

Reacción idiosincrásica fatal al propiltiouracilo

Fatal idiosyncratic reaction to propylthiouracilo

Dra. Odalys González Sotolongo^I; Dr. Ángel Arpa Gámez^{II}; Dr. Odensis Peñaranda Guzmán^{III}; Dra. Teresita Montero González^{IV}; Dra. Marlén Pérez Lorenzo^V; Dr. Fidel Pérez Pérez^{VI}

^IEspecialista de II Grado en Endocrinología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{IV}Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora Auxiliar. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Gastroenterología. Profesora Auxiliar. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Medicina General. Integral. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presenta una paciente con hipertiroidismo por una enfermedad autoinmune del tiroides que luego de 2 semanas de tratamiento con propiltiouracilo comenzó a presentar un *rash* generalizado acompañado de fiebre que evolucionó rápidamente a una insuficiencia hepática aguda, fallo multiorgánico y muerte. Se demostró en la necropsia la necrosis masiva del hígado. Se revisaron las afectaciones hepáticas inducidas por reacción idiosincrásicas a medicamentos. Se recomienda instruir a los pacientes sobre posibles síntomas de hepatotoxicidad, indicar pruebas hepáticas periódicamente a los hipertiroides tratados con antitiroideos y evitar el uso simultáneo de fenobarbital.

Palabras clave: Insuficiencia hepática aguda, reacción idiosincrásica.

ABSTRACT

The case of a patient with hyperthyroidism due to an autoimmune disease of the thyroid glands that after two weeks of treatment with propylthiouracil presented a systemic rash accompanied with fever evolving quickly to an acute hepatic failure, multiorgan failure, and death, was presented. A massive liver necrosis was confirmed in the necropsy. The hepatic affectations induced by idiosyncratic drug reaction were reviewed. We suggest to instruct these patients on the possible symptoms of hepatotoxicity, to indicate periodical hepatic tests to hyperthyroid patients treated with antithyroid agents, and to avoid the simultaneous use of phenobarbital.

Key words: Acute hepatic failure, idiosyncratic reaction.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda es una de las situaciones clínicas más devastadoras y dramáticas.¹ Comprende una variedad de procesos que tienen como denominador común un daño severo del hepatocito o una necrosis masiva. Clínicamente se caracteriza por la asociación de encefalopatía y coagulopatía en diversos grados y proporción.

Las principales causas de este cuadro lo constituyen las infecciones por virus hepatotropos y las reacciones por drogas y sustancias químicas.² En este último grupo se engloban gran cantidad de sustancias y medicamentos (anexo 1) y su incidencia es baja (1:10 000 a 1:100 000 habitantes).³ En un estudio multicéntrico dirigido, se obtuvieron cifras de 14:100 000, con un 12 % de hospitalización y una mortalidad del 6 %, ⁴ aunque se considera que siempre existe subregistro por no sospecharse en ocasiones la asociación del daño hepático con alguna droga en particular.

En el presente artículo se presenta un caso fatal de reacción al propiltiouracilo que llevó a una insuficiencia hepática fulminante.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente EAR, del sexo femenino, de la raza mestiza, de 51 años de edad. Ingresa el 20 de junio de 2007 por edemas en miembros inferiores, acompañado de nerviosismo y temblor. Al examen físico se constata un bocio irregular y firme de 30 g y temblor fino de ambas manos. Los complementarios en ese ingreso se relacionan en el anexo 2. Se sospecha hipertiroidismo y se obtiene una muestra de BAAF, la cual muestra como resultado "tiroiditis linfocítica" y se confirma el diagnóstico al recibirse T3 y T4 elevadas (7,6 µmol/L y 251 nmol/mL respectivamente) y TSH baja (0,04 mU/L). Se inicia tratamiento con propiltiouracilo

(300 mg/d), propranolol (120 mg/d) y fenobarbital (200 mg/d) el 7 de agosto de 2007. Evoluciona favorablemente hasta que el 6/9/07 es ingresada nuevamente por presentar desde una semana antes, lesiones eritematopapulosas muy pruriginosas diseminadas en todo el cuerpo, acompañada de fiebre de hasta 38 °C, aunque con conservación de su estado general y apetito, niega cambio de coloración de orina o heces fecales. Es valorada por Dermatología, se considera que se trata de una erupción de origen medicamentoso, la biopsia muestra una "vasculitis alérgica con daño epidérmico de posible origen tóxico-medicamentoso", se inicia tratamiento con esteroides (prednisona 60 mg/d), se retira el propiltiouracilo y el fenobarbital, y se mantiene el propranolol.

A los 3 días de evolución aparece ictericia y en vistas de que se detecta aumento de enzimas hepáticas y alteración del tiempo de protrombina, se decide su traslado a Terapia Intermedia. A los 2 días de evolución en esa sala, en vistas de incremento del íctero, aparición de lesiones de candidiasis oral y deterioro del estado general y de las pruebas hepáticas (anexo 3) es trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos. En esta sala evoluciona tórpidamente, se incrementa la fiebre, no hay mejoría de las lesiones dermatológicas, el íctero aumenta, aparecen evolutivamente manifestaciones respiratorias (tos, expectoración purulenta abundante, crepitantes en ambos campos), taquicardia persistente y edemas marcados en miembros inferiores con disminución del ritmo de diuresis.

Desde el 19 de septiembre de 2007 se instituye tratamiento con ceftriaxona, nistatina, Factor de transferencia, Vitamina K, balance hidromineral estricto y se retira el esteroide. Se deteriora progresivamente el nivel de conciencia y debe ser conectada a respiración mecánica el 28 de septiembre de 2007 por severa depresión respiratoria. Al día siguiente hace una parada cardíaca de la cual no puede ser reanimada. En el estudio anatomopatológico del hígado se demuestra una necrosis masiva con elementos de colestasis importantes ([figs. 1 y 2](#)).

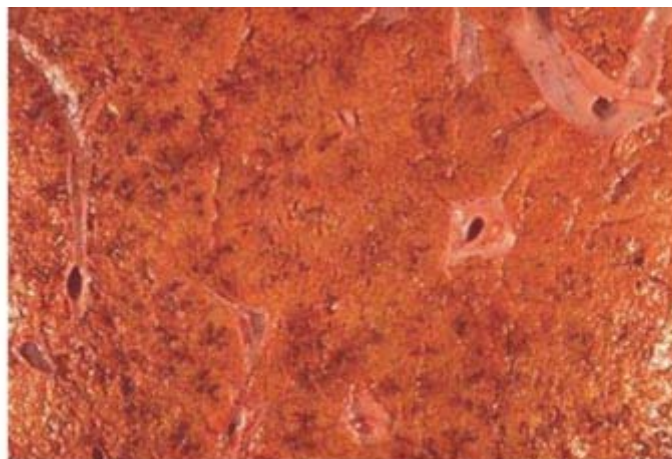


Fig. 1. Aspecto macroscópico del hígado.

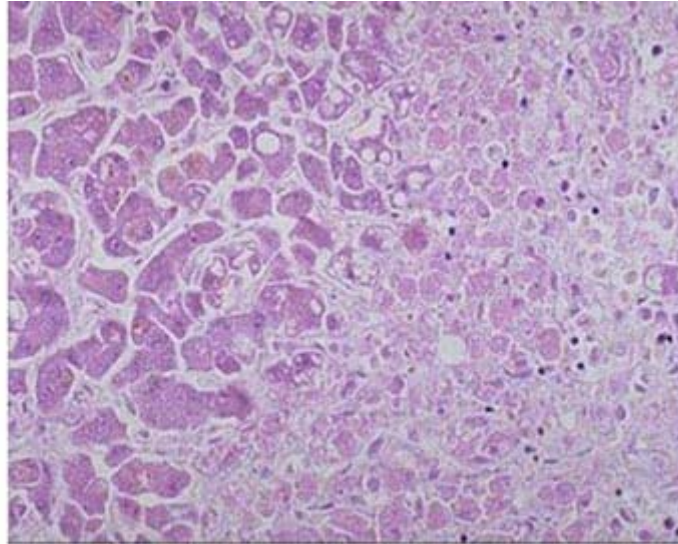


Fig. 2. Aspecto microscópico del hígado.

DISCUSIÓN

Como puede observarse, esta paciente, con antecedentes inmediatos de un síndrome de hiperfunción tiroidea, presumiblemente por una enfermedad autoinmune del tiroides (tiroiditis, enfermedad de Graves) y sin evidencias de hepatopatía previa que comienza a ser tratada con propiltiouracilo, a las 2 semanas de tratamiento debuta con un *rash* generalizado y fiebre y se instala rápidamente un cuadro de insuficiencia hepática aguda que evoluciona fulminantemente al fallo multiorgánico y a la muerte.

Las reacciones hepáticas por drogas han sido clásicamente divididas en predecibles y no predecibles.⁵ En las primeras se invoca un mecanismo hepatotóxico directo y, por tanto, son dependientes de la dosis administrada y aparecen de manera inmediata. En el segundo grupo se invocan varios mecanismos, entre los cuales está la respuesta inmunoalérgica. En estos casos no hay relación con la dosis, existe una latencia entre el uso de la droga y el inicio de la sintomatología, y se acompañan de otros fenómenos inmunológicos, como artralgia, *rash* y fiebre,⁶ y es considerada una reacción idiosincrásica. Los antitiroideos (propiltiouracilo, metimazol) han sido incluidos en este grupo. El patrón lesional característico lo constituye la infiltración inflamatoria rica en eosinófilos en la tríada portal, con necrosis y ligeros elementos de colestasis. Se ha explicado que la biotransformación hepática del fármaco por los sistemas enzimáticos llevaría a la unión de esta sustancia a las proteínas de membrana, desencadenando entonces una respuesta inmunológica; esto explica que la asociación con medicamentos que estimulen estos sistemas enzimáticos como el fenobarbital, facilitarían esta reacción.⁷ En el caso que se presenta se observaron todas las condiciones relacionadas con una reacción idiosincrásica al Propiltiouracilo: la aparición del cuadro con dosis terapéuticas, la asociación de un medicamento inductor del citocromo P450, la latencia en el inicio de los síntomas, la asociación con *rash* y fiebre, y el patrón de necrosis hepatocelular con colestasis asociada.

La evolución fatal es la prevista. Se ha reportado una mortalidad del 70-80 % la cual no mejora con la suspensión inmediata del fármaco ya que la respuesta

sistémica desencadenada e incontrolable lleva a la muerte aun incluso luego de haber comenzado la recuperación hepática.⁸

Las reacciones idiosincrásicas a drogas y en particular las que involucran al hígado constituyen un tema de debate en el campo de la ética médica. La hepatotoxicidad por drogas constituye la primera causa de que se retiren medicamentos del mercado en Estados Unidos.⁸⁻¹¹ Muchas reacciones de este tipo no son detectadas en las distintas fases de los ensayos clínicos y solo se hacen evidentes cuando comienzan a ser tratados millones de personas.¹² Por otra parte, se cuestiona si una droga que puede curar a millones debe ser retirada si produce reacciones en proporciones ínfimas. Por el momento solo puede aconsejarse la vigilancia estrecha de los pacientes para detectar precozmente cualquier reacción de este tipo y un buen sistema de reporte y farmacovigilancia.^{13,14} En el caso particular de los antitiroideos, se recomienda instruir al paciente de los posibles indicios de reacción idiosincrásica e indicar pruebas de función hepáticas periódicamente. Sería interesante analizar la posibilidad de abandonar el uso del fenobarbital como medicación sedante en estos pacientes por los elementos analizados en este trabajo.

Anexo 1. Medicamentos implicados en daño hepático idiosincrásico que llevan a insuficiencia hepática aguda

Causas infrecuentes

Isoniacida

Valproatro

Halotano

Fenitoína

Sulfamidas

Propiltiouracilo

Amiodarona

Disulfirán

Dapsone

Causas raras

Carbamazepina

Ofloxacino

Ketoconazol

Lisinopril

Niacina

Labetalol

Imipramina

Interferón alfa

Flutamida

Causas sinérgicas

Alcohol y acenaminofén

Trimetopríl-sulfametoxazol

Rifampicina e isoniacida

Amoxicilina y ácido clavulánico

Fuente: Lee WM. Acute liver failure. N Engl J Med. 1993;329:1862-92

Anexo 2. Complementarios del primer ingreso

Hb: 105 g/L

Hto: 035

Eritrosedimentación: 10 mm/h

Leucocitos: $5,9 \times 10^9/L$

Glicemia: 4,61 mmol/L

Colesterol: 2,86 mmol/L

Triglicéridos: 0,88 mmol/L

TGO: 63 UI

TGP: 35 UI

FAS: 179 UI

GGT: 20 UI

Proteínas totales: 56,6 g/L

Albúmina: 42,2 g/L

Creatinina: 57 $\mu\text{mol/L}$

Bilirrubina total: 17,8 $\mu\text{mol/L}$

Rayos X de tórax: normal

Ultrasonido abdominal: hígado, vesícula, vías biliares y resto de los órganos del hemiabdomen superior sin alteraciones

Ultrasonido de tiroides: glándula heterogénea con tendencia nodular

Anexo 3. Complementarios del segundo ingreso

Com/Fecha	6/9/07	13/9/07	18/9/07	21/9/07	24/9/07	27/9/07	28/9/07
Hb (g/L)	134		130				
Hto	042		041				
Leucograma ($\times 10^9/\text{L}$)	5,8		10,4			19,0	22,0
Poli						74	68
Linfo						25	24
Mono						1	3
Stab							5
Glicemia (mmol/L)	4,47			3,57	3,31	3,22	3,43
Colesterol (mmol/L)	3,72			1,93	1,50	1,76	1,39
Triglicéridos (mmol/L)	1,34			1,57			
TGP (UI)	72	1 107	1 872	2 653	644	826	665
TGO (UI)	106	1 361	2 066	3 089	441	959	692
FAS (UI)		739	903	643	660	806	766
GGT (UI)		433	377	258			
Urea (mmol/L)	4,60			8,72		23,55	24,98
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	58			42	192		
Bilirrubina T		39,6	556	789	705	850	803
D			231	249	280	351	343
Proteína T			52	44,9	30,2	33,8	30,5
Alb			40,9	35,8	24,8	25	23,5
TP C		14	14	14	14	15,26	14
P		14	21	52	23		43
TPT		28,5	31	1'42"	40	1'	1'10"
Cloro (meq/L)				94		107	

Sodio (meq/L)				135		138	
Potasio (meq/L)				3,8		4,6	

Otros complementarios (12/9/07)

AgxHb: negativo

AntiHVC: negativo

Cel LE: negativo

PCR: 28,33

ANA: negativo

VIH: negativo

US (12/9/07): hígado, vesícula, riñones, bazo y páncreas sin alteraciones.

US (17/9/07): hígado de tamaño y ecogenicidad normal, borde fino, homogéneo. Resto normal.

Ecocardiograma (24/9/07): FEVI: 62 %; DDVI: 46; tabique: 11; pared posterior: 11. Contractilidad global conservada, no derrame, no vegetaciones.

NOTA: Existen múltiples gasometrías de los últimos días de su estadía en terapia intensiva que no se transcriben por problemas de espacio y por no aportar ningún elemento de interés a la presentación y discusión del caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee WM. Acute liver failure. N Engl J Med. 1993;329:1862-72.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centres in the US. Ann Intern Med. 2002;137:947-54.
3. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002;145-53.
4. Sgro C, Clinard F, Ovazir K. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002;36:451-55.
5. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis 2004;38:Suppl 2:544-8.
6. Knowles SR; Vetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndrome. Lancet. 2000;356:1587-91.
7. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. Chem Res Toxicol. 2001;14:611-50.

8. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006; 354: 731-39.
9. Graham DJ, Green L, Senio JR, Nourjah P. Troglitazone-induced liver failure: a case study. *Am J Med.* 2003; 114: 299-306.
10. Watkins PB. Insight into hepatotoxicity: the troglitazone experience. *Hepatology.* 2005; 41: 229-30.
11. Meadows M. Serious liver injury: leading reason for drug removals, restrictions. *FDA Consum.* 2001; 35: 8-9.
12. The binomial distribution. In: Rosner B. *Fundamentals of biostatistics.* Belmont: Duxbury Press; 1995. p. 82-5.
13. Ahmad SR. MEDWatch. *Lancet.* 1993; 341: 1465-66.
14. Ray WA. Population-based studies of adverse drug effects. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1592-94.

Recibido: 9 de junio de 2008.

Aprobado: 14 de julio de 2008.

Dra. *Odalys González Sotolongo.* Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Ave Monumental y Carretera de Asilo. Habana del Este, La Habana, Cuba.