CMC STAND ALONE 2018

MERCK

METFORMIN E INSUFICIENCIA RENAL

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, HospitalSan Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Postgrado

CMC STAND ALONE 2018

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Bayer, Boehringer Ingelheim, Janssen, Pfizer
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Stendhal, Pfizer, Janssen
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche, Novo Nordisk

CMC STAND ALONE 2018

Agenda

- Parámetros farmacocinéticos de metformin en insuficiencia renal
- Mecanismos de acidosis láctica
- Riesgo de acidosis láctica
- Impacto de metformin en desenlaces duros en pacientes con insuficiencia renal
- Recomendaciones sobre uso de metformin en insuficiencia renal

Parámetros farmacocinéticos

Farmacocinética de metformin

- Se filtra en glomérulo
- Se excreta en túbulos (cimetidina reduce excresión en 50%)
- Aclaramiento 507 ± 129 cc/min
- Si AEC <60 cc/min, aclaramiento de metformin se reduce en 75%
  - sin cambios si cae a <30 cc/min
- Niveles séricos de metformin:
  - AEC >60 cc/min: 4.5 (0.1-20.7) umol/L
  - AEC 30-60 cc/min: 7.71 (0.12-15.5) umol/L
  - AEC <30 cc/min: 8.88 (5.99-18.6) umol/L
- Niveles de metformin en acidosis láctica es 5-15x mayor que los niveles anteriores y usualmente creatinina >3 mg/dl

Bakirs GL. Diabetes Care. 2016;39:1287

Diferencias entre metformin y fenformin

Metformin

- Vida media 6.5 horas
- Eliminación casi exclusivo renal

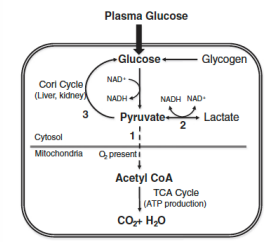
Fenformin

- Vida media 7-15 horas
- Eliminación por excreción renal y metabolismo hepático
- Lipofílico
- Mayor afinidad por membranas mitocondriales
- Efecto más potente en la cadena respiratoria mitochondrial
- Aumenta liberación lactato por el músculo e inhibide oxidación de lactato

Inzucchi SE. JAMA. 2014;312:2668

Mecanismos de acidosis láctica

Lactato



- Los metabolizadores de lactato son:
  - Hígado 60%
  - Riñón 30%
  - Corazón y músculo esquelético: 10%
- Aclaramiento hepático: 320 mmol/hora
  - Por lo tanto el aumento de lactato es raramente el responsible de acidosis láctica
- Acidosis láctica usualmente está asociado a algún factor que disminuye su aclaramiento
  - Cirrosis, sepsis, hipoperfusión

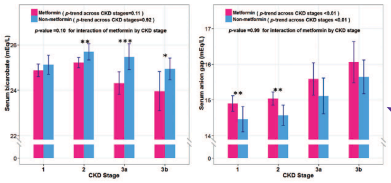
De Feronzo R. Metab Clin Exp. 2016;65:20

Acidosis láctica

- Se define como lactato mayor a 5 mmol/L y ph <7.35
- Usualmente hay una causa precipitante
  - Infección
  - Falla renal aguda
  - Falla hepática aguda
  - Colapso cardiovascular
- En los casos reportados, cuando se midieron niveles de metformin usualmente estaban normales o elevados pero no correlacionaban con el grado de acidosis
- Niveles de lactato no diferían de los pacientes sin exposición a metformin
- En una serie, niveles altos de metformin se asociaron a menor mortalidad
- Mayoría de pacientes tenían función renal normal

Inzucchi SE. JAMA. 2014;312:2668

NHANES: metformin y acidosis



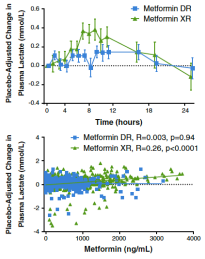
CKD stage	1	2	3a	3b
Numbers of metformin user	697	552	141	45
Numbers of non-metformin user	270	333	170	110

FIGURE 2. Trends of serum bicarbonate and anion gap levels across CKD stages up to stage 3b by metformin use status. Error bar represents the 95% confidence interval of the group mean and the statistical significance is denoted by $^{*}0.05 \leq P < 0.10$, $^{**}0.01 < P < 0.05$, and $^{***}P < 0.01$. The test for linear trend was evaluated by modeling the categorical classifications of CKD staging as a continuous variable in design-adjusted simple linear regression models. CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate.

Sensibilidad de AG para detectar acidosis láctica es de 56-67% en pacientes críticos

Kuo CC. Medicine. 2015;94:1

Metformin XR vs metformin DR



De Fronzo R. Metab Clin Exp. 2016;65:20

Metformin y diálisis peritoneal

Variable	At baseline	At the end of study	*p*
BMI, kg/m^2	29.1±4.1	27.3±4.5	<0.001
Insulin requirements (units)			
Lantus	14±2.8	10±1.7	<0.001
Premix	22±4.4	13±4.2	
FBS, mmol/L	10.9±0.5	7.8±0.7	<0.001
HgA1C%	8.2±0.8	6.4±1.1	<0.001
pH	7.30±0.07	7.32±0.04	>0.05
AG, mmol/L	11.2±2.3	10.6±1.76	>0.05
Plasma metformin concentration, mg/L[a]	5.21±4.13	5.17±4.19	>0.05
Peritoneal fluid metformin concentration, mg/L[a]	5.17±4.16	5.28±4.36	>0.05
Plasma lactate, mmol/L[b]	1.43±0.69	1.44±0.48	>0.05
Renal creatinine clearance, mL/min	6.4±2.0	6.2±2.1	>0.05

- N = 83
- Hasta 1000 mg metformin por día
- Todos además con insulina
- Tiempo medio de seguimiento 28 meses

Al-Hwiesh AK. Peritoneal Dialysis Int.2016; online Sep 28

Riesgo de acidosis láctica

Riesgo de acidosis láctica en GPRD (General Practice Research Database)

- Base de datos de atención primaria del Reino Unido
- 50048 pacientes
- 14 casos de acidosis láctica, de la cual se excluyeron 7 al revisarlos por no corresponder a acidosis láctica
- De los 7 pacientes restantes:
  - 5 pacientes estaban usando metformin
  - 1 usó metformin en el pasado
  - 1 usa glicazida
- Tasa estimada de acidosis láctica:
  - 3.3 por 100000 pacientes año con metformin
  - 4.8 por 100000 pacientes año con sulfonilureas

Bodmer M. Diabetes Care. 2008;31:2086

Riesgo de acidosis láctica en Clinical Practice Research Database en UK

- Usuarios de metformin 223968 vs 34571 no usuarios de metformin
- Riesgo de acidosis láctica **o elevación de lactato**
  - 7.4 eventos por 100000 pacientes año con metformin
  - 2.2 eventos por 100000 pacientes año en no usuarios de metformin
- 74% fueron acidosis láctica y 26% elevación de lactato

Eppenga WL. Diabetes Care. 2014;37:2218

Riesgo de acidosis láctica y función renal en CPRD en UK

Table 2—Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in current, recent, and past metformin users compared with never users of metformin

Metformin use	Person-years, *n*	Events, *n*	Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration: Age-/sex-adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]
Never use	91,287	2	Reference	Reference
Past use	212,007	9	1.94 (0.42–8.97)	2.25 (0.48–10.5)
Recent use	40,526	2	2.25 (0.32–16.0)	2.99 (0.42–21.5)
Current use	743,151	55	3.38 (0.82–13.8)	4.03 (0.97–16.8)
Substratification of current users by most recent renal function (mL/min/1.73 m^2) in the previous year[b]				
≥60	547,731	29	2.42 (0.58–10.1)	2.87 (0.67–12.3)
<60	124,281	22	7.56 (1.77–32.3)	6.31 (1.48–27.5)
30–59[c]	124,275	19	7.09 (1.98–27.9)	5.94 (1.55–24.7)
45–59	89,976	13	6.60 (1.49–29.2)	6.06 (1.37–27.1)
30–44	25,450	5	7.98 (1.61–39.6)	5.47 (1.05–28.5)
<30	2,605	2	35.1 (4.90–249)	25.7 (3.57–185)
≥45	644,861	43	3.30 (0.79–13.8)	3.16 (0.75–13.3)
<45	29,751	7	8.97 (1.85–43.4)	6.74 (1.34–33.8)
Unknown	68,539	5	3.33 (0.65–17.2)	4.51 (0.85–23.8)

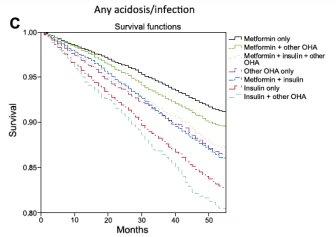
Current metformin users are stratified by renal function. [a]Adjusted for age, sex, BMI, a history of heart failure, and use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and other NIADs/insulin in the previous 6 months. Chronic liver disease and sepsis were not included in the final model because there were too few exposed patients. [b]Renal function records in the previous week are excluded. [c]This substratum included 8,849 person-years, with one event that could not be subdivided further because the patient only had a READ code for chronic kidney disease stage 3 (30–59 mL/min/1.73 m^2).

Eppenga WL. Diabetes Care. 2014;37:2218

Metformin use	Person-years, *n*	Events, *n*	Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration: Age-/sex-adjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]
Never use	91,287	2	Reference	Reference
Current use	743,151	55	3.38 (0.82–13.8)	4.03 (0.97–16.8)
Substratification of current users by cumulative exposure to metformin in the previous year and renal function[b]				
<730 g of metformin/year	628,644	43	3.12 (0.76–12.9)	3.69 (0.88–15.5)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m^2	460,012	23	2.28 (0.54–9.65)	2.73 (0.63–11.9)
Renal function <60 mL/min/1.73 m^2	108,561	16	6.72 (1.55–29.2)	5.54 (1.26–24.4)
Unknown	60,071	4	3.03 (0.56–16.5)	4.25 (0.76–23.7)
≥730 g of metformin/year	114,506	12	4.78 (1.07–21.4)	6.14 (1.35–28.0)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m^2	87,719	6	3.12 (0.63–15.4)	3.94 (0.78–20.0)
Renal function <60 mL/min/1.73 m^2	18,320	5	17.4 (2.42–68.1)	11.8 (2.22–61.5)
Unknown	8,468	1	5.38 (0.49–59.3)	6.96 (0.62–78.0)
Substratification of current users by most recent prescribed daily dose of metformin and renal function[b]				
≤2 g of metformin/day	658,391	46	3.19 (0.77–13.1)	3.78 (0.90–15.8)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m^2	483,674	24	2.27 (0.54–9.58)	2.71 (0.63–11.7)
Renal function <60 mL/min/1.73 m^2	113,530	17	6.84 (1.58–29.6)	5.66 (1.29–24.8)
Unknown	61,187	5	3.73 (0.72–19.2)	5.19 (0.98–27.4)
>2 g of metformin/day	84,759	9	4.85 (1.05–22.4)	6.40 (1.35–30.3)
Renal function ≥60 mL/min/1.73 m^2	64,057	5	3.56 (0.69–18.4)	4.59 (0.87–24.3)
Renal function <60 mL/min/1.73 m^2	13,350	4	13.7 (2.51–74.7)	13.0 (2.36–72.0)
Unknown	7,352	0		

Eppenga WL. Diabetes Care. 2014;37:2218

National Diabetes Registry en Suecia

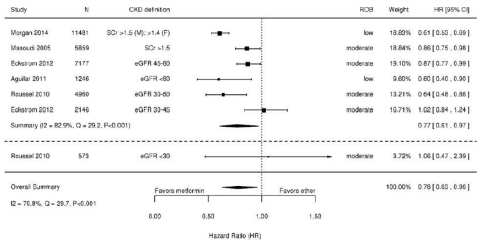


- Base de datos con 51675 pacientes diabéticos en Suecia
- Pacientes en monoterapia con metformin tendían a ser más jóvenes, con mayor peso, con menor duración de DM y con menor Hba1c

Ekström N. BMJ Open. 2012;2:e001076

Metformin y desenlaces duros en insuficiencia renal

Metanálisis: metformin y mortalidad en IRC



Crowley MJ. Ann Intern Med. 2017;166:191

Metanálisis: metformin en pacientes con IRC

- Otros hallazgos
- Mortalidad se redujo en mayor magnitud con AEC entre 45 y 60 cc/min, en pacientes con 30-45 cc/min fue NS
- No diferencias en MACE
- Menor riesgo de hipoglicemias comparado con insulina y sulfonilureas independientemente de función renal

Crowley MJ. Ann Intern Med. 2017;166:191

Revisión sistemática grupo Cochrane

Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review)

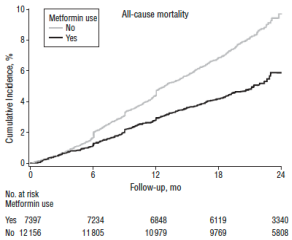
Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE

THE COCHRANE COLLABORATION®

- 347 estudios
- 70490 pacientes año en el grupo de metformin vs 55451 pacientes año en el grupo no metformin
- Incidencia acidosis láctica:
  - 4.3 casos por 100000 pacientes año en el grupo metformin
  - 5.4 casos por 100000 pacientes año en el grupo no metformin
- Sin cambios en niveles de lactato

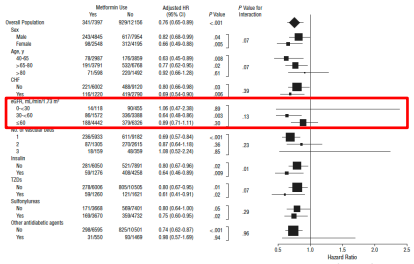
Sapeter S. Coch Datab Syst Rev. 2010.

Metformin y mortalidad en REACH



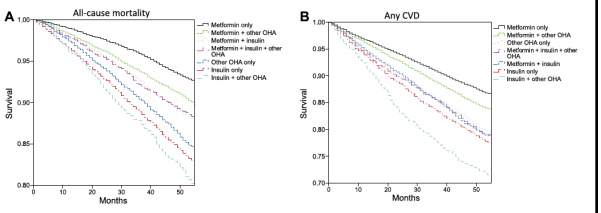
Roussel R. Arch Intern Med. 2010;170:1892

Metformin y mortalidad en REACH



Roussel R. Arch Intern Med. 2010;170:1892

National Diabetes Registry en Suecia



Ekström N. BMJ Open. 2012;2:e001076

Riesgo de acidosis vs otras terapias en Suecia

	Events/patients (N/N)	Events/patients (N/N)	HR (95% CI)	p Value
	Insulin only	Metformin only	Insulin only vs metformin only	
Any CVD	2389/11 427	1734/14 317	1.18 (1.07 to 1.29)	<0.001
Fatal CVD	681/12 285	264/14 696	1.12 (0.91 to 1.40)	0.29
Any acidosis/serious infection	1867/11 860	1154/14 517	1.28 (1.14 to 1.43)	<0.001
Fatal acidosis/serious infection	325/12 284	127/14 697	1.45 (1.07 to 1.97)	0.019
All-cause mortality	2002/12 291	971/14 697	1.34 (1.19 to 1.50)	<0.001
	Other OHA only	Metformin only	Other OHA only vs metformin only	
Any CVD	929/4964	1734/14 317	1.02 (0.93 to 1.12)	0.71
Fatal CVD	237/5171	264/14 696	1.03 (0.84 to 1.26)	0.80
Any acidosis/serious infection	623/5062	1154/14 517	1.05 (0.94 to 1.18)	0.41
Fatal acidosis/serious infection	109/5171	127/14 697	1.13 (0.83 to 1.53)	0.44
All-cause mortality	745/5171	971/14 697	1.13 (1.01 to 1.27)	0.032

Each comparison was adjusted by stratification with octiles of propensity scores.
CVD, cardiovascular disease; OHA, oral hypoglycaemic agent.

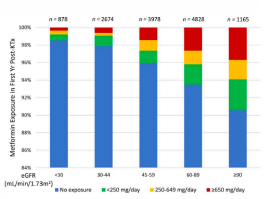
Ekström N. BMJ Open. 2012;2:e001076

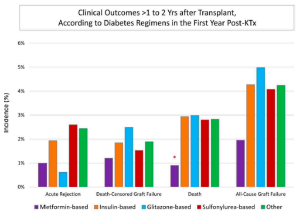
Metformin vs otros agentes según función renal

	30≤ eGFR <45			45≤ eGFR <60			eGFR ≥60			All patients	
	N (% of total)	Events (% of total)	HR (95 % CI)	N (% of total)	Events (% of total)	HR (95 % CI)	N (% of total)	Events (% of total)	HR (95 % CI)	N	Events
Any CVD											
Metformin	670 (35.4)	210 (30.7)	1.00 (0.83 to 1.19)	3839 (57.7)	849 (51.2)	0.94 (0.84 to 1.05)	27083 (67.3)	3698 (63.4)	0.98 (0.92 to 1.05)	31 628	4774
Insulin	1180 (62.3)	474 (69.2)	1.30 (1.02 to 1.64)**	3201 (48.1)	930 (56.1)	1.24 (1.09 to 1.42)**	16718 (41.5)	2853 (48.9)	1.19 (1.11 to 1.27)***	21 503	4476
Other OHA	702 (37.1)	241 (35.2)	1.03 (0.85 to 1.26)	2450 (36.8)	608 (36.7)	1.05 (0.93 to 1.18)	13552 (33.7)	2065 (35.4)	1.03 (0.97 to 1.09)	16 817	2965
Total in group	1894	685		6655	1657		40239	5829			
Any acidosis/serious infection											
Metformin	692 (33.9)	143 (28.4)	0.98 (0.79 to 1.21)	4000 (57.5)	557 (49.4)	0.85 (0.74 to 0.97)*	27618 (67.3)	2444 (60.6)	0.91 (0.84 to 0.98)*	32 345	3155
Insulin	1302 (63.7)	366 (72.6)	1.34 (1.02 to 1.76)*	3406 (48.9)	652 (57.9)	1.07 (0.91 to 1.26)	17152 (41.8)	2057 (51)	1.22 (1.12 to 1.32)***	22 310	3260
Other OHA	738 (36.1)	166 (32.9)	1	2555 (36.7)	379 (33.6)	0.87 (0.75 to 1.00)	13852 (33.7)	1375 (34.1)	1.02 (0.95 to 1.09)	17 265	1960
Total in group	2044	504		6960	1127		41048	4034			
All-cause mortality											
Metformin	715 (33.3)	179 (27)	1.02 (0.84 to 1.24)	4079 (56.8)	558 (46.5)	0.87 (0.77 to 0.99)*	28015 (67.1)	2120 (56.9)	0.87 (0.81 to 0.94)***	32 848	2873
Insulin	1386 (64.6)	468 (70.5)	1.16 (0.91 to 1.47)	3550 (49.5)	701 (58.4)	1.12 (0.95 to 1.31)	17565 (42.1)	1921 (51.5)	1.29 (1.19 to 1.41)***	23 000	3328
Other OHA	766 (35.7)	222 (33.4)	0.97 (0.79 to 1.19)	2626 (36.6)	429 (35.7)	0.97 (0.84 to 1.11)	14049 (33.6)	1375 (36.9)	1.10 (1.02 to 1.19)*	17 578	2087
Total in group	2146	664		7177	1201		41756	3729			

Ekström N. BMJ Open. 2012;2:e001076

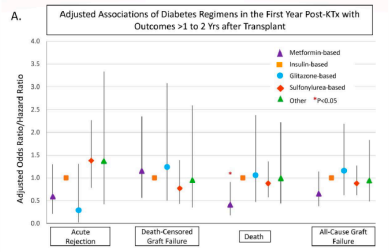
Metformin post transplante renal





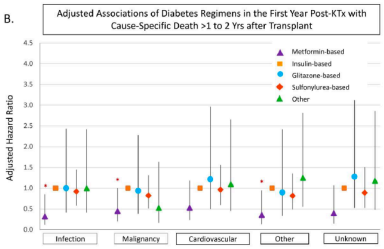
Vest LS. Clin Transplant. 2018;32:e13302

Metformin post transplante renal



Vest LS. Clin Transplant. 2018;32:e13302

Metformin post transplante

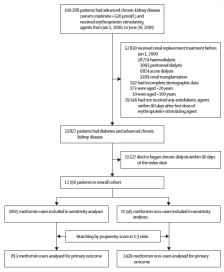


Vest LS. Clin Transplant. 2018;32:e13302

Metformin y desenlaces duros en insuficiencia renal: la otra cara de la moneda

Metformin e IRC

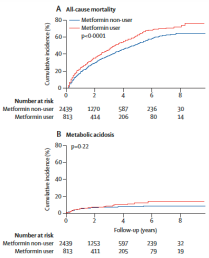
- En Taiwan no hubo restricción de prescripción de metformin por IRC hasta el año 2009
- Estudio cohorte nacional en Taiwan del Sistema nacional de salud que incluye al 99% de los habitantes de la isla
- Mayoría en estadio V (creat >6 mg/dl)
- AEC promedio 10 cc/min en hombres y 7 cc/min en mujeres



Hung SC. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:605

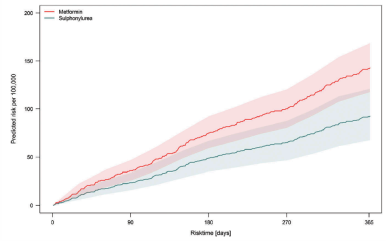
Metformin e IRC y mortalidad

	All-cause mortality				Metabolic acidosis			
	Events (n/N)	Incidence (per 100 patient-years)	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio* (95% CI)	Events (n/N)	Incidence (per 100 patient-years)	Crude hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio* (95% CI)
Matched cohort								
Non-users	1012/2439	15·8	1·00	1·00	86/2439	1·3	1·00	1·00
Users	434/813	20·1	1·29 (1·15–1·45)	1·35 (1·20–1·51)	16/813	1·6	1·17 (0·86–1·88)	1·30 (0·88–1·91)
Defined daily dose								
≤15 DDD	129/252	16·7	1·12 (0·85–1·32)	1·16 (0·91–1·45)	8/252	1·7	1·31 (0·93–2·41)	1·36 (0·98–2·33)
16–40 DDD	143/269	22·1	1·27 (0·99–1·50)	1·31 (1·02–1·52)	12/269	1·3	1·21 (0·77–2·12)	1·21 (0·74–2·29)
>40 DDD	164/292	28·7	1·52 (1·24–1·75)	1·58 (1·25–1·80)	16/292	1·5	1·26 (0·89–2·10)	1·28 (0·81–2·44)
p for trend	–	–	0·044	0·051	–	–	0·667	0·503
Prescribed daily dose								
≤500 mg/day	93/193	15·1	1·10 (0·83–1·40)	1·14 (0·85–1·44)	4/193	1·8	1·33 (0·98–2·98)	1·35 (0·97–2·88)
501–1000 mg/day	129/255	17·2	1·23 (0·87–1·37)	1·30 (0·93–1·45)	8/255	1·4	1·22 (0·95–2·45)	1·27 (0·96–2·32)
>1000 mg/day	212/365	28·2	1·52 (1·24–1·72)	1·57 (1·29–1·83)	24/365	1·5	1·17 (0·98–2·44)	1·29 (0·96–2·38)
p for trend	–	–	0·064	0·048	–	–	0·621	0·488



Hung SC. Lancet Diab Endocrinol. 2015;3:605

Metformin y riesgo de diálisis



- Estudio en Dinamarca
- 168443 pacientes
- Riesgo mayor de diálisis en metformin especialmente en:
  - Mujeres
  - Pacientes mayores
  - Pre existencia de insuficiencia renal
  - Dosis mayores de antidiabéticos orales
- Metformin asociado también a mayor de lesión renal aguda que no requiere diálisis (OR 1.61)
- NNH 1988
- Menor riesgo de MUERTE comparado con sulfoniureas (OR 0.66)

Carlson N. Diab Obes Metab. 2016;18:1283

Reflexiones

- Todos los estudios anteriores han sido cohortes, se ha intentado hacer ajustes por propensión pero esto no captura todas las diferencias
- No existen ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la seguridad
- La mayoría de los datos indican que en IRC estadio 3 es bastante seguro y podría estar asociado a reducciones en mortalidad
- Uso en IRC estadio 4-5 podría estar asociado más bien a mayor mortalidad

Potenciales beneficios en nefropatía

- Efectos demostrados sobre todo en modelos animales:
  - Reducción de fibrosis tubulo intersticial
  - Disminuye producción de proteínas de matriz extracelular y deposición de colágeno
  - La activación de AMPK puede suprimir las vías que llevan a poliquistosis renal
  - Algunos modelos animals muestran atenuación de la nefropatía inducido por gentamicina
  - Puede atenuar el stress oxidativo inducido por hiperglicemia
  - Inhibe AMPK y la activación de mTOR que se produce en podocitos y que llevan a apoptosis en hiperglicemia
- La gran limitante es que esto no ha sido demostrado en humanos y no hay datos que modifique la evolución de la nefropatía diabética más allá del control glicémico

De Broe ME. Nephron. 2018;138:261

Recomendaciones de uso: balance final

Qué tan riesgoso es?

	Incidencia	Tasa mortalidad	Incidencia de mortalidad
Metformin	6.3 por 100000 pacientes año	50%	3 por 100000 pacientes año
Sulfonilureas	1000 por 100000 pacientes año	4.3%	43 por 100000 pacientes año
Insulina	18000 por 100000 pacientes año	4.3%	77 por 100000 pacientes año

Bakris GL. Diabetes Care. 2016;39:1287

CKD Stage	eGFR, mL/min per 1.73 m^2	Maximal Total Daily Dose, mg	Other Recommendations
1	≥90	2550	
2	60 -<90	2550	
3A	45 -<60	2000	Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
3B	30 -<45	1000	Do not initiate therapy at this stage but drug may be continued Avoid if kidney function is or expected to become unstable Consider more cautious follow-up of kidney function
4	15 -<30	Do not use	
5	<15	Do not use	

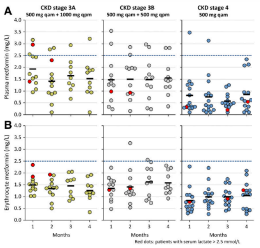
Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

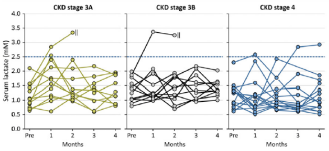
[a]This strategy has not been evaluated or validated in a clinical trial; there are no data to support its efficacy, safety, or potential to improve clinical outcomes.

40

Inzucchi SE. JAMA. 2014;312:2668

Concentraciones de metformin y ajuste de dosis en IRC





Lalau JD. Diabetes Care. 2018;41:547

Recomendaciones de agencias

- EMA: contraindicado con <60 cc/min
- Canadian Diabetes Association:
  - <60 cc/min: dosis máxima 1700 mg por día
  - 30-60 cc/min: dosis máxima 850 mg por día
- NICE
  - Revisar dosificación si creatinina >1.5 mg/dl ó AEC <60 cc/min
  - Parar metformin si creatinina >1.7 mg/dl ó AEC <30 cc/min
- KDIGO: valorar seguridad de metformin en pacientes con IRC estadio 4 o 5

Inzucchi SE. JAMA. 2014;312:2668

Precauciones

- La mayoría de las acidosis láctica tienen una causa precipitante
- Recordar suspender metformin cuando:
  - Caída aguda de la función renal
  - Sepsis/shock
  - IAM
  - Uso de medios de contraste
- Pacientes con <60 cc/min deberían suspender metformin cuando tienen depleción de volumen por cualquier causa
- Evitarlo en pacientes hospitalizados, sobre todo si tiene alguna de las condiciones anteriores

Bakirs GL. Diabetes Care. 2016;39:1287

Argumentos en contra

- Alto riesgo de muerte (50%)
- Incidencia real de acidosis desconocido y hoy hay alternativas terapétuicas para pacientes con IRC
- Pacientes en RCT no reflejan la vida real porque están monitorizados más de cerca
- Pacientes con IRC tienen un menor umbral para la caída de función renal, incluyendo mayor susceptibilidad a lesión renal aguda y caída acelerada de la función renal
- Pacientes con IRC tienen múltiples factores de riesgo para acidosis láctica como edad avanzada y otras comorbilidades
- El reporte infrecuente de los casos hasta ahora ha sido por las precauciones con su uso

Kalantar-Zadeh K. Diabetes Care. 2016;39:1281

Conclusiones

- Metformin se puede usar de manera segura en IRC estadio 3a
- Uso en estadio 3b podría estar asociado a beneficio clínico y ser bastante seguro
- Contraindicado en estadios 4 y 5 de IRC ya que podrían estar asociados incluso a mayor mortalidad
- La mayoría de datos están basados en cohortes
- No se conoce la prevalencia real de la acidosis láctica por metformin
- Evitar uso en condiciones que pueden precipitar falla renal aguda

Preguntas…

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la presentación en:

www.EndoDrChen.com

CMC
STAND ALONE
2018
MERCK
THANK
YOU