



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**PREVALENCIA DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR TIONAMIDAS
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES DEL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. SHIRLEY SAAVEDRA PEREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO



Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Noviembre, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

| | |
|--|-----------|
| 1. Antecedentes..... | 6 |
| 1.4 Manejo de pacientes con hipertiroidismo debido a Enfermedad de Graves (EG): | .8 |
| Los antitiroideos | 9 |
| 1.6 Efectos adversos de Medicamentos antitiroideos: | 10 |
| 1.7 Agranulocitosis | 10 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 15 |
| 4. OBJETIVOS..... | 15 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 16 |
| 6.1. Tipo y diseño de estudio..... | 16 |
| 6.2. Población | 16 |
| 6.3. Tamaño de la muestra | 16 |
| 6.5. Definición de las variables..... | 17 |
| 6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 20 |
| 7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD..... | 21 |
| 8. RESULTADOS | 21 |
| 9. Discusión | 27 |
| 10. CONCLUSIONES..... | 29 |
| 11. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA..... | 30 |

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Los fármacos antitiroideos como el tiamazol, que han estado disponibles durante más de medio siglo, son importantes en el manejo del hipertiroidismo, particularmente en pacientes con enfermedad de Graves, que tienen una alta tasa de respuesta. Las respuestas de los pacientes varían y estos agentes tienen efectos secundarios potencialmente graves (1).

La agranulocitosis es el efecto secundario más temido de la terapia antitiroidea. Se estima que la agranulocitosis ocurre en 0.2-0.5% de los pacientes con enfermedad de Graves que reciben fármacos antitiroideos. (2). En la serie más grande, la agranulocitosis ocurrió en el 0,4 por ciento de los pacientes que recibieron fármacos antitiroideos.(2,3).

Objetivo: Evaluar la Prevalencia de agranulocitosis inducida por tiamazol en pacientes con Enfermedad de Graves, del servicio de Endocrinología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, en el periodo de enero de enero 2010 a enero 2017.

Metodología: se trata de un estudio observacional, retrospectivo, se realizó un análisis descriptivo con distribución de frecuencias de variables, se calcularon medidas de tendencia central y frecuencias simples para revisar la congruencia de los datos.

Resultados: La agranulocitosis inducida por tiamazol tiene una prevalencia de periodo del 0.034%, todos los casos en nuestro estudio fueron en mujeres, las pacientes tenían una edad media de 32.57 +/- 6.9, con una duración del tratamiento previo al desarrollo de agranulocitosis de 32.5 +/- 6.9 días. La dosificación de tiamazol en el momento en que los pacientes desarrollaron agranulocitosis varió de 30 +/- 12.5 mg, siendo más frecuente con una dosis de 45 mg (57.1%), observando en estos pacientes que a mayor dosis suministrada, mayor tiempo para salir de la neutropenia. El 86% de los casos estudiados sufren manifestaciones clínicas, dos casos presentaron infección asociada y pancitopenia en uno de ellos correspondió a una infección gastrointestinal y el otro caso correspondió a una orofaríngea. El tiempo promedio de hospitalización fue de 9.8 +/- 4.1 días, todos los pacientes recibieron tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y glucocorticoides con aumentó en el recuento de granulocitos, el tiempo promedio de recuperación fue de 8.1 +/- 3.1 días.

Conclusión: La agranulocitosis inducida por tiamazol es poco frecuente, tiende a ocurrir abruptamente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con antitiroideos, el

diagnóstico temprano muchas veces es difícil por la aparición brusca de la neutropenia que muchas veces antecede al cuadro clínico, y la presencia de fiebre y odinofagia hace sospechar esta complicación..

Palabras clave: Enfermedad de Graves, agranulocitosis, tiamazol.

1. Antecedentes

Originalmente conocido como "bocio exoftálmico", la enfermedad de Graves debe su nombre al médico irlandés, Robert James Graves, quien describió la condición en 1835. La enfermedad de Graves es un síndrome que comprende clásicamente hipertiroidismo con bocio difuso, enfermedad ocular caracterizada por inflamación y afectación de las estructuras intraorbitarias, dermatopatía denominada mixedema pretibial y afectación rara de las uñas, dedos y huesos largos conocida como acropaquia. Antes de su descripción por Graves, otros, incluidos el filósofo griego Aristóteles y el médico inglés Caleb Parry, habían notado aspectos únicos de la condición (3). Ocurre más entre mujeres, fumadores y pacientes con otras enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares de autoinmunidad tiroidea. Las diversas manifestaciones de la enfermedad abarcan más allá de sus efectos locales sobre la tiroides, lo que refleja sus manifestaciones sistémicas autoinmunes y simpaticomiméticas. Durante la década de 1940 los fármacos antitiroideos (ATDs), propiltiouracilo (PPU), metimazol (MMI) o tiamazol y carbimazol entraron en uso para el tratamiento del hipertiroidismo y en poco tiempo fueron reconocidos como causas de agranulocitosis (granulocitos <500 / microlitro). El riesgo se estima aproximadamente 1/10000. (1). En la mayoría de los casos suele aparecer en los primeros 90 días de tratamiento; sin embargo, esta complicación puede ocurrir incluso un año o más después de comenzar la terapia.

1.1 Etiología

El hipertiroidismo de Graves es el resultado de la producción de anticuerpos IgG únicos que se unen y activan el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la superficie de las células foliculares tiroideas. Esta activación estimula el crecimiento de células foliculares, causando aumento difuso de la tiroides y aumento de la producción de hormonas tiroideas con un aumento en la fracción de triyodotironina (T3) en relación con la tiroxina (T4) (3). La aparición de este proceso autoinmune probablemente se deba a una susceptibilidad genética subyacente con factores ambientales superpuestos. Se sabe que los alelos HLA particulares en el cromosoma 6, concretamente HLA-DRB1-08 y DRB3-0202, confieren un mayor riesgo de enfermedad de Graves. Los factores desencadenantes ambientales incluyen acontecimientos vitales estresantes, infección, exposición a altas dosis de yodo y parto reciente (1). Esto es más frecuente en mujeres de entre 20 y 40 años, pero puede ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos.

1.2 Características clínicas

El inicio de la enfermedad de Graves suele ser agudo, lo que refleja la producción repentina de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, pero puede ser indolente o subaguda. Los pacientes informan los síntomas clásicos de hipertiroidismo que incluyen pérdida de peso a pesar del aumento del apetito, la intolerancia al calor, la irritabilidad, el insomnio, la sudoración, la diarrea, las palpitaciones, la debilidad muscular y la irregularidad menstrual. Los signos clínicos incluyen bocio difuso, temblor de reposo fino, taquicardia, hiperreflexia, retraso del párpado, piel tibia y lisa y miopatía proximal. Hallazgos menos comunes incluyen fibrilación auricular y un soplo tiroideo que refleja el marcado aumento de la vascularización tiroidea. La presentación puede variar significativamente entre diferentes grupos de pacientes. Los pacientes mayores son más propensos a presentar síntomas sutiles como depresión y pérdida de peso en lugar de síntomas manifiestos de hiperactividad simpática. También son más propensos a presentar características cardiovasculares como fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca congestiva que los pacientes más jóvenes.(17)

Las mujeres pueden presentar irregularidades menstruales, o por razones estéticas, con preocupaciones sobre el bocio, los cambios en los ojos o la caída del cabello. La enfermedad ocular tiroidea afecta hasta al 50% de los pacientes con enfermedad de Graves y es distinta de los efectos oculares simpaticomiméticos del exceso de hormona tiroidea (es decir, mirada tiroidea y retracción del párpado) Las características cardinales de la enfermedad ocular tiroidea incluyen exoftalmos, quemosis y, cuando es grave, alteración del movimiento de los músculos extraoculares. Este último es más prominente en la mirada vertical / lateral y puede causar diplopía. La quemosis (es decir, el edema conjuntival) y la inyección conjuntival pueden provocar la aparición de ojos hinchados, congestionados, llorosos o arenosos. Los cambios agudos en los campos visuales o la agudeza visual, la diplopía o la imposibilidad de cerrar los párpados exigen una revisión rápida de la oftalmología, ya que pueden indicar riesgo para la visión.

1.3 Diagnostico

A pesar del desarrollo de pruebas altamente sensibles para la enfermedad tiroidea, la evaluación clínica exhaustiva de los pacientes con sospecha de hipertiroidismo sigue siendo primordial. La TSH sérica es un índice sensible para la enfermedad tiroidea primaria y, por lo tanto, una buena investigación de detección inicial. Una TSH baja indica una probable

supresión del eje hipotalámico-hipofisario, y debe ir seguida de la medición de tiroxina libre (T4) y triyodotironina libre (T3), ambas generalmente elevadas en el hipertiroidismo de Graves (3).

La medición de los anticuerpos del receptor de TSH en suero puede ser útil para confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Graves. Estos anticuerpos, positivos en el 90% de los pacientes con presunta enfermedad de Graves, se miden como unión al receptor de TSH (TBII) y anticuerpos estimulantes (TSI), lo que refleja el efecto sobre la función tiroidea. Otros anticuerpos, como la peroxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina (Tg), pueden estar significativamente elevados pero no son específicos de la enfermedad de Graves.

La gammagrafía tiroidea marcada con tecnecio puede ayudar al diagnóstico cuando la causa del hipertiroidismo sigue siendo incierta. Efectivamente distingue la enfermedad de Graves de la tiroiditis o un nódulo hiperfuncionante de forma autónoma. La ecografía tiroidea en tiempo real puede mostrar características de la enfermedad de Graves, que incluyen dilatación difusa de la glándula tiroidea, aumento marcado de la vascularización glandular y la presencia de pequeños parches hipoeecogénicos que reflejan el proceso inflamatorio.

1.4 Manejo de pacientes con hipertiroidismo debido a Enfermedad de Graves (EG):

En pacientes no tratados, la enfermedad de Graves no solo reduce la calidad de vida, también presenta los riesgos graves de enfermedad psiquiátrica, enfermedad cardíaca, angina y muerte súbita cardíaca, por lo tanto, la institución inmediata del tratamiento es importante.(16)

Las tres modalidades de tratamiento para el hipertiroidismo de Graves incluyen el uso de tionamidas (medicamentos antitiroideos), terapia con yodo radiactivo (RAI) o cirugía. La cirugía tiene la mayor tasa de remisión a largo plazo (95%), pero no está exenta de riesgos. (14) Actualmente, no hay evidencia científica que apoye la recomendación de terapias alternativas para el tratamiento del hipertiroidismo. Una vez que se ha hecho el diagnóstico, el médico y el paciente deben discutir cada una de las opciones de tratamiento, incluyendo la logística, los beneficios, la velocidad esperada de recuperación, inconvenientes, los efectos secundarios potenciales y los costos. Esto prepara el escenario para el médico para hacer recomendaciones basadas en el buen juicio clínico y permite que la decisión final de incorporar los valores personales y las preferencias del paciente(16,18). La selección del tratamiento también debe tener en cuenta la disponibilidad local y los costos asociados. Cada vez que se selecciona la cirugía como tratamiento se debe considerar el uso de los cirujanos expertos de

alto volumen de la tiroides con el menor riesgo promedio de complicaciones; falta de conocimientos que debe ser considerado contra el riesgo conocido de opciones alternativas. A largo plazo tratamiento continuo de hipertiroidismo con ATD puede considerarse en casos seleccionados.(15)

1.5 Tionamidas

Las dos tionamidas que se han usado desde la década de 1940 son propiltiouracilo (PTU) y tiamazol. Carbimazole es un profármaco de tiamazol y tiene esencialmente el mismo modo de acción y efectos secundarios. Estos medicamentos funcionan bloqueando la síntesis de la hormona tiroidea. El PTU tiene la acción adicional de inhibir la conversión periférica de T4 a la T3 más activa. Estos medicamentos también pueden tener propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, pero esto es controvertido.

Los antitiroideos se han empleado durante siete décadas. Estos medicamentos no curan el hipertiroidismo de Graves. Sin embargo, cuando se administra en dosis adecuadas, que son muy eficaces en el control del hipertiroidismo; cuando no logran alcanzar el eutiroidismo, la causa más común es la falta de adhesión. El tratamiento en sí podría tener un papel inmunosupresor beneficioso, ya sea para disminuir principalmente autoinmunidad específica de la tiroides, o secundariamente, por mejorar el estado de hipertiroidismo, que puede restaurar el sistema inmune mal regulada de nuevo a normal. (3,17)

Tiamazol o metimazol se debe utilizar en prácticamente todos los pacientes que opta por la terapia con antitiroideos para EG, excepto durante el primer trimestre del embarazo, cuando se prefiere el PPU, en el tratamiento de la tormenta tiroidea, y en pacientes con reacciones leves al tiamazol y pacientes que se niegan la terapia con yodo radiactivo o cirugía. Antes de iniciar el tratamiento para Enfermedad de Graves, que sugieren que los pacientes tienen una línea de base hemograma completo, incluyendo recuento de glóbulos blancos con diferencial, y un perfil de hígado incluyendo la bilirrubina y las transaminasas. Al inicio de la terapia con tiamazol, las dosis iniciales de 10-30 mg al día se utilizan para restaurar el eutiroidismo, y luego la dosis se pueden valorar a un nivel de mantenimiento (generalmente 5-10 mg al día). (19) En México solo está disponible el metimazol (MMI) o tiamazol.

La dosis de tiamazol debe dirigirse al grado de disfunción tiroidea, ya que una dosis demasiado baja no restaurará el estado eutiroides en pacientes con enfermedad graves, y una dosis excesiva puede causar hipotiroidismo yatrógeno en pacientes con enfermedad leve. Además,

las reacciones adversas a medicamentos son más frecuentes con mayor dosis de tiamazol. Por lo tanto, es importante usar una dosis de tiamazol que logre el objetivo clínico de la normalización de la función tiroidea de forma razonablemente rápida, al tiempo que se minimizan los efectos adversos de los medicamentos. Se sugiere lo siguiente como una guía aproximada de la dosis diaria inicial de tiamazol: 5-10 mg si la T4 libre es 1-1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); 10-20 mg de T4 libre 1.5-2 veces el LSN; 30-40 mg de T4 libre 2-3 veces el LSN. Estas directrices 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.

1.6 Efectos adversos de Medicamentos antitiroideos:

Se debe informar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios, como sarpullido, artralgia, vasculitis ANCA-positiva, hepatitis y agranulocitosis (es decir, disminución rápida de la producción de glóbulos blancos que conduce a infecciones bacterianas). Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de tomar medicamentos antitiroideos si se presentan posibles síntomas de agranulocitosis, como fiebre, ulceración oral o dolor de garganta. Esta rara reacción idiosincrásica afecta a 0.1-0.3% de los pacientes con medicamentos antitiroideos, se produce de forma aguda sin previo aviso y no está relacionada con la dosis. Por esta razón, no hay una recomendación consensuada clara para la medición rutinaria del recuento de glóbulos blancos en pacientes en terapia con tiamazol (23).

En general, los efectos adversos de ATDs se pueden dividir en efectos secundarios alérgicos comunes, de menor importancia y eventos raros pero graves alérgicos tóxicos tales como agranulocitosis, vasculitis, o daño hepático. (20)

1.7 Agranulocitosis

La neutropenia se puede categorizar como leve (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] 1000-1500 / μ l), moderado (ANC 500-1000 / μ l) o grave (ANC <500 / μ l). Una definición importante a tener en cuenta es que la neutropenia grave no es lo mismo que la agranulocitosis: la primera solo se refiere al número absoluto de neutrófilos, mientras que la última incluye no solo neutrófilos sino también eosinófilos, basófilos y mastocitos. Sin embargo, la agranulocitosis inducida por fármacos se ha definido como recuento absoluto de neutrófilos <500 / μ l de sangre (5). De hecho, la mayoría de los pacientes experimentan CNA <100 / μ l.

Aunque la agranulocitosis es poco común, es potencialmente mortal. Tres informes recientes de un gran número de pacientes tratados con ATD que desarrollaron complicaciones hematológicas proporcionan información sobre los factores de riesgo, tratamiento, y los resultados. Dos estudios fueron de Japón y uno era de Dinamarca. En ambos países, la mayoría de los pacientes son tratados con MMI, por lo que los datos son más limitados para agranulocitosis asociada a la PTU. En el primer estudio, un análisis retrospectivo de cohortes de más de 50.000 pacientes con EG, 55 desarrollaron agranulocitosis, de los cuales 5 tenían pancitopenia, para una incidencia acumulada estimada de 0.3% en 100 días, con un intervalo medio de aparición de 69 días. Todos los 50 pacientes con agranulocitosis solo fueron tratados con éxito con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), esteroides, o cuidados de apoyo, pero uno de cada cinco pacientes con pancitopenia murieron. (21) El segundo estudio se basa en una base de datos nacional de reacciones adversas a los medicamentos, que pueden haber incluido algunos pacientes reportados en el primer estudio. Se registró un total de 754 pacientes con enfermedad con EG que desarrollaron complicaciones hematológicas inducidas por ATD, para una incidencia estimada de 0.1 – 0.15%. De ellos, 725 pacientes recibieron MMI, 28 recibieron la PTU, y 1 recibieron ambos fármacos, 89% desarrolló agranulocitosis y el 11% desarrolló pancitopenia o anemia aplásica. En el inicio de la agranulocitosis, la dosis media MMI era 25 mg / día y la dosis media PTU era 217 mg / día. La edad media de los pacientes que desarrollan agranulocitosis fue ligeramente mayores (45 vs 40 años), una observación que se ha hecho por otros, 62% desarrolló agranulocitosis un plazo de 60 días a partir de ATD, y el 85% dentro de los 90 días. En el 7% de los pacientes, agranulocitosis se produjo después de 4 meses después de comenzar ATD, pero algunos de estos pacientes había interrumpido la medicación durante largos períodos de tiempo y desarrollado agranulocitosis después de un segundo o posterior exposición, 32 de los eventos (4%) fueron mortales.(2) En el tercer estudio de Dinamarca, la frecuencia de agranulocitosis fue 0.27% con PTU y 0,11% con MMI. Al igual que en estudios anteriores, la duración media del tratamiento antes del desarrollo de agranulocitosis fue de 36 y 38 días para MMI y PTU, respectivamente. (22). Un estudio realizado en Japón evaluó la eficacia de la monitorización rutinaria del recuento de glóbulos blancos en 15.398 pacientes con enfermedad de Graves que recibieron terapia con tiamida durante un período de 12 años (25). Un ANC \leq 500 / microL ocurrió en 55 pacientes (0.4 por ciento). Una revisión más reciente que incluyó a 114 pacientes con agranulocitosis inducida por ATD diagnosticada en un solo centro chino reveló una proporción mayor de mujeres a hombres (10.4: 1) y una edad de inicio similar (41.7 ± 12.3 años) (6).

1.8 Fisiopatología de agranulocitosis

En general, dos mecanismos pueden explicar por qué se desarrolla la agranulocitosis inducida por antitiroideos. Algunos medicamentos tienen el potencial de ser oxidados a los metabolitos reactivos por los neutrófilos, induciendo así una respuesta inmune activando inflamomas, destruyendo así la toxicidad directa de los neutrófilos. Se ha demostrado la acumulación de drogas antitiroideas en neutrófilos, lo que favorece esta hipótesis. Estas reacciones están mediadas por mieloperoxidasa, que aparece temprano en el desarrollo de granulocitos durante la hematopoyesis. El proceso oxidativo también puede lograrse mediante el citocromo P450 (CYP); de hecho, esta puede ser la clave de por qué algunos medicamentos que causan neutropenia o agranulocitosis también pueden causar toxicidad hepática. Los mecanismos inmunes también parecen tener un papel en la patogénesis, como se documentó previamente con pruebas positivas de transformación de linfocitos. Después de identificar un fondo genético en otros efectos secundarios inducidos por fármacos, Chen et al. (8), demostraron que el antígeno leucocitario humano (HLA) -B * 38: 02 y HLA-DRB1 * 08: 03, ambos mediante genotipado HLA directo y estudios de asociación genómica amplia, fueron loci de susceptibilidad mayor independientes. Además, Cheung et al. encontraron que HLA-B * 380201 estaba fuertemente asociado con la agranulocitosis por carbimazol / metimazol, pero no con propiltiouracilo.

1.9 Presentación clínica de agranulocitosis

La agranulocitosis generalmente se desarrolla en los primeros 3 meses después de que se inicia el tratamiento con ATD (2), pero también se han descrito casos después de 5 días hasta más de 10 años de exposición. Esta diferencia en el tiempo de inicio puede estar relacionada con el mecanismo de la enfermedad, con el proceso inmunomediado que conduce a una destrucción más rápida de neutrófilos en oposición a la toxicidad directa. La duración media del tratamiento con propiltiouracilo, carbimazol y metimazol necesario para causar agranulocitosis fue de 36, 41 y 42 días, respectivamente. La agranulocitosis puede manifestarse no solo después del primer tratamiento con ATD sino también en cursos posteriores. Puede manifestarse hasta ocho cursos más tarde (con ATD igual o diferente) pero generalmente ocurre 5 meses después de finalizar el tratamiento anterior. (4)

Los síntomas de la agranulocitosis inducida por ATD no difieren de los de otras causas de agranulocitosis. La fiebre alta y el dolor de garganta son los signos más frecuentes. La faringitis

aguda y otras infecciones en la cavidad oral son los diagnósticos clínicos más frecuentes en la presentación. (9) Los síntomas clínicos de otras infecciones (por ejemplo, neumonía grave, infecciones anorrectales o de la piel) también pueden desarrollarse. Debe sospecharse sepsis, particularmente si se presenta fiebre, escalofríos y postración repentinamente. A pesar de la presentación típica de la fiebre, el 15% de los pacientes pueden ser asintomáticos, aunque pueden volverse sintomáticos poco después del diagnóstico. Los pacientes con agranulocitosis inducida por ATD generalmente muestran otros signos y síntomas que difieren de otras causas de agranulocitosis, pero están relacionados con el estado tirotóxico (taquicardia, temblor, ansiedad y bocio pulsátil).

1.10 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se establece mediante ANC $<500 / \mu\text{l}$ en el contexto del cuadro clínico presentado anteriormente. Se puede realizar un examen de médula ósea para excluir malignidad, determinar la celularidad y evaluar la maduración mieloide. Las características incluyen reducción selectiva o ausencia de precursores granulocíticos con eritropoyesis normal o aumentada y proliferación de megacariocitos o granulopoyesis desplazada a la izquierda con pocos o ningún granulocitos maduros más allá de los mielocitos (10).

El tratamiento comienza con la identificación y la interrupción inmediata del agente causal para evitar daños mayores. Los antibióticos intravenosos de amplio espectro son la base del tratamiento, que se inicia poco después de cultivar sangre, orina y otras muestras. Por lo general, se requiere hospitalización para monitorear el desarrollo y administrar terapia intravenosa. Se recomiendan medidas preventivas, incluida una buena higiene en áreas de alto riesgo como la boca, la piel y el perineo. El tiempo medio entre el inicio de la agranulocitosis aguda y la normalización del CNA con propiltiouracilo, carbimazol y metimazol es de 10, 8 y 10 días, respectivamente (11). Los factores de crecimiento hematopoyético tales como los factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) se pueden utilizar en la agranulocitosis inducida por ATD inducida por el cultivo agrario y se debe buscar la opinión de un hematólogo. Se ha demostrado que el uso de G-CSF reduce el tiempo de recuperación hematológica, la duración de la terapia con antibióticos y la hospitalización y los costos generales (12).

Sin embargo, estos resultados deben considerarse con precaución ya que Fukata et al. realizaron un estudio prospectivo aleatorizado sobre el uso de G-CSF y no encontraron mejoría

en el tiempo de recuperación en la agranulocitosis moderada y severa. Un estudio retrospectivo reciente replicó estos resultados . Una posible explicación de esta falla podría ser una dosis inapropiada de G-CSF . De hecho, su efectividad es menor cuando la reducción del CNA es grave y la médula ósea muestra una ausencia de precursores granulocíticos. (7).

El motivo de la prescripción inicial del ATD no debe olvidarse. De hecho, durante la recuperación de la agranulocitosis, el paciente continuará teniendo hipertiroidismo. Se deben prescribir formas alternativas de tratar el estado hipertiroidico, ya que se observó una reacción cruzada entre el carbimazol y el propiltiouracilo en el 15,2% de los pacientes. Por lo tanto, la cirugía o el yodo radioactivo parecen ser opciones efectivas para restablecer un estado eutiroidico. De hecho, el yodo radioactivo demostró ser una opción exitosa, con un 88,8% de pacientes que experimentaron eutiroidismo después del tratamiento .

1.11 Prevención

El inicio de la agranulocitosis inducida por ATD puede ser abrupto, con un paciente en la serie de casos de Nakamura et al.(2) teniendo un ANC normal en el día anterior. Este hecho se opone a la necesidad de realizar mediciones de rutina periódicas, ya que puede no ser rentable. Sin embargo, como Tajiri et al. (24) informó, este es el mejor método para diagnosticar pacientes asintomáticos. Se demostró que un abordaje estandarizado con examen de recuento de granulocitos en cada visita diagnosticaba correctamente al 64 y al 94% de los pacientes con agranulocitosis o granulocitopenia, respectivamente, con síntomas de infección mínimos o nulos (2,7). En general, uno debe tratar de evitar el resultado más grave y, sin embargo impredecible, y así continuar con las mediciones de rutina. Sin embargo, esto todavía está en debate. La mejor medida preventiva sigue siendo la educación del paciente al momento de la prescripción y todavía hay un gran margen de mejora en esta área. Robinson et al. (13) informaron que el 60,9% de los pacientes no tenían conocimiento de los síntomas comunes de la agranulocitosis y el 30% de los pacientes que recordaron haber recibido alguna educación sobre el tema clasificaron esta información como "deficiente". Como la demora en el diagnóstico puede aumentar el riesgo de mortalidad, es esencial que el paciente busque ayuda médica poco después del inicio de los síntomas iniciales.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tiamazol se utiliza ampliamente en el tratamiento del hipertiroidismo. Dentro de las reacciones adversas más importantes de la utilización de estos fármacos es la agranulocitosis, que puede llevar a infección grave y a una elevada mortalidad, ocurre en aproximadamente el 0.37 por ciento de los pacientes tratados. Es importante contar con evidencia sobre la prevalencia, características clínicas y bioquímicas sobre esta reacción adversa debido a la falta de estudios publicados en nuestra población mexicana.

3. JUSTIFICACIÓN

Las tionamidas son las drogas de elección para el tratamiento del hipertiroidismo EG; la cuales están asociadas a eventos adversos, Las reacciones tienden a ser más frecuente en los primeros meses de terapia, pero pueden ocurrir en cualquier momento, con pequeñas dosis de drogas, y en pacientes de todas las edades. Las reacciones más comunes son fiebre y una erupción eritematosa morbiliformes o con prurito. La neutropenia y agranulocitosis son las complicaciones más graves. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y aquellos con grandes cantidades dadas de la droga tiamazol (20-30 mg cada ocho horas). Actualmente no existe en México un estudio que ayude a detectar este problema en pacientes hipertiroides, por lo que el presente estudio pretende evaluar la frecuencia, características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad de Graves que presentan agranulocitosis inducida por tiamazol, así como el sexo más frecuentemente afectado, la edad, la dosis de tiamazol y el tiempo que se transcurrió hasta su diagnóstico final y el tiempo de recuperación.

4. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

Evaluar la Prevalencia de agranulocitosis inducida por tiamazol en pacientes con Enfermedad de Graves.

5.2 Objetivos específicos

- a) Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Graves que presentaron agranulocitosis inducida por tiamazol.

- b) Conocer las características socio-demográficas de los pacientes en estudio.
- c) Evaluar el intervalo entre el comienzo del tratamiento con tiamazol y los primeros síntomas de agranulocitosis.
- d) Identificar la dosis de tiamazol que desencadenó la reacción adversa
- e) Describir el tratamiento utilizado en estos pacientes
- f) Determinar el tiempo de resolución de la agranulocitosis desde el diagnóstico

5. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. Análisis con estadísticas descriptivas a través de media, mediana, desviación estándar y con distribución de frecuencias de acuerdo al nivel de medición de cada variable, se evaluó el riesgo de presentar agranulocitosis en relación al tiempo y dosis de exposición a tiamazol, el grado de severidad de agranulocitosis

6.2. Población

El grupo de estudio fue seleccionado de los pacientes ingresados del servicio de Endocrinología del Hospital General de México, con el diagnóstico de Enfermedad de Graves, que recibían tratamiento con tiamazol

6.3. Tamaño de la muestra

Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves que requirieron hospitalización en el servicio de endocrinología, se seleccionaron para fines del estudio los de aquellos que presentaron diagnóstico de agranulocitosis, durante el periodo comprendido del 1 enero del 2010 al 1 de enero de 2017.

6.1. 6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- a) Pacientes mayores de 16 años.
- b) Pacientes internados en el servicio de Endocrinología con el diagnóstico de Enfermedad de graves y con presencia de agranulocitosis.

Criterios de no inclusión

- a) Pacientes sin expediente clínico completo.
- b) Contar con menos del 80% de las variables requeridas en la base de datos.

6.5. Definición de las variables

| Variable | Definición conceptual | Tipo de variable | Escala de medición | Valores |
|---------------------------------------|--|--------------------------|--------------------|-----------------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento | Cuantitativa | Continua | Años cumplidos |
| Genero | Femenino masculino o femenino de la persona | Cualitativa | Ordinal | 0: Masculino 1: Femenino |
| Peso | Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. El peso equivale a la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un área. | Cuantitativa continua | Continua | kg |
| Talla | Distancia que hay entre los extremos más distales de un individuo desde la cabeza hasta los pies. | Cuantitativa continua | Continua | cm |
| IMC | Relación entre el peso y la talla al cuadrado | Cuantitativa continua | Continua | Kg/m ² |
| Fecha de diagnostico | Periodo de tiempo del diagnóstico de hipoparatiroidismo | Cuantitativa | Continua | Día/Mes/año |
| Fecha de hospitalización | Día de internamiento a unidad hospitalaria | Cuantitativa | Continua | Día/Mes/año |
| Fecha de inicio de tratamiento | Día, mes y año que se inició el tratamiento | Cuantitativa | Continua | Día/Mes/año |
| Tiempo de | Periodo de tiempo transcurrido | Cuantitativa | Continua | Días |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|------------|---|
| desarrollo de Agranulocitosis | entre el inicio de tratamiento con tiamazol y la aparición de agranulocitosis confirmada por química sanguínea. | | | |
| Manifestaciones clínicas | Sintomatología general asociada a la causa de ingreso hospitalario. | Cualitativa | Ordinal | 0: Fiebre 1: Dolor de garganta 2: Escalofríos 3.Artralgias |
| Dosis | Dosis del medicamento estudiado (tiamazol) expresado en miligramos. | Cualitativa | Ordinal | 1: 10 mg 2: 15 mg 3: 20 mg 4: 25 mg 5:30 mg 6: 35 mg 7:40mg 8:45mg 9:50 mg 10: 60 mg |
| Infección asociada | Presencia o ausencia de infección documentada en la hospitalización asociado a la agranulocitosis | Cualitativa | Dicotómica | 0: Si 1: No |
| Tipo de infección | Sistema u órgano de origen de la infección | Cualitativa | Dicotómica | 0: Cutánea 1:Respiratoria 2: Gastrointestinal |
| Hematocrito | Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos. | Cuantitativa | Continua | No aplica |
| Hemoglobina | Proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo | Cuantitativa | Continua | No aplica |

| | | | | |
|--|---|--------------|------------|---|
| Plaquetas | Tipo de células de la sangre que cumplen una importante serie de funciones relacionadas con el proceso de coagulación de la sangre y la reparación de los tejidos tras un daño | Cuantitativa | Continua | Mm3 |
| Agranulocitosis | Recuento menor que 500 elementos/mm ³ | Cualitativa | Ordinal | 0: <100 1: 101-200 2: 201-300 3:301-400 4:401-500 |
| Pancitopenia | Niveles bajos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. | Cualitativa | Dicotómica | 0:Si 1:No |
| Tiempo de recuperación de recuento de neutrófilos | Tiempo transcurrido del primer laboratorio documentado con agranulocitosis y el control de laboratorio con recuperación del recuento de neutrófilos | Cuantitativa | Continua | Días |
| Tratamiento | Paciente recibió algún tipo de tratamiento para tratar la agranulocitosis por tiamidas | Cualitativa | Dicotómica | 0:Si 1:No |
| Factor estimulante de colonias de granulocitos | Paciente recibió tratamiento con glicoproteína que se produce en diferentes tejidos y promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco presente en la sangre. | Cualitativa | Dicotómica | 0:Si 1:No |
| Esteroides | Si el paciente recibió tratamiento con esteroides para | Cualitativa | Dicotómica | 0:Si 1:No |

| | | | | |
|--------------------------------------|--|--------------|----------|------|
| | tratar la agranulocitosis | | | |
| Días de estancia hospitalaria | Tiempo transcurrido desde la hospitalización a la fecha de alta hospitalaria | Cuantitativa | Continua | Días |

6.6. Procedimiento

Se seleccionaron expedientes clínicos de pacientes que han estado hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital General de México, en el período establecido y se les realizará análisis de datos.

6.7. Análisis estadístico

Análisis con estadísticas descriptivas a través de media, mediana, desviación estándar y con distribución de frecuencias de acuerdo al nivel de medición de cada variable, se evaluará el riesgo de presentar agranulocitosis en relación al tiempo y dosis de exposición a tiamazol, el grado de severidad de agranulocitosis se definió de acuerdo al recuento de neutrófilos.

Características socio-demográficas de los pacientes en estudio

6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD | 10/16 | 11/16 | 12/16 | 01/17 | 02/17 | 03/17 | 04/17 | 05/17 | 06/17 | 07/17 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Redacción del protocolo | X | | | | | | | | | |
| Revisión del protocolo | | | | x | x | x | x | | | |
| Captura de datos | | | | | | | | | | |
| Análisis y resultados | | | | | | | | x | x | |
| Elaboración de Tesis | | | | | | | | | | x |

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio fue de tipo retrospectivo, con uso exclusivo de información contenida en el expediente clínico de cada paciente, por lo que no se considera necesario la realización de consentimiento informado para este protocolo.

8. RESULTADOS

Se analizó el historial de ingreso de 204 pacientes. Se documentaron 7 casos de pacientes con agranulocitosis, representando el 0.034%.

Tabla 1. Estadística descriptiva de las variables continuas

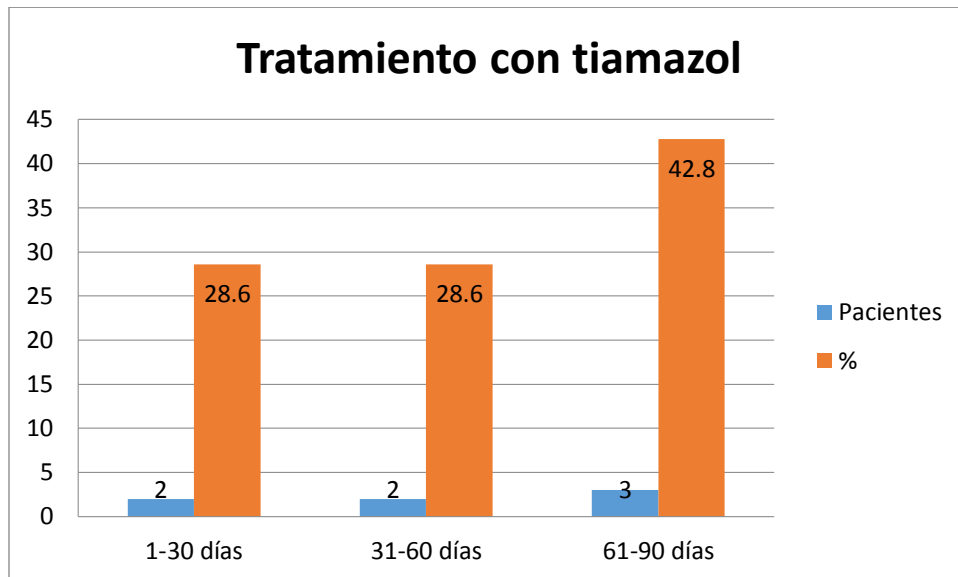
| Variables continuas | Rango | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar |
|--|--------------|---------------|---------------|--------------|----------------------------|
| Edad (años) | 19 | 23 | 42 | 32.57 | 6.90 |
| Tiempo de Estancia en el hospital (días) | 11 | 6 | 17 | 9.86 | 4.14 |
| Tiempo hasta salir de la neutropenia (días) | 8 | 5 | 13 | 8.14 | 3.13 |
| Duración del tratamiento de Tiamazol (días) | 75 | 15 | 90 | 49.00 | 29.90 |
| Dosis médica (mg) | 30 | 15 | 45 | 30.00 | 12.25 |
| Inicio de los síntomas previos al diagnóstico | 27 | 3 | 30 | 13.71 | 9.41 |
| Agranulocitos neutrófilos (elementos mm ³) | 300 | 50 | 350 | 164.29 | 134.52 |

Todos los casos de agranulocitosis fueron en mujeres.

Revisando la tabla 1, observamos que las pacientes tenían una edad media de 32.57 +/- 6.9, con un tiempo hasta salir de la neutropenia de 8.14 +/- 3.13.

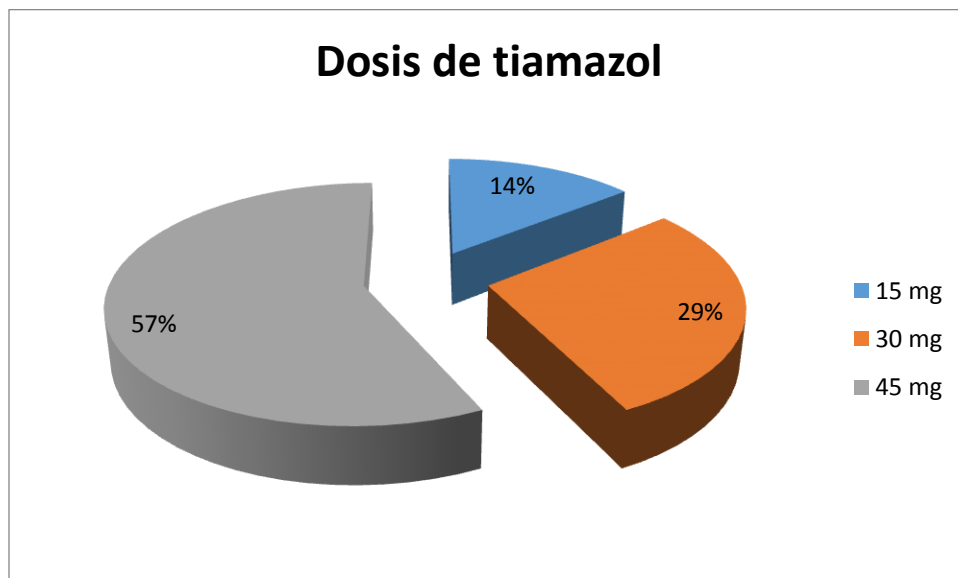
Las pacientes permanecieron hospitalizadas durante 9.86 +/- 4.14 días, y tardaron en salir de la neutropenia 8.14 +/- 3.13, con una duración del tratamiento de 49 +/-29.9 días, la dosificación de tiamazol en el momento en que los pacientes desarrollaron agranulocitosis corresponde a una media de 30 +/- 12.5 mg.

Figura 1 Tiempo de tratamiento con tiamazol, previo al diagnóstico de agranulocitosis.



En la figura 1 se puede observar 2 pacientes (28.6%) desarrollaron agranulocitosis 30 días después de comenzar el tratamiento, dos entre los 31 y 60 días (28.6%), y 3 pacientes (42.8%) entre los 61 a 90 días.

Figura 2. Dosis tiamazol



| Dosis tiamazol | Pacientes | % |
|----------------|-----------|------|
| 15 mg | 1 | 14.3 |
| 30 mg | 2 | 28.6 |
| 45 mg | 4 | 57.1 |

En la figura 2 podemos observar que solo 1 paciente (14.3%) desarrollo agranulocitosis con una dosis de tiamazol de 15 mg, dos pacientes (28.6%) con una dosis de 30 mg y 4 pacientes (57.1%) con una dosis de 45 mg.

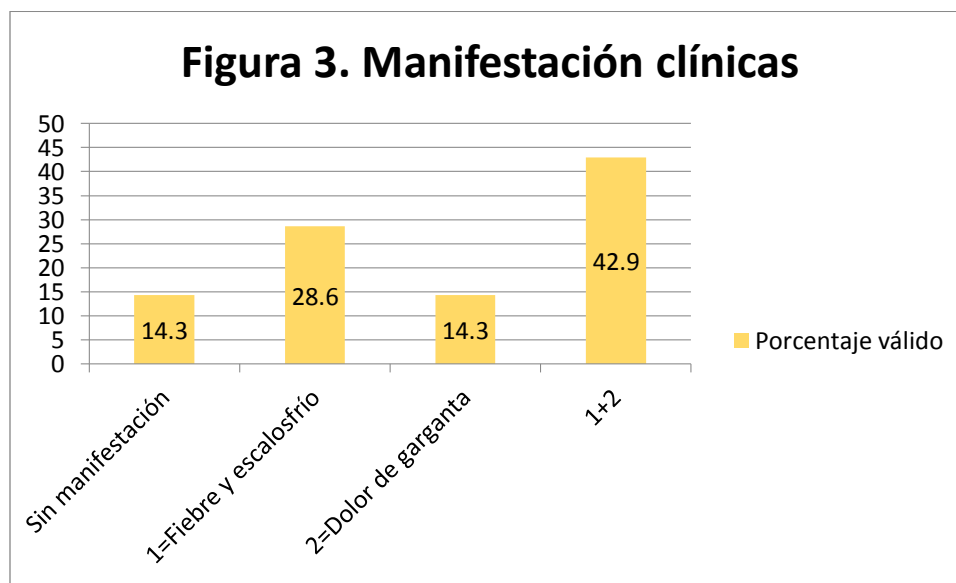


Tabla 2

| Manifestación clínica | Frecuencia | Porcentaje válido |
|-----------------------|------------|-------------------|
| Sin manifestación | 1 | 14.3 |
| 1=Febre y escalofrío | 2 | 28.6 |
| 2=Dolor de garganta | 1 | 14.3 |
| 1+2 | 3 | 42.9 |

La figura 3 nos indica que el 86% de los casos estudiados sufren manifestaciones clínicas, un 42.9% de los pacientes presentaron fiebre, escalofríos y dolor de garganta.

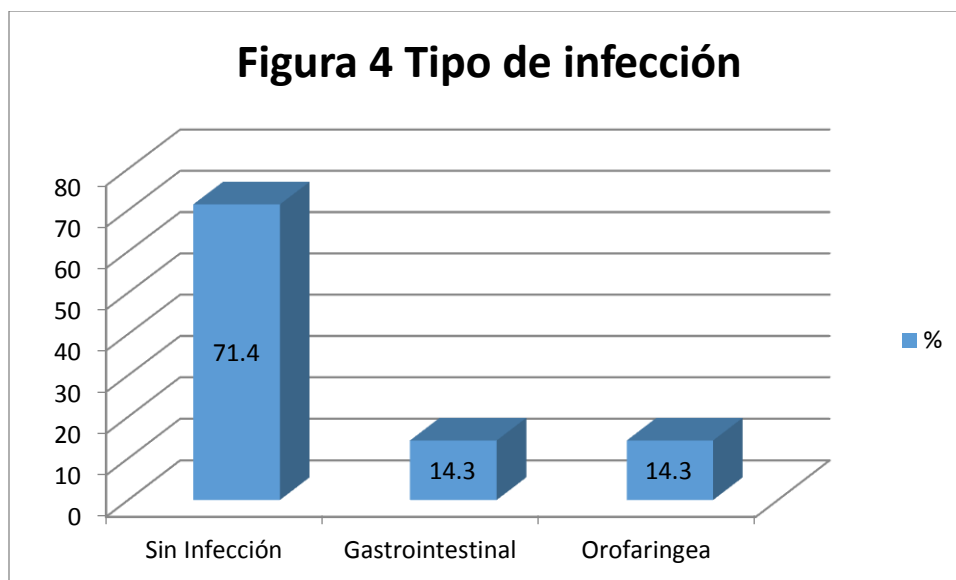


Tabla 3.

| Tipo de infección | Frecuencia | Porcentaje válido |
|-------------------|------------|-------------------|
| Sin Infección | 5 | 71.4 |
| Gastrointestinal | 1 | 14.3 |
| Orofaringea | 1 | 14.3 |

Respecto a la infección asociada (figuras 4), el 71% de ellas no lo presentó, sólo dos casos presentaron infección asociada, en uno de ellos correspondió a una infección gastrointestinal y el otro caso correspondió a una orofaringea.

Tabla 4. Pancitopenia

| | Frecuencia | Porcentaje válido |
|------------------|------------|-------------------|
| Con Pancitopenia | 2 | 28.6 |
| Sin Pancitopenia | 5 | 71.4 |

La tabla 4 nos indica que el 71% (5 casos) no presentaron pancitopenia y el 29% (2 casos) sí lo presentaron. las mujeres que presentaron pancitopenia, son las mismas que presentan la infección.

Correlación entre Variables

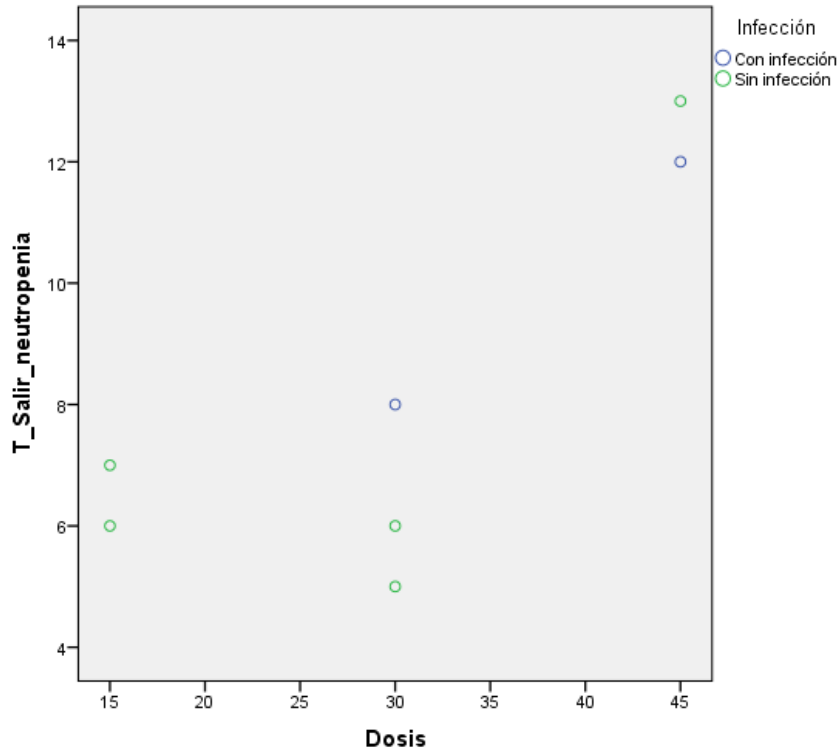
Tabla 5. Correlación de Pearson entre variables

| | Edad | Tiempo de estancia en el Hospital | Tiempo hasta salir de la neutropenia | Tiempo de tratamiento con tiamazol | Dosis | Inicio de los síntomas | Neutrófilos |
|--------------------------------------|--------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------|------------------------|-------------|
| Edad | 1 | -0.382 | -0.128 | 0.051 | -0.237 | 0.514 | 0.187 |
| Tiempo de estancia en el Hospital | -0.382 | 1 | 0.876 | -0.434 | 0.887 | -0.313 | -0.295 |
| Tiempo hasta salir de la neutropenia | -0.128 | 0.876 | 1 | -0.384 | 0.782 | -0.230 | -0.441 |
| Tiempo de tratamiento con tiamazol | 0.051 | -0.434 | -0.384 | 1 | -0.218 | 0.439 | -0.580 |
| Dosis | -0.237 | 0.887 | 0.782 | -0.218 | 1 | -0.174 | -0.303 |
| Inicio de los síntomas | 0.514 | -0.313 | -0.230 | 0.439 | -0.174 | 1 | -0.339 |
| Neutrofilos | 0.187 | -0.295 | -0.441 | -0.580 | -0.303 | -0.339 | 1 |

La tabla 5 nos permite detectar la relación lineal entre variables, encontrándose las siguientes:

- “Tiempo de hospitalización” vs “Tiempo para salir de la neutropenia”, corresponde a una correlación directa, lo cual nos indica que a mayor tiempo de hospitalización, mayor tiempo para salir de la neutropenia. Esta relación puede que no sea una relación causal sino más bien, una reflejo de la otra.
- Por otra parte, la relación lineal “Dosis” vs “Tiempo de hospitalización”, corresponde a una relación directa en donde se observa que a mayor dosis suministrada, mayor tiempo de hospitalización.
- La relación “Dosis” vs “Tiempo para salir de la neutropenia”, es una correlación alta, directamente proporcional, que podemos interpretar como: a mayor dosis suministrada, mayor tiempo para salir de la neutropenia.
- No se observa correlación lineal entre “Tiempo para salir de la neutropenia” vs “Recuento de neutrófilos”; pareciera que el nivel de la “recuento de neutrófilos” no determina el “Tiempo para salir de la neutropenia”.
- La “Edad” no guarda correlación lineal importante con alguna variable.

Figura 5. Gráfico “dot- plot” de aquellas correlaciones significativas detectadas en la tabla 5, considerando “marcas establecidas diversas” las variables “Infección” y “Pancitopenia”



Esta figura nos dice que cuando la dosis administrada es baja (15 mg) el tiempo para salir de la neutropenia es de aproximadamente de 6 a 7 días (pocos días). Por otra parte, cuando se administra la dosis máxima (45 mg) el tiempo para salir de la neutropenia es también máximo (de 12 a 13 días). Ante esta observación pareciera mientras más severa es la neutropenia, mayor dosis suministrada, revisando la tabla 4 se observa que no hay correlación importante entre la variable “recuento de neutrofilos” y “dosis” lo cual significa que una mayor severidad en el recuento de neutrofilos” no necesariamente coincide con una alta dosis, y viceversa.

9. Discusión

En este estudio, analizamos los informes médicos de 7 casos de agranulocitosis inducida por tiamazol en la Unidad de Endocrinología del Hospital General de México y obtuvimos varios hallazgos importantes. En primer lugar, todos los casos de agranulocitosis en nuestro estudio fueron en mujeres, las pacientes tenían una edad media de 32.57 +/- 6.9. En la serie más grande publicada de agranulocitosis inducida por medicamentos antitiroideos, que incluyó 754 casos (2), la edad media de inicio fue 43.4 ± 15.2 años, casi el 45% de los pacientes estaban en la edad de entre los 40 y 50 años y las mujeres fueron más afectadas que los hombres (Relación de 6.3:1). Una revisión más reciente que incluyó a 114 pacientes con agranulocitosis inducida por medicamentos antitiroideos diagnosticada en un solo centro chino reveló una proporción mayor de mujeres a hombres (10.4: 1) y una edad de inicio similar (41.7 ± 12.3 años) (6). En nuestro estudio la edad de presentación fue mas temprana. Todos los pacientes tenían más de 20 años de edad, y no vimos ninguna correlación entre la edad y el desarrollo de agranulocitosis.

Más del 70% de los pacientes desarrollaron agranulocitosis en 60 días y cerca del 28.5 % en 90 días. El riesgo de desarrollar agranulocitosis en la etapa temprana del tratamiento se informó en pocos estudios (2,6). En este estudio, 4 pacientes desarrollaron agranulocitosis 30 días después de comenzar el tratamiento. Por lo tanto, aunque es necesaria una vigilancia continua para la agranulocitosis, se requiere especial precaución en los primeros 3 meses.

La dosificación de tiamazol en el momento en que los pacientes desarrollaron agranulocitosis varió de 15 a 45 mg, se observó que a mayor dosis suministrada, mayor tiempo de hospitalización. En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo sobre tratamientos iniciales para la enfermedad de Graves tirotóxica se encontró que metimazol 15 mg/d es adecuado para la mayoría de los pacientes (26). También se informó que metimazol 15 mg/d es más seguro que 30 mg/d en términos de desarrollo de agranulocitosis (27). En base a estos estudios, las directrices para el tratamiento de la enfermedad de Graves emitidas por la Asociación de tiroides de Japón recomiendan metimazol 15 mg / día como tratamiento inicial (28). Con estas dosis se espera que el número de pacientes con agranulocitosis disminuya a medida que el uso de cantidades más pequeñas de antitiroideos se vuelva más común.

El 86% de los casos estudiados sufren manifestaciones clínicas, dos casos presentaron infección asociada y pancitopenia en uno de ellos correspondió a una infección gastrointestinal y el otro caso correspondió a una orofaríngea. Tajiri et al (25) informaron que solo 12 de 55 pacientes con agranulocitosis inducida por ATD manifestaron signos y síntomas de infección en el momento del diagnóstico, mientras que los otros 43 pacientes estaban asintomáticos y se diagnosticaron mediante el control rutinario de los recuentos de leucocitos. En otro estudio de casos de agranulocitosis y granulocitopenia en los últimos 5 años en el Hospital Kuma, donde aproximadamente 1.500 nuevos pacientes de Graves comienzan el tratamiento con ATD anualmente, y descubrieron que casi la mitad de los pacientes eran diagnosticados con condiciones asintomáticas mediante el control rutinario de los recuentos de granulocitos, observación. Debido a que la agranulocitosis se desarrolla de repente y la prevención es difícil, y como se vio en otros estudios, un gran porcentaje de los pacientes se presentan asintomáticos es fundamental realizar un control de laboratorio previo al inicio del tratamiento y controles sobre todo en los primeros tres meses. Es importante que los pacientes comprendan los signos y síntomas tempranos de la agranulocitosis, como dolor de garganta y fiebre alta. Si se sospecha agranulocitosis, el paciente debe suspender inmediatamente el tiamazol hasta que se obtengan los resultados de la prueba.

En esta serie de pacientes, el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF) y glucocorticoides aumentó los recuentos de granulocitos. Se ha demostrado que el uso de G-CSF reduce el tiempo hasta la recuperación hematológica, la duración de la terapia con antibióticos y la hospitalización y los costos globales [12]. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con precaución ya que Fukata et al. [29] realizaron un estudio prospectivo aleatorizado sobre el uso de G-CSF y no encontraron mejoría en el tiempo de recuperación en la agranulocitosis moderada y severa. Un estudio retrospectivo reciente replicó estos resultados (6). Una posible explicación de esta falla podría ser una dosis inapropiada de G-CSF. De hecho, su efectividad es menor cuando la reducción de neutrófilos es grave y la médula ósea muestra una ausencia de precursores granulocíticos (10).

Las limitaciones de este estudio son que son pocos pacientes. La distinción entre agranulocitosis y pancitopenia no era necesariamente rigurosa y, en algunos casos, no estaba claro si los síntomas se debían a la agranulocitosis. A pesar de estas limitaciones, creemos que este estudio, es el único realizado en nuestro Hospital en pacientes con agranulocitosis, proporciona información importante y estimulante.

10. CONCLUSIONES

Desde el punto de vista del médico, este efecto secundario se debe considerar en cada paciente prescrito con tiamazol que presente fiebre alta y otros signos de infección. Debido a que muchos pacientes pueden presentarse asintomáticos, debe realizarse un abordaje estandarizado con examen de recuento de granulocitos en cada visita medica, sobre todo en los primeros tres meses. Desde la perspectiva del paciente, se debe buscar ayuda médica inmediatamente después de los síntomas iniciales, ya que un recuento de células sanguíneas con neutrofilos $<500 / \mu\text{l}$ es diagnóstico y debe solicitar un abordaje oportuno. Esta es la razón por la educación del paciente en el momento de la prescripción no debe subestimarse.

11. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352: 905-17.
2. 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;98(12):4776–4783.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;1343-1421.
4. Maugendre D., Gatel A., Campion L., Massart C., Antithyroid drugs and Graves' disease—prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 127–132
5. Andres E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):529–535.
6. Yang J, Zhu YJ, Zhong J, Zhang J, Weng WW, Liu Z, et al. Characteristics of antithyroid drug-induced agranulocytosis in patients with hyperthyroidism: a retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years. *Thyroid.* 2016
7. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D* (2017) 17:91–96
8. Chen PL, Shih SR, Wang PW, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study. *Nat Commun.* 2015;6:7633.

9. Sheng WH, Hung CC, Chen YC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. *QJM*. 1999;92(8):455–461.
10. Yang J, Zhong J, Xiao XH, Zhou LZ, et al. The relationship between bone marrow characteristics and the clinical prognosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Endocr J*. 2013;60(2):185–189.
11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657–665.
12. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Dufour P, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid drug induced agranulocytosis. *Q J Med*. 2001;94(8):423–428.
13. Robinson J, Richardson M, Hickey J, James A, Pearce SH, Ball SG, et al. Patient knowledge of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *Eur Thyroid J*. 2014;3(4):245–251.
14. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994; 121:281-288.
15. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. Survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549-4558.
16. Abraham NM, Topping O, Hamberger B, et al. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005;15:1279-1286.
17. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, et al. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 1980;303:302-7.

18. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;88:3474-3481.
19. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3671-3677.
20. Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:310-315.
21. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E49-53.
22. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1606-1614.
23. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98:26-29.
24. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid* 2004;14:459-62.
25. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150:621.
26. 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: 2157 – 2162

27. Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. 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* . 2009; 19: 559 – 563

28. Japan Thyroid Association Guidelines for the Treatment of Graves' Disease in Japan [Japanese] . Tokyo, Japan : Nankodo; 2011

29. 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;9(1):29–31. doi: 10.1089/thy.1999.9.29