

## Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo

Sonia Casallo Blanco<sup>a</sup>, Miguel Ángel Valero<sup>b</sup>, Fernando Marcos Sánchez<sup>a</sup>, Laura de Matías Salces<sup>a</sup>, José Javier Blanco González<sup>c</sup> y María José Martín Barranco<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

<sup>b</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

<sup>c</sup>Servicio del Aparato Digestivo. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

### RESUMEN

El hipertiroidismo es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes. Su tratamiento actual 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. En un 5% de los pacientes pueden aparecer efectos secundarios por los fármacos antitiroideos, que suelen ser menores. La enfermedad hepática asociada con estos fármacos es excepcional, y es más común y grave en el caso del propiltiouracilo. Presentamos el caso clínico de un paciente con hipertiroidismo, que desarrolló una hepatitis aguda tóxica colestásica tras la administración de metimazol y, posteriormente, una reacción cruzada con propiltiouracilo. Debido a la rareza del caso, nos parece interesante su presentación.

### METHIMAZOLE AND PROPYLTHIOURACIL INDUCED ACUTE TOXIC HEPATITIS

Hyperthyroidism is one of the most common endocrinology disorders. Treatment can be either pharmacological, surgical or using radioactive iodine. 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. Around 5% of patients taking thionamides can present any of their side effects, which are usually mild.

Liver toxicity due to thionamides is very rare, and severe due to propylthiouracil.

We present a clinical case of a cholestatic jaundice and acute toxic hepatitis due to methimazole and a cross-reaction with propylthiouracil. Based on this case a review is presented.

Correspondencia: Dr. F. Marcos Sánchez.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora del Prado.  
Gregorio Corrochano, 1. 45600 Talavera de la Reina. Toledo. España.  
Correo electrónico: fmarcos666@yahoo.es

Recibido el 3-11-2006; aceptado para su publicación el 8-11-2006.

### INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es un síndrome clínico, que se presenta cuando los tejidos se exponen a concentraciones elevadas de hormonas tiroideas. Es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes y para él disponemos de 3 opciones terapéuticas: fármacos, cirugía y yodo radiactivo<sup>1</sup>. Los antitiroideos de síntesis se utilizan desde hace más de 60 años en el tratamiento del hipertiroidismo, son fármacos derivados de la tiourea (tionamidas) y disponemos de 3: el propiltiouracilo, el carbimazol y su metabolito activo, el metimazol. Actúan inhibiendo la oxidación y la organificación del yodo tiroideo y, por tanto, inhiben la síntesis de hormona tiroidea; también tienen un efecto beneficioso sobre las anomalías inmunitarias presentes en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow<sup>2-4</sup>. Además, el propiltiouracilo en dosis elevadas bloquea la transformación periférica de tiroxina (T<sub>4</sub>) en triyodotiroxina (T<sub>3</sub>)<sup>3</sup>.

El metimazol tiene una vida biológica más larga, lo que permite su administración en una dosis única diaria. En un 5% de los pacientes pueden aparecer efectos secundarios por fármacos antitiroideos, que suelen ser menores<sup>5-7</sup>, con reacciones cruzadas entre los 3 medicamentos en el 50% de los casos. Los más frecuentes son: prurito, exantema, urticaria, artralgias, anomalías del olfato y del gusto, anorexia y náuseas. Los efectos secundarios mayores son raros e incluyen agranulocitosis (0,2-0,5%), anemia aplásica, síndrome lupus-like, vasculitis y hepatotoxicidad<sup>3,8</sup>.

La enfermedad hepática asociada a estos fármacos es excepcional, y es más común y grave en el caso del propiltiouracilo.

Presentamos el caso clínico de una paciente con hipertiroidismo, por enfermedad de Graves-Basedow, que desarrolló una hepatitis aguda tóxica colestásica tras la administración de metimazol, y posteriormente una reacción cruzada con propiltiouracilo. La relación entre el daño hepático y los agentes antitiroideos se estableció de acuerdo con la evolución clínica y la analítica del cuadro.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 79 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión, hiperuricemia, intervenida de prótesis en la rodilla izquierda y colecistectomizada, que acudió a la consulta de endocrinología para una valoración de su obesidad. En la siguiente consulta de control, se observa una pérdida de peso de 7,7 kg en 3 meses, sin otros síntomas relevantes. Se observó en la analítica una TSH < 0,01 mU/ml (0,43-3,7) y T<sub>4</sub>L de 1,47 ng/dl (0,87-1,5), por lo que se realizó el diagnóstico de hipertiroidismo.

La GOT mostraba un valor de 25 U/l y la GPT de 28 U/l.

En la exploración física la frecuencia cardíaca era rítmica a 88 lat/min; no presentaba exoftalmos, bocio ni otras alteraciones. Ante este diagnóstico se solicitaron las siguientes pruebas complementarias: ecografía tiroidea que se informó de asimetría en el tamaño de ambos lóbulos tiroideos (diámetro anteroposterior de 1,4 cm el lóbulo tiroideo derecho y de 0,6 cm el lóbulo tiroideo izquierdo); la ecogenicidad era heterogénea. Los anticuerpos antitiroideos eran positivos (Ac-tiroglobulina 628 mU/ml [0-115], Ac-TPO [antiperoxidasa tiroidea] 1271 mU/ml [0-32]) y la TSI (inmunoglobulina estimulante del tiroides) de 8,45 mU/ml (positivo > 2). La gammagrafía tiroidea puso de manifiesto una hipercaptación del lóbulo tiroideo derecho y en el istmo, y una probable hemiagenesia izquierda. Ante el resultado de una nueva analítica de control (TSH < 0,01 mU/ml y T<sub>4</sub>L de 2,24 ng/dl) se inició tratamiento con metimazol 20 mg/día y propranolol 10 mg un comprimido cada 8 h.

Un mes y medio después la paciente acudió a la consulta, refiriendo la aparición de ictericia y prurito de unos 10 días de evolución, sin fiebre.

En la analítica de control se observaron los siguientes parámetros: bilirrubina total 3,2 mg/dl (0-1), bilirrubina directa 2,5 mg/dl (0-0,25), GGT 394 U/l (0-32), GOT 166 U/l (0-37), GPT 184 U/l (0-40), fosfatasa alcalina 574 U/l (35-129), TSH 0,02 mU/ml (0,43-3,7) y T<sub>4</sub>L 0,95 ng/dl (0,87-1,5). La paciente no presentaba alteración de los parámetros hemostáticos. Ante la sospecha de toxicidad hepática por metimazol, se suspendió el fármaco y también el propranolol, se hizo un seguimiento de las pruebas de función hepática hasta su normalización y se programó una dosis terapéutica de yodo radiactivo.

La serología para el virus de la hepatitis B y C fue negativa y una ecografía abdominal mostró un hígado homogéneo de tamaño normal, sin evidencia de lesiones nodulares focales, y una vía biliar de calibre normal. Asimismo, se determinaron los anticuerpos anti-LKM, antimúsculo liso y ANA, el perfil férrico, el cobre, la ceruloplasmina y la albúmina, cuyos valores fueron todos normales o negativos.

Dos meses después la paciente presentó una recidiva de su enfermedad de Graves (TSH < 0,01, T<sub>4</sub>L 3,85). Por este motivo, se planteó la posibilidad de una normalización rápida de la función tiroidea con litio, yodo, bloqueadores beta y corticoides para la realización de una cirugía en estado normotiroideo, pero la paciente decidió intentar un tratamiento con otro antitiroideo, a pesar de la advertencia de que podía presentar una nueva reacción de hepatotoxicidad y de su eventual gravedad.

Dos semanas después de comenzar con propiltiouracilo (200 mg/día repartido en 3 dosis), la paciente presentó nuevamente astenia, ictericia conjuntival, prurito y coluria; analíticamente se constataron unas cifras de bilirrubina de 7 mg/dl a expensas de la bilirrubina directa (5,5 mg/dl), GOT 135 U/l, GPT 448 U/l, GGT 357 U/l y fosfatasa alcalina 279 U/l. La paciente ingresó nuevamente, suspendiéndose el tratamiento con propiltiouracilo.

Se realizó tratamiento con dexametasona 1 mg/6 h, propranolol 20 mg/8 h, litio (400 mg/24 h), yodo (lugol 3 gotas/8 h) y resinoestiramina (4 g/8 h). Tras la normalización de la función tiroidea se realizó tiroidectomía total sin complicaciones. A los 2 meses de suspenderse el propiltiouracilo se normalizaron las transaminasas. Desde entonces, la paciente ha mantenido normales las pruebas de función hepática y se mantiene eutiroidea con 100 µg/día de levotiroxina.

## DISCUSIÓN

Este caso clínico es interesante por 2 motivos: en primer lugar, porque la hepatotoxicidad por metimazol es poco frecuente, ya que se han descrito menos de 40 casos en la literatura médica<sup>8-10</sup>, y en segundo lugar porque la paciente presentó de nuevo una reacción hepatotóxica al administrar propiltiouracilo.

Hay que recordar que el hipertiroidismo se puede asociar con anomalías de las pruebas de función hepática hasta en el 76% de los casos, encontrándose una elevación moderada de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina y raramente de la bilirrubina, que desaparece tras el

tratamiento del cuadro clínico<sup>11,12</sup>. Una alteración leve en el perfil hepático, antes de iniciar el tratamiento antitiroideo, no contraindica el tratamiento con dichos fármacos<sup>6,13</sup>. Otra situación diferente es cuando aumentan las transaminasas durante el tratamiento con fármacos antitiroideos, ya que entonces debemos suspender la medicación y excluir otras causas de hepatopatía<sup>14</sup>, como la autoinmunitaria, metabólica o viral.

En el caso de las enfermedades hepáticas autoinmunitarias colestásicas, se asocian en el 8% de los casos al hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow<sup>11</sup>. Estos cuadros suelen ser crónicos y desarrollan autoanticuerpos característicos, como los AMC tipo M2 y los ANA y/o AML, respectivamente. En nuestro paciente todos estos estudios fueron normales.

Los antitiroideos de síntesis presentan un metabolismo fundamentalmente hepático, con una eliminación renal del 80% para el metimazol y del 35% para el propiltiouracilo<sup>15</sup>. La hepatotoxicidad es una complicación poco frecuente, pero potencialmente letal, de las tionamidas. La incidencia estimada de hepatotoxicidad asociada a antitiroideos es menor del 0,5%<sup>16</sup>, aunque la verdadera incidencia es desconocida, se presenta con mayor frecuencia con el propiltiouracilo que con el metimazol<sup>4,12</sup>.

Se estima una mortalidad en torno al 20-25% de los pacientes según la literatura médica<sup>4,13</sup>, aunque es posible que la mortalidad sea realmente menor por falta de comunicación de los casos más leves, que se resuelven rápidamente sin complicaciones. La hepatotoxicidad suele presentarse entre las 2 semanas y los 3 meses del inicio del tratamiento<sup>4,12</sup>.

Parece ser que la hepatotoxicidad puede deberse a una reacción idiosincrásica de tipo inmunológico o por hipersensibilidad<sup>14</sup>, pero el mecanismo final es desconocido<sup>15</sup>.

En 1997 se publicó una revisión, en la que se encontraron únicamente 50 casos bien documentados de hepatotoxicidad provocada por antitiroideos<sup>13</sup>. La mayoría de los pacientes se recuperaron, pero 10 de ellos fallecieron. La evolución no se relacionó con la dosis ni con la duración del tratamiento con tionamidas. Debemos resaltar que en algunos de estos pacientes se instauró un tratamiento con otro fármaco antitiroideo sin que los pacientes presentaran complicaciones, igual que otros autores<sup>15</sup>.

El cuadro clínico característico es un síndrome colestásico con ictericia, coluria, acolia y prurito, asociado con una elevación moderada de las transaminasas y mayor de los parámetros de colestasis, esto es, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina, que obliga a la suspensión del fármaco. De acuerdo con la gravedad del proceso, los resultados anatomopatológicos pueden comprender desde una inflamación hepatocelular a la necrosis hepática submasiva<sup>13</sup>. La colestasis inducida por metimazol y carbimazol es hepatocanalicular o hepatocanalicular mixta, mientras que el propiltiouracilo puede originar una lesión hepatocelular. En la mayoría de los casos, el pronóstico es bueno y el cuadro suele resolverse entre 2 y 4 meses, una vez retirado el fármaco antitiroideo. No hay tratamiento específico, pero se pueden aplicar medidas sintomáticas, como los quelantes de las sales biliares<sup>17</sup>. El reconocimiento temprano de un fallo hepático fulminante es muy importante

TABLA I. Resumen de las recomendaciones para el manejo de la hepatotoxicidad por antitiroideos

1. El estudio de la función hepática, durante el seguimiento, puede ser útil, pero no se considera necesario hacer un seguimiento de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con agentes antitiroideos, aunque sí advertir al paciente de la posibilidad de que aparezca esta complicación y recomendarle que consulte al clínico en caso de que presente ictericia, acolia o prurito<sup>18</sup>
2. Las anomalías significativas de las enzimas hepáticas detectadas durante el curso de la terapia requieren la suspensión precoz del antitiroideo, así como una búsqueda de otras causas de enfermedad hepática
3. Los pacientes que sufren hepatotoxicidad, requieren un estrecho seguimiento porque la disfunción hepática puede progresar a pesar de suspender el tratamiento antitiroideo. El reconocimiento precoz de la necesidad del trasplante hepático puede aumentar la supervivencia
4. El estado de la función tiroidea debe establecerse mediante un examen clínico y la determinación de los valores de T<sub>4</sub>L porque la hiperbilirrubinemia puede alterar la interpretación de los valores de T<sub>4</sub> total
5. El fármaco antitiroideo no debería emplearse nuevamente, incluso después de la resolución de las anomalías de las enzimas hepáticas, dada la posibilidad de la naturaleza autoinmunitaria de la hepatotoxicidad

Modificado de Arab et al<sup>12</sup>

y, a veces, el trasplante puede ser necesario. En la tabla I se resumen las recomendaciones más importantes para el manejo de la reacción hepatotóxica por antitiroideos.

En resumen, este caso clínico confirma que, en los pacientes con alteración de la función hepática secundaria a un fármaco antitiroideo, debemos planificar un tratamiento definitivo para su hipertiroidismo y no prescribir una segunda medicación antitiroidea. Sin embargo, esta opción no está excluida<sup>4,12,15,19</sup>, pero deberíamos reservarla para los pacientes en los que esté contraindicada la administración de yodo radiactivo y tengan un alto riesgo quirúrgico, efectuando un seguimiento estrecho de la función hepática y advirtiendo del riesgo al paciente.

Finalmente, debemos recordar que, a pesar de la rareza de este efecto secundario, hay que tenerlo presente, dado el uso tan frecuente de los fármacos antitiroideos, la facilidad de su sospecha clínica y, por tanto, del diagnóstico. La complicación tiene un relativo buen pronóstico si se detecta a tiempo y se suspenden los fármacos de forma precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*. 1995;273:808-12.
2. Lanzarous JH. Hyperthyroidism. *Lancet*. 1997;349:339-43.
3. Davies TF, Larsen PR. Tirotoxicosis. En: Williams, editor. Tratado de endocrinología. 10.ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 411-64.
4. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905-17.
5. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist*. 1999;9:457-76.
6. 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.
7. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves's disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3474-81.
8. Woeber K. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*. 2002;8:222-4.
9. Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. *South Med J*. 2004;97:178-82.
10. Piñero Madrona A, Pons Miñano JA, Madrid Conesa J, Parrilla Paricio P. Hepatitis por metimazol. *Rev Clin Esp*. 2004;204:388.
11. 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.
12. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. 1995;80:1083-5.
13. 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.
14. Pérez-Carreras M, Lamela MP, Galera G, Solís-Herruzo JA. Colestasis intrahepática por metimazol. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:345-7.
15. Solá izquierdo E, Morillas Ariño C, Peña Guillermo H, Muñoz Ferrer ML, Morillas Ariño J, Hernández Mijares A. Hepatitis colestásica por metimazol. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:127-9.
16. Cooper DS. 1996. Treatment of thyrotoxicosis. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2004. p. 713-34.
17. Hung YT, Yu WK, Chow E. Delayed cholestatic hepatitis due to methimazole. *Hong Kong Med J*. 1999;5:200-1.
18. Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 2000;160:1067-71.
19. Kontoleon P, Ilias I, Koutras DA, Kontogiannis D, Papapetrou PD. Successful treatment with carbimazole of a hyperthyroid pregnancy with hepatic impairment after propylthiouracil administration: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;29:304-5.