

Hepatitis colestásica por metimazol

E. SOLÁ IZQUIERDO, C. MORILLAS ARIÑO, H. PEÑA GUILLERMO, M.L. MUÑOZ FERRER, J. MORILLAS ARIÑO
Y A. HERNÁNDEZ MIJARES

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Los antitiroideos de síntesis son fármacos de uso muy frecuente en el tratamiento del hipertiroidismo. Presentan con frecuencia reacciones adversas en la piel y es también muy conocida su capacidad, mucho más rara, de provocar agranulocitosis. También es habitual que puedan causar elevaciones asintomáticas y autolimitadas de transaminasas; sin embargo, son muchos menos los casos descritos de hepatotoxicidad con repercusiones clínicas. Presentamos el caso de una paciente con hepatitis tóxica aguda secundaria a la toma de metimazol, que se manifestó como ictericia colestásica.

METHIMAZOLE-INDUCED CHOLESTATIC HEPATITIS

Thionamides are drugs currently used in the treatment of hyperthyroidism. They often cause side effects in skin, and agranulocytosis is a rare but serious complication of thionamide therapy. They are also often associated with mild transient increase of serum aminotransferase concentrations, but there are very few cases in the literature of severe hepatotoxicity. We report the case of a patient with acute toxic hepatitis due to methimazole, which presented as cholestatic jaundice.

Key words: Methimazole. Cholestatic jaundice. Acute hepatitis. Thionamides.

Los antitiroideos de síntesis se utilizan desde 1943 en el tratamiento del hipertiroidismo. Actúan inhibiendo la síntesis de hormona tiroidea en la organificación y el acoplamiento¹. En Europa disponemos de tres antitiroideos de síntesis: el metimazol, el carbimazol, derivado del anterior, y el propiltiouracilo, que además bloquea la conversión periférica de tiroxina a triiodotironina. A pesar de ello, el metimazol presenta una clara superioridad frente a éste en el tratamiento a largo plazo del hipertiroidismo².

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son prurito, exantema, urticaria, artralgias, náuseas y vómitos, que aparecen hasta en el 13% de los pacientes³, con reacciones cruzadas en el 50% de los casos. Más temible es la aparición de agranulocitosis, que es una complicación extremadamente rara (0,2-0,5%), pero grave⁴. Las demás complicaciones aún son menos frecuentes y están peor descritas, entre ellas la hepatotoxicidad y la anemia aplásica⁵.

Presentamos el caso de una hepatitis aguda tóxica por metimazol con buena evolución clínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años sin antecedentes de interés que presentaba desde un mes antes pérdida de 7 kg de peso, astenia, cefalea holocraneal, intolerancia al calor, taquicardia y palpitaciones. En la exploración física, destacaba una frecuencia cardíaca de 100 lat/min y un pequeño bocio difuso, sin observarse exoftalmos. Ante la sospecha de hipertiroidismo, se realizaron las siguientes determinaciones analíticas: tiroxina libre (T₄L) 4,6 ng/dl (valores normales [VN] 0,8-1,8 ng/dl), tirotropina (TSH) < 0,05 µU/ml VN, 0,35-5,5 µU/ml), colesterol total 103 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) 54 mg/dl, unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) 38 mg/dl, triglicéridos 53 mg/dl, anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 10,7 g/dl, he-

Correspondencia: Dr. C. Morillas Ariño.
Avda. Aragón, 13, bloque 2, escalera A, puerta 2. 46010 Valencia.

Manuscrito recibido el 30-08-2001; aceptado para su publicación el 13-11-2001.

Palabras clave: Metimazol. Ictericia colestásica. Hepatitis aguda. Tionamidas.

matócrito, 30,9%, volumen corpuscular medio 82 fl, concentración de hemoglobina corpuscular media 33 g/dl), y normalidad en la función hepática y renal. Se diagnosticó de hipertiroidismo primario, y se realizó una gammagrafía con ^{99m}Tc y ecografía tiroideas que evidenciaron un tiroides ligeramente aumentado de tamaño con hiper captación difusa del trazador y ecogenicidad heterogénea sin nódulos, compatible con enfermedad de Graves-Basedow.

Se inició tratamiento con metimazol a dosis de 30 mg/día. Tras 15 días de tratamiento, la paciente presentó cuadro de astenia, prurito e ictericia franca, con coluria e hipocolia y sin fiebre. La paciente no había tomado ningún otro fármaco. Ante la sospecha de hepatitis tóxica por metimazol, éste se suspendió y se procedió al ingreso de la paciente. Se realizó un estudio de los parámetros de función hepática: bilirrubina total, 6,6 mg/dl (VN, 0-1,1 mg/dl); bilirrubina directa, 4,5 mg/dl (VN, 0-0,25 mg/dl); bilirrubina indirecta, 2,08 mg/dl (VN, 0-0,85); AST, 89 U/l (VN, 5-37 U/l); ALT, 202 U/l (VN 5-41 U/l), GGT, 330 U/l (VN 11-49 U/l) y fosfatasa alcalina, 607 U/l (VN, 91-258 U/l), sin presentar alteración en los parámetros hemostáticos. Se realizó una ecografía hepatobiliopancreática, que demostró una vesícula alitiásica sin dilatación de la vía biliar, con hígado y páncreas ecográficamente normales. La serología para hepatitis aguda y crónica resultó negativa (antígeno HBs, anticuerpos anti-HBs, anti-HBc y anti-VHC).

La paciente fue diagnosticada de hepatitis tóxica aguda secundaria a metimazol. Cinco días después de la suspensión del fármaco, presentó franca mejoría de todos los marcadores de citólisis y colestasis, con bilirrubina total, 3,95 mg/dl; bilirrubina directa 2,23 mg/dl; AST, 97 U/l; ALT, 196 U/l; GGT, 179 U/l, y fosfatasa alcalina 543 U/l. En ese momento la cifra de T₄L era de 2,1 ng/dl y la TSH permanecía frenada. Ante la decisión de la paciente de continuar con tratamiento médico, se decidió de forma conjunta entre el servicio de endocrinología y el de farmacia la sustitución del tratamiento con metimazol por propiltiouracilo, y fue dada de alta a los pocos días con propiltiouracilo a dosis de 300 mg/día, con buena respuesta clínica y analítica, y con normalización posterior de los parámetros hepáticos.

DISCUSIÓN

Los antitiroideos de síntesis presentan un metabolismo fundamentalmente hepático, con una eliminación renal del 80% para el metimazol y del 35% para el propiltiouracilo.

La hepatotoxicidad es una complicación poco frecuente de las tionamidas, y aparece con mayor frecuencia con el propiltiouracilo que con el metimazol³. Las concentraciones de AST aumentan en un tercio de los pacientes tratados con propiltiouracilo, aunque esta alteración raramente se asocia con necrosis hepática en la biopsia⁶. Una revisión reciente de la bibliografía ha encontrado únicamente 48 casos bien documentados de hepatotoxicidad debida a antitiroideos, con porcentajes similares para metimazol y propiltiouracilo⁷. La mayoría de los pacientes se recuperaron y 10 fallecieron. La evolución del paciente no se relacionó con la dosis ni con la duración del tratamiento con tionamidas.

Muy raramente, tanto el propiltiouracilo como el metimazol se han asociado a la aparición de ictericia colestásica. Dentro de su rareza, esta complicación parece darse mucho más con el propiltiouracilo que con el metimazol⁸, y obliga a la suspensión del fármaco. Sólo se han descrito 20 casos de ictericia colestásica por imidazoles desde la introducción de estos fármacos en la práctica clínica en los años cincuenta⁹.

Se desconoce el mecanismo a través del cual las tionamidas provocan daño hepático. Dado que el metabolismo de dichos fármacos se realiza en el hígado, es probable que el daño hepático se deba a un metabolismo aberrante del fármaco en pacientes susceptibles, lo que refleja la propensión de un paciente a producir metabolitos tóxicos a partir de un determinado compuesto en mayor medida que otros individuos.

El hipertiroidismo también puede provocar por sí mismo alteraciones hepáticas inespecíficas, sobre todo elevación ligera de las transaminasas¹⁰, pero no fue éste el caso de nuestra paciente, pues los parámetros de función hepática se encontraban dentro de la normalidad al iniciar el tratamiento con metimazol, a pesar del hipertiroidismo.

En la paciente descrita, destacan tres puntos principales: por una parte, la buena evolución, probablemente debida en parte a la rapidez de la consulta y subsiguiente retirada del fármaco. También destaca la ausencia de hepatotoxicidad al reemplazar el metimazol por propiltiouracilo, puesto que consideradas de modo global las reacciones cruzadas entre ambos fármacos son del 50%. Finalmente, se debe tener en cuenta que, aunque la hepatotoxicidad suele presentarse nada más iniciar la administración del fármaco¹¹, en otras ocasiones su aparición puede ser más tardía, como en el caso descrito, en que se presentó a las 2 semanas de tratamiento.

A pesar de la rareza de la hepatitis aguda debida a antitiroideos de síntesis, es una complicación que se debe tener presente, dado el uso tan amplio de estos fármacos, la facilidad de su diagnóstico y su buen pronóstico si la enfermedad es diagnosticada y tratada de manera temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984;311:1353-62.
2. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:385-90.
3. Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, Werner RS, Farah CS. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci* 1989;297:216-9.
4. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, Ridgway EC. Agranulocytosis associated

- with antithyroid drugs: Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983;98:26-9.
5. Escobar-Morreale HF, Bravo P, García-Robles R, García-Larana J, De la Calle H, Sancho JM. Methimazole-induced severe aplastic anemia: Unsuccessful treatment with recombinant human granulocyte-monocyte colony-stimulating factor. *Thyroid* 1997;7:67-70.
 6. Liaw Y, Huang M, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1993;118:424-8.
 7. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: What have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1727-33.
 8. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1083-5.
 9. Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:225-7.
 10. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1071-6.
 11. Lock DR, Sthoeger ZM. Severe hepatotoxicity on beginning propylthiouracil therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:267-9.