

Uso efectivo de antihistamínicos/esteroides como tratamiento de primera línea para reacciones cutáneas secundarias a uso de tiamazol. Serie de 5 casos

Effective use of antihistamines/steroids as first-line treatment for skin reactions secondary to the use of thiamazole. Five cases series

HUMBERTO MONTAÑO-TELLO, LUIS E. VEGA-CARRILLO* Y KAREN A. VILLALOBOS-MATA

Departamento de Endocrinología, Unidad Morelos, Hospital General Regional 1, IMSS, Chihuahua, Chih., México

RESUMEN

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que constituye la primera causa de hipertiroidismo a nivel mundial. Su manejo consiste en uso de fármacos antitiroideos, yodo radioactivo y cirugía. El empleo de fármacos antitiroideos en México se encuentra limitado al uso de tiamazol (metimazol). Las reacciones alérgicas a este fármaco son infrecuentes y consisten en manifestaciones cutáneas, siendo en una minoría de los casos reacciones severas que se resuelven utilizando otro medicamento; esto no es opción en nuestro país, al no contar con alternativas al tiamazol. Se presenta una serie de cinco casos de alergia al tiamazol tratados con antihistamínicos.

Palabras clave: Antitiroideo. Hipersensibilidad. Antihistamínicos. Informes de casos. Tiamazol.

ABSTRACT

Graves' disease is an autoimmune disease that leads cause of hyperthyroidism worldwide. Its management consists of the use of antithyroid drugs, radioactive iodine and surgery. The use of antithyroid drugs in Mexico is limited to the use of thiamazole (methimazole). Allergic reactions to this drug are infrequent and consist of skin manifestations. Most of these severe cases reactions are solved by changing the drug, however it is not an option in our country where there are no alternatives to thiamazole. A serie of 5 cases with allergy to thiamazole treated with antihistamines is presented.

Keywords: Antithyroid. Hypersensitivity. Antihistamines. Case report. Methimazole.

*Correspondencia:

Luis E. Vega-Carrillo
E-mail: luisvega_15@hotmail.com

Fecha de recepción: 03-04-2022
Fecha de aceptación: 22-07-2022
DOI: 10.24875/RME.22000026

Disponible en internet: 21-06-2023
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:88-93

2462-4144 / © 2022 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es un trastorno metabólico frecuente, afecta al 3% de las mujeres y al 0.3% de los hombres. Se debe a un incremento de la síntesis y secreción de hormona tiroidea. La etiología más común es la enfermedad de Graves¹, enfermedad autoinmune más frecuente en mujeres que en hombres (5:1), su fisiopatología consiste en la hiperestimulación del receptor de la hormona estimulante de la tiroides mediado por anticuerpos dirigidos contra este. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo incluyen intolerancia al calor, palpitaciones, ansiedad y pérdida de peso².

El manejo sintomático de esta entidad se basa en el uso de bloqueadores beta adrenérgicos, los cuales son recomendados en todos los pacientes con tirotoxicosis sintomática. Por su parte, los pacientes con enfermedad de Graves deben ser tratados con una de las siguientes tres modalidades: terapia con yodo radiactivo, tiroidectomía o fármacos antitiroideos³. Las indicaciones para el uso de fármacos antitiroideos como terapia incluyen edad temprana, bocio pequeño, primer episodio de hipertiroidismo, embarazo, lactancia y rechazo a la terapia con yodo o tiroidectomía⁴. El antitiroideo puede ser utilizado como opción terapéutica de primera línea o también como terapia puente para el control de la enfermedad previo a la terapia con radio yodo o tiroidectomía.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

El presente documento es un análisis descriptivo, lineal, no comparativo, con revisión de literatura, en el que se incorporaron cinco casos de hipertiroidismo comprobados clínicamente y serológicamente que recibieron tiamazol (también llamado metimazol) como terapia y cuyas reacciones alérgicas secundarias remitieron exitosamente con tratamiento antihistamínico y/o esteroideo. Los pacientes presentados pertenecen a la población del

Hospital General Regional n.º 1, Unidad Morelos, del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Chihuahua, Chihuahua. Se muestra un resumen de cada uno describiendo las características demográficas, antecedentes (Tabla 1), cuadro clínico y evolución (Tabla 2).

Paciente n.º 1

Mujer de 33 años de edad, referida al servicio de endocrinología posterior a presentar insomnio de conciliación, parestesias, palpitaciones y prurito generalizado de larga evolución, se realiza perfil tiroideo donde se diagnostica hipertiroidismo y se inicia manejo con tiamazol 10 mg cada 8 horas y propranolol 40 mg cada 24 horas. Posterior a 1 semana del inicio del fármaco presenta *rash* cutáneo de predominio en miembros pélvicos, se decide la administración de epinastina 20mg 1 tableta cada 24 horas e hidroxizina 10 mg cada 24 horas, sin lograr la resolución completa de la sintomatología tras 1 semana de su administración, ameritando así incremento de la hidroxizina a 50 mg al día finalmente con resolución de la sintomatología.

Paciente n.º 2

Mujer de 24 años de edad referida al servicio de endocrinología posterior a presentar ataque al estado general con taquicardia, verborrea, hipertermia, deshidratación, petequias y hematomas múltiples. Se realiza perfil tiroideo y se integra el diagnóstico de tormenta tiroidea. Se inicia manejo con tiamazol 30 mg cada 6 horas, con posterior desarrollo de *rash* generalizado a las dos semanas del inicio del fármaco antitiroideo, otorgándose manejo con epinastina 20 mg por la mañana e hidroxizina 20 mg por la noche, no obstante tras un mes de tratamiento la paciente no logra mejoría de la sintomatología dermatológica y sistémica. Al presentar una elevación persistente de hormonas tiroideas y dosis máximas de tiamazol se añade colestiramina 4 g cada 6 horas y prednisona 50 mg cada 24 con resolución de la sintomatología tiroidea, mas no así del *rash*, lográndose solo la

Tabla 1. Antecedentes. Cuadro comparativo con características demográficas y antecedentes de casos presentados

Caso	1	2	3	4	5
Edad (años)	33	24	51	51	17
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Nacionalidad	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Mexicana	Mexicana
Antecedentes patológicos	No	Trombocitopenia autoinmune	HAS, DM2	No	No
Tabaquismo	Sí	No	No	No	No
Etilismo y toxicomanías	No	No	No	No	No

DM2: diabetes mellitus tipo 2, HAS: hipertensión arterial sistémica.

Tabla 2. Cuadro clínico. Cuadro comparativo de las características clínicas y evolución

Caso	1	2	3	4	5
Dermatosis presentada	Urticaria	Urticaria	Urticaria	Vasculitis	Exantema
Terapéutica empleada para resolución de signos	Hidroxizina 50 mg Epinastina 20 mg Dexametasona 16 mg	Hidroxizina 20 mg Epinastina 20 mg Prednisona 50 mg	Hidroxizina 10 mg Epinastina 20 mg	Prednisona 50 mg Epinastina 20 mg	Loratadina 10 mg c 24 horas
Tiempo de inicio de afección cutánea	1 semana	2 semanas	5 días	20 días	3 días
Evolución	Resolución en 3 semanas	Nunca hubo resolución de la sintomatología sin suspensión hasta eliminar el tiamazol	Resolución en 2 semanas	Resolución a los 10 días	Resolución en 3 días

disminución de este. Finalmente se sometió a terapia con radio yodo.

Paciente n.º 3

Mujer de 51 años de edad referida al servicio de endocrinología por cuadro de bocio visible y pancitopenia, realizándose protocolo de estudio, por lo que se diagnostica con enfermedad de Graves, se inicia manejo con tiamazol 20 mg cada 8 horas, presentando a los cinco días de su inicio urticaria, artralgias y palpitaciones, tras lo cual se inicia manejo con hidroxizina 10 mg y epinastina 20 mg cada 24 horas, con resolución completa de la dermatopatía tras tres semanas de inicio de este (Fig. 1A y 1B).

Paciente n.º 4

Mujer de 51 años de edad con diagnóstico de enfermedad de Graves bajo tratamiento con tiamazol 15 mg cada 8 horas durante un mes, así como propranolol 40 mg cada 24 horas. Presenta posterior a 20 días de inicio del antitiroideo con lesiones dérmicas generalizadas (Fig. 2A) consistentes en púrpura palpable de diámetro promedio de 1 mm de predominio en miembros pélvicos, las cuales se asocian a prurito (Fig. 2B). Se realiza biopsia de las lesiones que reportan una vasculitis de pequeños vasos de tipo bulloso. A su llegada a nuestro servicio, la paciente cumple los criterios Burch-Wartofsky para tormenta tiroidea. Se inicia manejo con prednisona 50 mg cada 24 horas, titulación de tiamazol a 80 mg día debido a persistencia de

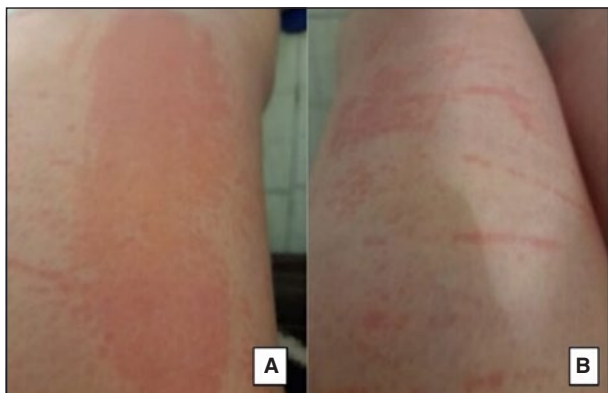


Figura 1. Características clínicas a la presentación. Paciente n.º 3 (A y B). Dermatitis máculo-eritematosa extensa de bordes no definidos de presentación bilateral en región anterior del muslo, miembros pélvicos.

elevación de hormonas tiroideas. Se añade también epinastina 20 mg 1 tableta cada 24 horas, con resolución completa de la sintomatología a los 10 días posteriores.

Paciente n.º 5

Mujer de 17 años de edad que acude al servicio de endocrinología con diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves, se inicia manejo con tiamazol 10 mg cada 8 horas, presentando a las 72 horas de inicio del fármaco exantema localizado en región anterior de brazos, mismo que es autolimitado. Se realiza automedicación con loratadina 10 mg cada 24 horas sin suspensión del tiamazol, con resolución de la sintomatología tras tres días de tratamiento.

DISCUSIÓN

Desde su introducción en 1943, las tionamidas (tiamazol y propiltiouracilo) han sido utilizadas para el manejo de tirotoxicosis y se han convertido en los agentes preferidos como preparación preoperatoria⁴. Se han descrito diversas reacciones adversas relacionadas con el uso de tiamazol que se presentan en alrededor del 13% de los pacientes. Pueden ser divididas en reacciones menores y mayores.



Figura 2. Características clínicas a la presentación. Paciente n.º 4. A: dermatitis máculo-eritematosa extensa de bordes no definidos con predilección en región facial frontal y perioral, así como supraciliar y palpebral izquierda. B: región anterior del muslo, miembro pélvico. dermatitis máculo-eritematosa de bordes no definidos.

Las menores abarcan síntomas leves como prurito, urticaria o alteraciones gastrointestinales, y se presentan hasta en un 10% de los casos. Las reacciones cutáneas se suelen presentar en promedio entre los 18 a 22 días de inicio de tratamiento, excepto por el desarrollo de vasculitis, que está más relacionado con la duración de la terapia a largo plazo⁵. Todos los pacientes en esta serie fueron tratados con tiamazol secundario a la condición clínica y sintomatología presente al momento de acudir a la atención médica, mismo que se usó como terapia de control para su posterior envío a yodo radioactivo, variando el tiempo de presentación de la reacción cutánea desde los 3 días hasta los 20. Actualmente el tiamazol es la única opción de tratamiento anti-tiroideo en México. El propiltiouracilo, otro fármaco antitiroideo que está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), no se encuentra disponible en este país⁵. Por su parte, reacciones mayores como agranulocitosis, hepatotoxicidad y vasculitis ANCA positivos son menos comunes⁶. La primera mantiene una prevalencia del 0.1 a 0.5%⁷. Mientras que la hepatotoxicidad es una complicación poco frecuente del tiamazol y más prevalente con el uso de propiltiouracilo. En los últimos 20 años se han reportado un total de 22 casos en adultos y 12 en niños que desarrollaron insuficiencia hepática, requerimientos de trasplante o muerte⁸. Igualmente, algunas reacciones mucho menos frecuentes como

como el desarrollo de pancreatitis⁹ y pocos casos de vasculitis leucocitoclástica inducida por tiamazol¹⁰, cuya presentación típica incluye púrpura palpable que no palidece a la digitopresión o petequias que afectan en su mayoría a las extremidades inferiores. La incidencia de efectos adversos es directamente proporcional a la dosis utilizada del fármaco¹¹.

La *American Thyroid Association* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* recomiendan que las reacciones cutáneas menores debidas a tiamazol sean tratadas con antihistamínicos¹². Si bien la prednisona está descrita como un fármaco útil para dicho escenario, en los casos presentados solo se dejó su uso como fármaco reservado para la manifestación severa de la vasculitis o bien para fin de reducción de hormonas tiroideas y disminución del *rash* (asociado a la no respuesta con antitiroideo y persistencia de las lesiones, como en el caso 2).

Las reacciones alérgicas previamente descritas son secundarias al uso del medicamento y sería lógico pensar que la primera opción es suspender el fármaco, no obstante, actualmente no se tiene otra alternativa previa al manejo con yodo radiactivo, el cual finalmente fue el tratamiento definitivo para los pacientes presentados. Las dosis terapéuticas de tiamazol mostradas en estos casos corresponden a las guías de peso y edad recomendadas en pacientes que incluyen dosis divididas cada 8 horas, así como una ventana terapéutica de 20-60 mg/día¹³, utilizándose dosis más altas en el caso de enfermedad tiroidea o bien no respuesta a la administración de dosis convencionales¹⁴.

La hidroxizina, un antihistamínico que pertenece a la clase de las piperazinas, es un fármaco útil en el manejo del prurito y dermatosis alérgica, también utilizado para el tratamiento de ansiedad y náuseas¹⁵. Controla de forma eficaz los efectos alérgicos secundarios al uso de tiamazol previamente descritos. Debido a los beneficios previamente descritos, planteamos como tratamiento primario un esquema con un antihistamínico de segunda generación como la epinastina o la loratadina, ambos utilizados en los casos presentados, en combinación con la hidroxizina, que proveerá efecto ansiolítico y sedante. El uso de corticosteroides queda reservado para aquellas reacciones cutáneas persistentes donde

hoy en día no existen ensayos clínicos aleatorizados que determinen el apropiado comienzo de la terapéutica. Schneider Aguirre et al. describen un esquema de desensibilización y suspensión del metamizol a partir de las 2.5 semanas¹⁶. No obstante, la experiencia clínica del presente manuscrito establece la administración de primera instancia de corticosteroide en caso de alergia severa al tiamazol sin suspensión, secundario a la falta de un tratamiento definitivo en ese momento específico de la enfermedad, aunado a una mejora significativa de los síntomas y la calidad de vida del paciente. Cabe destacar el efecto dual demostrado de la prednisona como inmunosupresor y en el tratamiento del hipertiroidismo por el decremento de conversión periférica de hormona tiroidea. En todos los casos presentados se obtuvo una resolución de la sintomatología a excepción del n.º 2, quien persistió con sintomatología aun después de la terapia con radioyodo, hasta la suspensión definitiva del antitiroideo.

CONCLUSIÓN

El uso conjunto de epinastina e hidroxizina son una opción terapéutica segura y eficaz para manejar los efectos adversos leves secundarios al uso de tiamazol como fármaco antitiroideo. Es necesario destacar que actualmente no hay una guía de práctica clínica que estipule el tratamiento escalonado de los antihistamínicos y corticosteroides, por lo que en este artículo se busca describir la experiencia obtenida en la población de la ciudad de Chihuahua, donde se demostró una respuesta adecuada al manejo conjunto con hidroxizina y epinastina para la resolución de la farmacodermia. Los resultados favorables mostrados previamente son alentadores ante los casos de pacientes tratados con tiamazol y que presentan reacciones adversas leves a dicho fármaco en el contexto de nuestro país, donde no contamos con otra alternativa terapéutica; de la misma manera, alientan a la suspensión de la terapia farmacológica iniciada.

En esta serie no se observó ninguna relación entre las características clínicas, comorbilidades o antecedentes personales patológicos relacionados con

la aparición de sintomatología. Sin lugar a duda esta serie de casos presenta una muestra muy pequeña en población mexicana para considerar el manejo con antihistamínicos como algo estandarizado, sin embargo, es por medio de esta publicación que se busca el dar a conocer nuestra experiencia local y en un futuro contribuir a nuevas guías de salud pública a nivel nacional.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en

el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briseño López P, Ceballos Villalva JC, Rodríguez Cázares ZM, Téllez Manríquez LA, Mendoza Zubieta V, MacGregor Gooch JM. Hipertiroidismo apático en paciente de mediana edad. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex*. 2016;59(3):22-6.
2. Kahaly George J. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3704-20.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
4. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-18.
5. Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21. Surgery of the thyroid. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al, editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905419/>
6. Cooper DS, Adkinson NF. Methimazole drug allergy: A possible solution using a "methimazole solution". *Endocr Pract*. 2021;27(3):269-70.
7. van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HGM. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol*. 2003;72(4):248-54.
8. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594-605.
9. Ben Hamou A, Banu I, Dupuy O. Une iatrogénie méconnue des antithyroïdiens de synthèse: la pancréatite aiguë. *Presse Med*. 2019;48(11Pt 1):1334-6.
10. Tawanwongsri W, Chayavichitsilp P. Methimazole-induced leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Case Rep Dermatol*. 2019;11(3):303-9.
11. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2157-62.
12. Toderian AB, Lawson ML. Use of antihistamines after serious allergic reaction to methimazole in pediatric Graves' disease. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1401-4.
13. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85.
14. Singh G, Correa R. Methimazole. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424807/>
15. Hydroxyzine. En: LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [actualización: 16 ene 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548128/>
16. Schneider Aguirre R, Khalid A, Ismail HM, Nabhan Z. Methimazole desensitization in a 4-year-old with refractory Graves disease. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(4):273-6.