

del catéter. El etanol al 70% parece actuar sobre el *biofilm* del catéter, previniendo la colonización bacteriana del mismo y las infecciones de repetición. De esta manera, contribuimos a evitar las infecciones y, por tanto, la retirada del catéter. Ésta es una técnica novedosa, y los estudios sobre ella son limitados, por lo que es necesario un uso cuidadoso y controlado del sellado de catéter con alcohol al 70%. La elaboración de la solución de alcohol al 70% en los servicios de farmacia en condiciones estériles y controladas es de especial importancia en el proceso.

Bibliografía

1. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009;28:467-79.
2. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009;28:365-77.
3. Collins CJ, Fraher MH, Bourke J, Phelan D, Lynch M. Epidemiology of catheter related bloodstream infections in patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1769-70.
4. Santaripa L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F, et al. Central venous catheter infections and antibiotic therapy

- during long-term home parenteral nutrition: a 11-year follow-up study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:254-62.
5. Cuerda C, Bretón I, Bonada A, Planas M. Infección asociada al catéter en nutrición parenteral domiciliaria: resultados del grupo NADYA y presentación del nuevo protocolo. *Nutr Hosp.* 2006;21:132-8.
 6. Broom J, Woods M, Allworth A, McCarthy J, Faoagali J, Macdonald S, et al. Ethanol lock therapy to treat tunnelled central venous catheter-associated blood stream infections: Results from a prospective trial. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:399-406.
 7. Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED. Ethanol lock technique: review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:1096-108.
 8. Cober MP, Jonson CE. Stability of 70% alcohol solutions in polypropylene syringes for use in ethanol-lock therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:2480-2.

M.J. Aguilera-Vizcaíno^{a,*}, A.M. Cordero-Cruz^a,
P. Gomis-Muñoz^a y J.M. Moreno-Villares^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajoseaguilera@hotmail.com (M.J. Aguilera-Vizcaíno).

doi:10.1016/j.farma.2011.03.002

Toxicidad hepática por tiamazol

Methimazole-induced liver injury

Introducción

Los fármacos del grupo de las tioureas o tionamidas, de los que en España están comercializados el tiamazol y el carbimazol, son ampliamente utilizados en Europa para el tratamiento del hipertiroidismo, con fines potencialmente curativos en la enfermedad de Graves-Basedow y como preparación para la cirugía o la administración de radioyodo en la enfermedad nodular tóxica (adenoma o bocio multinodular), que idealmente deben llevarse a cabo en situación de eutiroidismo^{1,2}. Los efectos adversos graves producidos por estos fármacos son infrecuentes³: la agranulocitosis podría ocurrir en un 0,1-0,5% de los pacientes tratados, la aplasia medular se describe de modo excepcional, y no se han publicado más allá de 50 casos de toxicidad hepática grave^{4,5}. Existe un 50% de probabilidad de que un segundo antitiroideo ocasione el mismo efecto indeseable, leve o grave, que previamente haya producido otra tionamida⁴. Describimos el caso de una paciente que desarrolló una necrosis hepatocelular, sin colestasis, en las primeras 6 semanas de tratamiento con tiamazol, lo cual obligó a retirar el fármaco.

Descripción del caso

Mujer de 75 años, con múltiples alergias farmacológicas conocidas (calcitonina, sulfamidas, diuréticos de asa,

midocamicina), hipertensa a tratamiento con atenolol e indapamida desde 2006, con osteoporosis a tratamiento con ibandronato y calcio desde 2008, y con patología cutánea recurrente de tipo alérgico, no bien caracterizada, para la que toma dexametasona oral por temporadas. En enero de 2010 fue diagnosticada de hipertiroidismo por bocio multinodular tóxico, y se le indicó tratamiento con tiamazol a dosis descendentes (20 mg/día durante 3 semanas y 15 mg/día en las 3 semanas siguientes). En los análisis realizados 6 semanas después del diagnóstico, la tiroxina libre (T4L) persistía ligeramente elevada y las transaminasas y la gamma-glutamyl-tranpeptidasa (GGT) habían aumentado significativamente respecto a los valores pretratamiento, que eran normales: alanina-aminotransferasa (ALT): 454 UI/L (4-31), aspartato-aminotransferasa (AST): 229 UI/L (4-32) y GGT: 268 UI/L (7-32); la fosfatasa alcalina y la bilirrubina eran normales. La paciente se encontraba asintomática. Cuatro semanas más tarde, sin tiamazol, la T4L era de 2,77 ng/dL (0,70-1,70), la triyodotironona libre (T3L) de 5,54 pg/mL (2,3-5,1), la ALT de 21, la AST de 15 y la GGT de 82. Se pautó entonces carbimazol (15 mg/día) con la intención de normalizar las hormonas tiroideas antes de proceder a un tratamiento definitivo, que la paciente prefirió que fuese el radioyodo. Al cabo de 1 mes, la T4L y la T3L eran normales, la ALT: 48, la AST: 43 y la GGT: 130. Aproximadamente 5 semanas después se le administró a la paciente una dosis oral de 29 mCi de 131-I y se suspendió el antitiroideo. En los análisis realizados a las 3, 7 y 16 semanas pos-tratamiento, las enzimas hepáticas fueron normales, la T4L fue respectivamente de 4,26, 2,82 y 1,56, y la T3L fue de 9,33, 6,37 y 3,66. Las tirotoxicosis post-131-I fue

clínicamente bien tolerada, sin pérdida de peso y sin alteraciones del ritmo cardíaco.

Comentario

El hipertiroidismo puede ocasionar, por sí mismo, una ligera elevación de la ALT, la AST y la GGT, e infrecuentemente de la fosfatasa alcalina o la bilirrubina, que se normalizan con el tratamiento y que no contraindican el empleo de las tionamidas³. Esta circunstancia puede quedar de manifiesto, o no (como en el caso descrito), en función de la amplitud de los análisis solicitados al diagnóstico. En el curso del seguimiento no se recomienda especialmente la realización de hemogramas (para descartar el otro efecto colateral grave de estos fármacos) ni tampoco la determinación de enzimas hepáticas, tanto por el carácter súbito de la aparición de la agranulocitosis como por la rareza de ambos cuadros⁶. Sin embargo, los síntomas infecciosos asociados a la leucopenia son fácilmente identificables por los pacientes (y una buena señal de alarma), en tanto que la clínica de las hepatitis no colestásicas resulta mucho menos específica y reconocible, sobre todo en personas ancianas o con enfermedades crónicas. Dado que la hepatotoxicidad suele presentarse entre las 2 semanas y los 3 meses desde el inicio del tratamiento, podría ser recomendable un control analítico de enzimas hepáticas junto con el control de hormonas tiroideas de los 2-3 meses. Este proceder permitió, en este caso, el diagnóstico del daño hepático por el tiamazol, ya que la paciente alcanzó una puntuación de 9 (hepatotoxicidad farmacológica muy probable) en la escala «Council for the International Organization of Medical Sciences / Roussel Uclaf Causality Assessment Method» (RUCAM) para la evaluación de la causalidad fármaco / hepatitis tóxica⁷. Aunque la paciente también estaba tomando otros medicamentos, se descartó su contribución a la lesión del hígado por un criterio cronológico.

La incidencia real de la hepatotoxicidad asociada a anti-tiroideos es desconocida, puesto que los casos leves no solo no se comunican sino que probablemente tampoco se detectan. Pero entre los pacientes incluidos en los estudios, la mayoría tratados con propiltiouracilo (una tirourea no comercializada en España), la mortalidad asciende al 20-25%^{4,8}. Por esta razón (letalidad potencialmente elevada) y porque la suspensión del fármaco no siempre lleva aparejada la reversión del cuadro clínico, se recomienda una retirada precoz en cuanto se detectan alteraciones analíticas incluso discretas (que podrían cuantificarse en 3 veces el límite superior de la normalidad). Queda al buen criterio del médico, en función de la accesibilidad a corto plazo a otras alternativas terapéuticas, intentar o no la administración de un segundo antitiroideo, una vez normalizadas las enzimas hepáticas. En esta paciente con notables problemas de movilidad, se hizo una prueba con carbimazol, que no hubiera podido mantenerse en el tiempo por un inicio constatado de elevación de AST, ALT y GGT, pero que sirvió para administrarle el 131-I en situación de eutiroidismo. Tras el tratamiento con el isótopo radiactivo se

constató una elevación transitoria de las hormonas tiroideas debido a una tiroiditis rídica, que no fue necesario medicar.

Este caso clínico reúne 3 características que le confieren un interés particular. En primer lugar, la hepatotoxicidad por tionamidas es una rareza (y es menos frecuente por tiamazol que por propiltiouracilo); en segundo lugar, la reacción hepática, idiosincrásica y no dosis-dependiente, suele adquirir la forma de una hepatitis colestásica más que la de una necrosis celular pura (20% de los casos), y en tercer lugar, la rápida tendencia a la normalización de las transaminasas y la GGT en esta paciente permite descartar la existencia de otras posibles causas de hepatopatía (lo cual suele requerir una batería analítica compleja).

Bibliografía

- Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR, working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders. Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med*. 2008;66:134-42.
- Iglesias Bolaños P, Pavón de Paz I, Díaz Guardiola P, Guijarro de Armas G, Penín González FJ, Elviro Peña R. Tratamiento del bocio multinodular con radioyodo. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:263-6.
- Azizi F. The safety and efficacy of antithyroid drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:107-16.
- Casallo Blanco S, Valero MA, Marcos Sánchez F, De Matías Salces L, Blanco González JJ, Martín Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:268-70.
- Álvarez MP, Cano RL, Fernández CP, Méndez LF, García RG. Hepatitis aguda tóxica por metimazol. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:451-3.
- Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3474-81.
- Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-30.
- 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.

C. Maciá-Bobes^{a,*}, A. Ronzón-Fernández^b,
M.D. Macías-Robles^c y C. Fau-Cubero^d

^a Sección de Endocrinología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^b Centro de Salud de Cudillero, Área III del Servicio de Salud del Principado de Asturias, Avilés, Asturias, España

^c Servicio de Urgencias, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^d Clínica Endocrinológica Fau-Cubero, Avilés, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmacb@arrakis.es (C. Maciá-Bobes).

doi:10.1016/j.farma.2011.03.003