

Bibliografía

1. Rault RM. Case report: hyponatremia associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med Sci.* 1993;305:318–20.
2. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am J Physiol.* 1981;240:F471–80.
3. Berl T, Raz A, Wald H, Horowitz J, Czaczkes W. Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am J Physiol.* 1977;232:F529–37.
4. Petersson I, Nilsson G, Hansson BG, Hedner T. Water intoxication associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Acta Med Scand.* 1987;221:221–3.
5. Blum M, Aviram A. Ibuprofen induced hyponatraemia. *Rheumatol Rehabil.* 1980;19:258–9.
6. Gomez Garcia EB, Ruitenbergh A, Madretsma GS, Hintzen RQ. Hyponatraemic coma induced by desmopressin and ibuprofen in a woman with von Willebrand's disease. *Haemophilia.* 2003;9:232–4.
7. Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009;33.
8. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest.* 1982;69:1366–72.
9. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.* 1987;32:1–12.

Marina Teresita Bergoglio^{a,*}, Eva Solá Izquierdo^{a,b},
Silvia Veses Martín^a, Antonio Hernández Mijares^{a,b}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain

^b Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: drabergoglio@gmail.com (M.T. Bergoglio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.012>

Colestasis disociada: una complicación infrecuente del tratamiento con tionamidas

Dissociated cholestasis: An uncommon complication of thioamide therapy

Introducción

El hipertiroidismo se debe a una síntesis y/o secreción inadecuada de hormonas tiroideas por diferentes causas, situándose su prevalencia en torno al 1%. La causa más frecuente de tirotoxicosis es el hipertiroidismo primario de etiología autoinmune (enfermedad de Graves), en donde la estimulación por parte de los anticuerpos antirreceptores de tirotropina (TRAb) condiciona un incremento de la producción de hormonas tiroideas. En Europa, el tratamiento de primera elección de la enfermedad de Graves son las tionamidas, siendo el tratamiento con radioyodo y la cirugía terapias de segunda línea. El metimazol, junto con el carbimazol y el propiltiouracilo, pertenece a la familia de las tionamidas y es uno de los principales fármacos empleados en el tratamiento del hipertiroidismo¹.

Al igual que con cualquier otro fármaco, se han descrito efectos adversos de diferente gravedad con los antitiroideos. Entre estos, como efectos adversos más frecuentes y leves se encuentran las reacciones cutáneas (4-6%), las artralgias (1-5%) y las alteraciones gastrointestinales (1-5%). En cuanto a los efectos adversos graves que se han descrito con mayor frecuencia están la agranulocitosis (0,1-0,5%) y la hepatotoxicidad (0,1-0,2%). Se supone que las alteraciones leves anteriormente descritas son dosis dependientes en el caso del metimazol y carbimazol, mientras que la hepatotoxicidad en estos 2 fármacos, al contrario que en el caso del propiltiouracilo, es idiosincrásica²⁻⁵.

La prevalencia de hepatitis aguda secundaria a antitiroideos se sitúa en torno a 0,1-1%, y la mayoría de los casos descritos en la literatura son secundarios a propiltiouracilo.

Datos de 2003 reportaban un total de 83 casos descritos de hepatitis aguda secundaria a propiltiouracilo, aunque se ha llegado a sugerir que hasta el 1,2% de los pacientes tratados con dicho fármaco pueden presentarla^{3,7}.

A día de hoy, se han descrito en la literatura menos de 40 casos de hepatitis aguda secundaria a metimazol o carbimazol⁶. Los casos descritos corresponden en su mayoría a una hepatitis aguda colestásica⁴⁻⁶, a excepción de un caso en que predominaba un patrón de citolisis⁸, un caso de hepatitis granulomatosa⁹ y un caso de esteatosis hepática¹⁰.

Observación clínica

Se trataba de un varón de 68 años, exfumador, sin hábito alcohólico, hipertenso, dislipémico, cardiópata isquémico y con una miocardiopatía dilatada secundaria. El paciente era portador de un marcapasos desde el 2008 por un síndrome bradicardia-taquicardia. Desde entonces había presentado numerosos episodios de flutter y fibrilación auricular (FA), motivo por el cual se inició tratamiento con amiodarona 200 mg/día 3 años antes del inicio del cuadro. Su tratamiento habitual era: bisoprolol 5 mg, olmesartan 20 mg, fluvastatina 80 mg, ezetimiba 10 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, parches de nitroglicerina 5 mg, acenocumarol 1 mg, omeprazol 20 mg y escitalopram 15 mg.

En un ingreso hospitalario en mayo de 2011, por un nuevo episodio de fibrilación auricular, se consultó al Servicio de Endocrinología por hallazgos analíticos compatibles con un hipertiroidismo primario: T4L 4,21 ng/dl (0,89-1,76), T3L 6,59 pg/ml (2,3-4,2), TSH 0,009 mcU/ml (0,55-4,78). Se interrogó al paciente, que no relataba otros síntomas sugestivos de hiperfunción tiroidea. La palpación de la región cervical anterior fue anodina, así como el resto de la exploración física. La autoinmunidad tiroidea mostró unos anti-TPO de 60,6 U/ml (0-60), antitiroglobulina de 213 U/ml (0-60) y anti-TSI negativos. Se solicitó una ecografía tiroidea, en la que no se objetivaron alteraciones significativas. En conjunto se orientó como un hipertiroidismo

Tabla 1 Evolución de los parámetros analíticos

Parámetros analíticos	Basal (sin MMZ ^a)	4 meses tras inicio MMZ	1 mes tras suspensión MMZ	3 meses tras suspensión MMZ	En la actualidad
Bilirrubina total (VN: 0,2-1,4 mg/dl)	0,5	0,4	0,6	0,8	0,6
Fosfatasa alcalina (VN: 38-126 U/L)	76	367	216	64	23
GOT/AST (VN: 17-59 U/L)	36	73	37	28	24
GPT/ALT (VN: 21-72 U/L)	48	200	84	49	52
GGT (VN: 11-73 U/L)	21	1.163	716	60	29
LDH (VN: 313-618 U/L)	483	488	483	451	422
TSH (VN: 0,55-4,78 mcU/mL)	0,009	0,005	0,015	0,035	3,71
T4 libre (VN: 0,89-1,76 ng/dl)	4,21	2,09	2,19	2,05	1,3
T3 libre (VN: 2,3-4,2 pg/ml)	6,59	3,31	3,89	3,75	2

^a MMZ: metimazol; VN: valores normales de referencia.

secundario a amiodarona tipo 2 vs mixto, motivo por el cual se inició tratamiento con prednisona 20 mg al día y metimazol 10 mg cada 8 h, duplicándose la dosis de ambos ante la ausencia de respuesta (T4L 5,23 ng/dl, T3L 6,15 pg/ml, TSH 0,015 mcU/ml) y un nuevo episodio de FA con respuesta ventricular media rápida 2 meses más tarde. Un mes más tarde, en la analítica de control destacaban los siguientes hallazgos: bilirrubina total 0,4 mg/dl (normal 0,2-1,4), GOT/AST 73 U/L (normal 17-59), GPT/ALT 200 U/L (21-72), GGT 1.163 U/L (11-73), fosfatasa alcalina 367 U/L (38-126), LDH 598 U/L (313-618). Tales resultados eran compatibles con un patrón de colestasis disociada, que no estaba presente en la analítica realizada en mayo de 2011 (bilirrubina total 0,5 mg/dl, GOT/AST 36 U/L, GPT/ALT 48 U/L, GGT 21 U/L, fosfatasa alcalina 76 U/L, LDH sangre 483 U/L).

Dado el inicio reciente del tratamiento con metimazol y no encontrándose otras causas de forma inmediata que justificaran dicha alteración analítica, se orientó el caso como una hepatitis aguda probablemente secundaria a dicho fármaco, por lo que se retiraron los antitiroideos de forma inmediata. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico se solicitaron otras pruebas complementarias con el fin de descartar otras causas de hepatopatía. La ecografía abdominal no evidenció alteraciones hepáticas ni de la vía biliar. Las serologías de virus hepatotropos fueron negativas, así como el estudio de autoinmunidad hepática y otras conectivopatías, el perfil férrico, el cobre y la ceruloplasmina. Se descartaron así las causas infecciosas, autoinmunes o metabólicas.

Tras la retirada del fármaco se evidenció una mejoría progresiva del patrón de colestasis disociada hasta su completa normalización 12 semanas después (tabla 1), apoyando el diagnóstico de hepatitis aguda colestásica secundaria a metimazol.

Una vez resuelto el cuadro, a fin de controlar de forma más o menos inmediata la tirotoxicosis para evitar exa-

cerbaciones de su patología cardíaca, se decidió realizar una tiroidectomía total. Tres meses después de la resección tiroidea, el paciente se encontraba asintomático y con unos niveles de hormonas tiroideas dentro del rango de la normalidad con 100 mcg al día de levotiroxina sódica.

Discusión

En esta carta se describe un nuevo caso de hepatitis aguda colestásica secundaria al tratamiento con metimazol. Pese a ser un efecto adverso con una incidencia inferior al 1% y que se presenta con mayor frecuencia con el propiltiouracilo, su mortalidad cercana al 20-25% hace que sea un efecto secundario a tener en cuenta⁶.

La forma típica de presentación es un síndrome colestásico caracterizado por ictericia, coluria, acolia y prurito, junto con un incremento de los parámetros de colestasis, asociándose con frecuencia una elevación moderada de las transaminasas. Apoya su diagnóstico una secuencia temporal entre el inicio del tratamiento con tiamidas, habitualmente entre 2 semanas y 3 meses, y la aparición del cuadro clínico. Sin embargo, nuestro paciente presentaba un patrón de colestasis disociada, dificultando un posible diagnóstico clínico.

Ya se ha comentado previamente que se trata de un diagnóstico de exclusión. La única forma de confirmarlo sería a través de la histología que, en el caso del metimazol o carbimazol, correspondería a una colestasis hepatocanalicular, a diferencia del propiltiouracilo, en donde la lesión suele ser hepatocelular y, por ello, más grave⁵. Evidentemente, por cuestiones prácticas y éticas, la obtención de una muestra histológica resulta prácticamente imposible. Por otra parte, la normalización progresiva de los parámetros hepáticos tras la suspensión del fármaco apoyaría de forma indirecta el diagnóstico.

Por ello, ante la sospecha clínica deberíamos suspender el tratamiento con tionamidas y a su vez excluir otras causas de hepatopatía aguda. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el hipertiroidismo *per se* condiciona incrementos en la FA y GGT hasta en el 50% de los pacientes, normalizándose dichos parámetros con la restitución del eutiroidismo^{5,6}. No obstante, dichas elevaciones suelen ser más leves que cuando son secundarias al tratamiento con tionamidas y no se asocian a patrones de colestasis.

Las guías más recientes recomiendan descartar anomalías de la función hepática previo al inicio del tratamiento con antitiroideos, aunque no de forma rutinaria durante el seguimiento. Únicamente recomiendan solicitar un perfil hepático cuando el paciente presente síntomas y signos compatibles con una afectación hepática y especialmente si están en tratamiento con propiltiouracilo¹. En nuestro caso no hubiéramos podido realizar un diagnóstico precoz por no presentar clínica alguna y por estar tratado con metimazol, con las potenciales consecuencias que hubieran podido derivarse de ello. Un aspecto a discutir es si la prevalencia de alteraciones en los parámetros hepáticos con las otras 2 tionamidas es tan baja, ya que, en nuestro caso, si no se determina de rutina el perfil hepático, dicho efecto secundario puede pasar desapercibido. Por otra parte, a nivel práctico el interés es menor, ya que probablemente el porcentaje de elevaciones asintomáticas que evolucionan mal es, casi con seguridad, muy bajo.

Es indudable la necesidad, por la frecuencia y gravedad de las consecuencias, de la determinación periódica, o ante la mínima sospecha clínica, de los parámetros de función hepática en sujetos tratados con propiltiouracilo.

El dilema reside en averiguar si sería coste-efectivo la realización de perfiles hepáticos de rutina en los individuos tratados con metimazol o carbimazol, puesto que, tal y como se ha mencionado, la yatrogenia hepática con dichos fármacos es poco frecuente y, en caso de aparecer, la mayoría corresponden a patrones de colestasis que pueden diagnosticarse clínicamente. Muy posiblemente la prevalencia de anomalías hepáticas con estos fármacos sea superior, aunque a nivel práctico posiblemente cursen de forma indolente y se resuelvan de forma espontánea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593–646.
2. David S, Cooper M. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905–17.
3. Piñero-Madrona A, Pons-Miñano JA, Madrid-Conesa J, Parrilla-Paricio P. Hepatitis por metimazol. *Rev Clin Esp*. 2004;204:388–90.
4. Woerber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*. 2002;8:222–4.
5. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, Boutzios G, Christou M, Zerva A, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review. *Endocrine*. 2010;38:24–8.
6. Casallo-Blanco S, Valero MA, Marcos-Sánchez M, Matías-Salces L, Blanco-González JJ, Martín-Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:268–70.
7. Aguilera Sanchez-Tello V, Todolí Parra J, Ponce García J, Calabuig Alborch JR. Hepatitis aguda colestásica por propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:472–6.
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.
9. Baker B, Shapiro B, Fig LM, Woodbury D, Sisson JC, Beierwaltes WH. Unusual complications of antithyroid drug therapy: four case reports and review of literature. *Thyroidology*. 1989;1:17–26.
10. Gemma R, Suzuki Y, Tanaka I, Taminato T, Yoshimi T, Kanno T. Lactate dehydrogenase (LDH)-linked immunoglobulin in a patient with Graves' disease treated with methimazole. *Ann Intern Med*. 1992;31:377–9.

Carla Francés Artigas, Joana Nicolau Ramis*, Rosmeri Rivera Irigoín, Juan González Moreno y Lluís Masmiquel Comas

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jnicolauramis@gmail.com
(J. Nicolau Ramis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.013>

Cuando la analítica desconcierta: interferencia en la determinación de tirotrópina debido a factor reumatoide

A case of biochemical assay discrepancy: Interference with measurement of thyroid-stimulating hormone due to rheumatoid factor

La valoración de la hormona tirotrópica (TSH) es la determinación más útil para el diagnóstico y seguimiento del

hipotiroidismo primario¹. Sin embargo, en ocasiones puede dar lugar a resultados contradictorios y confusos.

Presentamos el caso de una mujer de 45 años valorada por elevación de TSH. En un análisis realizado por un cuadro de astenia y cansancio leve de meses de evolución se obtuvo una TSH (inmunoensayo de quimioluminiscencia [IMA] – AccessDXI 800 BECKMAN COULTER® [Fast hTSH]) de 142 uUI/mL (0,34 – 5,6) y tiroxina libre (T4L) de 7,76 pg/mL (5,8 – 16,4). Con la sospecha de hipotiroidismo primario subclínico se inició un tratamiento sustitutivo con levotiroxina (L-T4) a dosis de 50 ug/d. La reevaluación analítica a las 6 semanas mostró una TSH de 129 uUI/mL y T4L de