

## Notas clínicas

### CARBIMAZOLE-INDUCED TOXIC HEPATITIS

Thyonamides are antithyroid drugs usually with a good tolerance. However, these drugs can produce a potentially serious hepatic and hematologic toxicity. A file case report of a 45-year-old woman with severe hyperthyroidism caused by Graves-Basedow illness, which was treated with carbimazole (30 mg daily) is provided. Three weeks later, the patient presented itch, icterus, intense choloria and abdominal discomfort. Clinic and analysis confirm cholestasis and hepatolysis, making it necessary to interrupt the antithyroid therapy and administer corticoids and n-acetyl-cysteine. The recovery of this patient was slow and almost complete within one year. The absence of other causes of hepatic injury, chronology at the beginning of therapy, appearance of symptoms and improvement after discontinuing use, leads us to believe that this response is due to carbimazole.

*Key words:* Drug-induced hepatotoxicity. Carbimazole. Antithyroid drugs. Hyperthyroidism. Acetyl-cysteine.

## Hepatitis tóxica por carbimazol

C. CAMPOS-MARTÍN<sup>a</sup>, I. SERRANO-OLMEDO<sup>a</sup>,  
T. MARTÍN-HERNÁNDEZ<sup>a</sup>, A. FERNÁNDEZ-ARGÜELLES<sup>a</sup>,  
C. MORALES-PORTILLO<sup>a</sup>, M. JIMÉNEZ-SÁEZ<sup>b</sup>  
Y E. HERRERA-JUSTINIANO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Digestivo. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. España.*

Las tionamidas son fármacos antitiroideos que poseen habitualmente una buena tolerancia. No obstante, pueden originar toxicidad hematológica y hepática potencialmente grave. Presentamos el caso de una paciente de 45 años con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow que, 3 semanas después de iniciar tratamiento con carbimazol (30 mg/día), presentó clínica de prurito, ictericia mucocutánea, orinas colúricas y molestias abdominales. La clínica y la analítica realizada confirmaron la existencia de colestasis y hepatólisis y fue necesario interrumpir el tratamiento antitiroideo y administrar corticoides y N-acetil cisteína. Su recuperación fue lenta y casi completa al año de evolución. La ausencia de otras causas de afección hepática y la secuencia cronológica entre el inicio del tratamiento, el comienzo de la sintomatología y la mejora tras su retirada indican que la hepatotoxicidad se debió al carbimazol.

*Palabras clave:* Hepatotoxicidad inducida por fármacos. Carbimazol. Antitiroideos. Hipertiroidismo. Acetil-cisteína.

### INTRODUCCIÓN

En nuestro medio, los antitiroideos de síntesis son fármacos muy utilizados y eficaces en el control del hipertiroidismo, por lo que suponen la primera opción terapéutica en la enfermedad de Graves-Basedow. Su tolerancia es habitualmente buena, aunque se presentan efectos adversos entre un 3 y 5% de los pacientes, la mayoría de ellos de carácter leve y transitorio (exantema cutáneo o neutropenia ligera) que no obliga a su retirada. La agranulocitosis tiene una incidencia de entre un 0,1 y un 0,5% de los casos, y la aplasia medular —el efecto adverso más grave descrito secundario a este tratamiento— es extremadamente rara<sup>1</sup>. Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave secundaria a las tionamidas que obliga, en estos pacientes, a suspender la medicación. Exponemos un caso en el que la toxicidad hepática, después de 3 semanas de terapia con carbimazol, contraindicó el tratamiento en una paciente con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 45 años, sin antecedentes reseñables ni reacciones conocidas a medicamentos, previamente sana y sin hábitos tóxicos ni tratamiento domiciliario. Comenzó con astenia, nerviosismo, taquicardias y pérdida de varios kilogramos de peso de 1 mes de

Correspondencia: Dra. C. Campos-Martín.  
Fedra, 3, 2.º 3.º B. 41009 Sevilla. España.  
Correo electrónico: smaradigna@hotmail.com

Manuscrito recibido el 29-7-2005; aceptado para su publicación el 12-9-2005.

evolución. La analítica de la función tiroidea demostró elevación de la tiroxina (T4) libre y tiotropina (TSH) suprimida, así como positividad para inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (TSI). Se instauró tratamiento con 30 mg diarios de carbimazol y 10 mg de propranolol cada 8 h, con lo que se apreció mejoría clínica, como era esperable. Tres semanas tras iniciar la terapia, la paciente presentó un prurito intenso en las palmas y las plantas, sensación nauseosa e incluso vómitos, anorexia, ictericia progresiva y, por último, orinas colúricas y acolia, momento en el que consultó al servicio de urgencias de nuestro centro, donde fue hospitalizada. En la exploración clínica se objetivó ictericia franca cutaneomucosa, con abdomen depresible, no doloroso, sin visceromegalias ni signos de peritonismo. Era palpable un bocio de grado I difuso y no presentaba signos de hiperfunción tiroidea. El perfil bioquímico presentó valores elevados de transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), gammaglutamil-transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina a expensas de la fracción directa y fosfatasa alcalina. En analítica previa, se comprobó que los valores de transaminasas fueron normales antes de comenzar la administración de carbimazol (tabla 1). Se descartaron otras posibles causas de enfermedad hepática. La serología para HbsAg y virus de la hepatitis C (VHC) fue negativa, así como los anticuerpos antineutrófilos (ANA), antimusculo liso (ASMA) y antimitocondriales. Los valores de ceruloplasmina y alfa-1-antitripsina fueron normales. La ecografía abdominal puso de manifiesto un hígado de tamaño y morfología normales, sin otras alteraciones. Se retiró el carbimazol y se administraron corticoides intravenosos y N-acetil cisteína, tras lo cual se apreció una mejoría gradual de la sintomatología de la colestasis y un descenso más lento, pero progresivo, de los marcadores de daño hepático durante el año de seguimiento (tabla 1).

Inicialmente, la función tiroidea se controló mediante tratamiento conjunto con propranolol y dexametasona, y se administró precozmente una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$  (15 mCi) para su control definitivo. En la actualidad la paciente se mantiene eutiroidea con terapia, con 75 µg de levotiroxina oral.

## COMENTARIO

Desde la generalización del uso del metimazol y su profármaco, el carbimazol, en la bibliografía se han descrito algo más de una treintena de casos de hepato-

toxicidad atribuida a su uso como antitiroideo, tanto en monoterapia<sup>2,3</sup> como en asociación con otros fármacos<sup>4</sup>. Se han descrito casos de colestasis<sup>2,5-7</sup>, hepatitis tóxica<sup>2,8,9</sup>, hepatitis granulomatosa<sup>10</sup> y esteatosis<sup>2</sup>. A diferencia de lo que ocurre con el propiltiouracilo, que causa preferentemente hepatitis tóxica<sup>11-14</sup>, el tratamiento con metimazol o carbimazol origina, principalmente, colestasis (en el 50% de los casos de hepatotoxicidad)<sup>2</sup>. Estudios comparativos sobre la toxicidad hepática de los distintos antitiroideos encuentran que, a dosis bajas, el metimazol parece ser más seguro que el propiltiouracilo, ya que éste produce hepatotoxicidad en pacientes más jóvenes, mientras que la toxicidad por metimazol ocurre principalmente en edades posteriores a los 40 años<sup>2,11</sup>. En los casos referidos en la bibliografía, la sintomatología de colestasis y alteración de parámetros hepáticos por metimazol o carbimazol suelen aparecer unas semanas tras el comienzo de la terapia (a los 36 días, como media)<sup>2</sup>, si bien se han descrito casos de aparición muy tardía, incluso tras la suspensión del tratamiento<sup>15</sup>. La evolución suele ser muy buena<sup>2</sup>, y se observa la normalización de los marcadores hepáticos en un tiempo variable, desde pocas semanas hasta 1 año<sup>2,7</sup>, aunque se han descrito algunos casos de hepatitis tóxica fulminante<sup>4,8,9</sup>. Con el propiltiouracilo se han descrito casos de hepatotoxicidad de aparición más temprana (incluso 1 día tras el comienzo del tratamiento) y de mayor duración (hasta 5 años)<sup>16</sup>, si bien, en general, tiene una buena evolución, y la función hepática se normaliza tras 2 a 20 semanas de la retirada del fármaco<sup>13,17</sup>. La hepatotoxicidad, tanto en el caso del metimazol y el carbimazol como en el del propiltiouracilo, es independiente de los valores de las hormonas tiroideas<sup>13,17,18</sup> y se ha postulado que existe un mecanismo inmunológico subyacente. De hecho, la exposición repetida a carbimazol hace que la sintomatología aparezca cada vez de forma más temprana<sup>19</sup>. Se ha demostrado *in vitro* la sensibilización de linfocitos al carbimazol<sup>20</sup> y al propiltiouracilo<sup>14</sup>, y hay una buena respuesta a la corticoterapia. El estudio histológico suele mostrar colestasis intracanalicular con infiltración portal<sup>14</sup>.

**TABLA 1. Evolución de las enzimas hepáticas y función tiroidea**

Tiempo tras la suspensión del tratamiento (semanas)	-11 <sup>a</sup>	0 <sup>b</sup>	1	2	3	30	42	Valores normales
GOT (U/l)	22	296	230	121	114	61	34	0-37
GPT (U/l)	19	579	532	307	208	87	51	0-40
GGT (U/l)		262	273	829	685	192	126	11-49
Bilirrubina total (mg/dl)		4,7	2,5	2,2	1,2	0,7	0,5	0-1
Lactato deshidrogenasa (U/l)		593	508	494	404			230-460
Fosfatasa alcalina (U/l)		1.637	1.340	1.976	1.732	568	280	90-258
T <sub>4</sub> libre (ng/dl)		0,48	0,35	1,18	0,71	1,3	1,2	0,9-1,7
TSH (µU/ml)	0,05	1,8	0,54	0,43	0,29	0,89	2,8	0,2-5
T <sub>4</sub> total (µg/dl)	15,1							4,5-12,5

<sup>a</sup>Antes del tratamiento.

<sup>b</sup>Suspensión del tratamiento 3 semanas después de su inicio.

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; T<sub>4</sub>: tiroxina; TSH: tiotropina.

Nuestra paciente presentó una hepatitis mixta, con clínica y marcadores de colestasis y hepatolisis, y cumple los criterios de Hanson<sup>21</sup> de hepatotoxicidad inducida por fármacos: falta de evidencia serológica de hepatitis viral, ausencia de hepatopatía crónica, ausencia de abuso de alcohol o drogas y relación temporal con el tratamiento farmacológico. La acción terapéutica clave para el comienzo de la recuperación hepática es la retirada del fármaco<sup>19,22</sup>. Nosotros tratamos con corticoides y N-acetil cisteína, por su papel como regenerador de la glutatión reductasa, ampliamente utilizado para el tratamiento de hepatitis citolítica causada por fármacos como el paracetamol. Se ha descrito la hepatotoxicidad del metimazol en situaciones de depleción de la glutatión reductasa<sup>23</sup>. En estos casos, para controlar la hiperfunción tiroidea proponemos un tratamiento con radioyodo, si no existe contraindicación, pues en algunos casos se ha observado una toxicidad cruzada con el propiltiuracilo<sup>22</sup>. Es necesario estar atento a la aparición de síntomas de posible afección hepática con el fin de detectar un mayor número de casos con algún grado de hepatotoxicidad. La edad avanzada y las altas dosis de antitiroideos se han referido como factores de riesgo para presentar colestasis con esta terapia<sup>2</sup> por lo que, en este grupo de pacientes, la vigilancia de la hepatotoxicidad debe ser obligada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drugs Saf.* 1996; 15:53-63.
- Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract.* 2002;8:222-4.
- Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J.* 2004;97:178-82.
- Khoo AL, Tham LS, Lee KH, Lim GK. Acute liver failure with concurrent bupropion and carbimazole therapy. *Ann Pharmacother.* 2003;37:220-3.
- Ozenne G, Manchon ND, Doucet J, Hemet J. Carbimazole-induced acute cholestatic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11:95-7.
- Schwab GP, Wetscher GJ, Vogl W, Redmond E. Methimazole-induced cholestatic liver injury, mimicking sclerosing cholangitis. *Langenbecks Arch Chir.* 1996;381:225-7.
- Findor J, Bruch Igartua E, Sorda J, Jury R. Jaundice caused by methimazole. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1991;21:115-9.
- Epeirier JM, Pageaux GP, Coste V, Perrigault PF, Larrey D, Michel H. Fulminant hepatitis after carbimazole and propranolol administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:287-8.
- Binder C, Lang W. Necrotizing hepatitis with a fatal outcome after carbimazole therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1993;118: 1515-9.
- Di Gregorio C, Ghini F, Rivasi F. Granulomatous hepatitis in a patient receiving methimazole. *Ital J Gastroenterol.* 1990;22: 75-7.
- Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res.* 1985;21:229-34.
- Seidman DS, Livni E, Ilie B, Blum I. Propylthiouracil-induced cholestatic jaundice. *Toxicol Clin Toxicol.* 1986;24:353-60.
- Lian XL, Bai Y, Dai WX, Jin ZM, Zeng ZP, Guo ZS. The clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2004;23:442-6.
- Chan AO, Ng IO, Lam CM, Shek TW, Lai CL. Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil treatment for thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J.* 2003;9:377-80.
- Hung YT, Yu WK, Chow E. Delayed cholestatic hepatitis due to methimazole. *Hong Kong Med J.* 1999;5:200-1.
- Lock DR, Stoecker ZM. Severe hepatotoxicity on beginning propylthiouracil therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:267-9.
- Kim HJ, Kim BH, Han YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:165-9.
- 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.
- Marazuela M, Sánchez de Paco G, Jiménez I, Carrasco R, Fernández-Herrera J, Pajares JM, et al. Acute pancreatitis, hepatic cholestasis, and erythema nodosum induced by carbimazole treatment for Graves' disease. *Endocr J.* 2002;49:315-8.
- 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.
- Hanson JS. Propylthiouracil and hepatitis. Two cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1984;144:994-6.
- Sadoul JL, Canivet B, Freychet P. Toxic hepatitis induced by antithyroid drugs: four cases including one with cross-reactivity between carbimazole and benzylthiouracil. *Eur J Med.* 1993;2:473-7.
- Mizutani T, Yoshida K, Murakami M, Shirai M, Kawazoe S. Evidence for the involvement of N-methylthiourea, a ring cleavage metabolite, in the hepatotoxicity of methimazole in glutathione-depleted mice: structure-toxicity and metabolic studies. *Chem Res Toxicol.* 2000;13:170-6.