

Colestasis intrahepática por metimazol

M. PÉREZ-CARRERAS^a, M.P. LAMELA^b, G. GALERA^c
Y J.A. SOLÍS-HERRUZO^a

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo^a, ^bServicio Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid y ^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El tratamiento actual del hipertiroidismo consiste en fármacos, yodo radiactivo y cirugía. El metimazol es el fármaco antitiroideo de elección en Europa porque puede administrarse en una sola dosis diaria y por su menor riesgo de efectos secundarios. La administración de este fármaco se asocia raramente con daño hepático. En la mayoría de las ocasiones la hepatotoxicidad por metimazol se presenta como una ictericia colestásica, que suele resolverse una vez retirado el fármaco. Describimos el caso de una mujer con ictericia colestásica relacionada con metimazol en la que la asociación entre el daño hepático y el fármaco se confirmó por el curso clínico y bioquímico del cuadro.

METHIMAZOLE-INDUCED INTRAHEPATIC CHOLESTASIS

Current treatment for hyperthyroidism consists of drugs, radioactive iodine, and surgery. In Europe methimazole is the antithyroid drug of choice because it can be administered in a single daily dose and has a lower risk of adverse reactions. The use of methimazole has rarely been associated with hepatic injury. In most instances methimazole-induced hepatotoxicity appears as cholestatic jaundice, which resolves after discontinuation of the drug. We describe a woman with cholestatic jaundice associated with methimazole therapy, in whom the relationship between hepatic damage and methimazole was confirmed by the clinical and biochemical course.

Key words: Hyperthyroidism. Methimazole. Hepatotoxicity. Cholestasis

El hipertiroidismo es uno de los trastornos endocrinológicos más comunes, y para él existen tres opciones terapéuticas: fármacos, cirugía y yodo radiactivo¹⁻³. El tratamiento farmacológico se efectúa con los antitiroideos derivados de la tiourea (tionamidas) que son el propiltiouracilo, el carbimazol y su metabolito activo, el metimazol. Su mecanismo de acción principal consiste en inhibir la peroxidasa tiroidea y, por tanto, la síntesis de hormona tiroidea. El propiltiouracilo también bloquea la transformación periférica de tiroxina (T₄) en triyodotironina (T₃) y, además, todos ellos tienen algún efecto sobre las anomalías inmunitarias presentes en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow⁴⁻⁶. El metimazol es el antitiroideo más utilizado en Europa, ya que es el que presenta menos efectos secundarios y tiene una vida media biológica más larga, lo que permite su administración en una dosis única diaria⁷⁻⁹. Las reacciones adversas por fármacos antitiroideos ocurren en menos del 10% de los casos y generalmente son menores⁷. Las más frecuentes son: fiebre, *rash* cutáneo, artralgias y artritis, anomalías del olfato y del gusto, anorexia y náuseas. Los efectos secundarios mayores son raros e incluyen agranulocitosis, trombocitopenia, síndrome *lupus-like* y vasculitis^{7,10}. La enfermedad hepática asociada a estos fármacos es excepcional. Se han publicado poco más de 30 casos de toxicidad hepática por metimazol, la mayoría en forma de ictericia colestásica¹¹⁻¹⁶.

Presentamos un caso de hepatitis colestásica en una paciente con hipertiroidismo tratada con metimazol. La relación entre el daño hepático y el agente antitiroideo se estableció de acuerdo con la evolución clínica y analítica del cuadro.

Correspondencia: Dra. M. Pérez Carreras.
Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: mpcarreras@yahoo.es

Palabras clave: Hipertiroidismo. Metimazol. Hepatotoxicidad. Colestasis.

Manuscrito recibido el 16-12-2002; aceptado para su publicación el 2-6-2003.

TABLA 1. Evolución de los parámetros analíticos

Dato analítico	Valor de referencia	A	B	C	D	E
ALT	10-45 U/l	75	342	289	169	38
AST	10-35 U/l	42	141	152	93	25
γ-GT	7-50 U/l	46	1.030	239	303	45
Fosfatasa alcalina	80-350 U/l	105	361	403	276	150
Bilirrubina total	0,2-1,2 mg/dl	0,8	0,32	11,10	1,6	0,9
Bilirrubina directa	0,2-0,6 mg/dl	0,32	1,31	9,62	0,95	0,3
Ferritina	14-150 ng/ml	114	1.064	1.059	525	144
TSH	0,2-5 mU/l	0,01	0,01	0,01	0,04	0,06
T ₄ libre	0,85-2,10 ng/dl	4,81	1,2	1,12	2,03	0,93
T ₃ libre	3,05-5,40 pg/ml	12,69	3,52	6,0	6,78	2,72

A: antes del tratamiento; B: 6 semanas de tratamiento; C: 1 semana después de suspender el metimazol; D: 5 semanas desde la retirada del medicamento; E: 3 meses sin tratamiento; ALT: alanino-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; γ-GT, gamma-glutamyl-transpeptidasa

CASO CLÍNICO

Mujer de 36 años que es remitida a nuestra consulta por su médico de atención primaria con el diagnóstico de hipertiroidismo. La paciente negaba la ingesta de alcohol, no tenía antecedentes quirúrgicos ni médicos de interés y no seguía ningún tratamiento de forma habitual. Desde el punto de vista clínico refería un cuadro de astenia y pérdida de 6 kg de peso durante los dos meses previos. A la exploración física, la coloración cutáneo-mucosa era normal, y la frecuencia cardíaca era de 100 latidos/min; se palpaba un bocio difuso, sin exoftalmos ni mixedema. La enferma no presentaba estigmas de enfermedad hepática crónica, soplos cardíacos ni hepatosplenomegalia. Los estudios de laboratorio revelaron una elevación de las concentraciones séricas de T₄ y T₃ libres y una disminución de las de tirotopina (TSH). El hemograma y la bioquímica hepática fueron normales, con excepción de una leve elevación de la alanino-aminotransferasa (ALT) (tabla 1 A). Los anticuerpos anti-roglobulina fueron de 125 U/ml (0-40) y los antiperoxidasa, de 237 U/ml (0-35). Se realizó una gammagrafía con ^{99m}Tc y una ecografía tiroidea, y ambas confirmaron la presencia de un bocio difuso. Con el diagnóstico de hipertiroidismo primario, la paciente fue tratada con metimazol a dosis de 30 mg/día, que se redujeron dos semanas después a 20 mg/día. A las 6 semanas del inicio del tratamiento la enferma consultó por ictericia, coluria y prurito. En ese momento las hormonas tiroideas fueron normales y existía un incremento de las enzimas hepáticas de tipo mixto (citólítico-colestásico), con predominio del segundo (tabla 1 B). Los resultados de los estudios de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina, 13,2 g/dl; hematocrito, 37,7%; volumen corpuscular medio, 84 fl; concentración de hemoglobina corpuscular media, 35 g/dl; plaquetas, 332.000/mm³; leucocitos, 6.000/mm³; tiempo de protrombina, 90%; fibrinógeno, 400 mg/dl; serologías virales (anti-VHA IgM, AgHBs, anti-VHC), negativas; determinación del ARN del VHC (PCR), negativa; anticuerpos antinucleares (ANA), positivos (1/160); anticuerpos antimúsculo liso (AML), negativos; anticuerpos anti-LKM, negativos; anticuerpos anti-mitocondriales (AMC), negativos; hierro, 104 µg/dl; ferritina, 1.059 ng/dl; transferrina, 211 µg/dl; saturación de transferrina, 39%; ceruloplasmina, 46 mg/dl; cupremia, 197 µg/dl; colesterol total, 231 mg/dl; colesterol HDL, 13 mg/dl; colesterol LDL, 166 mg/dl. Se efectuaron una ecografía y una tomografía computarizada abdominales que resultaron normales. Con la sospecha de toxicidad hepática por metimazol, se suspendió el fármaco inmediatamente, monitorizándose las

pruebas de función hepática hasta su normalización (tabla 1 C, D y E). Desde el punto de vista clínico, el prurito se controló con colestiramina y se observó mejoría progresiva de los síntomas paralela a la normalización analítica. Remitido el cuadro, la paciente recibió tratamiento para su hipertiroidismo con yodo radiactivo.

DISCUSIÓN

El metimazol fue introducido en el tratamiento del hipertiroidismo en 1949¹⁷, y desde entonces se han comunicado poco más de 30 casos de hepatotoxicidad atribuida a este fármaco¹². Ésta es una reacción adversa poco frecuente que suele aparecer entre las 2 semanas y los 3 meses del inicio del tratamiento. El cuadro característico es un síndrome colestásico con ictericia, coluria, acolia y prurito, asociado a una elevación moderada de las transaminasas y mayor de los parámetros de colestasis, esto es, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina^{16,18}. Nuestra paciente presentaba un cuadro clínico de colestasis aguda, con un patrón bioquímico mixto citolítico-colestásico y un elevado índice de sospecha de que la causa fuera el agente antitiroideo. La posibilidad de otras causas de hepatitis colestásica, como la hepatitis aguda viral, las hepatopatías metabólicas o las autoinmunitarias, se descartó mediante los estudios complementarios de laboratorio. La anamnesis permitió excluir la etiología alcohólica o la exposición a otros fármacos hepatotóxicos, y los métodos de imagen no detectaron patología obstructiva de la vía biliar ni lesiones ocupantes de espacio intrahepáticas o pancreáticas.

Algunas enfermedades hepáticas autoinmunitarias colestásicas, como la cirrosis biliar primaria, y los denominados "síndromes de solapamiento", como la hepatitis autoinmune colestásica, se asocian en el 8% de casos al hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow¹⁹. Estos cuadros suelen ser crónicos y desarrollan autoanticuerpos característicos, como los AMC tipo M2 y los ANA y/o AML, respectivamente. En el caso que comunicamos, los anticuerpos AMC eran negativos y los títulos de ANA, si bien fueron positivos al inicio del cuadro, se negativizaron durante la evolución de éste.

El hipertiroidismo se puede asociar con anomalías de las pruebas hepáticas hasta en el 76% de casos, que consisten en una elevación moderada de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina y, en raras ocasiones, de la bilirrubina. Dichas alteraciones se han atribuido a cierto grado de insuficiencia cardíaca asociada al estado hipertiroideo, a un defecto en el metabolismo de la bilirrubina, como el síndrome de Gilbert, o bien a hipoxia celular por aumento en la demanda de oxígeno¹⁹⁻²¹. En nuestro caso, la paciente presentaba una elevación moderada de ALT antes de iniciar el tratamiento antitiroideo, sin aumento de las enzimas de colestasis, lo cual es consistente con el diagnóstico de hipertiroidismo y no contraindica el inicio del tratamiento con fármacos antitiroideos¹⁹.

No se conoce el mecanismo por el cual el metimazol produce hepatotoxicidad^{13,16,22}. El hecho de que ésta aparezca en algunos sujetos y sin relación con la dosis del medicamento sugiere que puede tratarse de una reacción idiosincrásica de tipo inmunoalérgico o por hipersensibilidad. Dicho mecanismo consiste en la formación de neoantígenos, producto de la unión del metabolito reactivo con determinadas proteínas, que provocan una respuesta inmunitaria y la aparición de anticuerpos contra las propias células hepáticas^{22,23}. Estos autoanticuerpos inducidos pueden ser no organospecíficos, como los ANA. Este mecanismo podría justificar la positividad de los ANA en nuestra enferma al inicio del cuadro (autoinmunidad inducida por fármacos)²⁴.

El diagnóstico de hepatotoxicidad farmacológica suele ser difícil, puesto que no existen características clínicas, analíticas o histológicas específicas que permitan establecerlo con certeza^{23,25}. En nuestro caso, el diagnóstico se basa en la relación cronológica entre la exposición al metimazol y la alteración hepática, en los antecedentes de toxicidad hepática por este fármaco documentados en la bibliografía y en la evolución favorable del cuadro al suprimir el fármaco.

En la mayoría de los casos, el pronóstico es bueno y el cuadro suele resolverse en 2-4 meses, una vez retirado el fármaco antitiroideo. Aunque no existe tratamiento específico, se recomienda aplicar medidas sintomáticas, como los quelantes de las sales biliares¹²⁻¹⁴. En la paciente que presentamos se observó resolución de las alteraciones clínicas y analíticas a los 3 meses del inicio del cuadro, y el tratamiento con colestiramina fue de gran utilidad para el control del prurito.

En conclusión, tanto los endocrinólogos como los hepatólogos deben estar alerta ante la posibilidad de que aparezca toxicidad hepática por metimazol en cualquier paciente con hipertiroidismo tratado con este fármaco. Puesto que se trata de una reacción adversa infrecuente, no se considera necesario monitorizar las pruebas de función hepática durante el tratamiento con agentes antitiroideos, aunque sí advertir al enfermo de la posibilidad de que aparezca esta complicación y recomendarle que consulte al clínico en caso de que presente ictericia, acolia o prurito².

BIBLIOGRAFÍA

1. Woeber K. The year in Review: The Thyroid. *An Intern Med* 1990;131:959-62.
2. Woeber K. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-71.
3. Singer P, Cooper D, Levy E, Ladenson P, Braverman L, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995;273:808-12.
4. Lazarous JH. Hyperthyroidism. *Lancet* 1997;349:339-43.
5. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236-48.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984;311:1353-62.
7. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug use. *Ann Intern Med* 1983;98:26-9.
8. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:719-23.
9. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of a single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of the euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:385-90.
10. 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.
11. Solá E, Morillas C, Peña H, Muñoz ML, Morillas J, Hernández A. Hepatitis colestásica por metimazol. *Endocrinol Nutr* 2002;49:127-9.
12. Woeber K. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract* 2002;8:222-4.
13. Arab D, Malatjalian D, Rittmaster R. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1083-5.
14. Findor J, Bruch E, Sorda J, Jury R. Ictericia por metimazol. *Acta Gastroent Latinoamer* 1991;21:115-9.
15. Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:225-7.
16. Schmidt G, Borsch G, Muller KM, Wegener M. Methimazole-associated cholestatic liver injury: case report and brief literature review. *Hepatogastroenterology* 1986;33:244-6.
17. Stanley M, Astwood EB. 1-Methyl-2 mercaptoimidazole: an antithyroid compound highly active in man. *Endocrinology* 1949;44:588-9.
18. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Clin Gastroenterol* 1988;2:423-52.
19. Huang MH, 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.
20. Solá J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J. Liver changes in patients with hyperthyroidism. *Liver* 1991;11:193-7.
21. Greenberg NJ, Milligan FD, DeGroot LJ, Isselbacher KJ. Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of congestive heart failure. *Am J Med* 1964;36:840-6.
22. Blom H, Stolk J, Schreuder HB, Von Blomberg-van der Flier M. A case of carbimazole-induced intrahepatic cholestasis: an immune mediated reaction? *Arch Intern Med* 1985;145:1513-5.
23. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:77-8.
24. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Kevin-Park B. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Saf* 1994;11:114-44.
25. Benichou C. For the Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS). Consensus-Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.