



Colestasis disociada secundaria a tratamiento con tiamazol en hipertiroidismo por amiodarona

Dissociated cholestasis secondary to methimazole in amiodaron-related hyperthyroidism

Sr. Director:

El tiamazol es uno de los principales fármacos empleados en el tratamiento del hipertiroidismo. Es un antitiroideo perteneciente al grupo de las tionamidas, junto a carbimazol y propiltiouracilo. Bloquea la síntesis de las hormonas tiroideas: triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), interfiriendo en la incorporación del yodo en los residuos tirosilo de la tiroglobulina¹. La aparición de trastornos hepatobiliares secundarios al uso de tiamazol es muy rara²; presenta una frecuencia $\leq 1/10.000$. La forma típica de presentación es un síndrome coléstatico³, siendo menos frecuente la colestasis disociada, en la que se produce un incremento de las enzimas gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA), con niveles normales de bilirrubina en sangre⁴.

Descripción del caso

Varón de 67 años, bebedor moderado, con antecedentes de cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar moderada, insuficiencia cardiaca por fallo sistólico de ventrículo izquierdo transitorio y fibrilación auricular paroxística en tratamiento con amiodarona desde el 2013. Su tratamiento habitual era torasemida 10 mg QD, acenocumarol 4 mg QD, enalapril 10 mg QD, bisoprolol 2,5 mg QD y omeprazol 20 mg QD.

En abril de 2015 presentó en una analítica de control hipertiroidismo primario: T4 libre 25,5 pg/ml y hormona estimulante de tiroides (TSH) 0,002 UI/ml. En la gammagrafía tiroidea se observó una imagen compatible con bocio difuso hipercaptador. Respecto a la autoinmunidad tiroidea presentó anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos receptor TSH en rangos normales. Se orientó como un hipertiroidismo inducido por amiodarona tipo I⁵, por lo que se suspendió este tratamiento y se inició tiamazol, 5 mg cada 8 horas.

Se incrementó la dosis de bisoprolol de 2,5 mg a 5 mg QD para el control de la fibrilación auricular.

Tras dos meses en tratamiento con tiamazol, en consultas de Endocrinología, en la analítica se observó elevación de enzimas hepáticas: glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT) 100 UI/L, glutamato-piruvato transaminasa (GPT) 109 UI/L, GGT 1177 UI/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 742 UI/L, FA 247 UI/L; mientras que permanecieron normales los valores de bilirrubina directa, 0,3 mg/dL, y bilirrubina total, 0,7 mg/dL. Se ingresó al paciente en Medicina Interna para estudiar la posible colestasis disociada y citolisis. Se descartaron causas autoinmunes e infecciosas. La serología de virus hepatotropos fue negativa. Ante estos resultados se asoció la colestasis disociada al uso de tiamazol, por lo que se retiró y se observó una mejoría progresiva de los niveles enzimáticos hasta su completa normalización dos meses después.

Los valores de hormonas tiroideas se normalizaron, por lo que se recomendó control cada 6-12 meses sin que precisase tratamiento.

Comentarios

La rápida mejoría de los niveles de enzimas hepáticos tras la retirada del tiamazol sugiere y apoya una asociación entre la lesión hepática y el uso del fármaco.

Se aplicó el algoritmo de Naranjo para establecer la relación de causalidad, que resultó como probable, ya que no se pudo reintroducir el fármaco por las características y circunstancias del paciente.

El mecanismo implicado en la hepatotoxicidad del tiamazol está relacionado con su metabolismo hepático a través del citocromo P-450, flavin monooxigenasa (FMO) y otras enzimas de fase II, ya que se forman metabolitos reactivos con capacidad de inducir daño celular. Estos principales metabolitos responsables del daño hepático son N-metiltiourea y glioxal, los cuales generan estrés



Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos

Parámetros analíticos	Basal	2 meses tras inicio tiamazol	10 días tras retirada tiamazol	2 meses tras retirada tiamazol
GOT (VN: 5-32 UI/L)	27	218	54	22
GPT (VN: 5-31 UI/L)	25	181	76	17
GGT (VN: 5-36 UI/L)	30	1.233	705	57
LDH (VN: 230-480 UI/L)	129	635	370	453
FA (VN: 35-104 UI/L)	68	216	132	53
Bilirrubina directa (VN: 0,1-0,35 mg/dL)	0,2	0,3	0,2	0,3
Bilirrubina total (VN: 0,2-1,2 mg/dL)	0,7	0,7	0,4	0,8

VN: Valores normales

oxidativo y disfunción celular por desactivación de enzimas antioxidantes y aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno. Otros metabolitos del tiamazol son nucleófilos capaces de interactuar con macromoléculas celulares, como el ácido sulfénico y el ácido sulfínico⁶.

La reacción adversa fue notificada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 1^ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Tirodril® 5mg comprimidos [online]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf. [Consultado el 15 de julio de 2015]
- Pérez-Carreras M, Lamela MP, Galera G, Solís-Herruzo JA. Colestasis intrahepática por metimazol. *Endocrinol Nutr.* 2003; 50(8): 345-347.
- Francés Artigas C, Nicolau Ramis J, Rivera Irigoín R, González Moreno J, Masmiquel Comas L. Colestasis disociada: una complicación infrecuente del tratamiento con tiamidas. *J Endocrinol.* 2012; 6(13): 340-342.
- Paz-Ibarra JL. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona en la práctica clínica. *An Fac Med.* 2011; 72(1): 69-78.
- Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, Ali Eghbal M, Abdoli N. An overview on the proposed mechanisms of antithyroid drugs-induced liver injury. *Adv Pharm Bull.* 2015, 5(1): 1-11.

Elena García Lobato¹, Claudia García Lobato², Daniel Briegas Morera¹, Juan Francisco Rangel Mayoral¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: elenagarlobato@gmail.com
(Elena García Lobato).

Recibido el 23 de abril de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10546