

AGRANULOCITOSIS POR ANTITIROIDEOS: A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS

García Sabina, A., FEA. Servicio de Farmacia; Pérez Casar, M.^a C., FIR III. Servicio de Farmacia; Botana López, M., FEA. Sección de Endocrinología; Arias Sampedro, J., FEA. Servicio de Hematología; De Matías Leralta, J. M.^a, FEA. Sección de Endocrinología; De Andrés Jacob, A., FEA. Servicio de Hematología

Complejo Hospitalario Hospital Xeral-Hospital de Calde. Lugo

Palabras clave:

Agranulocitosis inducida por fármacos. Metimazol. Propiltiouracilo. Antitiroideos. Hipertiroidismo.

Resumen:

La agranulocitosis afecta entre el 0,3-0,6% de los pacientes tratados con antitiroideos del grupo de los tioureileno (propiltiouracilo, metimazol). Son más frecuentes en mujeres, mayores de 40 años, suele aparecer en los tres primeros meses de tratamiento y generalmente se asocia a dosis mayores de 40 mg/día de metimazol pero no existe una relación dosis-efecto clara para el propiltiouracilo. Además existe reactividad cruzada para inducir esta reacción adversa entre metimazol y propiltiouracilo.

Presentamos cuatro casos de agranulocitosis en mujeres mayores de 60 años que tras tratamiento de dos a tres meses con fármacos antitiroideos presentaron episodios de agranulocitosis. Una paciente estuvo a tratamiento durante dos meses con metimazol (inicialmente 30 mg/día, disminuyendo la dosis en 5 mg cada semana), otra con 15 mg/día durante tres meses, y en los otros dos casos se comenzó el tratamiento con metimazol que luego fue sustituido por propiltiouracilo —a una de las pacientes se le administró 45 mg/día de metimazol y a la otra 20 mg/día, esta última padecía de insuficiencia renal crónica—.

Tres pacientes evolucionaron favorablemente tras tratamiento antibiótico y filgrastim (factor estimulante de colonias); y en una de ellas el desenlace fue fatal a las 10 h del ingreso.

Key words:

Drug-induced agranulocytosis. Methimazole. Propylthiouracil. Antithyroid drugs. Hyperthyroidism.

Summary:

Agranulocytosis occurs in 0,3-0,6% of patients treated with antithyroid drugs belonging to the thioureyne family (propylthiouracil, methimazole). This adverse effect is more common in women, over 40 years of age, and usually appears during the first 3 months of treatment and is generally associated with doses greater than 40 mg/day of methimazole, although a clear dose-effect relationship in the case of propylthiouracil has not been demonstrated. In addition, there is cross reactivity between methimazole and propylthiouracil for the induction of this adverse effect. We here describe four cases of agranulocytosis in women over 60 years of age who developed this complication after 2 to 3 months of treatment with antithyroid drugs. One patient had received methimazole for 2 months (initially 30 mg/day, decreasing the dose in 5 mg per week), another was given 15 mg/day for 3 months, and the remaining two patients were initially treated with methimazole, which was later substituted by propylthiouracil —one patient received 45 mg/day of methimazole and the other 20 mg/day, this last patient suffered from chronic renal insufficiency. Three patients showed a favorable clinical course after treatment with antibiotics and filgrastim (colony-stimulating factor). One patient died 10 h after admission to the hospital.

Farm Hosp 1998; 22: 213-215

INTRODUCCIÓN

El propiltiouracilo (PTU) y el metimazol son fármacos del tipo tioureileno usados como antitiroideos. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la incorporación de la forma oxidada del yodo en los radicales tiroilo de la molécula de tiroglobulina para formar moniodotironina (MT) y diiodotironina (DIT); también inhiben la unión de dos DIT para formar tiroxina (T₄) o

Correspondencia: Antonio García Sabina. Servicio de Farmacia. Hospital Xeral. c/ Dr. Ochoa, s/n. 27004 Lugo.

Fecha de recepción: 10-2-97

de un MIT y un DIT para formar triyodotironina (T3). Para ello estos fármacos se fijan a la peroxidasa que cataliza estas reacciones; incluso sirven ellos mismos de sustrato para el enzima, produciéndose formas yodadas del fármaco en el tiroides. Existe un período de latencia de varios días entre el comienzo de la administración del fármaco y la manifestación clínica de sus efectos, ya que previamente debe agotarse la tiroglobulina almacenada que sirve de reservorio de T4 ya preformada (1, 2). Además, el PTU ejerce un efecto inhibitor del paso de T4 a T3 en el plasma, lo cual tiene utilidad clínica ocasionalmente.

La incidencia de efectos adversos se sitúa en el 1-3% para el PTU y 3-7% para el metimazol. La reacción adversa más común es una erupción papular urticariforme, otras complicaciones menos comunes son hepatitis, nefritis, vasculitis y síndromes tipo lupus, trombocitopenias, anemias aplásicas, mialgias, parestesias, pigmentación de la piel, dolor de las articulaciones, pérdida del gusto (con metimazol), hipoprotrombinemia (con propiltiouracilo), etc. (3, 4).

La agranulocitosis y neutropenia severa, acompañadas por una infección grave constituyen la reacción adversa más grave y la principal causa de muertes relacionadas con los antitiroideos.

La agranulocitosis afecta entre el 0,3-0,6% de pacientes que reciben derivados de tioureileno. Suele aparecer los tres primeros meses de tratamiento, y raramente ocurre a partir del cuarto mes (5-7).

Varios trabajos demuestran que el riesgo de aparición es mayor en pacientes mayores de 40-45 años que en pacientes más jóvenes. Sin embargo, hay desacuerdo cuando se valora la influencia del sexo: Pisciotta y Tajiri encuentran esta reacción preponderante en mujeres, y Cooper encuentra una relación similar hombre/mujer (5, 7, 8).

No se ha determinado el mecanismo por el cual los tioureileno inducen agranulocitosis; se ha descrito la existencia de anticuerpos antigranulocitosis en unos pacientes (9), pero varios autores consideran que es una reacción tóxica sobre la médula ósea (7).

Otro aspecto importante es la posibilidad de que estos fármacos desarrollen agranulocitosis en un segundo ciclo de tratamiento en pacientes a los que el primer curso no evolucionó a agranulocitosis. El riesgo de que un segundo curso de tratamientos con antitiroideos produzca agranulocitosis es mayor cuanto mayor ha sido el intervalo transcurrido entre ambos ciclos; los casos publicados indican que esta agranulocitosis por reexposición al fármaco se produce si entre ambas exposiciones han transcurrido por lo menos entre 38 meses y 15 años; concluyendo los autores que es posible que los largos períodos de abstinencia sean necesarios para que se desarrolle una agranulocitosis en la reexposición, posiblemente debida a un descenso de los factores de inhibición, semejantes a células T-supresoras o a bloqueantes de anticuerpos (9, 10).

Varias publicaciones indican que una vez se suspende la administración del fármaco disminuye el tiempo de recuperación de la médula ósea con la administración de factores estimulantes de colonias (11, 12).

CASOS CLÍNICOS

Presentamos cuatro casos de agranulocitosis inducidas por antitiroideos en mujeres; en dos ocasiones sólo tomaron metimazol y en los otros dos casos se les administraba metimazol que posteriormente les fue cambiado a PTU.

Paciente 1. Mujer de 60 años, a tratamiento con 45 mg/día de metimazol por hipertiroidismo inducido por amiodarona, durante 38 días, en el que se cambió a 450 mg/día de PTU durante 20 días, y posteriormente se cambió a 800 mg/día durante ocho días —en total estuvo 66 días a tratamiento con antitiroideos, pasados los cuales fue suspendido el tratamiento por presentar la paciente agranulocitosis, acompañada de sepsis por *Staphylococcus aureus* en una herida de dedo de mano. Evolucionó favorablemente con tratamiento antibiótico (amikacina 1 g/24 h + imipenem 500 mg/6 h durante 10 días) más filgrastim 300 µg/24 h durante cinco días. Se inició tratamiento con carbonato de litio como alternativa a los antitiroideos y se procedió subsiguientemente a realizar un tiroidectomía subtotal.

Paciente 2. Mujer de 77 años con insuficiencia renal crónica. Recibió tratamiento con 20 mg/día de metimazol durante 80 días, cambiándose a PTU 200 mg/día por presentar una neutropenia grave, 20 días después ingresa por la persistencia de la neutropenia, edema palpebral y lesiones cutáneas (erupción generalizada en tronco, mucosa labial y palma de manos, así como prurito intenso). La evolución fue favorable tras tratamiento con antibióticos (amikacina 500 mg/48 h durante cuatro días + ceftazidima 1 g/24 h durante seis días) más filgrastim 300 µg/24 h durante cinco días.

Paciente 3. Mujer de 66 años que ingresa en el hospital por neutropenia grave. Desde unos dos meses antes en tratamiento con metimazol, inicialmente con 30 mg/día, disminuyendo cada semana 5 mg. En el ingreso tenía fiebre y en los hemocultivos se aisló un estafilococo coagulasa negativo. La punción de médula ósea era compatible con agranulocitosis aguda. Evolucionó favorablemente tras tratamiento antibiótico (amikacina 1 g/24 h + cefepime 2 g/8 h) durante 14 días, además de fluconazol 200 mg/24 h durante siete días, y filgrastim 300 µg/24 h durante cinco días.

Paciente 4. Mujer de 82 años. En tratamiento para hipertensión arterial desde hace años con nifedipino y propanolol, en tratamiento por bocio con metimazol 15 mg/día desde aproximadamente tres meses antes del ingreso. Ingresa por un episodio de fiebre (40 °C) de 24 h de evolución, con neutropenia muy grave (0 neutrófilos). A pesar del tratamiento antibiótico (ceftazidima 2 g/8 h + amikacina 500 mg/12 h) desarrolló un shock séptico y falleció a las 10 h del ingreso. Se aislaron en los hemocultivos *Klebsiella oxytoca* y *S. pneumoniae*.

COMENTARIOS

Estos cuatro casos corresponden a mujeres mayores de 60 años, que después de dos-tres meses de tratamiento con metimazol desarrollan agranulocitosis. Los aspectos referentes a sexo, edad y tiempo de tratamiento coinciden con los considerados «factores de riesgo» en la bibliografía revisada.

Dos de las pacientes recibieron tratamiento con metimazol primero y PTU después, aunque una de ellas ya presentaba neutropenia antes de ser cambiado el tratamiento a PTU. Tajiri obtuvo que los casos de agranulocitosis se producían aproximadamente con casi 20 días menos de tratamiento de PTU que de metimazol (18 días frente a 37), pero en el 80% de los casos de PTU el paciente había recibido previamente tratamiento con metimazol, y éste había sido cambiado a PTU; y concluyó que el período que había tomado antitiroideos debía ser la suma de los días a tratamiento con metimazol más los días a tratamiento con PTU (7). **Esto indica además la existencia de una reactividad cruzada a los antitiroideos en los pacientes con agranulocitosis**, lo que supone que si aparece el efecto adverso a uno de los fármacos habría que interrumpir el tratamiento y no se podría administrar otro preparado (13).

Otro aspecto a considerar son las dosis de metimazol, en nuestros casos se administraron dosis entre 15 y 45 mg/día. Se ha encontrado que la agranulocitosis asociada al metimazol es dosis-dependiente, es mayor el riesgo si el paciente recibe 40 mg/día que si se reciben 30 mg/día; sin embargo, para el PTU no se ha podido establecer una relación dosis-dependiente. Los datos sugieren que dosis menores de 30 mg/día de metimazol están asociados a una menor incidencia de agranulocitosis que dosis altas de metimazol o que dosis convencionales de PTU (5).

Un estudio sobre 55 casos de agranulocitosis por antitiroideos encontró que 43 (78%) de ellos estaban asintomáticos en el momento en el que la agranulocitosis fue encontrada (25 casos fueron descubiertos de forma imprevista y 18 de ellos gracias a una estricta monitorización por unos cursos descendentes en el recuento de leucocitos); y de estos 43 pacientes 29 permanecieron asintomáticos y 14 presentaron posteriormente síntomas; estos resultados indican que existe un estadio temprano de la agranulocitosis en la que la infección no está instaurada y los pacientes se encuentran asintomáticos por unos pocos días; posteriormente, cuando la infección aparece la agranulocitosis es descubierta. Estos hallazgos parecen sugerir la conveniencia de monitorizar de rutina el recuento de células blancas durante los tres primeros meses de tratamiento con antitiroideos (7). Sin embargo, esto es difícilmente viable desde un punto de vista clínico; además, puesto que la agranulocitosis se desarrolla de una forma repentina y explosiva en uno o dos días puede resultar inútil una monitorización de rutina de células blancas; parece más práctico instruir al paciente de que si se presenta fiebre y dolor de garganta suspenda la administración y consulte a su médico inmediatamente (6, 14).

La granulocitopenia puede también ocurrir durante el tratamiento con antitiroideos y es a veces el precursor de la agranulocitosis. Por otra parte, una granulocitopenia leve puede ser simplemente una manifestación de la tiroxicosis; por este motivo, debería hacerse siempre un recuento total y diferencial de leucocitos previo al inicio del tratamiento con tiamidas. Una granulocitopenia detectada en las primeras semanas del tratamiento puede representar un dilema terapéutico difícil: si debe seguir o no con la administración del fármaco; es en estas circunstancias cuando deben hacerse

determinaciones seriadas de leucocitos y, si se objetiva una tendencia descendente, suspender el tratamiento. Habitualmente, sin embargo, estas determinaciones seriadas demuestran un regreso de la cifra de leucocitos a lo normal y el tratamiento no hace falta suspenderlo (14).

Un punto a considerar es que la evolución de tres de los pacientes fue favorable una vez tratados con antibioterapia y factor estimulante del crecimiento de colonias (filgrastim); en uno de ellos el desenlace fue fatal a las 10 h del ingreso.

La valoración del grado de imputabilidad a la reacción adversa al fármaco según el Algoritmo de Karsch-Lasagna fue de «probable» en las cuatro ocasiones. Posteriormente se notificaron estas reacciones adversas al Centro Regional de Farmacovigilancia de Galicia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taurog A. The mechanism of action of thioureyene antithyroid drugs. *Endocrinology* 1976;98:1031-46.
2. Engler H, Taurog A, Nakashima T. Mechanism of inactivation of thyroid peroxidase by thioureyene drugs. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3801-6.
3. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7.ª ed. Ed. Panamericana. Madrid, 1986.
4. American Society of Hospital Pharmacists: AHFS Drug Information 91, 33.ª ed. AHFS. Bethesda, 1991.
5. Cooper PS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. *Ann Intern Med* 1983;98:26-9.
6. Cooper PS. Antithyroid drugs. *N Eng J Med* 1984; 331:1353-62.
7. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990;150:621-4.
8. Pisciotta AV. Immune and toxic mechanism in drug induced agranulocytosis. *Semin Haematol* 1973;10: 279-310.
9. Fibbe WE, Claas FHI, Van der Star, et al. Agranulocytosis induced by propylthiouracil: evidence of a drug-dependent antibody reacting with granulocytes, monocytes, and haematopoietic cells. *Br J Haematol* 1986;64:363-73.
10. Shiran A, Shechner C, Dickstein G. Propylthiouracil-induced agranulocytosis in four patients previously treated with the drug. *J Am Med Assoc* 1991;266: 3129-30.
11. Balkin MS, Buchholtz M, Ortiz J, Green AJ. Propylthiouracil (PTU)-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid* 1993;3:305-9.
12. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. *Arch Intern Med* 1993;153:509-14.
13. Wall JR, Fang T, Kuroki T, Ingbar SH, Braverman LE. In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Grave's disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:868-72.
14. Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson J, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1986;761.