



HEPATITIS COLESTÁSICA INDUCIDA POR METFORMINA

Sr. Director: La metformina (dimetilbiguanida) es un hipoglucemiante oral, del grupo de las biguanidas, que se utiliza en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 desde hace más de 50 años. Actúa como un agente sensibilizador de la insulina; disminuye las concentraciones plasmáticas de ésta, induce una mayor utilización periférica de la glucosa y disminuye la producción de glucosa hepática¹. Es en la actualidad uno de los hipoglucemiantes orales más utilizados en todo el mundo, ya que tiene una potencia hipoglucemiante similar a las sulfonilureas pero con menor riesgo de hipoglucemias y menor ganancia de peso que éstas. Se considera un fármaco seguro, y sus efectos secundarios más frecuentes son las alteraciones digestivas menores, del tipo diarrea, náuseas y vómitos. En este mismo orden, cabe decir que la acidosis láctica, que es su efecto secundario más conocido, debe considerarse un efecto adverso inusual (incidencia estimada de 0,03 por 1.000 pacientes/año), especialmente si se respetan sus contraindicaciones, en particular la insuficiencia renal¹. La toxicidad hepática por metformina es extraordinariamente rara y la base de datos MEDLINE únicamente recoge 4 casos descritos²⁻⁵. (Descriptores: Metformin/adverse effects AND Hepatitis or Cholestasis. MEDLINE: 1966-2004.) Presentamos el caso de una paciente en tratamiento con metformina que desarrolló un cuadro de hepatitis colestásica.

Mujer de 80 años de edad, con historia de diabetes mellitus tipo 2, de reciente diagnóstico y sin complicaciones macro o microvasculares conocidas, hipertensión arterial y poliartritis, que ingresó en enero de 2004 por ictericia. Seguía tratamiento con bisoprolol (5 mg/día), torasemida (5 mg/día) y lercanidipino (10 mg/día) desde hacía 2 años, y con glucosamina (1,5 g/día) desde hacía uno. En la última modificación del tratamiento, que se había producido hacía 3 meses, se incluyó metformina a dosis de 1.700 mg/día. Carecía de antecedentes de enfermedad hepática, transfusiones sanguíneas o ingesta de alcohol. No había historia familiar de hepatopatía. La paciente ingresó refiriendo molestias digestivas con dolorimiento abdominal y pesadez posprandial de 2-3 semanas de evolución, a los que en la última semana se habían añadido astenia intensa y pérdida del apetito. Asimismo, en los últimos días había notado coloración ictericia, orinas colúricas y prurito cutáneo generalizado. Negó la

existencia de náuseas, vómitos o hipocolia. La exploración física fue normal salvo por una intensa ictericia cutaneomucosa. No se palpaban organomegalias y la exploración del hipocondrio derecho era indolora. Las exploraciones complementarias realizadas fueron: hemograma (hemoglobina de 1,73 mmol/l, hematocrito de 0,33/l, volumen corpuscular medio de 94 fl, hemoglobina corpuscular media de 0,50 fmol/células, 5,8 10⁶/l de leucocitos con fórmula normal y 205 10⁹/l de plaquetas), estudio de coagulación, que fue normal, bioquímica (glucosa de 12,5 mmol/l, urea de 15 mmol/l, creatinina de 079 mol/l, bilirrubina total de 90,6 mol/l, bilirrubina directa de 58 mol/l, lactatodeshidrogenasa de 473 U/l, aspartatoaminotransferasa de 212 U/l, alaninaaminotransferasa de 174 U/l, fosfatasa alcalina de 199 U/l y gammaglutamiltranspeptidasa de 442 U/l, con amilasa, sodio, potasio y calcio normales). La velocidad de sedimentación globular era de 30 mm/h y la cifra de hemoglobina glucosilada de 0,065 l/l. Las determinaciones séricas de títulos de anticuerpos frente a los virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimicrosómicos hepáticos de tipo 1, antimúsculo liso y antirreticulina fueron negativas, al igual que alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario y CA-19.9. Se realizaron radiografía de tórax y simple de abdomen, colonoscopia, ecografía, tomografía computarizada de abdomen y colangiografía magnética, que fueron normales.

Los resultados de las pruebas de función hepática continuaron empeorando, hasta llegar a un pico de bilirrubina total 256 mol/l y de bilirrubina directa de 210 mol/l, con aspartatoaminotransferasa de 1.198 U/l, alaninaaminotransferasa de 596 U/l, fosfatasa alcalina de 164 U/l y gammaglutamiltranspeptidasa de 260 U/l. No se realizó ningún tratamiento específico para la ictericia colestásica. Se había retirado la metformina en el momento del ingreso y para el control de la diabetes se utilizó insulina. Después de 2 meses la paciente se encontraba asintomática y las alteraciones analíticas habían mejorado; a los 3 meses eran normales. La paciente no ha presentado ningún síntoma atribuible a enfermedad hepática y las determinaciones analíticas son normales tras 9 meses de seguimiento.

Se estableció el diagnóstico de hepatitis colestásica por fármacos al descartarse de forma razonable otras posibles etiologías. De todos los fármacos que recibía la paciente, la metformina parece el más probablemente responsable, siguiendo el protocolo propuesto por Nierenberg⁶: a) existen otros casos publicados de hepatotoxicidad asociada a metformina²⁻⁵; b) la latencia entre el inicio de la exposición hasta la aparición de los síntomas fue de pocas semanas^{3,4}, como en los otros casos publicados; c) el cuadro mejoró hasta su resolución tras la retirada del fármaco, y d) se excluyeron otras causas de hepatitis. En nuestro caso, no se procedió a la reintroducción del fármaco, ya que no habría estado justificada al existir otras opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes. En los casos recogidos en la bibliografía se realizó estudio histológico hepático (tabla I), pero no se efectuó en el que aquí presentamos, ya que la paciente no prestó su consentimiento. La biopsia hepática no forma parte del protocolo de Nierenberg⁶ ni de otras escalas de

TABLA I. Datos clínicos, analíticos e histológicos de los casos de hepatitis tóxica por metformina

Datos de los pacientes	Babich et al ²	Desilets et al ³	Nammour et al ⁴	Deutsch et al ⁵	Barquero y Pérez
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Edad (años)	52	64	68	67	80
Polimedicación	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Dosis (g)/día	2	1	1,7	1	1,7
Clínica	Astenia y otros Ictericia	Astenia y otros Ictericia	Astenia y otros Ictericia	Prurito Ictericia	Astenia y otros Ictericia
Latencia (semanas)	4	2	4	6	8
Bilirrubina total (mol/l)	14,4	21,3	15,7	4,8	15
Bilirrubina directa (mol/l)			10	3,5	12,3
AST (U/l)	538	214	36	1.152	1.198
ALT (U/l)	651	289	109	905	596
FA (U/l)	500	994	383	121	164
GGT (U/l)			809	248	260
Biopsia	Sí Hepatitis inducida por fármacos	Sí Colestasis con edema portal, inflamación aguda y proliferación ductal	Sí Colestasis e inflamación portal	Sí Inflamación portal e inflamación aguda lobar	No
Resolución (semanas)	4	12	8	12	12
Readministración	No	No	No	Sí	No

AST: aspartatoaminotransferasa; ALT: alaninaaminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa.

diagnóstico de hepatitis por fármacos, y se realiza sólo para excluir otras causas de hepatopatía o con finalidad pronóstica, ya que usualmente carece de utilidad para el diagnóstico hepatotóxico⁷.

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de la hepatotoxicidad por metformina², ya que, aunque se concentra en el hígado, no presenta metabolismo hepático y se excreta inalterada por orina³. Además, no existen datos de hepatotoxicidad dependiente de la dosis (pacientes que tomaron grandes dosis, generalmente con fines suicidas, no mostraron alteraciones en la bioquímica hepática), lo cual, junto con el período de latencia de varias semanas entre la introducción del fármaco y la aparición de la clínica, hace pensar en una reacción de tipo idiosincrásico².

Aunque la incidencia sea muy baja, la hepatotoxicidad por metformina debe tenerse en cuenta en los pacientes diabéticos que reciben metformina y desarrollan alteraciones hepáticas.

J. BARQUERO ROMERO y M. PÉREZ MIRANDA
Servicio de Medicina Interna. Hospital Perpetuo Socorro. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. Badajoz. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-9.
2. Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med.* 1998;104:490-2.
3. Desilets DJ, Shorr AF, Moran KA, Holtzmuller KC. Cholestatic jaundice associated with the use of metformin. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2257-8.
4. Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. *Endocr Pract.* 2003;9:307-9.
5. Deutsch M, Kountouras D, Dourakis SP. Metformin hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 2004;140:W25.
6. Nierenberg D. Did this drug cause my patient's hepatitis? and related questions. *Ann Intern Med.* 2002;136:480-3.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R. Hepatitis medicamentosas y tóxicas. En: Berenguer J, Brugera M, García M, Rodrigo L, editores. *Enfermedades hepáticas y biliares.* Madrid: Elba S.A.; 2001. p. 75-90.



TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Sr. Director: Hemos leído con interés el artículo de De la Mata et al¹ sobre la situación actual del trasplante hepático en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Querriamos con esta carta completar las indicaciones de trasplante hepático en esta población según el documento de consenso del Grupo Español de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante, la Secretaría del Plan Nacional de Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Organización Nacional de Trasplantes² con fecha de 22 de junio de 2004, disponible en www.gesidaseimc.com

Según este documento de consenso, los criterios de trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por el VIH son los siguientes:

1. En pacientes sin criterio de iniciar tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la cifra de linfocitos CD4 debe ser superior a 350 células/ l.
2. En pacientes con criterios para recibir TARGA, los criterios son los siguientes: a) no haber tenido infección oportunista definitiva de sida, a excepción de tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *Pneumocystis carinii*); b) tener una cifra de linfocitos CD4 superior a 200 células/ l o, en caso del trasplante hepático en particular, superior a 100 células/ l (se asume la

posibilidad de que el paciente presente una concentración menor de linfocitos CD4 en el trasplante hepático en comparación con otros trasplantes por la leucopenia secundaria al hiperesplenismo asociado), y c) carga viral plasmática del VIH indetectable en el momento del trasplante y tener opciones válidas de TARGA en el período postrasplante.

3. Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo: abstinencia de drogas durante 2 años y de alcohol durante al menos 6 meses, y evaluación psicológica y psiquiátrica favorable.

A partir de estos criterios, en este documento de consenso también se plantea la posibilidad de realizar un trasplante de órgano sólido en pacientes con otros procesos oportunistas distintos de los antes mencionados, aunque esta decisión debe plantearse de forma individualizada.

Por otro lado, también se podría plantear un trasplante de órgano sólido de forma individualizada en pacientes con carga viral detectable siempre y cuando haya opciones terapéuticas disponibles para ellos tras el trasplante. Este matiz se plantea especialmente para los pacientes con enfermedad hepática terminal que no permite mantener el TARGA hasta el momento previo del trasplante hepático por intolerancia o toxicidad.

V.J. MORENO-CUERDA y M. MORALES-CONEJO
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. Trasplante hepático en pacientes con infección VIH. *Gastroenterol Hepatol.* 2004; 27:425-8.
2. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por el VIH en España-2004. Disponible en: www.gesidaseimc.com



PREPARACIÓN COLÓNICA CON POLIETILENGLICOL, HIPOFOSFATEMIA Y SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

Sr. Director: Los preparados de polietilenglicol (PEG) se emplean de forma generalizada en la limpieza intestinal previa a la colonoscopia. Se trata de soluciones electrolíticas balanceadas e isoosmóticas, muy bien toleradas en general debido a su mínima tasa de absorción y a que, por lo tanto, no dan lugar a cambios significativos en la volemia o alteraciones electrolíticas secundarias. Sin embargo, estas 2 circunstancias se describen con mucha mayor frecuencia tras el empleo de soluciones hiperosmóticas de fosfato sódico, lo que limita su utilización en pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática o con trastornos hidroelectrolíticos de base.

En todo caso, las alteraciones electrolíticas asociadas a la colonoscopia y a la limpieza intestinal previa cursan de forma subclínica y se ponen habitualmente en relación con el desarrollo de distintos grados de hiponatremia. Por tanto, resulta excepcional la aparición de un síndrome confusional agudo (SCA) asociado a hipofosfatemia tras la toma de una solución de PEG, en una paciente previamente sana, como en el caso que a continuación se describe.

Mujer de 58 años, sin antecedentes de interés, hábitos tóxicos o tratamiento farmacológico habitual, a quien se remitió a la consulta de Aparato Digestivo por un cuadro de alteración del ritmo intestinal de 5 meses de evolución. Se realizó estudio analítico completo que resultó normal en todos sus parámetros, y se solicitó la realización de una colonoscopia. En la tarde previa al día de la exploración, la paciente comenzó la preparación intestinal habitual con PEG (solución evacuable