

Agranulocitosis inducida por metimazol en una paciente con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow

JULIA ROSA ESPINOZA-ESPINOZA

RESUMEN

Reporte de caso de una mujer de 43 años diagnosticada de agranulocitosis inducida por metimazol desarrollada tras 48 días de tratamiento con 45 mg/ 24 h. Por ser una complicación impredecible la prevención se basa en instruir al paciente para la discontinuación inmediata de la droga que es la medida terapéutica más importante.

Palabras clave: agranulocitosis, metimazol, enfermedad de Graves Basedow.

ABSTRACT

A case report focuses on a 43 year old woman diagnosed as methimazole-induced agranulocytosis developed after a 45 mg per day treatment of 48 days. For being an unpredictable complication, the prevention is based on the patient instruction to the immediate cessation of the drug which is the most important therapeutic rule.

Key words: agranulocytosis, Methimazole, Graves Basedow's disease.

INTRODUCCIÓN

La agranulocitosis es una complicación infrecuente pero muy grave y potencialmente mortal⁽²⁰⁾ de la terapia con tionamidas, con una prevalencia de 0,001 a 0,5%^(2,4,5,8,11,16,20) en la mayoría de las series, si bien algunos autores han citado que puede llegar hasta 8%.⁽¹⁰⁾ dentro del grupo de pacientes con enfermedad de Graves Basedow. Es una reacción idiosincrática a las drogas antitiroideas⁽¹⁷⁾ y se describe como cifras absolutas de neutrófilos menores de 250 por milímetro cúbico⁽¹⁰⁾ La granulocitopenia puede manifestarse en horas o días⁽⁹⁾ y presenta una mortalidad hasta del 15%⁽²⁰⁾.

Es más frecuente en pacientes mayores de 40 años^(2,8-10,17) que toman metimazol en grandes cantidades (20 a 30 mg de metimazol cada 8 h)^(2,16) o dosis superiores a 40 mg/día⁽⁸⁻¹¹⁾. La mayoría de los casos ocurre dentro de tres meses después de

que se empieza el tratamiento^(5,8,10,11,20). Sin embargo, pueden ocurrir independientemente de la dosis, edad, duración del tratamiento o durante un segundo curso de tratamiento^(2,8,11,16,17,19).

A continuación se presenta un caso de agranulocitosis inducida por metimazol para revisar el tratamiento de esta temible complicación que aún permanece controversial.

CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, natural de Ucayali, procedente de Lima, con antecedente de ooforectomía hace 15 años e histerectomía por miomatosis hace 5 años, postmenopáusica (fecha de última regla, 28/7/97).

El 11/6/2002 fue diagnosticada de hipertiroidismo: enfermedad de Graves Basedow, en el consultorio externo de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, por presentar 8 meses de enfermedad caracterizada por tremor, intolerancia al calor y 2 meses de protrusión ocular evidente. Al examen físico presentaba taquicardia (frecuencia cardíaca, 120 por minuto), piel caliente, húmeda, fina, retracción palpebral, edema palpebral, tiromegalia difusa no dolorosa \pm 50 g y tremor distal. Asimismo, presentó hipertiroidismo bioquímico: T4, 20 μ g/dL (valores normales: 4,2-12,5); T3, 360 μ g/dL (valores normales: 70-200); TSH, 0,05 μ UI/mL (0,3-5 μ UI/mL). Se le indicó tratamiento con propranolol, 40 mg, durante 37 días, y metimazol, 45 mg/día fraccionados en 3 tomas, cada 8 h.

A los 48 días de iniciado el tratamiento presentó dolor abdominal, sensación de alza térmica, hiporexia, náuseas, vómitos y diarrea acuosa por lo que acude a la emergencia del Hospital María Auxiliadora. Cuantificaron fiebre de 39,9 °C, indican hemograma y sedimento de orina. No recibe indicación terapéutica. Al día siguiente (7/8/02) en el consultorio de atención inmediata de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza se indica su hospitalización. Refirió que se agregó odinofagia. El examen físico reveló 39,2°C de temperatura; una tumoración



Tabla 1. Tratamiento

Fecha		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27					
• Dieta	Blanda severa, todo cocido	→	→																								
	Completa, todo cocido	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→								
	Completa																					→	→				
• Carbonato de litio	300 mg VO c/8 h	→*	→*	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
• Cefotaxidima	1 g EV c/8 h		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→								
• Amikacina	500 mg EV c/12 h	→*	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→								
• Dexametasona	4 mg EV c/12 h	→*	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→								
• Ácido fólico	1 mg VO c/24 h								→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
• Paracetamol	500 mg VO c/8 h	→	→	→	→			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
• Lugol	6 gotas c/8 h	→*	→																								
• Reposo absoluto		→	→	→	→																						
• Aislamiento invertido		→*	→*	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→				
• Cefuroxima axetil	500 mg VO c/12 h																					→	→	→	→	→	→
• Dexametasona	2 mg VO c/8 h																						→	→	→	→	→

* Indicado en terapéutica pero paciente no recibió

blanda de 2 cm diámetro en el hombro izquierdo; leve edema de miembro inferior izquierdo hasta media pierna; adenopatías cervicales e inguinales; edema bilateral en los párpados superiores e inferiores; proptosis bilateral; orofaringe congestiva y

amígdalas marcadamente hipertroficadas; tiroides 2N a predominio de lóbulo izquierdo, de consistencia blanda, no dolorosa y no se palpan nodulaciones; ingurgitación yugular y ausencia de danza arterial.

Tabla 2. Exámenes auxiliares: Hemograma

Examen	Basal HNAL	HMA	HAL	HAL	HAL - SAV	HAL	HAL	HAL
• Fecha	10/5/94	8/6/02	8/9/02	8/13/02	8/14/02	8/17/02	8/20/02	8/27/02
• Hematíes			4 490	4 230				4410
• Hemoglobina (g/dL)			12,8	11,5			11,3	12,3
• Hematócrito (%)	35	32,7	37,3	35,4	37		37,3	36,4
• Constantes corpusculares								
– VGM			82,9	83,7				83
– HBGM			28,4	27,2				27,9
– CHBGM			34,3	32,5				33,7
• Plaquetas (/mm ³)		Normales	350 000	450 000	Normales		460 000	317 000
• Leucocitos (/mm ³)	5 050	1 700	1 200	500	1 150	3 100	5 300	12 300
• Neutrófilos								
– Porcentaje	67	7	25	22	12	33	53	83
– Valor absoluto	3 383	119	300	110	138	1 023	2 809	10 209
– Abastionados (%)	1	0	2	1	6	3	1	2
– Segmentados (%)	66	7	23	21	6	30	52	81
– Eosinófilos (%)			0	0	0	0	0	0
– Monocitos (%)	3	3	5	2	12	3	4	5
– Linfocitos (%)	30	90	70	76	76	64	43	12
– Mielocitos (%)			0	0		0	0	0
– Metamielocitos (%)			0	0		0	0	0
– Basófilos (%)	0	0	0	0		0	0	0

HNAL: Hospital Nacional Arzobispo Loayza

HMA: Hospital María Auxiliadora



Tabla 3. Endocrinología

Examen Dosaje de hormonas tiroideas					
Fecha	6/5/02	7/30/02	8/9/02	8/21/02	Valores normales
T4 µg/dL	20	9.8			4.2 -12.5 µg/dL
T3 ng/dL	360				70 -200 ng/dL
T3 L pg/dL			1,9	8,1	1,4 - 4,4 pg/mL
T4 L ng/dL		3,1	2,1	2,32	0,8 - 2,5 ng/dL
TSH µUI/mL	0,05	1,1	< 0,01	0,005	0,3 - 5,0 µUI/mL

Se diagnosticó agranulocitosis inducida por metimazol y se instaló la terapéutica descrita en la Tabla 1. La paciente evolucionó favorablemente en 21 días de hospitalización. La diarrea se autolimitó el séptimo día de hospitalización (duró 14 días) y se descartó la etiología infecciosa o parasitaria con las pruebas de reacción inflamatoria y parasitológico seriado que resultaron negativas. Al undécimo día de hospitalización, la paciente se encontraba asintomática. La evolución del hemograma y el dosaje de hormonas tiroideas son mostradas en las Tablas 2 y 3, respectivamente. La paciente salió de alta habiendo recibido terapia con I¹³¹.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves tiene una incidencia en la población general de 17,7 en 100000⁽⁶⁾ siendo la causa más frecuente de hipertiroidismo en adultos de 20 a 50 años de edad^(13,14), sobre todo en mujeres (5 a 10 veces más)⁽¹⁵⁾ que en hombres (7 a 10:1) y presenta tendencia a manifestarse durante la pubertad, gestación y menopausia⁽¹⁾. En este caso, la paciente se encuentra dentro del grupo en el que con mayor frecuencia se reporta la enfermedad.

En la enfermedad de Graves se encuentran bajos niveles de TSH y aumento de los niveles de T4 libre y T3 total^(1,17).

Probablemente, los pacientes con bocio de mayor tamaño (> 50 g) sin disminución durante el seguimiento médico son candidatos a presentar una recidiva del proceso^(3,15). Se describe un bocio de aproximadamente 50 g en la paciente, lo cual se encuentra en el límite que refieren para el pronóstico desfavorable del tratamiento.

La base fundamental del tratamiento médico consiste en la administración de medicación tirostática durante un período de tiempo prolongado. El principal grupo farmacológico de sustancias tirostáticas está constituido por las tionamidas o tioderivados⁽²⁾ cuya elección tiene poca trascendencia clínica, ya que todos ellos son eficaces y, en general, bien tolerados⁽⁴⁾ aunque el metimazol es el que causa menos efectos tóxicos⁽²⁾.

El recuento bajo de leucocitos es común en la enfermedad de Graves debido a la neutropenia relativa por lo cual debe

solicitarse un hemograma basal antes de iniciar la terapia con drogas antitiroideas. El recuento total de polimorfonucleares menor de 2000 células por mm³ debe monitorizarse cuidadosamente, si es menor de 1200 es inseguro continuar usando las drogas⁽²⁾. No se le solicitó un hemograma basal. El único hemograma previo con que se cuenta en la historia clínica es del año 1994, que se ha considerado como basal en este trabajo (Tabla 2), pero no lo sería realmente puesto que en ese tiempo no se manifestaba la enfermedad de Graves Basedow.

La terapia se empieza tradicionalmente con las dosis relativamente altas: 30 a 40 mg de metimazol en dosis única o divididas que se deberá reducir después de 4 a 6 semanas a medida que se produce la mejoría clínica y bioquímica^(2,17) e ir ajustando la dosis cada 4 a 6 semanas para mantener la secreción tiroidea normal hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento (5 a 10 mg/día de metimazol) después de aproximadamente tres meses. Una sola dosis de 10 a 20 mg diaria es suficiente para inducir eutiroidismo durante muchas semanas.⁽¹⁷⁾ La paciente presentaba mejoría clínica a los 37 días de tratamiento. Hubiera sido pertinente comenzar a disminuir la dosis de metimazol si bien no se contaba con el control bioquímico. Refirió haber presentado rash dérmico después de haberse administrado propranolol por 37 días. Es probable que dicha reacción hubiera sido producida por el metimazol, pero eso no significaría necesariamente la discontinuación de la droga, se puede dar un antihistamínico y observar a la paciente⁽²⁾.

La agranulocitosis por tioderivados aparece de forma fulminante como consecuencia de un efecto toxicológico⁽²⁾. Por tanto, es innecesario el control de la fórmula leucocitaria, ya que no informa del posible peligro de agranulocitosis.^(2,5,17) Franklin⁽¹⁷⁾ refiere que sí permitiría detectar la agranulocitosis antes del establecimiento de los síntomas. El mecanismo de la agranulocitosis inducida por metimazol sigue siendo desconocido.^(10,11)

El diagnóstico de la agranulocitosis inducida por drogas se basa en el reconocimiento de la neutropenia durante o inmediatamente después de la exposición⁽⁷⁾ y los pacientes se presentan comúnmente con fiebre o dolor de garganta y por lo tanto deben ser instruidos de discontinuar la terapia y reportar los síntomas prontamente^(2,4,8,9,11,17). La paciente no recibió instrucción sobre su condición de hipertiroidea y los posibles efectos adversos que podría ocasionarle la terapia que se le ofreció con metimazol, por lo que acude con un tiempo de enfermedad de 10 días en los que siguió con su medicación habitual lo cual hubiera podido traerle graves consecuencias. Se encontraba con neutropenia severa febril (Tabla 2) y molestias típicas de la agranulocitosis inducida por metimazol por lo que se estableció el diagnóstico prontamente sin considerar adecuado otro diagnóstico diferencial como neutropenia infecciosa o de causa autoinmune.⁽⁷⁾

El tratamiento de la agranulocitosis consiste en discontinuación de la droga^(4,7,10), hospitalización para monitoreo y trata-



miento con antibióticos de amplio espectro^(4,10) Aparte del cese inmediato del metimazol y el tratamiento de soporte, no existe acuerdo general para el tratamiento de la agranulocitosis inducida por metimazol.⁽¹¹⁾ Se debe dejar como terapia antitiroidea al propranolol, los corticoides y los compuestos yodados. La hidrocortisona podría acortar el tiempo de recuperación de los neutrófilos por lo que su uso se recomendaría⁽¹⁰⁾ aunque no existe consenso.⁽²⁾ Debe protegerse al paciente de los agentes infecciosos por lo que algunos médicos prefieren no hospitalizar a sus pacientes o de lo contrario hospitalizarlos con aislamiento invertido.⁽²⁾

Los pacientes se recuperan en dos a tres semanas después de la discontinuación de la droga pero puede demorar hasta un mes^(8,11). Algunos mueren a pesar del aislamiento adecuado y terapia antibiótica profiláctica.^(2,11,15,17)

Como estándar de manejo, los pacientes con fiebre persistente y neutropenia reciben terapia antifúngica empírica para el tratamiento temprano de infecciones fúngicas clínicamente ocultas o para la prevención de nuevas infecciones fúngicas durante la neutropenia.⁽²¹⁾ La paciente permanece hospitalizada durante 21 días en el que recibe un manejo farmacológico adecuado con amplia cobertura antibiótica, aunque no se consideró la profilaxis contra infecciones micóticas. El servicio sustituyó hidrocortisona por la dexametasona que se encuentra más barato en el mercado y que produciría resultados similares a dosis equivalentes.

Se administró paracetamol para el tratamiento sintomático de la fiebre, los días en que aparece suspendido se debe a la intención de evidenciar si efectivamente la fiebre había cedido o se trataba del efecto antipirético del fármaco (Tabla 1).

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se ha usado como terapia coadyuvante en los casos severos, pero su eficacia es incierta.^(8,18) Como un ejemplo en un ensayo prospectivo no aleatorio de 24 pacientes con un conteo de neutrófilos menos de 500/ μ L inducido por tiamidas, no había ninguna diferencia en el tiempo de recuperación de los neutrófilos entre aquellos que recibieron G-CSF contra aquellos que no lo hicieron, sugiriendo que la terapia no afectó el curso de la agranulocitosis.⁽⁸⁾

En el Perú se reportan 3 casos de agranulocitosis inducida por metimazol atendidos en el Hospital Dos de Mayo, eran mujeres, la primera de 30 años de edad, la segunda de 43 y la tercera de 37. La primera y la segunda con un tiempo de enfermedad de 1 semana, la tercera de 5 días. La primera fallece 24 horas después de su ingreso. Emplearon factor estimulante de colonias en los 2 casos restantes y se recuperaron en 7 y 14 días, respectivamente⁽¹⁰⁾ La paciente que se reporta del Hospital Loayza ingresa con un tiempo de enfermedad de 10 días y no se emplea factor estimulante de colonias recuperándose en 22 días.

En España, se presenta un caso de un varón de 47 años, diagnosticado de enfermedad de Graves Basedow en 1995 que tras 48 días de tratamiento con 30 mg/24 h de metimazol desarrolla agranulocitosis. Le administraron G-CSF 300 μ g/día SC, recuperándose en 8 días. Tuvo cobertura antibiótica amplia, incluyendo antimicótica endovenosa. Para el control del hipertiroidismo emplearon propranolol y dexametasona. Finalmente recibió I¹³¹.⁽²⁶⁾

Mylonakis y col reportan el caso de una mujer caucásica de 66 años con antecedente de hipertensión e hipercolesterolemia que fue diagnosticada de enfermedad de Graves presentó agranulocitosis tras 6 meses de tratamiento con metimazol oral 30 mg/día. El hemograma antes de iniciar dicho tratamiento fue normal (leucocitos 6500/ μ L). Fue hospitalizada con temperatura de 39,5 °C, faringe congestiva sin exudado. Se discontinuó la terapia con metimazol y se instalaron antibióticos de amplio espectro con G-CSF recombinante recuperándose al cuarto día. Salió de alta el octavo día de hospitalización culminado el tratamiento con yodo radioactivo.⁽¹¹⁾

Una mujer de 48 años que estaba siendo tratada con metimazol en Israel desarrolló agranulocitosis. Se discontinuó el tratamiento y se inició G-CSF y luego de su administración por 8 días no se acortó efectivamente el tiempo de recuperación comparado con el promedio reportado en la literatura sin G-CSF, lo que podría conllevar complicaciones iatrogénicas adicionales. Se revisó en la literatura el reporte de 15 casos de agranulocitosis inducida por metimazol tratados con G-CSF. De los 16 pacientes, incluyendo el anteriormente mencionado sólo 3 mostraron acortamiento significativo del periodo agranulocitopénico por lo que se concluye que la aplicación rutinaria del G-CSF en agranulocitosis afebril no se justifica.⁽¹²⁾

Hematología sugirió usar factor estimulante de colonias cuando el tercer hemograma de la paciente mostraba una caída alarmante de las cifras de leucocitos y neutrófilos aunque el resultado de los estudios al respecto son contradictorios. No se acató la sugerencia en el servicio. El desarrollo de agranulocitosis es una contraindicación absoluta para terapia con drogas antitiroideas posterior y debe darse tratamiento con yodo radioactivo.⁽¹⁷⁾

En conclusión, aunque no se puede predecir la aparición de agranulocitosis inducida por metimazol, se debe enfatizar la instrucción de los pacientes para la discontinuación de la terapia ante los primeros síntomas y hasta que su médico les confirme el diagnóstico porque es el pilar fundamental del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bryer-Ash M. Evaluation of the patient with a suspected thyroid disorder. *Obstet Gynecol Clin* 2001; 28 (2).
2. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Chapter 10. Last Revised 1 March 2002.



3. Wilson:Williams Textbook of Endocrinology Grave's Disease 9th ed., 1998 W. B. Saunders Company.
4. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-47.
5. Hanna F W F, Lazarus JH, Scanlon M F. Controversial aspects of thyroid disease. Clinical review. *BMJ* 1999; 319:894-9.
6. Kawame H, Adachi M. Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion. *J Pediatr* 2000; 139(6).
7. Lee W. *Wintrobe's Clinical Hematology Acquired Neutropenias* 10th ed., 1999 Lippincott Williams & Wilkins.
8. Ross DS. Pharmacology and toxicity of thionamides. *Harvard Medical School* May 7, 2001.
9. Tablets Tapazole® Methimazole Tablets, USP.
10. Rocca-Nación J, Valdivia-Carpio H, et al. Agranulocitosis inducida por metimazol: a propósito de tres casos. *Rev Per Endocrinol Metabol* 2002; V (1 y 2).
11. Eleftherios M, Muhammad A, Lopez F, Silftikar H, et al. Resolution of drug-induced agranulocytosis. *Geriatrics* 2002; 55:89-91.
12. Hirsch D, Luboshitz J, Blum I. Treatment of antithyroid drug-induced agranulocytosis by granulocyte colony-stimulating factor: a case of primum non nocere. *Hirsch D-Thyroid* 1999; 9(10): 1033-5.
13. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84 (11).
14. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86 (8).
15. Daykin J, et al. Original studies age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2000; 85 (3).
16. 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* 1999; 29:31.
17. Franklin J. The management of hyperthyroidism. From the department of Medicine, University of Birmingham, Queen Elizabeth Hospital, UK, 2001.
18. Arango F. Graves' Disease. From the University Hospital, Sao Paulo Medical School, Brazil, 2002.
19. Tamai, Takachi, Morita, et al. Methimazol induced agranulocitosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30 (5): 525-30.
20. Tolosa M, Real JT, Ampudia J, et al. Agranulocitosis secundaria a metimazol en un paciente diagnosticado de enfermedad de Graves Basedow tratada con factor de crecimiento granulocítico. *Endocrinología (Esp)* 1997; 44: 122-3.
21. Walsh TJ, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1764-71.