



## Neutropenia por metimazol: monitorización hematométrica en la enfermedad de Graves-Basedow

Asist. Dr. Santiago Cabral.

### Resumen

El hipertiroidismo en la Enfermedad de Graves se debe a una producción excesiva de hormonas tiroideas mediada por el sistema inmune, lo que incrementa la actividad adrenérgica y provoca los síntomas clínicos. La crisis tirotóxica es una emergencia caracterizada por hipermetabolismo y requiere tratamiento inmediato: estabilización hemodinámica, resolución del desencadenante, y reducción del efecto y producción hormonal. Para su manejo se utilizan propranolol, glucocorticoides, yoduros y metimazol, aunque este último tiene efecto retardado. Metimazol puede producir agranulocitosis, especialmente a dosis altas. Esta complicación hematológica es rara pero grave. El tratamiento incluye la suspensión del fármaco y la profilaxis antibiótica, entre otras medidas. En el siguiente boletín se aborda la monitorización del tratamiento con metimazol en pacientes con hipertiroidismo.

### Introducción

El hipertiroidismo en la Enfermedad de Graves se caracteriza por un aumento inmunomediado en la producción de hormonas tiroideas. Esta situación adicionalmente genera un incremento en el número de receptores beta adrenérgicos, responsables de la mayoría de los síntomas y signos. Una crisis tirotóxica constituye un estado de hipermetabolismo que generalmente tiene un desencadenante, frecuentemente ocurre frente a situaciones de estrés físico como una cirugía o infección, aunque también puede ocurrir cuando hay baja adherencia al tratamiento del hipertiroidismo <sup>(1)</sup>.

El tratamiento de una crisis tirotóxica consiste en la resolución del desencadenante, instaurar diferentes tratamientos de soporte y reducir la producción o el efecto de las hormonas tiroideas en exceso. Por lo tanto entre los principios de tratamiento destacan <sup>(2)</sup>:

- **Medidas de soporte:** debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos, recibir reposición hidroelectrolítica adecuada a las necesidades y capacidad hemodinámica del paciente, así como monitorización estrecha de parámetros clínicos y paraclínicos.
- **Tratamiento del desencadenante:** cuando esto corresponde.
- **Reducción de los niveles circulantes de hormonas tiroideas:** en los casos más graves es posible necesitar plasmaféresis o hemodiálisis.

- **Inhibición de la conversión periférica de T4 a T3:** para el mismo se puede considerar alguno de los tres fármacos capaces de inhibir a la enzima desyodasa 1: propiltiouracilo, glucocorticoides y propranolol.
- **Bloqueo de la liberación de hormonas tiroideas:** mediante la administración de soluciones de yodo, como Lugol (1-10 gotas v/o cada 6 a 8 h,) o yoduro potásico. Tienen un efecto casi inmediato y se mantiene por 2-3 semanas.
- **Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas:** a través del uso de tionamidas como metimazol o propiltiouracilo. Se prefiere este último dado que a diferencia de metimazol reduce la conversión periférica de T4 a T3. Debido a que su principal efecto es a nivel de la síntesis, estos fármacos presentan una latencia de acción de entre 2-3 semanas en alcanzar su máximo efecto, por lo que no es el principal pilar de tratamiento.
- **Control de los síntomas simpáticos:** con un betabloqueante (idealmente propranolol).

Los fármacos antitiroideos presentan algunas reacciones adversas de baja frecuencia pero de elevada gravedad. Específicamente, los trastornos hematológicos con metimazol se describen como **muy raros ( $\leq 1/10.000$ )** considerando granulocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia, linfadenopatía generalizada, anemia aplásica, periarteritis y hipoprotrombinemia. Como **poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )** se describe **agranulocitosis**. Los efectos adversos sobre el recuento de células sanguíneas suelen ser dosis-dependientes. Por lo tanto, **el riesgo se incrementa con el aumento de dosis** <sup>(3)</sup>.

Se define neutropenia al descenso del número absoluto de neutrófilos, clasificada en leve 1500-1000/uL, moderada 1000-500/uL o grave  $< 500/uL$  (**agranulocitosis**). Puede aparecer agranulocitosis en los primeros meses de tratamiento con antitiroideos con una prevalencia del 0.1-0.5% de los pacientes <sup>(4)</sup>.

En la ficha técnica de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, se establece que en caso de neutropenia moderada ( $< 1000$  células/uL) el uso de metimazol está contraindicado <sup>(3)</sup>. Sin embargo la *Asociación Europea de Tiroides*, en su guía de manejo de Enfermedad de Graves en edad pediátrica, recomienda suspender el antitiroideo cuando la neutropenia es  $< 500$  células/uL, y en caso de recuento de neutrófilos entre 500 y 1500 puede ser monitoreado estrechamente con hemogramas una o dos veces por semana <sup>(4)</sup>.

## Manejo de la neutropenia y agranulocitosis

Un ensayo clínico controlado aleatorizado publicado en Japón en 2015, tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de tratar pacientes ingresados por agudización de hipertiroidismo con metimazol 30 mg/día vs metimazol 15 mg/día + yoduro de potasio 38 mg/día. Fueron incluidos aproximadamente 150 pacientes en cada brazo de tratamiento y fueron seguidos por 90 días. La proporción de pacientes que alcanzó valores de T4L en rango fue similar entre los grupos a los 90 días, aunque alcanzaron el objetivo más rápidamente los tratados con metimazol y yoduro. Respecto a la seguridad se destaca una proporción significativamente menor de efectos adversos en los tratados con metimazol y yoduro de potasio, 14.7% vs 7.4%, principalmente a expensas de rash cutáneo y prurito. Hubo 2 casos de agranulocitosis en el grupo tratado con metimazol 30 mg/día y ninguno en el grupo de terapia combinada. A pesar de ello se observó un caso de neutropenia en este último grupo <sup>(5)</sup>.

Un estudio descriptivo retrospectivo de 754 pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow que desarrollaron agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos fue publicado en Japón en 2013. Tuvo como objetivo describir las características clínicas de estos pacientes y estimar la incidencia de este efecto adverso. Para ello revisaron la base de datos nacional de farmacovigilancia por un período de 30 años. La agranulocitosis tuvo una incidencia de 43 casos por año. En total 725 utilizaban metimazol a dosis promedio

de 25 mg/día, y se evidenció aparición de novo de agranulocitosis a los 60 días del inicio del fármaco en 70% de los casos, de forma progresiva. Los pacientes tenían una edad promedio de 45 años; hubo 55 fallecidos, todos utilizaban metimazol a dosis igual o mayor a 25 mg/día <sup>(6)</sup>.

Un estudio publicado en 2011 de una cohorte retrospectiva japonesa describió las características clínicas de pacientes con agranulocitosis (recuento de neutrófilos <500 cel/uL) inducida por antitiroideos, atendidos en un hospital de referencia en los últimos 30 años. Analizaron 50.385 sujetos con Enfermedad de Graves-Basedow, de los cuales 50 desarrollaron agranulocitosis, con una latencia promedio de 70 días desde el inicio del fármaco. Todos ellos fueron tratados exitosamente dentro de los primeros 9 días con factor estimulante de colonias de granulocitos (35 casos), glucocorticoides (7 casos) o tratamiento de soporte (8 casos) que consistía en manejo expectante junto a transfusión de sangre o antibioticoterapia según necesidad <sup>(7)</sup>.

## Recomendaciones <sup>(4,8)</sup>

- Previo al inicio de metimazol se recomienda solicitar un hemograma.
- Se debe iniciar con dosis de acuerdo al nivel de disfunción tiroidea que presente, pero al alcanzar el eutiroidismo, se debería reducir la dosis a la mínima efectiva (control de síntomas y perfil tiroideo en rango de normalidad).
- Ante la aparición de síntomas o constatarse por hemograma la presencia de agranulocitosis, se debe suspender la administración de metimazol.
- Cuando se utiliza metimazol se debe educar al paciente para que acuda a su médico en caso de presentar elementos clínicos de agranulocitosis como fiebre y odinofagia.
- La prevalencia de infección bacteriana o fúngica en pacientes con neutrófilos <100 /uL es cercana al 100%, por lo que en pacientes con agranulocitosis se recomienda instaurar medidas de aislamiento e iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro de forma temprana, posterior a la obtención de cultivos.
- La administración de filgastrim (un factor estimulante de colonias de granulocitos, G-CSF), ha demostrado acelerar la recuperación de los neutrófilos, reducir los días de tratamiento antibiótico y los días de ingreso hospitalario, sin embargo no hay suficiente evidencia sobre su impacto en la mortalidad de los pacientes.
- Cuando los fármacos antitiroideos se encuentran contraindicados por la presencia de agranulocitosis, existen algunas series de casos que han logrado tratar de forma satisfactoria la Enfermedad de Graves-Basedow con yoduro de potasio como monoterapia, de forma crónica.
- Cuando se alcanza el estado eutiroides con el uso de metimazol, se puede reducir la dosis del mismo a la mínima efectiva (aproximadamente 5-10 mg/día), para mantener las hormonas tiroideas en rango y reducir la incidencia de efectos adversos.
- Para monitorizar la efectividad del tratamiento del hipertiroidismo, la TSH por sí sola no es suficientemente confiable, se debe solicitar también los valores de T4L y T3L.
- Se recomienda suspender el fármaco antitiroideo cuando la neutropenia es <500 células/uL, y en caso de recuento de neutrófilos entre 500 y 1500 puede ser monitoreado estrechamente con hemogramas una o dos veces por semana.

- Se podrá considerar la tiroidectomía total o el tratamiento con yodo radiactivo, en caso de que el tratamiento durante la agranulocitosis no haya sido efectivo y la relación beneficio-riesgo de reexposición a antitiroideos sea desfavorable.

## Conclusiones

El tratamiento de las crisis tirotóxicas se basa en la resolución del o los desencadenantes y en las medidas de soporte; el inicio de antitiroideos de síntesis ocupa un lugar secundario en el abordaje terapéutico de este escenario clínico (dadas las propiedades farmacológicas de este grupo, como su latencia de acción). Por lo tanto se debería priorizar aquellas estrategias terapéuticas que disminuyen el efecto de las hormonas tiroideas, entre estos: glucocorticoides y propranolol. En caso de ya estar recibiendo fármacos antitiroideos, estos formarían parte de la estrategia terapéutica.

El uso de metimazol está contraindicado por ficha técnica cuando el recuento de neutrófilos es menor a 1000 células/uL, sin embargo se puede mantener su administración mientras el recuento sea mayor a 500 células/uL y se establezca una adecuada monitorización con hemograma (2 veces a la semana).

La bibliografía consultada sugiere que no existe beneficio en la monitorización con hemograma seriado durante el tratamiento crónico de pacientes que no presentan alteraciones hematimétricas. Se debe educar al paciente y familiares para reconocer síntomas de sospecha de agranulocitosis para suspender el tratamiento y ser evaluado por un médico precozmente. La adición a metimazol de yoduro de potasio (por ejemplo), permitiría reducir la dosis del antitiroideo, así como el factor estimulante de colonias de granulocitos se contempla como una opción terapéutica para la agranulocitosis.

En caso de crisis tirotóxica, dado que el riesgo de agranulocitosis aumenta con la dosis y este ocupa un rol secundario en el tratamiento de la crisis tirotóxica, se podría considerar descender la dosis para tener un mejor balance beneficio-riesgo o suspender su administración en caso de evidenciar un efecto adverso de esta magnitud (agranulocitosis).

## Bibliografía

1. Sandrini R. Nesi S. et al. Hipertiroidismo. En: Audí L. Pombo: Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ta ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2009.
2. Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:157-69.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tirodril 5 mg comprimidos [ficha técnica en Internet]. Madrid; 2019 [citado 28 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/24700/FichaTecnica\\_24700.html#4.8](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/24700/FichaTecnica_24700.html#4.8)
4. Mooij C. Cheetham T. Verburg F. Eckstein A. Pearce S. et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2022 Jan 1;11(1):e210073. doi: 10.1530/ETJ-21-0073.
5. Sato, S. Yoshimura J. Sato S. Suzuki M. Yasuda S. Comparison of Efficacy and Adverse Effects Between Methimazole 15 mg + Inorganic Iodine 38 mg/Day and Methimazole 30 mg/Day as Initial Therapy for Graves' Disease Patients with Moderate to Severe Hyperthyroidism. *THYROID.* Volume 25, Number 1, 2015. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0084>
6. Nakamura H. Miyauchi A. Miyawaki N. Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4776-83. doi: 10.1210/jc.2013-2569. Epub 2013 Sep 20.

7. Watanabe N. Narimatsu H. Yoshimura J. Yamaguchi T. Kobayashi K. Antithyroid Drug-Induced Hematopoietic Damage: A Retrospective Cohort Study of Agranulocytosis and Pancytopenia Involving 50,385 Patients with Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1):E49–E53
8. Fredette M. Sasidharan S. Ibrahim O. The Evaluation and Management of Methimazole-Induced Agranulocytosis in the Pediatric Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Horm Res Paediatr*. 2024 Jan 31. doi: 10.1159/000536508.