



ACTIVIDAD DE LA DESHIDROGENASA LÁCTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 QUE CONSUMEN METFORMINA

Autores: Dra. Aliena Núñez González¹, Dra. Katerine Figueredo Medina²

¹Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, ²Bioquímica Clínica, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Ciencias Médicas de Granma Departamento. Granma, Cuba.

e-mail primer autor: alienang021697@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La deshidrogenasa láctica es una enzima del metabolismo intermedio presente en todas las células del organismo cuya actividad posee una gran variedad de aplicaciones clínicas.

Objetivo: Evidenciar las posibles relaciones existentes entre el comportamiento de la enzima deshidrogenasa láctica y la probabilidad de desarrollar acidosis láctica en pacientes diabéticos tipo 2 que consumen metformina.

Materiales y métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultaron las bases bibliográficas PubMed/Medline, Cochrane y SciELO incluyendo los trabajos de los últimos diez años.

Resultados y discusión: El mayor volumen de estudios consultados en la presente investigación solo abordan la posible relación entre la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y el consumo de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 de manera indirecta o parcial, predominando las publicaciones en idioma inglés.

Conclusiones: Es prioritario incrementar el número de estudios que evalúen directamente la relación entre la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y el riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes que consumen metformina, puesto que de esta manera contaríamos con otra alternativa diagnóstica a fin de facilitar el manejo de esta población.

Palabras clave: láctico deshidrogenasa, diabetes mellitus tipo 2, metformina, acidosis láctica.



INTRODUCCIÓN

La láctico deshidrogenasa (LD; EC 1.1.1.27) o LDH, es una enzima del metabolismo intermedio presente en todas las células del organismo bajo cinco formas isoenzimáticas diferentes. Es una enzima citoplasmática que cataliza la conversión del piruvato, producto final de la glucólisis, en lactato con la transformación acompañante de NADH y NAD⁺.⁽¹⁾

Los distintos tejidos contienen diferentes cantidades y formas de esta enzima, así mientras corazón, riñón, cerebro y hematíes muestran un predominio de LDH1 y las isoenzimas intermedias, LDH2, LDH3 y LDH4 destacan en pulmón, bazo, glándulas endocrinas nódulos linfáticos y plaquetas, la LDH5 se encuentra fundamentalmente en hígado y músculo esquelético.⁽¹⁾

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica y crónica, no transmisible de etiología multifactorial, producida por defectos en la secreción y/o acción de la insulina. Se clasifica en diabetes tipo 1 o insulino dependiente, que se caracteriza por una producción deficiente de insulina y la tipo 2 o no insulino dependiente que resulta del ineficiente uso de esta hormona. Esta última modalidad clínica en sus etapas iniciales es asintomática y se observa preferentemente en las personas mayores de 40 años. La epidemiología de la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 muestra que 20 a 40% de los enfermos presenta alguna complicación en el momento del diagnóstico.⁽²⁾

La diabetes, constituye, no solo una enfermedad crónica, sino un importante e independiente factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, por los cambios que se producen en el perfil lipídico que, unido a la Hipertensión Arterial, tiene mayor prevalencia en pacientes diabéticos, acelerando notablemente el proceso aterosclerótico y las alteraciones de la función endotelial.⁽²⁾

La prevalencia estimada de diabetes en personas de 20 a 79 años, en el mundo, en 2000, fue 4,6 % y en 2019, 9,3 %. En 19 años, el porcentaje de personas con la enfermedad se ha duplicado y el número de personas afectadas se ha multiplicado por tres. Se considera que la mitad de personas portadoras de diabetes están sin diagnosticar, sobre todo en el caso de la del tipo 2.⁽³⁾

La mitad de los diabéticos del mundo viven en China, India, EE.UU, Brasil e Indonesia. Las prevalencias más elevadas se encuentran en China y la India con



24,4 y 15,3 %, respectivamente. En la región de las Américas, la prevalencia alcanza un 8,3 %. En Cuba en los últimos diez años, tuvo un comportamiento de 6,67 % a predominio del sexo femenino. ⁽³⁾

La Federación Internacional de Diabetes (FID) planteó que la diabetes en el mundo se incrementará para 2045, en más de 51 % en relación con 2019 y aumentará de 463 millones a 700 millones de personas afectadas. Por regiones, en América del Sur y Central, donde sitúan a Cuba, ese incremento será en más de 55 %, de 32 a 49 millones de individuos. ⁽³⁾

Solo para tener una idea clara del impacto de la Diabetes Mellitus en Cuba, se perdieron, potencialmente, 1,4 años de vida, por cada 1 000 habitantes de uno a 74 años de edad en el decenio 2010-2020 por complicaciones asociadas a la enfermedad. Lo que la situó, como la novena causa de mortalidad, dentro de las diez primeras en el país. ⁽³⁾

La metformina pertenece a la familia de las biguanidas, grupo de medicamentos que proceden de la guanidina que se derivan de la planta Galega officinalis, la cual se ha utilizado desde la época medieval para el tratamiento de la diabetes. Las biguanidas fueron sintetizadas desde 1920, pero su uso terapéutico no obtuvo tanta validez dado que coincidió con la implementación de la insulina. ⁽⁴⁾

En 1957 se comenzó a utilizar la fenformina y buformina las cuales fueron retiradas de muchos países a comienzos de la década de los setenta por su asociación con la aparición de acidosis láctica y oficialmente en 1977 la administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA) ordenó que fuesen retirados del mercado por su esta misma causa. ⁽⁴⁾

A finales de la década de 1950 se introdujo la metformina, utilizándose en grandes cantidades como tratamiento de elección de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Actualmente es la única biguanida disponible ya que resultó más segura reduciendo los niveles de glucemia sin peligro de causar hipoglicemias y su asociación con la incidencia de acidosis láctica es muy baja. Sin embargo, en las últimas décadas vuelve a formar parte de la mira de muchas investigaciones por sus aplicaciones en otras áreas terapéuticas y a sus posibles efectos adversos entre los que destaca por su gravedad la inducción de acidosis láctica en pacientes diabéticos. ⁽⁵⁾



Aunque con este fármaco la complicación se presenta en menor medida que con otras biguanidas como la butformina y fenformina, precisamente eliminadas del mercado como consecuencia de este problema. Según algunas series la mortalidad de la acidosis láctica es muy elevada, situándose entre 25-50%.⁽⁵⁾

No obstante, se discute en la literatura médica la verdadera incidencia y trascendencia práctica de la acidosis láctica asociada a la metformina (MALA), cuestionándose también la relación causa-efecto entre el consumo del fármaco y la aparición de este cuadro clínico en particular.⁽⁵⁾

Asimismo, constituye una inquietud para la comunidad científica internacional implementar un esquema terapéutico cada vez más acorde a la evolución del paciente diabético tipo 2, siendo una de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) en el año 2022, considerar las relaciones riesgo-beneficio para los pacientes que consumen metformina teniendo en cuenta el escenario postpandémico en el que nos encontramos hasta la fecha.

Objetivo: Evidenciar las posibles relaciones existentes entre el comportamiento de la enzima deshidrogenasa láctica y la probabilidad de desarrollar acidosis láctica en pacientes diabéticos tipo 2 que consumen metformina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultaron las bases bibliográficas PubMed/Medline, Cochrane y SciELO incluyendo los trabajos de los últimos diez años en español, francés, portugués e inglés. Se utilizaron como palabras claves para la búsqueda de información: Lactato deshidrogenasa, diabetes mellitus tipo 2, metformina, acidosis láctica. Para seleccionar la información se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Publicaciones en los últimos 10 años	Estudios no concluidos o previos al 2013
Estudios en adultos	Estudios en población no diabética tipo 2
Estudios en sujetos humanos	Estudios en sujetos no humanos
Estudios en población diabética tipo 2	Estudios que evalúen tratamiento con metformina y otros hipoglucemiantes orales
Texto completo y accesible	Texto no accesible



Según lo anterior, se manejaron las siguientes ecuaciones para desarrollar la búsqueda en las diferentes bases bibliográficas. (Se utilizó el operador booleano AND)

Bases bibliográficas	Ecuación para la búsqueda	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
PubMed/Medline	Metformin "AND" diabetes type 2	1902	1764
	Lactate dehydrogenase "AND" diabetes type 2	2521	500
	Lactate dehydrogenase "AND" Metformin	55	15
Cochrane	Metformin "AND" diabetes type 2	30	12
	Lactic acidosis "AND" Metformin	130	70
	Lactate dehydrogenase "AND" diabetes type 2	45	32
SciELO	Metformina y diabetes mellitus tipo 2	2627	1774
	Acidosis láctica y lactato deshidrogenasa	2613	1050
	Lactato deshidrogenasa y metformina	45	25
Total des estudios consultados		9968	5242

De todos los estudios consultados, finalmente se escogieron 20 que se ajustaban más al propósito de la presente investigación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características generales de la deshidrogenasa láctica

La lactato deshidrogenasa (LDH) es un heterotetrámero que se presenta en 5 isoformas (M4, M3H1, M2H2, M1H3 y H4) y cuya composición es tejido específica. La constante de equilibrio (K_{eq}) de la reacción catalizada por la LDH está fuertemente favorecida hacia la formación de lactato. ⁽⁶⁾

La LDH es muy activa en la mayoría de los tejidos, por lo que no es sorprendente encontrar que la relación lactato/piruvato sea generalmente mayor a 5, como en los músculos esquelético y cardiaco, en el hígado, riñón, bazo, sistema nervioso



central e incluso en el tejido adiposo. En el tejido hepático la relación es de 7:1. En neuronas, de 23:1; en el músculo en reposo, de 13:1, pudiendo alcanzar valores de 160:1 en condiciones de ejercicio intenso. En el caso de tejidos dañados por isquemia, la relación puede ser de 25:1 o hasta de 40:1 como en el cerebro. ⁽⁶⁾

La determinación de la actividad lactato deshidrogenasa (LDH) tiene una gran variedad de aplicaciones clínicas. Por ser una enzima intracelular, su elevación es índice de daño tisular con la consecuente liberación de esta a la circulación. El daño puede variar desde una simple anoxia con ligero daño celular y pérdida de citoplasma hasta necrosis celular severa generando diversos grados de elevación de la actividad enzimática. ⁽⁷⁾

Actividad enzimática y técnicas empleadas para la cuantificación de la deshidrogenasa láctica

Metabolismo del ácido láctico

El ácido láctico, o su forma ionizada, el lactato, también conocido por su nomenclatura oficial ácido 2-hidroxi-propanoico o ácido α -hidroxi-propanoico, es un compuesto químico que desempeña importantes roles en varios procesos bioquímicos, como la fermentación láctica. ⁽⁸⁾

Es un ácido carboxílico, con un grupo hidroxilo en el carbono adyacente al grupo carboxilo, lo que lo convierte en un ácido α -hidroxílico (AHA) de fórmula $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$). En solución puede perder el hidrógeno unido al grupo carboxilo y convertirse en el anión lactato. El ácido láctico es quiral, por lo que se pueden encontrar dos enantiómeros (isómeros ópticos). ⁽⁸⁾

El lactato se produce continuamente en el metabolismo y sobre todo durante el ejercicio, pero no aumenta su concentración hasta que el índice de producción no supera al de eliminación. Este depende de varios factores, como los transportadores monocarboxilatos, concentración de LDH y capacidad oxidativa en los tejidos. La concentración de lactato en la sangre usualmente es de 1 o 2 mmol/l en reposo, pero puede aumentar hasta 20 mmol/l durante un esfuerzo intenso. Se debe considerar que, a pH fisiológico en el cuerpo humano, es decir 7.35, se encuentra solo en su forma disociada, es decir, como lactato y no como ácido. ^(8,9)



El aumento de la concentración de lactato ocurre generalmente cuando la demanda de energía en tejidos (principalmente musculares) sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre. Bajo estas condiciones la piruvato deshidrogenasa no alcanza a convertir el piruvato a Acetil-CoA lo suficientemente rápido y el piruvato comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción de adenosín trifosfato (ATP), si no fuera porque la deshidrogenasa láctica encargada de reducir el piruvato a lactato. ⁽⁹⁾

La función de la producción de lactato es oxidar NADH⁺H para regenerar la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) necesaria para la glucólisis, y por tanto para que continúe la producción de ATP. El lactato producido sale de la célula muscular y circula por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde se vuelve a transformar en glucosa por gluconeogénesis. Al ciclo que comprende la glicólisis en la célula muscular y su reciclaje por gluconeogénesis en el hígado se le conoce como ciclo de Cori. ⁽⁹⁾

El hígado y el corazón tienen la facultad de oxidar el lactato de la sangre convirtiéndolo de nuevo a piruvato. La fermentación de ácido láctico también la producen las bacterias *Lactobacillus*. Estas bacterias pueden encontrarse en la boca, y pueden ser las responsables del progreso de la caries previamente iniciada por otras bacterias. ⁽⁹⁾

Metformina. Mecanismo de acción y usos terapéuticos en otras áreas

El clorhidrato de metformina es el medicamento oral para reducir la glucosa más popular en la mayoría de los países. Las directrices publicadas por las asociaciones nacionales e internacionales de diabetes han apoyado inequívocamente el uso de este fármaco como terapia de primera línea junto con los cambios en el estilo de vida para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) recién diagnosticada con o sin ningún riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) o ERC.⁽¹⁰⁾

Esta reputación ha sido el resultado de sus capacidades efectivas para reducir la glucosa, su bajo costo, la neutralidad del peso y su buen perfil de seguridad general (especialmente la falta de hipoglucemia como efecto adverso). Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de HbA1c entre el 1,5 y el 2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, además se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos, colesterol total y de



las lipoproteínas de baja densidad, PAI-1 y otros marcadores de inflamación vascular. ⁽¹⁰⁾

Químicamente, la metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) es una biguanida que contiene dos moléculas acopladas de guanidina con sustituciones adicionales. A diferencia de la mayoría de los medicamentos modernos, la metformina se deriva de un producto natural utilizado en la medicina herbal y no fue diseñada para dirigirse a una vía o mecanismo de enfermedad en particular. ⁽¹¹⁾

Si bien está claro que la acción principal de la metformina es la supresión de la producción de glucosa hepática, sus mecanismos secundarios son objeto de controversia, ya que se han propuesto varios objetivos y vías de señalización. La evidencia actual apoya la idea de que el principal mecanismo del efecto hepático de la metformina se produce a través de su acción mitocondrial o, al menos, se origina a partir de ella. ⁽¹²⁾

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y la diana mecanicista del complejo 1 de rapamicina (mTOR) (mTORC1) son reguladores clave del metabolismo que se activan e inhiben respectivamente en respuesta aguda al agotamiento de la energía celular. La metformina ejerce sus efectos antihiper glucémicos principalmente suprimiendo la producción de glucosa hepática a través de vías dependientes e independientes de AMPK. Además, la activación de la AMPK conduce a la inhibición de mTORC1, lo que también resulta en la supresión de la gluconeogénesis. ⁽¹²⁾

Se sabe que el AMPK de mamíferos se activa por la caída del estado de la energía celular, lo que se indica por el aumento de las relaciones AMP/ATP y ADP/ATP. La metformina activa el AMPK a través de su acción mitocondrial de tal forma que inhibe el Complejo mitocondrial I, reduciendo la producción mitocondrial de ATP y, por lo tanto, aumentando las proporciones citoplasmáticas ADP: ATP y AMP: ATP. Una elevada relación AMP/ATP desencadena la activación de AMPK, un regulador clave de numerosas vías metabólicas, incluido el metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico y la homeostasis energética promoviendo reacciones catabólicas que generan más ATP e inhiben las vías anabólicas que consumen energía, incluida la gluconeogénesis. ⁽¹³⁾



La AMPK activada fosforila las isoformas ACC1 y ACC2 de ACC (acetil-CoA carboxilasa), inhibiendo la síntesis de grasa y promoviendo la oxidación de esta, reduciendo así las reservas de lípidos hepáticos y mejorando la sensibilidad a la insulina hepática. Cabe destacar que la AMPK también puede activarse por inanición de glucosa y por bajas concentraciones de metformina ya que esta puede imitar un estado de suministro austero de nutrientes por un mecanismo diferente al mitocondrial que implica la formación de un complejo proteico en el lisosoma. Por lo tanto, la metformina también podría activar la AMPK mediante un mecanismo que involucra al lisosoma, en lugar de la mitocondria. ⁽¹³⁾

La diabetes tipo 2 se caracteriza por las concentraciones plasmáticas elevadas de glucagón que desempeñan un papel en la producción de glucosa hepática desregulada. La acción del glucagón está mediada por el aumento del AMP cíclico (cAMP) a través de la estimulación de la adenilato ciclasa y la posterior activación de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA). Parece seguro que algunos de los efectos agudos de la metformina en la inhibición de la producción de glucosa hepática son independientes de la AMPK. ⁽¹⁴⁾

El aumento de AMP producido por metformina podría tener un efecto adicional independiente de AMPK inhibiendo la adenilato ciclasa y reduciendo el AMPc de tal forma que antagoniza los efectos del glucagón y reduce la expresión de enzimas gluconeogénicas. Además, Los aumentos en la relación AMP: ATP también inhiben la fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), lo que resulta en la inhibición aguda de la gluconeogénesis. ⁽¹⁵⁾

Existe evidencia de que la metformina actúa principalmente en el hígado reduciendo la producción de glucosa y, en segundo lugar, aumentando la absorción de la misma en los tejidos periféricos, principalmente en los músculos. Así pues, reduce la resistencia a la insulina, la secreción, los niveles de glucosa en sangre, la inflamación y la angiogénesis, así como la reducción del crecimiento celular y el metabolismo que media su actividad antitumoral. ⁽¹⁵⁾

Estos efectos están regulados por mecanismos dependientes o independientes de AMPK que conducen a la inhibición de la señalización mTOR. La proteína serina/treonina cinasa mTOR es un miembro conservado de la familia de quinasas componente clave de dos complejos distintos denominados complejo mTOR 1 (mTORC1) y complejo mTOR 2 (mTORC2). Estos complejos distintos



realizan funciones separadas en la célula: mTORC1 controla principalmente el crecimiento celular, mientras que mTORC2 participa en el control de la supervivencia y proliferación celular. ⁽¹⁶⁾

Como punto de pivote entre los procesos anabólicos y catabólicos, la señalización del complejo mTOR 1 (mTORC1) ha establecido funciones en la regulación del metabolismo y la autofagia. Si bien mTOR está estrechamente controlado en condiciones fisiológicas, la pérdida de regulación negativa de esta vía puede conducir al crecimiento celular implicando una serie de patologías humanas específicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y el cáncer. Por el contrario, una disminución en la activación de mTOR se asocia con la longevidad. ⁽¹⁷⁾

Además de disminuir la producción de glucosa hepática, la metformina también disminuye los niveles de glucosa al aumentar GLUT4 (transportador de glucosa 4) mediada por la absorción de glucosa en los músculos esqueléticos y la absorción de glucosa en los intestinos. Dentro del intestino, se ha demostrado que la metformina aumenta la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), una hormona incretina intestinal hipoglucemiante que se secreta en respuesta a la ingestión de alimentos y normaliza la glucemia postprandial mejorando así la secreción de insulina y reduciendo los niveles plasmáticos de glucosa. ⁽¹⁸⁾

Además, los pacientes con diabetes tipo 2 se caracterizan por un grado moderado de disbiosis microbiana intestinal, una disminución de algunas bacterias productoras de butirato y un aumento de varios patógenos oportunistas. Estudios recientes sugirieron que la microbiota intestinal puede ser un sitio diana de la metformina. ⁽¹⁸⁾

Estudios preclínicos y clínicos recientes han sugerido que la metformina no solo mejora la inflamación crónica a través de la mejora de parámetros metabólicos como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica, sino que también tiene una acción antiinflamatoria directa. ⁽¹⁹⁾

Los estudios han sugerido que la metformina suprime la respuesta inflamatoria mediante la inhibición del factor nuclear κ B (NF κ B) a través de vías independientes y dependientes de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Se cree que el estrés oxidativo contribuye a una amplia gama de afecciones clínicas, como la inflamación, la lesión por isquemia-reperfusión, la diabetes, la



aterosclerosis, la neurodegeneración y la formación de tumores. La hiperglucemia induce estrés oxidativo, lo que resulta en disfunción lipoproteica y disfunción endotelial, lo que aumenta el riesgo de ECV. ⁽¹⁹⁾

Se ha demostrado que la metformina disminuye la incidencia de ECV en pacientes con diabetes mejorando la disfunción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reduciendo las modificaciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las reducciones de la disfunción HDL mejoran el transporte de colesterol y disminuyen el riesgo cardiovascular. Además, la metformina mejora los niveles de estrés oxidativo endotelial y atenúa la inflamación inducida por la hiperglucemia, disminuyendo la aparición de ECV. ⁽²⁰⁾

Acidosis láctica y su relación con el mecanismo de acción de la metformina

La acidosis láctica es la principal etiología de acidosis metabólica que ocurre en condiciones de producción excesiva de lactato o una disminución en su eliminación. El lactato es producido por el hígado, intestino y tejidos periféricos en el proceso de glucólisis, acumulándose durante estados hipóxicos. No obstante, es metabolizado y eliminado por el hígado (60 %), riñón (30 %) y tejidos periféricos (10 %), en donde puede ser oxidado a dióxido de carbono y agua en la mitocondria o ser sustrato para la gluconeogénesis. ⁽²¹⁾

La acidosis láctica se puede dividir en dos categorías: tipo A, que resulta de la acumulación de lactato vía glucólisis en estados hipóxicos y, tipo B que ocurre sin hipoxia, donde la producción de lactato está aumentada y la eliminación, ya sea por oxidación o gluconeogénesis, está disminuida. La tipo B se divide en B1, asociada a enfermedades de base. La tipo B2, secundaria a tóxicos y medicamentos (metformina); y la tipo B3, caracterizado por errores congénitos del metabolismo. ⁽²²⁾

La acidosis láctica asociada a metformina se puede presentar por tres mecanismos: alteración del aclaramiento de metformina (falla renal aguda y crónica), alteración en la oxigenación en los tejidos (sepsis y choque séptico hipovolémico) y alteración del metabolismo del lactato (falla hepática y abuso de alcohol). ⁽²²⁾

La principal etiología de acidosis láctica es el choque, con una mortalidad cercana al 50 % y del 100 % cuando hay un pH < 7,0. La incidencia de acidosis láctica



asociada a metformina es rara, estimada en 4,3 eventos por cada 100 000 pacientes al año, con tasas de mortalidad que varían entre 30 y 50 %, siendo la falla renal aguda y estados hipoxémicos crónicos los principales factores de riesgo. ⁽²³⁾

El mecanismo de acción de la metformina está relacionado con la inhibición de la gluconeogénesis hepática, al actuar sobre diferentes enzimas mitocondriales, traduciéndose en un déficit energético relativo originado por la disminución del ATP producido en este organelo, al inhibir el complejo I de la cadena respiratoria, como ya se había reseñado, así como la enzima glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial que genera un desacoplamiento del mecanismo de respiración celular. ⁽²⁴⁾

La acumulación de metformina puede llevar a un gran aumento de la producción de lactato, si a esto se suma un estado patológico previo que aumente su producción o que disminuya su eliminación (deterioro de la función renal o hepática, falla cardíaca, disminución de la perfusión tisular por infección, deshidratación o mayores de 60 años), se puede propiciar la aparición de acidosis láctica. ⁽²⁴⁾

CONCLUSIONES

Se concluye que es prioritario incrementar el número de estudios que evalúen directamente la relación entre la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y el riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes que consumen metformina, puesto que de esta manera contaríamos con otra alternativa diagnóstica a fin de facilitar el manejo de esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constanzo L. Fisiología, 5ta. ed. Elsevier, Madrid. 2014.
2. Liberman M, Ricer R. Bioquímica, Biología Molecular y Genética, 6ta. ed. Wolters Kluwer, Barcelona. 2015.
3. Brooks GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. Cell metabolism. 2018 Apr 3; 27(4):757-85. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.008.



4. Kane DA. Lactate oxidation at the mitochondria: a lactate-malate-aspartate shuttle at work. *Frontiers in neuroscience*. 2014; 8:366. doi: 10.3389/fnins.2014.00366.
5. Martínez-Reyes I, Chandel NS. Waste Not, Want Not: Lactate Oxidation Fuels the TCA Cycle. *Cell metabolism*. 2017 Dec 5; 26(6):803-4. doi: 10.1016/j.cmet.2017.11.005.
6. Brooks GA, Martin NA. Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with Implications for treatment. *Frontiers in neuroscience*. 2014; 8:408. doi: 10.3389/fnins.2014.00408.
7. Duburcq T, Favory R, Mathieu D, Hubert T, Mangalaboyi J, Gmyr V, et al. Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxic shock. *Critical care*. 2014 Aug 14; 18(4):467 doi: 10.1186/s13054-014-0467-3.
8. Nolt B, Tu F, Wang X, Ha T, Winter R, Williams DL, et al. Lactate and Immunosuppression in Sepsis. *Shock*. 2018 Feb; 49(2):120-5. doi: 10.1097/SHK.0000000000000958.
9. Marques NR, Ford BJ, Khan MN, Kinsky M, Deyo DJ, Mileski WJ, et al. Automated closed-loop resuscitation of multiple hemorrhages: a comparison between fuzzy logic and decision table controllers in a sheep model. *Disaster and military medicine*. 2017; 3:1. doi: 10.1186/s40696-016-0029-0.
10. Elustondo PA, White AE, Hughes ME, Brebner K, Pavlov E, Kane DA. Physical and functional association of lactate dehydrogenase (LDH) with skeletal muscle mitochondria. *The Journal of biological chemistry*. 2013 Aug 30; 288(35):25309-17. doi: 10.1074/jbc.M113.476648.
11. Villalobos-García D, Hernandez-Munoz R. Lactate-stimulated ethanol oxidation: Revisiting an old hypothesis. *Biochemical pharmacology*. 2019 Apr 11; 164:283-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.012.
12. De-Madaria E, Herrera-Marante I, Gonzalez-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vazquez N, Almenta-Saavedra I, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European gastroenterology journal*. 2018 Feb; 6(1):63-72. doi: 10.1177/2050640617707864.



13. Bergersen LH. Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2015 Feb; 35(2):176-85. doi: 10.1038/jcbfm.2014.206.
14. Hoque R, Farooq A, Ghani A, Gorelick F, Mehal WZ. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*. 2014 Jun; 146(7):1763-74. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.014.
15. Justus CR, Dong L, Yang LV. Acidic tumor microenvironment and pH-sensing G protein-coupled receptors. *Frontiers in physiology*. 2013 Dec 5; 4:354. doi: 10.3389/fphys.2013.00354.
16. Granja S, Tavares-Valente D, Queiros O, Baltazar F. Value of pH regulators in the diagnosis, prognosis and treatment of cancer. *Seminars in cancer biology*. 2017 Apr; 43:17-34. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.12.003.
17. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, Teng X, Lu W, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*. 2017 Nov 2; 551(7678):115-8. doi: 10.1038/nature24057.
18. Doherty JR, Yang C, Scott KE, Cameron MD, Fallahi M, Li W, et al. Blocking lactate export by inhibiting the Myc target MCT1 Disables glycolysis and glutathione synthesis. *Cancer Res*. 2014 Feb 1; 74(3):908-20. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2034.
19. Martinez R, Lloyd Sherlock P, Soliz P, Ebrahim S, Vega E, Ordunez P, et al. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990–2017: a population-based study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020 [Citado 21/05/2021]; 8: [Aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2820%2930035-8>
20. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores básicos 2019: Tendencias de la salud en las Américas. [Internet]. Washington: OPS; 2019 [Citado 07/05/2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51543/9789275321287_spa.pdf?sequence=7&isAllowed=y



Tercer Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



21. Landrove Rodríguez O, Morejón Giraldoni A, Venero Fernández S, Suárez Medina R, Almaguer López M, Pallarols Mariño E, et al. Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2018 [Citado 29/04/2021]; 42:e23. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34897/v42e232018.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
22. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. Diabetes Care [Internet]. 2018; 41(Suppl. 1): [Aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
23. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet [Internet]. 2016; 387: [Aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
24. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Informe Nacional de Estadísticas de la Diabetes, 2020.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.