



NOTA CLÍNICA

Hepatotoxicidad por metformina

S. Olivera-González^{a,*}, B. de Escalante-Yangüela^a, C. Velilla-Soriano^b,
B. Amores-Arriaga^a, P. Martín-Fortea^a y M.E. Navarro-Aguilar^a

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 7 de julio de 2009; aceptado el 20 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 4 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Metformina;
Hepatotoxicidad;
Idiosincrasia

KEYWORDS

Metformin;
Hepatotoxicity;
Idiosyncratic

Resumen

La metformina es un antidiabético oral de la familia de las biguanidas que se utiliza ampliamente en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2. Sus principales efectos secundarios son alteraciones inespecíficas gastrointestinales (10–30%). La acidosis láctica es el efecto secundario más grave, por lo que no debe administrarse a los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular grave. Se ha descrito de forma excepcional hepatotoxicidad por este fármaco. Presentamos el caso clínico de una paciente con diabetes mellitus de tipo 2 e inicio reciente de tratamiento con metformina que desarrolló un cuadro de hepatotoxicidad grave que siguió una evolución posterior favorable.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Metformin-associated hepatotoxicity

Abstract

Metformin is an oral biguanide widely used in the management of patients with type 2 diabetes. It produces non-specific gastrointestinal symptoms in 10–30% of the patients. Lactic acidosis is the most serious side effect, so it must not be administered to patients with renal, liver, or heart insufficiency. Only a few cases of hepatotoxicity due to this drug have been documented. We report the case of a patient with type 2 diabetes mellitus and recent use of metformin who developed serious liver injury, followed by a favorable evolution.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: susana.olivera@yahoo.es (S. Olivera-González).

Introducción

La metformina es un antidiabético oral perteneciente a la familia de las biguanidas, con un potente efecto sensibilizante a la insulina, y es un tratamiento efectivo para muchos pacientes con diabetes de tipo 2. No se metaboliza, sino que se elimina rápidamente del plasma a través del riñón. Su efecto farmacológico consiste en la disminución de la gluconeogénesis hepática y, además, potencia la acción periférica de la insulina. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, sobre todo anorexia, náuseas o diarrea, y se producen en el 10–30% de los pacientes tratados. Su riesgo principal es la acidosis láctica, y para minimizarlo no debe administrarse a los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiovascular grave. De forma muy excepcional se ha descrito toxicidad hepática por la toma de este fármaco^{1–7}.

Presentamos el caso clínico de una paciente con diabetes mellitus de tipo 2 de larga evolución e inicio reciente de tratamiento con metformina a dosis altas que desarrolló un cuadro de hepatotoxicidad grave de predominio citolítico por este fármaco así como insuficiencia renal y acidosis láctica que siguió una evolución posterior favorable.

Caso clínico

Mujer de 73 años, alérgica a betalactámicos, sin hábitos tóxicos y con antecedentes patológicos de diabetes mellitus de tipo 2 de 30 años de evolución, hipertensión arterial, arritmia completa por fibrilación auricular, valvulopatías mitral, aórtica y tricuspídea moderadas, hipertensión pulmonar moderada, enfermedad pulmonar crónica restrictivo-obstruccionista, síndrome ansioso-depresivo y osteoartritis grave. En tratamiento habitual con acenocumarol, bisoprolol, torasemida, digoxina, escitalopram, lormetazepam, terbutalina, bromuro de tiotropio, metformina e insulina glargina. La paciente tomaba metformina en dosis de 850 mg 3 veces por día, que se había añadido a su tratamiento habitual 2 semanas antes del inicio de los síntomas.

Acudió a urgencias de nuestro hospital por presentar un cuadro de astenia, anorexia, disnea, poliuria, polidipsia y dolor en el hipocondrio derecho de 15 días de evolución. En las últimas horas su estado general había empeorado y se añadieron vómitos alimentarios, sin alteración del ritmo deposicional ni fiebre. No había presentado ictericia, coluria, acolia, prurito o hemorragia externa. No se recogieron datos epidemiológicos de interés ni había realizado viajes recientemente y negaba la toma de productos de herbolario o de otras posibles sustancias tóxicas.

A la exploración física la paciente estaba normocoloreada y deshidratada. La auscultación cardíaca era arritmica a 50 latidos por min y la auscultación pulmonar era normal. La palpación del abdomen fue dolorosa en el hipocondrio derecho, sin apreciarse masas ni visceromegalias o signos de irritación peritoneal. Las extremidades inferiores no mostraban edemas, signos de trombosis venosa profunda o insuficiencia venosa crónica.

En la analítica se comprobó un aumento de las aminotransferasas con cifras de transaminasa glutámico-

pirúvica: 1.294 U/l (N: 5–40); transaminasa glutámico-oxalacética: 1.765 U/l (N: 4–50); bilirrubina total: 1,4 mg/dl (N: 0,2–1 mg/dl); gamma-glutamil transpeptidasa: 29 U/l; fosfatasa alcalina: 95 U/l; lactato deshidrogenasa: 4.957 U/l (N: 260–460); glucosa: 394 mg/dl; urea: 1,05 g/l; creatinina: 2,1 mg/dl; sodio: 131,5 mEq/l, y potasio: 5,98 mEq/l. En el hemograma existía anemia (Hb: 10,3 g/dl; Hto: 30,9%, y VCM: 88,7 fl), leucocitosis con neutrofilia (23.400 leucocitos/mm³ [el 91% neutrófilos]) y trombocitopenia con número de plaquetas de 106.000/mm³. En el estudio de coagulación la actividad de protrombina fue del 9%, INR: 7,43 y el tiempo de tromboplastina parcial activada: 41,7 s (N: 23–37). En la gasometría arterial se comprobó acidosis láctica con Ph: 7,13; pO₂: 70 mmHg; pCO₂: 36 mmHg; bicarbonato: 12 mmol/l, y lactato: 6,9 mmol/l (N: 0,5–2,2). La paciente requirió ingreso en la UCI, donde fue precisa la transfusión de plasma fresco congelado además de la administración de complejo protrombínico y vitamina K para mejorar la coagulación y posteriormente la transfusión de concentrados de hematíes por agravamiento de la anemia. La cifra de plaquetas descendió hasta 30.000/mm³, el test de Coombs indirecto fue negativo y la haptoglobina fue normal. También se llevó a cabo hemodiafiltración por el desarrollo de insuficiencia renal (cifras máximas de creatinina: 3,9 mg/dl y de urea: 1,46 g/l) con acidosis láctica (lactato máximo: 12,8 mmol/l), con buena respuesta clínica y analítica.

Se realizaron numerosas pruebas complementarias para orientar el origen del fallo hepático. Los niveles séricos de paracetamol (nomograma) fueron indetectables y las serologías de virus hepatotropos (virus de la hepatitis A [VHA], virus de la hepatitis B [VHB], virus de la hepatitis C [VHC], virus Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus [CMV], virus del herpes simple [VHS] y virus varicela-zóster [VZV]) negativas. Los autoanticuerpos ANA, AMA, ASMA y ANCA resultaron negativos. El metabolismo del hierro se alteró debido a las transfusiones recibidas, pero en posteriores controles fue normal. Resultaron, asimismo, normales la ceruloplasmina, el cobre y la alfafetoproteína. En la ecografía del abdomen se observó escaso líquido libre intraperitoneal entre asas y pequeño derrame pleural bilateral, y en la radiografía de tórax se observaron signos de insuficiencia cardíaca. En la TC del abdomen se describieron dudosos signos de pancreatitis con infiltración peripancreática y pequeña cantidad de líquido libre intraperitoneal sin imágenes de necrosis o colecciones peripancreáticas definidas. Sin embargo, las cifras de amilaseemia, amilauria y lipasa fueron repetidamente normales. Se solicitaron urocultivo y hemocultivos, que fueron negativos.

Durante su ingreso en la UCI la paciente presentó elevaciones máximas de GPT de 4.506 U/l y de GOT de 8.091 U/l, y en todo momento fueron normales la GGT y la fosfatasa alcalina. La coagulación se normalizó y se suspendió temporalmente el tratamiento con acenocumarol. No se consideró indicada la realización de biopsia hepática dada la buena evolución. A los 10 días de su ingreso, las cifras de GOT fueron de 40 U/l y las de GPT de 276 U/l.

Se trasladó al servicio de Medicina Interna para continuar tratamiento de su insuficiencia cardíaca y renal y control de su diabetes. Las cifras de urea y de creatinina al alta fueron normales, y los valores de aminotransferasas se encontraban en rango normal (GOT: 17 U/l y GPT: 34 U/l). Se envió a su domicilio en tratamiento con insulina glargina y repaglinida

con buen control glucémico y se reanudó la anticoagulación con acenocumarol con buena tolerancia.

Discusión

En el momento de su ingreso nuestra paciente presentaba un fallo hepático con grave alteración de la coagulación potenciada por el acenocumarol, hiperglucemias iniciales e hipoglucemias mantenidas posteriormente con difícil ajuste del tratamiento insulínico. Este fallo hepático posiblemente condicionó la aparición de acidosis láctica y la posterior insuficiencia renal aguda¹. Aunque la TC del abdomen indicó en un principio una pancreatitis aguda no complicada, la repetida normalidad de las cifras de amilasa y lipasa y la evolución clínica de la paciente no confirmó el diagnóstico.

Para poder establecer el diagnóstico de hepatotoxicidad, en primer lugar, es necesario descartar otros cuadros que justifiquen las alteraciones del perfil hepático. Entre las causas más probables de elevación de las aminotransferasas se encuentran la hepatitis vírica aguda, la hepatitis tóxica, la hepatitis isquémica (*shock*, síndrome de Budd-Chiari, etc.), la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmunitaria, el déficit de alfa-1-antitripsina, la hepatopatía alcohólica, las alteraciones hepáticas en enfermedades crónicas (como insuficiencia cardíaca congestiva), el hepatocarcinoma, etc. Otros requisitos para poder establecer el diagnóstico de hepatitis tóxica son la descripción previa de reacciones similares con el fármaco en cuestión, así como una secuencia temporal compatible, tanto en la aparición de la reacción adversa como en la mejoría clínica tras la suspensión de la sustancia imputada.

En el caso de nuestra paciente se descartaron las enfermedades previamente comentadas mediante la realización de pruebas analíticas, incluyendo serologías y cultivos, y pruebas de imagen. En un primer momento se planteó como diagnóstico inicial en urgencias el *shock* séptico. El fallo hepático es una consecuencia de la sepsis, aunque se produce más frecuentemente en pacientes con enfermedad hepática preexistente², pero la paciente no refería clínica infecciosa en los días previos, los cultivos solicitados fueron repetidamente negativos y la evolución del cuadro fue favorable sin haber precisado tratamiento antibiótico. También se planteó el diagnóstico diferencial con enfermedad cardiovascular debido a los antecedentes médicos de la paciente, que condicionaran una hepatitis isquémica, un hígado de *shock* o una situación de bajo gasto cardíaco. A pesar de que la paciente presentó leve descompensación de su insuficiencia cardíaca e hipotensión en el momento de su ingreso, no presentaba signos o síntomas de insuficiencia cardíaca derecha aguda, no presentaba edemas periféricos a la exploración, se encontraba eupneica en reposo, no se palpaba hepatomegalia a la exploración abdominal, no existía una respuesta ventricular rápida, la auscultación pulmonar era normal y la paciente no presentó en ningún momento hipoxemia. En las pruebas de imagen tampoco se observaron signos de congestión venosa hepática³. La evolución de la paciente así como el tratamiento administrado tampoco orientaron hacia cualquiera de las anteriores etiologías discutidas⁴.

El cuadro clínico, una vez descartadas otras posibles etiologías, nos hizo plantear el diagnóstico de hepatotoksi-

dad farmacológica, y dado que no se había realizado ninguna modificación en el tratamiento de la paciente, a excepción de la introducción de metformina 2 semanas antes, consideramos a este fármaco como agente causal, lo que viene apoyado por la insuficiencia renal y la acidosis láctica concomitante, efecto bien conocido como posible complicación del tratamiento con metformina¹.

Hemos encontrado en la literatura médica revisada 7 casos de toxicidad hepática por metformina⁵⁻¹¹, en la mayor parte hepatitis colestásicas o de patrón mixto. En estos casos las alteraciones del perfil hepático se manifestaron entre 2 y 6 semanas tras la introducción de la metformina como tratamiento de la diabetes, y se trató de una reacción idiosincrásica, no asociada a la toma de otros fármacos, ni se han descrito otros factores desencadenantes.

Las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas se manifiestan entre una semana y 3 meses tras el inicio del tratamiento con el fármaco implicado. En nuestra paciente la reacción fue precoz y la mejoría de la función hepática se produjo tras una semana de suspensión del fármaco con completa normalización de la hiperaminotransferasemia en menos de un mes. En todos los casos previamente descritos de hepatotoxicidad por metformina los pacientes se recuperaron por completo⁵⁻¹¹. En nuestro caso no fue necesario realizar biopsia hepática, ya que la evolución nos pareció lo suficientemente clara acerca de la etiología tóxica del cuadro.

Existen varias escalas y algoritmos para determinar la probabilidad de que un cuadro hepático se deba a toxicidad

Tabla 1 Escala Council for the International Organization of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method para la evaluación de la causalidad fármaco/hepatitis tóxica

Parámetro	Puntuación
1. Cronología	
Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición de la clínica	+1 → +2
Desde la retirada del fármaco hasta la aparición	+1 → 0
Curso de la reacción (normalización tras la retirada)	-2 → +3
2. Otros factores de riesgo	
Edad	+1 → 0
Alcohol	+1 → 0
Embarazo	+1 → 0
3. Medicación concomitante	-3 → 0
4. Otras causas no farmacológicas (otras causas, hepatitis virales, autoinmunitarias, infecciones, enfermedades genéticas, tumores, etc.)	-3 → +2
5. Existencia de casos descritos en la bibliografía	0 → +2
6. Respuesta frente a una nueva exposición	-2 → +3
≤0: muy improbable; 1-2: improbable; 3-6: posible; 6-8: probable; ≥8: muy probable.	

Tabla 2 Puntuaciones de la escala Council for the International Organization of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method para la valoración de la hepatotoxicidad

- **Relación temporal desde la ingesta hasta la aparición de la clínica**
 - Tratamiento inicial: 5–90 días: +2, <5 o >90 días: +1
 - Tratamiento subsiguiente:
 - Hepatocelular: 1–15 días: +2, >15 días: +1
 - Colestásica o mixta: 1–90 días: +2, >90 días: +1
- **Desde la retirada del fármaco hasta la aparición**
 - Hepatocelular: ≤15 días: +1, >15 días: +0
 - Colestásica o mixta: ≤30 días: +1, >30 días: +0
- **Curso de la reacción**
 - Hepatocelular (GPT)
 - Descenso ≥50% en ≤8 días: +3
 - Descenso ≥50% en ≤30 días: +2
 - Sin información o descenso ≥50% en >30 días: +1
 - Descenso <50% en >30 días o incremento recurrente: –2
 - Colestásica o mixta (fosfatasa alcalina o bilirrubina)
 - Descenso ≥50% en ≤180 días: +2
 - Descenso <50% en ≤180 días: +1
 - Persistencia o aumento o sin información
- **Otros factores de riesgo: presentes: +1, ausentes: +0**
- **Medicación concomitante**
 - Sin información o tratamiento concomitante con relación temporal incompatible: +0
 - Tratamiento concomitante con relación temporal indicativa o compatible: –1
 - Tratamiento concomitante conocido como hepatotóxico y con relación temporal indicativa o compatible: –2
 - Tratamiento concomitante con evidencia para este efecto (reexposición positiva o prueba validada): –3
- **Otras causas no farmacológicas**
 - Descartadas todas las causas no relacionadas con fármacos: +2
- **Descartadas razonablemente infección reciente por VHA/VHB/VHC, obstrucción biliar, alcoholismo e hipotensión aguda (en presencia de enfermedad cardíaca): +1**
 - Descartadas razonablemente 4 o 5 causas de las anteriores: +0
 - Descartadas razonablemente <4 causas de las anteriores: –2
 - Causa no farmacológica altamente probable: –3
- **Existencia de casos descritos en la bibliografía**
 - Reacción identificada en la ficha del producto: +2
 - Reacción publicada pero no identificada en la ficha del producto: +1
 - Reacción desconocida: 0
- **Respuesta frente a una nueva exposición**
 - Duplica GPT/fosfatasa alcalina/bilirrubina total con el fármaco a solas: +3

Tabla 2. (continuación)

- Duplica GPT/fosfatasa alcalina/bilirrubina total con los fármacos dados juntos al mismo tiempo: +1
- Incremento de GPT/fosfatasa alcalina/bilirrubina total, pero menor que en las mismas condiciones para la primera administración: –2
- No interpretable o no disponible: +0

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

por fármacos: escala de Naranjo¹², escala de María y Victorino¹³ y la Council for the International Organization of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method (CIOMS/RUCAM)^{14–16}. Según las escalas de Naranjo y de María y Victorino se obtienen puntuaciones en nuestro caso de 10 puntos, lo que indica una hepatotoxicidad definitiva. En la escala CIOMS/RUCAM (tablas 1 y 2), considerada actualmente más fiable y de elección para etiquetar este tipo de cuadros^{17,18}, se obtienen 9 puntos que permiten clasificar nuestro caso clínico como muy probable o definido para hepatotoxicidad farmacológica.

La metformina es un antidiabético oral ampliamente utilizado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Hasta ahora se han publicado muy pocos casos de hepatotoxicidad por este fármaco y, por tanto, es un efecto secundario escasamente conocido por la mayor parte de los médicos. Por esto, nos parece importante su comunicación para tenerlo presente ante un cuadro de posible toxicidad hepática para suspenderlo lo antes posible y, sobre todo, no volver a introducirlo por desconocimiento de este efecto secundario.

Bibliografía

1. Solano M, González C, Álvarez M, Llorente B, Echegaray M. Acidosis láctica en paciente diabético tratado con metformina. *An Med Interna*. 2004;21:288–90.
2. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:189–97.
3. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*. 2000;109:109–13.
4. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *New Engl J Med*. 2006;354:731–9.
5. Cubuken A, Yılmaz MT, Satman I. Metformin kullanimina bagli bir akut hepatit vakasi (metformin-induced hepatitis). *Tip Fak Mecm*. 1991;54:447–52.
6. Babich MM, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med*. 1998;104:490–2.
7. Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. *Endocr Pract*. 2003;9:307–9.
8. Desilets DJ, Shorr AF, Moran KA, Holtzmuller KC. Cholestatic jaundice associated with the use of metformin. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2257–8.
9. De la Poza-Gómez G, Rivero Fernández M, Vázquez Romero M, Angueira Lapeña T, Arranz de la Mata G, Boixeda de Miquel D. Constitutional syndrome associated to metformin induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:643–5.

10. Kutoh E. Possible metformin-induced hepatotoxicity. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:270–3.
11. Deutsch M, Kounturas D, Dourakis SP. Metformin hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 2004;140:W25.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
13. María VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664–9.
14. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2007;13:329–40.
15. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323–30.
16. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331–6.
17. García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, Borraz Y, Hidalgo R, Andrade RJ, Spanish Group for the Study of Drug-induced Liver Disease (grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos, Geham). Evaluation of Naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:780–9.
18. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, López-Durán J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22:141–58.