales Olivas F, Gasull Molinera V, et al; Guía para la prescripción y visado de antidiabéticos
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89
18. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900-8
19. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
20. Pallardo Sánchez L.F. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(Supl 2):17-25

21. Ampudia-Blasco F.J, Perelló Camacho E, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus (II). Hipoglucemiantes no insulínicos. *Medicine*. 2016;12(18):1013-25.
22. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care*. 2004; 27:1265-70.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
24. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57.
25. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290:486-94.
27. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25(1):10-6.
28. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-1534.
29. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.

30. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89
31. McGuinness ME, Talbert RL. Phenformin-induced lactic acidosis: a forgotten adverse drug reaction. *Ann Pharmacother*. 1993 Oct;27(10):1183-7.
32. Deppermann D, Heidland A, Ritz E, Hörl W. Lactic acidosis--a possible complication in buformin-treated diabetics. *Klin Wochenschr*. 1978 Sep 1;56(17):843-53.
33. Flórez J, Antonio Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3^o edición.
34. Shalazar Álvarez Y. Use of metformin to treat type 2 diabetes mellitus. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(1):157-166
35. Sharma MD, Garber AJ. What is the best treatment for Prediabetes? *Curr Diab Rep*. 2009 Oct;9(5):335-41.
36. Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Dec;64(6):1341-1353.
37. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA. Gastrointestinal tolerability of extended-release-metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004 April;20(4):565-72.
38. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31:173-5.
39. Soler Morejón C. Acidosis láctica. Centro de investigaciones Médico-Quirúrgicas. *Rev Cubana Med* 2000;39(2):115-9
40. Jiménez ML, Montero PJ. Alteraciones del Equilibrio ácido-básico. Guía diagnóstico y protocolos de actuación. *Medicina de Urgencias y emergencias*. 4^a edición.

41. Heredero Valdés M, Vivian R, Miranda M, Riverón R. Acidosis láctica: algunas consideraciones. *Rev Cubana Pediatr* 2000;72(3):183-93
42. Rémirez M, Arencibia G, Frías M, Llorente B, Echegaray M. Acidosis láctica en un paciente tratado con Metformina. *An. Med. Interna (Madrid)* vol.21 no.6 jun. 2004
43. Morejón Soler C. Acidosis láctica. *Rev Cubana Med* 2000;39(2):115-9
44. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang XM, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014; 510:542-6.
45. Navarro Ferrando JP, Sangrador Pelluz C, García Muñoz S, Soler Company E. Confirmación de un caso de acidosis láctica por metformina mediante determinación de su nivel plasmático. *Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia (España)*. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25;2:120-121
46. Jeffrey PG, Tony B, Nidhi G, Alison S, Yolanda H, Michael SR et al. Impact of Metformin Use on the Prognostic Value of Lactate in Sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012 Nov; 30(9): 1667–1673.
47. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman J, Doucet J, Firardin E, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabetic Medicine*. 2016 Nov; 33(11): 1536-1543.
48. Connelly PJ, Lonergan M, Soto-Pedre E, Donnelly L, Zhou K, Pearson ER. Acute kidney injury, plasma lactate concentrations and lactic acidosis in metformin users: a GoDarts study. *Diabetes Obes Metab*. 2017.
49. Chowdhury TA, Srirathan D, Abraham G, et al. Could metformin be used in patients with diabetes and advanced chronic kidney disease? *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):156-161
50. Sánchez Díaz J, Monares Zepeda E, Martínez Ródriguez E, Cortés Román J, Torres Aguilar O, Peniche Moguel K et al. Acidosis láctica por metformina: reporte de un caso. *Rev colomb anestesiología*. 2017;45(4):353–359
51. Krowl L, et al, Metformin-Induced Lactic Acidosis (MILA): A case report and review of current diagnostic paradigm. *American Journal of Emergency Medicine* 2018.

52. Adeva-Andany M, Fernández C, Mouriño D, Castro E, Dominguez A.
Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis.
ScientificWorldJournal. 2014