

EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS DEL METIMAZOL COMUNICACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

PARODI ROBERTO, NAVARRETE RODOLFO, CINGOLANI LUISINA, RODIL AGUSTINA, CAMPOS CECILIA, CARLSON DAMIÁN, GRECA ALCIDES

1° Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

*Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario, Argentina.**

Resumen

Los fármacos antitiroideos constituyen uno de los pilares del tratamiento del hipertiroidismo. En nuestro país solo se encuentra disponible el metimazol. Estas drogas han sido asociadas a múltiples reacciones adversas, la mayoría leves. Efectos adversos infrecuentes pero potencialmente letales como la agranulocitosis, hepatitis y el síndrome de artritis por antitiroideos, obligan a suspender el tratamiento. Comunicamos dos casos de complicaciones infrecuentes del tratamiento con metimazol.

Abstract

Antithyroid drugs are one of the cornerstones in the management of hyperthyroidism. In our country, only methimazole is available. These drugs have been related to a variety of adverse reactions, most of them minor. Infrequent but potentially lethal side effects such as agranulocytosis, hepatitis and the antithyroid arthritis syndrome, demand drug cessation. We report two cases of infrequent complications of methimazole.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos anti tiroideos están asociados con una gran variedad de efectos adversos, generalmente menores; sin embargo, en ocasiones menos frecuentes, estos suelen ser potencialmente peligrosos e incluso llevar a complicaciones letales.¹

Los efectos adversos del metimazol son dosis dependientes, en cambio los del propiltiouracilo no se relacionan en general con la dosis.²

La presencia de ciertos signos y síntomas asociados a la inclusión de un nuevo fármaco, obliga a considerar a la medicación entre los diagnósticos diferenciales del cuadro clínico, y dependiendo de la severidad se deberá adoptar la conducta de continuar o suspender este nuevo fármaco.

Entre los efectos adversos más temidos de las drogas antitiroideas se encuentran la agranulocitosis, la hepatotoxicidad y el síndrome de artritis asociada a antitiroideos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 31 años con hipertiroidismo en tratamiento con metimazol 30 mg/día y atenolol 50 mg/día, consulta por prurito, poliartritis migratoria de medianas y pequeñas articulaciones que no cede con el reposo, interrumpe el descanso nocturno y no mejora con analgésicos. Al examen físico presenta bocio leve, de consistencia elástica, sin nódulos, exoftalmos, piel turgente, lisa con edema duro que no deja fóvea en región pretibial.

* Urquiza 3101, Rosario, Santa Fe (Argentina)
rlparodi@fibertel.com.ar

En articulaciones de hombro derecho, carpo derecho y cadera izquierda presenta limitación a la movilidad activa y pasiva por dolor, con signos de inflamación sinovial. Perfil tiroideo: TSH 0.01 mUI/ml, T3 libre 5.63 ng/dl, T4 libre 5.96 ng/dl. Factor reumatoide no reactivo y niveles de complemento normales, FAN y ANCA no reactivos. Se interpreta como poliartritis migratoria por efecto adverso de la medicación anti tiroidea. Se suspende el metimazol, continuando tratamiento con propranolol y e indican antiinflamatorios no esteroides. Los síntomas articulares remiten a las 48 horas de suspendido el fármaco anti tiroideo.

Caso 2

Mujer de 19 años con diagnóstico de hipertiroidismo en tratamiento con metimazol 20mg cada 12 horas desde hace 5 meses. Comienza dos semanas antes de la consulta con ictericia e hipocolia, y de dos días de evolución presenta fiebre, odinofagia, tos seca y mialgias. Pocas horas antes de la consulta agrega dolor abdominal leve generalizado y diarrea. Al examen físico se evidencia escleras ictericas, exoftalmos bilateral leve, hipertrofia amigdalina con exudado blanquecino a nivel de amígdala izquierda y bocio leve. Laboratorio: Bilirrubina total 22 mg/dl (directa 17 mg/dl, indirecta 5 mg/dl), TGO 32 mg/dl, TGP 55 mg/dl, FAL 946 mg/dl. Frotis de sangre periférica: micro hematocrito 30%, leucocitos $1.200/mm^3$ (neutrófilos segmentados 4% - recuento absoluto de neutrófilos $48/mm^3$, linfocitos 96%), plaquetas $210.000/mm^3$. Perfil tiroideo: TSH $<0.005 \mu UI/mL$, T4libre $3.37\mu UI/mL$ y T3 $4.41 \mu UI/mL$. Regular cantidad de leucocitos en orina. Ecografía abdominal sin alteraciones. Al ingreso se toman cultivos y comienza tratamiento con piperacilina/tazobactam, cubriendo el probable foco urinario y gastrointestinal. Suspende metimazol, y se le indica propranolol. Luego de 24 horas se constata la remisión de la fiebre y la diarrea. Se obtiene aislamiento en urocultivo de *Escherichia coli* completando tratamiento antibiótico. Se indica factor estimulante de colonias granulocíticas, con normalización del recuento de neutrófilos al séptimo día de internación y del hepatograma en el décimo día. Es dada de alta con indicación de tiroidectomía.

DISCUSIÓN

Síndrome de artritis por antitiroideos

Las artralgiyas forman parte de las reacciones adversas menores, pero pueden preceder al desarrollo de una

severa poliartritis migratoria que se ha denominado síndrome de artritis por antitiroideos, con una incidencia de 1-2%. Generalmente, se presenta dentro de los dos meses del inicio de tratamiento antitiroideo.⁴

La patogenia de la artritis inducida por antitiroideos es desconocida, sin embargo, se han propuesto dos mecanismos: el primero postula que los individuos con un déficit en la capacidad ligadora del cobre celular, presentan cobre libre que se une al metimazol, originando un complejo que altera el metabolismo del glutatión, aumentando la liberación de interleukina 1 desde los leucocitos mononucleares y perpetuando la inflamación sinovial; el segundo mecanismo, estaría mediado por complejos inmunológicos, con alteraciones detectadas en la inmunidad humoral y celular. Incluso algunos trabajos describen la posibilidad de una predisposición inmunogenética, debido a que las reacciones reumáticas adversas a antitiroideos aparecen en grupos familiares.^{4,5}

El tratamiento es la suspensión del fármaco y antiinflamatorios no esteroides como medidas sintomáticas, y en caso de falta de respuesta se recomienda la indicación de corticoides. El cuadro suele resolver generalmente dentro de las 4 semanas. Es importante considerar que en hasta un 50 % de los casos existen reacciones cruzadas con otras clases de fármacos antitiroideos, por lo que estaría indicado el tratamiento quirúrgico o con yodo.³

Es de destacar que la literatura publicada en lo que respecta al síndrome de artritis asociada a antitiroideos es escasa y las indicaciones propuestas surgen principalmente de recomendaciones de expertos más que de evidencia científica con significación estadística.

Hepatotoxicidad asociada a antitiroideos

La hepatotoxicidad es otro efecto secundario de los fármacos antitiroideos, con una frecuencia menor al 1 %.⁶

El hipertiroidismo *per se* puede afectar la función hepática, con una incidencia que oscila entre el 40 % y 90 %, ya sea con elevación de transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia o prolongación de los tiempos de coagulación. Esto se debe al gran consumo metabólico con una creciente demanda de oxígeno, lo que lleva a la hipoxia de los hepatocitos, principalmente en el área centrolobulillar.⁶

Los efectos adversos hepáticos suelen presentarse generalmente dentro de los tres meses de iniciado el tratamiento.⁷

El patrón de daño hepático más frecuente asocia-

do al uso de metimazol es el de tipo colestático.⁸ En la serie más extensa publicada, los autores describieron 18 casos de colestasis por metimazol. La totalidad de los pacientes presentó ictericia; otras manifestaciones fueron: prurito en 10 casos, hipocolia en 8 casos, y en menor frecuencia, fiebre (2 casos), diarrea (3 casos), manifestaciones hemorrágicas (5 casos) y debilidad generalizada (1 caso). En esta serie el período de latencia entre la administración del fármaco y las manifestaciones clínicas varió entre 2 y 90 días.⁹

El mecanismo fisiopatológico se desconoce, pero se estima que es de tipo alérgico no dependiente de la dosis.^{10, 11}

A nivel histológico se suele observar colestasis intracanalicular e inflamación periportal leve, con mínimos cambios celulares.¹²

La mortalidad secundaria a falla hepática es menor al 1 %. La mayoría de los pacientes, habitualmente mejoran luego de 3 a 6 semanas de suspender la droga. Si bien es discutido, en general, no se recomienda el tratamiento con corticoides ya que no se ha observado que acorten el período de recuperación. Una vez suspendida la medicación se sugiere optar por otra línea de tratamiento, ya sea yodo o quirúrgica.¹³⁻¹⁵

Agranulocitosis asociada a antitiroideos

La agranulocitosis es el efecto secundario del metimazol más temido. Afortunadamente su incidencia es muy baja, de aproximadamente el 0,1 %. En la serie más extensa publicada se describen 55 casos de agranulocitosis y 5 de pancitopenia sobre un total de 50.385 pacientes con enfermedad de Graves.¹⁶

Las manifestaciones hematológicas suelen presentarse entre 40 y 70 días luego de iniciado el tratamiento, aunque también se han observado casos luego de un año de recibir la medicación.^{16, 17}

El mecanismo fisiopatológico es de tipo autoinmune, con presencia de anticuerpos antigranulocitos detectados por inmunofluorescencia. Los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) también podrían tener un rol, ya que sus blancos antigénicos se expresan en la membrana de los granulocitos.^{18, 19}

Entre las manifestaciones clínicas se detecta fiebre en un 92 % de los pacientes, siendo la odinofagia uno

de los síntomas más prevalentes. Las infecciones más frecuentemente asociadas a la agranulocitosis son: faringitis (46%), amigdalitis (38%), neumonía (15%) e infección urinaria (8%).²⁰

En cuanto al tratamiento, la primera medida es la suspensión del metimazol. La indicación de factor de estimulantes de colonias hematopoyéticas (G-CSF) es controvertida. En la revisión bibliográfica detectamos un solo trabajo prospectivo que evaluó el uso de G-CSF vs grupo control no observando diferencias significativas entre ambos grupos, en el período de tiempo necesario para alcanzar un recuento de neutrófilos mayor a 500/mm³.²¹ Sin embargo, otras series muestran que en casos de neutropenias leves a moderadas (neutrófilos > de 100/mm³) el uso de G-CSF acorta la recuperación vs el grupo no tratado (5,5 +/- 3.5 días vs 9.2 +/- 4.4 días); en cambio no se detectaron diferencias significativas en casos de neutropenia severa (neutrófilos <100/mm³).^{22, 23} Los estudios no muestran que el uso de G-CSF se asocie a disminución de la mortalidad en pacientes con agranulocitosis por metimazol.

El segundo de nuestros casos, tiene la particularidad de presentar simultáneamente colestasis y agranulocitosis por metimazol. Hemos encontrado en la revisión bibliográfica tres casos comunicados de esta asociación de efectos adversos serios en pacientes tratados con la droga.^{24, 25}

CONCLUSIONES

El metimazol es un fármaco de uso frecuente en el tratamiento de pacientes con hipertiroidismo y el único disponible para tal fin en nuestro país. Su utilización se asocia a distintos efectos adversos, algunos de los cuales, si bien son infrecuentes, implican un alto riesgo para el paciente. Destacamos entre ellos la agranulocitosis, la hepatotoxicidad y el síndrome de artritis asociada a antitiroideos.

En pacientes bajo tratamiento con esta droga es importante considerar ante manifestaciones clínicas orientadoras la eventual presencia de efectos adversos, su rol etiológico entre los diagnósticos diferenciales, la necesidad de realizar los controles correspondientes y por último adoptar las conductas terapéuticas pertinentes según la severidad del caso.

Referencias

1. Cooper DS. *The side effects of antithyroid drugs*. Endocrinologist. 9:457-76, 1999.
2. Ducornet B, Duprey J. *Effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse*. Ann Med Interne 139:410-31, 1988
3. Cooper D. *Drug therapy. Antithyroid Drugs*. N Engl J Med 352:905-17, 2005.
4. Shabtai R, Shapiro MS, Orenstein D, Taragan R, Shenkman L. *The antithyroid arthritis syndrome reviewed*. Arthritis Rheum 127:227-9, 1984.
5. Meyer-Gessner M, Benker G, Olbricht T, et al. *Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie der hyperthyreose*. Dtsch Med Wochenschr 114:166-71, 1989.
6. Parodi R y col. *Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática*. Glánd Tir Paratir 17:28-33, 2008.
7. Liaw Y-F, Huang M-J, Fan K-D, Li K-L, Wu S-S, Chen T-J. *Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism*. Ann Intern Med 118:424-8, 1993.
8. Woeber KA. *Methimazole-induced hepatotoxicity*. Endocr Pract 8(3):222-4, 2002.
9. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. *Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole*. J Clin Endocrinol Metab 80:1083-5, 1995.
10. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. *Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States*. Liver Transpl 10:1018-23, 2004.
11. Heidari R, Babaei H, Ali Eghbal M. *Mechanisms of methimazole cytotoxicity in isolated rat hepatocytes*. Drug Chem Toxicol 36:403-411, 2012.
12. Schmidt G, Börsch G, Müller KM, Wegener M. *Methimazole-associated cholestatic liver injury: case report and brief literature review*. Hepatogastroenterology, 33:244-6, 1986.
13. Scott A, Rivkees and Ana Szarfman. *Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children*. J Clin Endocrinol Metab 95:3260-3267, 2010.
14. Grzywa M, Orłowska-Florek R, Grzywa-Celińska A. *Two cases of serious hepatic injury caused by antithyroid drugs*. Endokrynol Pol 60396-400, 2009.
15. Casallo Blanco S, Valero MA, Marcos Sánchez F, de Matías Salces L, Blanco González JJ, Martín Barranco MJ. *Methimazole and propylthiouracil induced acute toxic hepatitis*. Gastroenterol Hepatol 302:68-70, 2007.
16. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K, Ito K. *Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of granulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab 97 E49-E53, 2012.
17. Tajiri J, Noguchi S. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis*. Thyroid 14:459-62, 2004.
18. Berkman EM, Orlin JB, Wolfsdorf J. *An anti-neutrophil antibody associated with a propylthiouracil-induced lupus-like syndrome*. Transfusion 23:135-8, 1983.
19. Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, et al. *Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity*. Clin Exp Immunol 127:92-8, 2002.
20. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, Hsieh WC. *Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections*. QJM 92:455-61, 1999.
21. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y. *Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia*. Arch Intern Med 153:509-514, 1993.
22. Tajiri J, Noguchi S. *Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy?* Thyroid. 15:292-7, 2005.
23. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. *Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study*. Thyroid. 9:29-31, 1999.
24. Jing Yang, Jing Zhong, Ling-Zhi Zhou, Tao Hong, Xin-Hua Xiao and Ge-Bo Wen. *Sudden Onset Agranulocytosis and Hepatotoxicity after Taking Methimazole*. Intern Med 51: 2189-2192, 2012.
25. Vilchez FJ, Torres I, Garcia-Valero A, Lopez-Tinoco C, de Los Santos A, Aguilar-Diosdado M. *Concomitant agranulocytosis and hepatotoxicity after treatment with carbimazole*. Ann Pharmacother 40: 2059-2063, 2006.