

## Hepatitis aguda tóxica por metimazol: dos casos

### Acute toxic hepatitis induced by methimazole: Two cases

Las tiureas son las moléculas de elección en el tratamiento farmacológico del hipertiroidismo. Tanto los imidazoles (grupo al que pertenecen el metimazol y el carbimazol) como los tiouracilos (al que pertenece el propiltiouracilo) reducen la síntesis de tiroxina mediante la inhibición de la organificación del yodo y del acoplamiento de yodotirosinas en la glándula tiroides (el propiltiouracilo inhibe, además, la conversión de tiroxina [T4] a triyodotironina [T3] en los tejidos periféricos).

Hasta el 13% de los pacientes tratados con este tipo de fármacos sufre efectos secundarios leves (siendo los más habituales las manifestaciones cutáneas, articulares, gastrointestinales y la fiebre). Un 2% de los pacientes presenta, sin embargo, manifestaciones graves: agranulocitosis, vasculitis o hepatotoxicidad<sup>1-3</sup>. Describimos dos casos de hepatitis aguda grave por metimazol.

Mujer de 71 años sin antecedentes de interés que consultó por palpitations y adelgazamiento, y fue diagnosticada de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow.

La paciente tenía un bocio palpable pero no visible con el cuello en posición normal (grado 1 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). Presentaba ausencia de manifestaciones oculares. La frecuencia cardíaca era de 110 latidos por minuto y la tensión arterial era de 140/90 mmHg. En el momento del diagnóstico, los hallazgos bioquímicos fueron los siguientes: concentración plasmática de tirotrópina (TSH) de 0,004 µU/ml; tiroxina no unida a proteínas (T4 libre) de 2,33 ng/dl; triyodotironina no unida a proteínas (T3 libre) de 4,56 pg/ml; anticuerpos antitiroglobulina de 5.935 UI/ml; antiperoxidasa de 4.015 UI/ml, y antirreceptor de TSH de 21,28 UI/l. El resto de las determinaciones bioquímicas fueron normales (tabla 1).

Se instauró un tratamiento con metimazol (Tirodril<sup>®</sup>) en dosis de 15 mg/día y con propranolol (Sumial<sup>®</sup>) en dosis de 20 mg/8 h. Seis semanas más tarde, con la paciente asintomática, la concentración plasmática de TSH era de 0,03 µU/ml. Las concentraciones de T4 libre (1,34 ng/dl) y

de T3 libre (4,27 pg/ml) se habían normalizado. Sin embargo, las pruebas bioquímicas de la función hepática mostraban aspartato aminotransferasa (GOT) de 109 UI/ml, alanina aminotransferasa (GPT) de 102 UI/ml, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) de 380 UI/l y fosfatasa alcalina de 889 UI/l. La concentración plasmática de bilirrubina total (0,85 mg/dl) era normal (tabla 1).

Se suspendió el tratamiento con metimazol y se propuso a la paciente la realización de una tiroidectomía (opción que rechazó) o una ablación tiroidea con yodo 131 (también descartada por la paciente). Explicándole el riesgo de hepatopatía que el nuevo fármaco también presentaba, se sustituyó el tratamiento con metimazol por propiltiouracilo (50 mg/8 h).

Un mes más tarde, la concentración plasmática de GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina había mejorado notablemente. A los cuatro meses del cambio de tratamiento la concentración de todos estos parámetros era normal (tabla 1).

Las serologías para los virus de la hepatitis B y C fueron negativas, la ecografía abdominal, los anticuerpos anti-microsomales del riñón y del hígado antimusculo liso y antinucleares, el perfil férrico, la cupremia, las concentraciones de ceruloplasmina y albúmina estuvieron dentro de los límites de lo normal en todo momento.

Mujer de 52 años con hipercolesterolemia poligénica que consultó a su médico de cabecera por palpitations y ansiedad de varios meses de evolución. Presentaba una frecuencia cardíaca de 125 latidos por minuto, temblor de acción de 10 ciclos/s en ambas manos y bocio palpable y visible con el cuello en posición normal (grado 2 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud).

Un análisis de sangre mostró los siguientes resultados: TSH de 0,003 µU/ml; T4 libre de 2,36 ng/dl; T3 libre de 6,71 pg/ml; anticuerpos antitiroglobulina de 463 UI/ml; anticuerpos antiperoxidasa de 837 UI/ml, y anticuerpos antirreceptor TSH de 18,15 UI/l (tabla 2).

Con el diagnóstico de hipertiroidismo franco por enfermedad de Graves-Basedow se instauró un tratamiento con metimazol (Tirodril<sup>®</sup>) en dosis de 20 mg/día y de propranolol (Sumial<sup>®</sup>) en dosis de 10 mg/8 h. Seis semanas más tarde, con la paciente asintomática, la concentración plasmática de TSH era de 0,04 µU/ml, pero la concentración de T4 libre y de T3 libre se había normalizado. Sin embargo, en ese momento presentó alteración de las enzimas

**Tabla 1** Evolución de la bioquímica de la paciente 1. En la primera columna, entre paréntesis, las unidades de medida y la concentración de referencia de cada molécula.

	Previo al metimazol	6 semanas con metimazol	1 mes sin metimazol	4 meses sin metimazol
TSH (µU/mL) (0,30–4,50)	0,004	0,03	0,013	0,022
T4libre (ng/dL) (0,70–2,00)	2,33	1,34	1,71	1,62
T3libre (pg/mL) (1,40–4,40)	4,56	4,27	4,84	3,93
GOT (UI/L) (4–37)	31	109	24	23
GPT (UI/L) (4–38)	21	102	18	16
GGT (UI/L) (4–50)	36	380	143	34
Bilirrubina total (mg/dL) (0,20–1,20)	0,63	0,85	0,75	0,72
Fosfatasa alcalina (UI/L) (80–300)	162	889	285	133

**Tabla 2** Evolución de la bioquímica de la paciente 2. En la primera columna, entre paréntesis, las unidades de medida y la concentración de referencia de cada molécula.

	Previo al metimazol	6 semanas con metimazol	1 mes sin metimazol	2 meses sin metimazol
TSH ( $\mu$ U/mL) (0,30–4,50)	0,003	0,04	1,702	0,015
T4libre (ng/dL) (0,70–2,00)	2,36	0,82	0,69	1,53
T3libre (pg/mL) (1,40–4,40)	6,71	1,96	2,20	3,12
GOT (UI/L) (4–37)	19	262	25	17
GPT (UI/L) (4–38)	28	546	90	23
GGT (UI/L) (4–50)	26	412	260	35
Bilirrubina total (mg/dL) (0,20–1,20)	0,59	0,88	0,76	0,54
Fosfatasa alcalina (UI/L) (80–300)	216	999	515	227

hepáticas: la concentración de GOT era de 262 UI/l; la de GPT era de 546 UI/l; la de GGT era de 412 UI/l y la de fosfatasa alcalina era de 999 UI/l. La concentración plasmática de bilirrubina era normal (0,88 mg/dl) (tabla 2). El resto de la bioquímica no mostraba alteraciones, excepto una dislipemia (colesterol total de 292 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de 206 mg/dl) ya conocida.

Se programó la realización de una tiroidectomía y se suspendió el tratamiento con metimazol. Un mes más tarde, la concentración plasmática de TSH era de 1,702  $\mu$ U/ml, la de T4 libre era de 0,69 ng/dl, la de T3 libre era de 2,4 pg/ml, la de GOT era de 25 UI/l, la de GPT era de 90 UI/l, la de GGT era de 260 UI/l, la de bilirrubina total era de 0,76 y la de fosfatasa alcalina era de 515 UI/l (tabla 2). El mismo análisis mostró negatividad en la serología para el virus de la hepatitis B y C; los anticuerpos antimúsculo liso y anti-nucleares fueron también negativos. El perfil férrico, la ceruloplasmina, la cupremia y la albuminemia fueron normales. Una ecografía abdominal no mostró alteración anatómica alguna en el hígado.

Dos meses después de la supresión del tratamiento con metimazol la concentración plasmática de TSH era de 0,015  $\mu$ U/ml, la de T4 libre era de 1,53 ng/dl, la de T3 libre era de 3,12 pg/ml y la concentración plasmática de todos los marcadores hepáticos se había normalizado (tabla 2).

La afectación hepática grave por tioureas es un proceso extraordinariamente infrecuente con solo 49 casos documentados de forma fehaciente<sup>4,5</sup>, siendo mayor el riesgo en el caso del propiltiouracilo.

Los dos casos descritos sufrieron, sin embargo, una hepatopatía por metimazol. En una de ellas, además, la sustitución del metimazol por propiltiouracilo produjo una rápida solución del cuadro.

Se sospecha que la hepatopatía por tioureas se debe a una reacción idiosincrásica, tiene una mortalidad próxima al 20%<sup>6</sup>, y suele manifestarse como un síndrome colestásico<sup>4</sup>. Su alteración bioquímica más prevalente es la elevación de la concentración plasmática de bilirrubina y de fosfatasa alcalina, con un aumento menor de las transaminasas.

Ninguna de las pacientes que aquí describimos tuvo, sin embargo, clínica colestásica y la concentración plasmática de bilirrubina fue en todo momento normal en ambas. Por el

contrario, la elevación de la concentración de transaminasas y fosfatasa alcalina fue notable.

Se han descrito casos con necrosis hepática focal<sup>7</sup> y otros con necrosis extensa<sup>8</sup>. Existen dos patrones anatómopatológicos de hepatopatía por tioureas: hepatocelular y hepatocanalicular. El primero de ellos es más frecuente en el caso de propiltiouracilo, y el segundo en el caso de metimazol y carbimazol. La ausencia de síndrome colestásico y el patrón bioquímico sugieren que la hepatopatía de las dos pacientes descritas haya sido del tipo hepatocelular.

La supresión del fármaco produce, excepto en los casos fulminantes, una pronta recuperación de las alteraciones clínicas y bioquímicas. En las dos pacientes descritas, la mejoría bioquímica fue notable un mes tras la suspensión del tratamiento con metimazol, y su recuperación completa se produjo en un plazo de 2 meses en una de ellas y en 4 meses en la otra.

Dado que la prevalencia de hepatopatía por tioureas es escasa y su clínica suele ser evidente en forma de un síndrome colestásico, se ha sugerido que es innecesario evaluar la concentración plasmática de transaminasas tras la instauración de un tratamiento con dichos fármacos. Sin embargo, las dos pacientes descritas permanecieron asintomáticas en todo momento y fue la evaluación de la concentración de las transaminasas lo que permitió hacer el diagnóstico. La determinación de GOT, GPT y GGT en pacientes tratados con tioureas ayudaría a diagnosticar casos como los descritos. Por su especial interés, los autores recomiendan la lectura del artículo de Cooper y Rivkees<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905–17.
2. 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.
3. Woeber K. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract.* 2002;8:222–4.
4. Casallo Blanco S, Valero MA, Sánchez FM, De Matías Salces L, Blanco González JJ, Martín Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:268–70.

5. Cooper DS. 1996. Treatment of thyrotoxicosis. En: Braverman, editor. Philadelphia: Lippincot-Raven; 2004. p. 713-34.
6. 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.
7. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. Ann Intern Med. 1993;118:424-8.
8. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1881-2.

Manuel Penín Álvarez\*, Reyes Luna Cano, Concepción Páramo Fernández, Luisa Fernanda Pérez Méndez y Ricardo García-Mayor García

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuelpenin@wanadoo.es (M. Penín Álvarez).

doi:10.1016/j.endonu.2010.05.005

## Absceso de pulmón como complicación de cirugía bariátrica

### Lung abscess complicating bariatric surgery

Sr. Director:

Presentamos el caso de un paciente intervenido de obesidad mórbida mediante la técnica del cruce duodenal que presentó como complicación tardía una fístula enterobronquial con absceso de pulmón secundario. Revisamos a continuación las principales complicaciones de la cirugía bariátrica.

Paciente de 39 años que ingresa por fiebre intermitente desde hacía 1 año. Poco antes había sido sometido a una intervención de cirugía bariátrica mediante la técnica del cruce duodenal por obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC]: 39 kg/m<sup>2</sup>), siendo reintervenido a los 7 días por presentar absceso subfrénico izquierdo y paraesplénico. Al quinto día de la segunda intervención presentó fuga del muñón duodenal que se resolvió con tratamiento conservador. En la exploración física presentaba importante palidez mucocutánea, IMC: 24 kg/m<sup>2</sup>, temperatura: 38,4 °C y no se palpaban adenopatías periféricas. Auscultación cardiaca sin hallazgos de interés. Auscultación pulmonar, crepitantes en tercio medio de hemitórax izquierdo con soplo tubárico. Exploraciones complementarias: analítica: leucocitos: 11.640/ml (85% polimorfonucleares neutrófilos), hemoglobina: 10,8 g/dl, hematocrito: 34%, volumen corpuscular medio (VCM): 92, plaquetas: 463.000/ml, velocidad de sedimentación globular: 84 mm/h, proteína C reactiva 21,7 mg/dl, sideremia 14 µg/dl, ferritina 2.088 ng/ml, alanina aminotransferasa (ALT): 31 U/l, aspartato aminotransferasa (AST): 29 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT): 29 U/l, fosfatasa alcalina: 209 U/l, lactato deshidrogenasa: 262 U/l, proteínas totales: 6,28 g/dl, albúmina: 2,12 g/dl, colesterol: 71 mg/dl, triglicéridos: 75 mg/dl, calcio corregido: 8,3 mg/dl, fósforo: 2,7 mg/dl. Se solicitó una radiografía de tórax que mostró un absceso pulmonar de aproximadamente 8 cm de diámetro en lóbulo inferior izquierdo. La fibrobroncoscopia mostró abundantes secreciones purulentas provenientes del segmento apical de lóbulo inferior izquierdo, sin lesiones endobronquiales. En el lavado broncoalveolar se aislaron *Enterococo faecalis*, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli*. La tomografía

axial computerizada (TAC) torácica (fig. 1) mostró una condensación-atelectasia que afectaba al lóbulo inferior izquierdo con área de abscesificación de contornos bien definidos de 5,8 × 6 cm de diámetro. Se inició tratamiento intravenoso con clindamicina y tobramicina, a pesar de lo cual persistió la fiebre elevada. Preciso soporte nutricional y transfusión sanguínea por progresiva anemización. Se solicitó un tránsito esófago-gástrico (fig. 2) que demostró el paso de contraste baritado a los bronquios del lóbulo inferior izquierdo con relleno del absceso pulmonar, dejando en evidencia la existencia de una fístula entero-bronquial (fundus-curvatura mayor gástrica). Posteriormente, se procedió al drenaje quirúrgico del absceso y corrección de la fístula. Se estableció el diagnóstico de absceso pulmonar secundario a fístula enterobronquial tras cirugía de obesidad mórbida.

Se define obesidad mórbida (OM) por la presencia de obesidad grave (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) y morbilidad asociada (diabetes mellitus, hipertensión arterial o apnea del sueño)<sup>1</sup>. En Estados Unidos, la prevalencia de OM es del 2% en hombres y del 6% en mujeres, representando una importante causa de morbimortalidad. La cirugía de la obesidad o bariátrica es el único método probado que logra el control de peso a largo plazo. Las tasas de mortalidad en varones con más de un 50% del peso ideal aumentan por dos. Las técnicas empleadas son la reducción del tamaño del estómago (gastroplastia) o la producción de malabsorción,



Figura 1 Tomografía axial computerizada torácica que muestra condensación-atelectasia que afecta al lóbulo inferior izquierdo con área de abscesificación de contornos bien definidos de 5,8 × 6 cm de diámetro.