

# Agranulocitosis y uso de Metimazol: reporte de dos casos

## *Agranulocytosis and use of Methimazole: report of two cases*

Cinthia Cruz-Meza <sup>1</sup>, Dario Ugarte-Mercado <sup>2</sup>

### RESUMEN

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento, el desarrollo neuronal, la reproducción y la regulación del metabolismo energético. Las enfermedades de la tiroides son un problema de salud global que puede afectar sustancialmente el bienestar y salud de las personas. La disfunción tiroidea es común, fácilmente identificable y tratable, pero si no se diagnostica ni se trata, puede tener efectos adversos profundos. La prevalencia de hipertiroidismo varía de 0,2% a 1,3% en partes del mundo con suficiente aporte de yodo. La tirotoxicosis tiene varias etiologías, manifestaciones y terapias potenciales. El tratamiento adecuado requiere un diagnóstico preciso y está influenciado por las condiciones médicas coexistentes, así como por la preferencia del paciente. Dentro de las alternativas de tratamiento, una de las más usadas son los fármacos antitiroideos orales, el metimazol es el fármaco disponible en nuestro medio. La agranulocitopenia secundaria al uso de metimazol es un efecto adverso raro pero grave y potencialmente mortal. Se presenta el reporte de dos casos de pacientes con hipertiroidismo que desarrollaron agranulocitosis y que recibían tratamiento con metimazol.

**Palabras clave:** agranulocitosis, metimazol, hipertiroidismo.

### ABSTRACT

*Thyroid hormones are essential for growth, neuronal development, reproduction and the regulation of energy metabolism. Thyroid diseases are a global health problem that can substantially affect people's well-being and health. Thyroid dysfunction is common, easily identified and treatable, but if left undiagnosed and untreated, it can have profound adverse effects. The prevalence of hyperthyroidism varies from 0.2% to 1.3% in parts of the world with sufficient iodine intake. Thyrotoxicosis has several etiologies, manifestations, and potential therapies. Appropriate treatment requires an accurate diagnosis and is influenced by coexisting medical conditions as well as patient preference. Among the treatment alternatives, one of the most used is oral antithyroid drugs, methimazole is the drug available in our environment. Agranulocytopenia secondary to methimazole use is a rare but serious and potentially fatal adverse effect. The report of two cases of patients with hyperthyroidism who developed agranulocytosis and who received treatment with methimazole is presented.*

**Keywords:** agranulocytosis, methimazole, hyperthyroidism.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Perú.

<sup>2</sup> Médico Endocrinólogo del Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima - Perú.

**Citar como:** Cruz-Meza C, Ugarte-Mercado D. Agranulocitosis y uso de metimazol: reporte de dos casos. *Interciencia méd.* 2024;14(2): 61-65. DOI: [10.56838/icmed.v14i2.209](https://doi.org/10.56838/icmed.v14i2.209)

**Recibido:** 16/07/2023 **Aprobado:** 21/05/2024



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## Introducción

La tirotoxicosis es una condición médica con varias etiologías, manifestaciones y terapias potenciales, se define como el exceso de hormonas tiroideas en el organismo.<sup>1</sup> El hipertiroidismo es una forma de tirotoxicosis debida a una síntesis y secreción inadecuadamente altas de hormonas tiroideas por la tiroides. En los Estados Unidos, la prevalencia de hipertiroidismo es de aproximadamente 1,2 % (0,5 % manifiesto y 0,7 % subclínico); las causas más comunes incluyen la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico.<sup>2</sup> Un metaanálisis Europeo estimó una tasa de prevalencia media del 0,75 % para hombres y mujeres, y una tasa de incidencia de 51 casos por 100.000 por año. En las economías avanzadas, la prevalencia de la enfermedad tiroidea no diagnosticada está disminuyendo debido a la mayor disponibilidad de pruebas de función tiroidea.<sup>1</sup>

En general, la tirotoxicosis puede ocurrir si (a) la tiroides es excesivamente estimulada por factores tróficos; (b) activación constitutiva de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea, lo que conduce a la liberación autónoma del exceso de hormona tiroidea; (c) las reservas tiroideas de hormona preformada se liberan pasivamente en cantidades excesivas debido a una agresión autoinmune, infecciosa, química o mecánica; o (d) hay exposición a fuentes extratiroideas de hormona tiroidea, que pueden ser endógenas (estroma ovárico, cáncer de tiroides diferenciado metastásico) o exógenas (tirotoxicosis facticia).<sup>2</sup>

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune en el que los anticuerpos contra el receptor de tirotrópica estimulan el receptor de TSH, aumentando la producción y liberación de hormona tiroidea.<sup>2</sup>

La tirotoxicosis no tratada se asocia con pérdida de peso, osteoporosis, fibrilación auricular, eventos embólicos, debilidad muscular, temblor, síntomas neuropsiquiátricos y, en algunas ocasiones, colapso cardiovascular y muerte.<sup>2</sup>

Una de las formas de tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves es con drogas antitiroideas del grupo de las tionamidas como el propiltiouracilo, el

carbimazol y el metimazol, éste último sigue siendo el más usado en nuestro medio, generalmente es utilizado como terapia de preparación previo a la administración de yodo radiactivo o cirugía. Una de las reacciones adversas descritas por el uso de metimazol es la agranulocitosis.<sup>3,4</sup>

Asimismo, la glándula tiroides tiene un rol importante en la hematopoyesis por lo que puede influir en el recuento de neutrófilos, aunque no hay evidencia de que en pacientes con un conteo basal de neutrófilos disminuido esté asociado a aumento de riesgo de agranulocitosis por antitiroideos, por lo que hallar neutropenia en el contexto de hipertiroidismo constituye un dilema diagnóstico. A pesar de ello, al administrarse tratamiento antitiroideo el tiempo de recuperación es entre 14 a 55 días y va en paralelo a la recuperación a eutiroidismo.<sup>5</sup>

## Caso Clínico

Mujer de 39 años, antecedente de hipertiroidismo (Enfermedad de Graves), de diagnóstico reciente 3 semanas antes de su ingreso, por lo que inició tratamiento con metimazol a dosis de 60 mg/día que tomaba regularmente desde el momento del diagnóstico. Acude a emergencia con síntomas de odinofagia, fiebre, malestar general y tos que iniciaron 15 días antes de su ingreso, además pérdida de peso 10 kg en 1 mes.

Llega con frecuencia cardiaca de 150 latidos por minuto y presión arterial 113/ 60 mmHg, temperatura 39 grados centígrados. Faringe congestiva con lesiones aftosas. Escala de Burch y Wartofsky 40 puntos. Bocio palpable y visible con cuello en posición normal. En cuanto a los análisis de laboratorio al ingreso, hemograma con leucocitos 784 mm<sup>3</sup>, y 5.3 neutrófilos, abastados 0, linfocitos 695, hemoglobina 13g/dL, plaquetas 447,900; T4 libre 4.55 ng/dl (valor de referencia 0,79 - 2,35) y TSH <.0.015  $\mu$ U/ml (valor de referencia 0.465 - 4.68). El diagnóstico fue tirotoxicosis por hipertiroidismo primario debido a enfermedad de Graves y neutropenia febril (reacción adversa medicamentosa al metimazol: agranulocitosis). La paciente recibió tratamiento con cobertura antibiótica amplia, factor estimulante de colonias de granulocitos (300mg/día por 4 días), aislamiento invertido, suspensión del metimazol entre otras medidas. Tuvo evolución favorable, remisión

de agranulocitosis al séptimo día de hospitalización. (Tabla 1) Fue dada de alta con indicación de terapia definitiva con l 131.

**Tabla 1**  
Evolución de leucocitos de pacientes

	Ingreso DIA 1	DIA 2	DIA 4	Dia 7
<b>PACIENTE 1</b>				
Leucocitos	784	1021	1205	9208
Neutrófilos	5.3	11.7	96.4	5616,9
<b>PACIENTE 2</b>				
Leucocitos	1200	895	1256	13186
Neutrófilos	240	344.4	703,4	8834,6

## Caso Clínico

Mujer de 34 años, antecedente de enfermedad de Graves diagnosticado hace 3 años, venía tomando metimazol a dosis de 60 mg/día regularmente desde un mes antes de su ingreso por emergencia, a donde acude con tiempo de enfermedad de 7 días, con síntomas de odinofagia, fiebre, malestar general y disnea. Llega con frecuencia cardiaca de 129 latidos por minuto, presión arterial 140/ 50 mmHg, temperatura 40 grados centígrados. Presentaba ingurgitación yugular, no soplo cardiaco, escala de Burch y Wartofsky 45 puntos. Bocio palpable y visible con cuello en hiperextensión. En cuanto a los análisis de laboratorio del ingreso, hemograma con leucocitos 1200 x mm<sup>3</sup>, neutrófilos 240, abastionados 0, linfocitos 600, hemoglobina 8.83 g/dL, plaquetas 266,600; T4 libre 6.76 ng/dl (valor de referencia 0,79 - 2,35), T3 libre 22.40 pg/mL (valor de referencia 2.32 a 6.08), TSH <0.015 µU/ml (valor de referencia 0.465 - 4.68). Finalmente, el diagnóstico fue tirotoxicosis por hipertiroidismo primario descompensado tormenta tiroidea por enfermedad de Graves y neutropenia febril (reacción adversa medicamentosa al metimazol). La paciente recibió tratamiento con cobertura antibiótica amplia, factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 300mg/día, aislamiento invertido, tuvo evolución desfavorable inicialmente, desarrolla neumonía intrahospitalaria, ingresó a UCI y requirió de varias sesiones de plasmaféresis, posteriormente evolución lenta favorable, con indicación de tratamiento definitivo con l 131.

## Discusión

El tratamiento para hipertiroidismo por enfermedad de Graves incluye medicamentos antitiroideos, terapia con l131 y cirugía. Los antitiroideos orales son el tratamiento primario de la enfermedad de Graves. La selección del tratamiento también debe tener en cuenta la disponibilidad local y costos asociados.<sup>2</sup> El objetivo de la terapia con antitiroideos orales es lograr que el paciente sea eutiroideo de la manera más rápida y segura posible. Uno de los problemas asociado con la terapia oral del hipertiroidismo es la agranulocitosis.<sup>2,4</sup>

La agranulocitosis generalmente ocurre 2 a 3 meses después de la administración de metimazol y tiene una incidencia baja (alrededor de 0,1 a 0,5%), pero una vez que se desarrolla, la tasa de mortalidad puede ser de hasta 4.0-6.3%.<sup>6,7</sup> Las pacientes reportadas venían tomando metimazol de forma regular en promedio 1 mes antes del ingreso hospitalario, empezando sus síntomas 2 semanas después del inicio del tratamiento con dicho fármaco.

El diagnóstico de agranulocitosis inducida por antitiroideos orales se considera cuando los pacientes muestran un recuento de granulocitos de menos de 500/l, después de la administración de dichos fármacos. Se denomina resolución de agranulocitosis con recuperación de recuentos de granulocitos hasta 500/l o más.<sup>7,8</sup> Las pacientes presentaron neutropenia febril, resolvieron la agranulocitosis entre el cuarto y séptimo día luego del ingreso, recibiendo factor estimulante de colonias de granulocitos, antibióticos, así como suspensión de la ingesta de metimazol. El tratamiento con factor estimulante de colonias es eficaz en casos de agranulocitosis inducida por drogas antitiroideas, siendo el tiempo de recuperación mejor en pacientes asintomáticos (2.3 +/-1 día) que en pacientes sintomáticos: 5.5 +/- 3.5 días.<sup>9</sup> Ambas pacientes recibieron tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, el cual fue eficaz, teniendo respuesta en el tiempo esperado (4-7 días).

Las reacciones adversas a los medicamentos son más frecuentes con dosis más altas de metimazol.<sup>6,7</sup> Por lo tanto, es importante usar una dosis que

logre el objetivo clínico de normalización de la función tiroidea razonablemente rápido, mientras se minimizan los efectos adversos del fármaco.<sup>2</sup> La dosis sugerida por la American Thyroid Association (ATA): 5 a 10 mg si la T4 libre es 1 a 1.5 veces el límite superior normal; 10 a 20 mg para T4 libre 1.5 a 2 veces el límite superior normal; y 30–40 mg para T4 libre 2-3 veces el límite superior de lo normal. Estas pautas generales deben adaptarse al paciente individual, incorporando información adicional sobre los síntomas, el tamaño de la glándula y los niveles totales de T3 cuando sea relevante.<sup>2</sup>

En un estudio de 391 pacientes con enfermedad de Graves no tratada, que empezaron a recibir metimazol ó propiltiouracilo, aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con metimazol desarrolló hepatotoxicidad, reacciones cutáneas en el 31.9% del grupo que recibió metimazol a dosis de 30mg/día, y 1 paciente del grupo usuario de metimazol desarrolló agranulocitosis (recuento absoluto de neutrófilos <500/l).<sup>10</sup>

Ante los posibles efectos adversos, la ATA recomienda reconsiderar el tratamiento con antitiroideos en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos basal < 1000/mm<sup>3</sup> o niveles de transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el límite superior normal. Por ello antes de iniciar el tratamiento con metimazol se recomienda que los pacientes realicen un hemograma completo inicial, incluido el recuento de glóbulos blancos con diferencial, y un perfil hepático que incluya bilirrubina y transaminasas.<sup>2</sup>

Se debe informar a los pacientes sobre los efectos secundarios de los antitiroideos orales y la necesidad de reportar al médico de inmediato si desarrollan erupción cutánea pruriginosa, ictericia, heces acólicas u orina oscura, dolor abdominal, náuseas, fatiga, fiebre o faringitis.<sup>2,9,10</sup> Las pacientes reportadas presentaron dolor faríngeo y fiebre, una de ellas además disnea y fatiga, síntomas considerados de reporte inmediato al médico.<sup>2</sup>

## Conclusión

En conclusión, la agranulocitosis se describe que ocurre en 0,35% de los pacientes que reciben

metimazol.<sup>1,2</sup> En la mayoría de estos pacientes, se presenta en los primeros 90 días de tratamiento. Aunque la agranulocitosis asociada a metimazol es poco común, es potencialmente mortal. Ocurre con más probabilidad en los pacientes que reciben dosis altas. Es importante informar al paciente los síntomas de alarma de reacción adversa a metimazol, asimismo tener en cuenta los posibles efectos adversos en el seguimiento que se realiza con los pacientes usuarios de este fármaco. La agranulocitosis es una emergencia médica que debe tratarse lo antes posible.

---

### Agradecimiento:

A los médicos del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Dos de Mayo por las facilidades para la realización del presente reporte de casos.

### Financiamiento

El estudio no contó con financiamiento.

### Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

### Correspondencia:

Cynthia Cruz Meza  
Av. Guardia Civil 421 - 433,  
San Borja, Lima - Perú.

**E-mail:** [cynthia.cruz@unmsm.edu.pe](mailto:cynthia.cruz@unmsm.edu.pe)

## Bibliografía

1. Peter N. Taylor, Diana Albrecht, Anna Scholz, Gala Gutierrez-Buey, John H. Lazarus, Colin M. Dayan and Onyebuchi E. Okosieme. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews | Endocrinology* Vol 14. May 2018. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
2. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Oct 2016.1343-1421.http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229.
3. Manrique-Hurtado H. y Pinto-Valdivia M. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered.* 2013; 24:109-113.
4. Jesús Rocca Nación, Héctor Valdivia Carpio, Hugo Arbañil Huaman, Nancy Loayza Urcia. Agranulocitosis inducida por metimazol. A propósito de tres casos. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo.* 2002; 5 (1-2) : 79-83.
5. Scappaticcio L, Maiorino MI, Maio A, Esposito K, Bellastella G. Neutropenia in patients with hyperthyroidism: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 Mar;94(3):473-483. doi: 10.1111/cen.14313. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32799342.
6. Andersohn, F., Konzen, C., & Garbe, E. (2007). Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Annals of Internal Medicine*, 146(9), 657. doi:10.7326/0003-4819-146-9-200705010-0000910.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
7. Jiayi Li, Xiaowen Zhang, Lintong Li, Qiaoling Zhu, Weihong Ge, Cheng Ji, "Risk Factors for Granulocytopenia in Patients with Graves' Disease Receiving Antithyroid Drugs", *International Journal of Endocrinology*, vol. 2023, Article ID 9935195, 5 pages, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/9935195>.
8. Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Amino N, Iyauchi A 2009 Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. *Thyroid* 19:559-563.
9. Wang Y, Li X, Yang Q, Wang W, Zhang Y, Liu J, Zheng L, Zha B. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Effectively Shortens Recovery Duration in Anti-Thyroid-Drug-Induced Agranulocytosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 22;10:789. doi: 10.3389/fendo.2019.00789. PMID: 31824417; PMCID: PMC6882865.
10. Otsuka F, Noh JY, Chino T, Shimizu T, Mukasa K, Ito K, Ito K, Taniyama M 2012 Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:310-315.