

DOI: 10.26445/07.01.5

CASO CLÍNICO

Neutropenia febril inducida por metimazol

Methimazole-induced febrile neutropenia

Neutropenia febril induzida por metimazol

Augusto Baccelli

ORCID: 0000-0001-5866-3120
Internista. Asistente Clínica Médica.
Facultad Medicina. UdelaR.

Valentina Sugo

ORCID: 0000-0001-6090-7032
Postgrado Medicina Interna. Ex –
residente Medicina Interna. Facultad
Medicina. UdelaR.

Mercedes Perendones

ORCID: 0000-0002-3846-2396
Internista. Hepatóloga. Profesora
Agregada Clínica Médica. Facultad
Medicina. UdelaR.

Resumen: Los antitiroideos de síntesis como el metimazol, tienen como uno de sus eventos adversos la neutropenia. Si bien la misma es de baja frecuencia (0.1 – 1%), pueden conducir a infecciones graves con una mortalidad que llega al 4%. El mecanismo patogénico no está claro, se plantean una serie de alteraciones inmunológicas. El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del medicamento y el tratamiento del proceso infeccioso. Se presentan dos casos clínicos que se manifiestan una con una infección de piel y partes blandas, y la otra con una neumopatía aguda comunitaria, constatándose una neutropenia febril severa que se vincula al uso de metimazol.

Palabras clave: metimazol, neutropenia febril

Abstract: Synthetic antithyroid drugs us methimazole have neutropenia as one of their adverse events. Although it is of low frequency (0.1 – 1%), it can lead to serious infections with a mortality rate of up to 4%. The pathogenic mechanism is not clear, a series of immunological alterations are proposed. The treatment consists of the immediate suspension of the medication and the treatment of the infectious process. Two clinical cases are presented that manifest one with a skin and soft tissue infection, and the other with an acute community lung disease, confirming a severe febrile neutropenia that is linked to the use of methimazole.

Key words: methimazole, febrile neutropenia

Resumo: Drogas antitireoidianas sintéticas como metimazol, têm a neutropenia como um de seus eventos adversos. Embora seja de baixa frequência (0,1 – 1%), pode levar a infecções graves com taxa de mortalidade de até 4%. O mecanismo patogênico não está claro, uma série de alterações imunológicas são propostas. O tratamento consiste na suspensão imediata da medicação e no tratamento do processo infeccioso. São apresentados dois casos clínicos que manifestam um com infecção de pele e tecidos moles e outro com doença pulmonar comunitária aguda, confirmando uma neutropenia febril grave associada ao uso de metimazol.

Palavras-chave: metimazol, neutropenia febril

Recibido: 22/01/2021 - **Aceptado:** 08/02/2022

Clínica Médica 2. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Hospital Pasteur. Administración Servicios de Salud del Estado (ASSE). Uruguay.

Correspondencia. E-mail: draperendones@adinet.com.uy

Introducción

Los medicamentos antitiroideos de síntesis son uno de los pilares terapéuticos en el tratamiento del hipertiroidismo, el metimazol es uno de los más utilizados en Latinoamérica y en nuestro país. Dentro de sus eventos adversos (EA) y reacción adversa al medicamento (RAM) se destaca la neutropenia.

Ésta, se define como un número absoluto de neutrófilos en sangre periférica menor de 1.500 cel./mm³. Por su grado de intensidad se puede clasificar en leve (1.000-1.500), donde es poco probable que aparezcan síntomas infecciosos, moderada (500-1.000), en la que aumenta el riesgo de padecer infecciones y grave (< 500), en la que el riesgo de padecer infecciones severas es alto. Valores menores de 200 cel./mm³ se denominan agranulocitosis. ^(1,2)

La prevalencia de esta afección, es del 0.1 – 1% de los pacientes tratados con metimazol, si bien el mismo no es frecuente, sus consecuencias si lo son, ya que puede conducir a una infección grave, con tasas de mortalidad del 4%. ^(1,3-5)

El mecanismo patogénico de esta reacción no es claro, se plantea una serie de alteraciones inmunológicas o toxicidad directa. ^(1,5)

El tratamiento consiste en la suspensión inmediata del medicamento, la cobertura con medicamentos anti-infecciosos guiados por la severidad de la neutropenia, los posibles agentes infecciosos planteados, apoyados en protocolos institucionales.

El objetivo del presente artículo es presentar dos casos clínicos de pacientes que bajo tratamiento con metimazol, se presentan con una infección de piel y partes blandas y una neumopatía aguda comunitaria, comprobándose una neutropenia febril, considerándose una RAM probable. Se revisa la literatura.

Caso clínico 1

Mujer, 41 años. Hipertiroidismo primario por Enfermedad de Graves Basedow, de 9 años de evolución sin tratamiento. En abril del 2017 consultó en el servicio de emergencia, se realizó diagnóstico de crisis tirotóxica y se inició metimazol dosis carga 100 mg, seguida de 30 mg/día.

A los 15 días re-consulta por cuadro de 48 hs de evolución caracterizado por lesiones cutáneas, generalizadas con predominio en los miembros inferiores y en la cara anterior del tórax, ulceradas, indoloras, no pruriginosas, secas, no descamativas, agregando fiebre de 39 °C, Niega síntomas sugestivos de compromiso cardio-respiratorio, digestivo, genito-urinario o neurológico.

Examen físico: paciente lucida, febril 38,7 °C axilar, eupneica. IMC 20 kg/m², bien hidratada y perfundida. Piel y mucosas normocoloreadas. En miembros inferiores y tronco se observaban múltiples lesiones, la de mayor tamaño de 3 cm de diámetro mayor sobrelevadas, con reborde edematoso ulcerada con costra necrótica, de fondo fibroso, no dolorosas, en diferentes estadios evolutivos. En el cuello se palpaba bocio grado II. Al examen cardiovascular se constataba ritmo regular de 115 ciclos por minuto, silencios libres. El resto del examen era normal.

Hemograma: hemoglobina 12.5 gr/dl, hematocrito 34%, glóbulos blancos 2300cel/mm³: linfocitos 1350 cel./mm³ y neutrófilos 50 cel./mm³, plaquetas 250.000 cel/mm³. Proteína C reactiva (PCR) 136 mg/l.

Funcional y enzimograma hepático, azoemia, creatininemia, ionograma, crisis tenían valores normales. Serología para virus hepatitis B, virus hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana negativos.

Se realizó diagnóstico de infección piel y partes blandas, en una paciente con una neutropenia severa secundaria al uso de metimazol.

Se plantearon gérmenes como *Streptococcus betahemolíticos* y *Staphylococcus aureus* principales agentes causales de infecciones de piel y partes blandas. Por ser una paciente con una neutropenia febril severa se planteó la posibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*.

Se realizó ronda bacteriológica con hemocultivos y urocultivo sin desarrollo, el cultivo de piel desarrolló *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.

La tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis no mostró colecciones y el ecocardiograma transesofágico fue normal.

Se inició tratamiento empírico de acuerdo al protocolo de la institución en ese momento con vancomicina, ceftazidime, aciclovir y fluconazol.

Se suspendió en forma inmediata el metimazol que venía recibiendo la paciente; y se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a razón de 30 millones de unidades (0.6 mg/ml) subcutáneo día durante 3 días.

A las 72 hs del ingreso la paciente se presentaba en apirexia, con buena evolución de las lesiones cutáneas. El hemograma de control tenía glóbulos blancos 11.000 cel/mm³ (neutrófilos 8.350 cel/mm³, linfocitos 2.750 cel/mm³).

Visto los resultados de los cultivos, la buena evolución clínica y de laboratorio, se decalaron los antibióticos a cefradina intravenosa, suspendiéndose los otros fármacos anti-infecciosos que se estaban administrando.

El perfil tiroideo de la paciente mostró una TSH: 1,75 ug/ml T3 2,5 pg/ml T4 libre 0,51 ng/ml dentro de valores normales, al alta se derivó al servicio de endocrinología para coordinar tratamiento con radio-iodo.

Caso clínico 2

Mujer, 39 años. En noviembre 2021 se realizó diagnóstico de hipertiroidismo y se inició tratamiento con propranolol 80 mg/día y metimazol 30 mg/día. Consulta en enero 2022 por cuadro de tos y expectoración mucopurulenta de 3 días de evolución, acompañada de fiebre de 39°C. Negaba disnea o dolor torácico. El tránsito urinario y digestivo era normal.

Examen físico: paciente lucida, febril 38,2 °C axilar, adelgazada, bien hidratada y perfundida. Piel y mucosas normocoloreadas. Sin lesiones mucosas o cutáneas. Al examen pleuropulmonar se encontraba eupneica, saturación de oxígeno 99% ventilando al aire, se auscultaban estertores subcrepitantes escasos bilaterales. El resto del examen era normal.

Hemograma: hemoglobina 10.8 gr/dl, hematocrito 30%, glóbulos blancos 1200cel/mm³: linfocitos 1180 cel/mm³ y neutrófilos 0 cel/mm³, plaquetas 310.000 cel/mm³. Proteína C reactiva (PCR) 96 mg/l.

Funcional y enzimograma hepático, azoemia, creatininemia, ionograma, crisis tenían valores normales. Serología para virus hepatitis B, virus hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana fueron negativos.

Tomografía computarizada de tórax mostró pequeña área de consolidación parenquimatosa pulmonar a nivel del segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo.

Se realizó diagnóstico de neumopatía aguda comunitaria izquierda, en paciente con una neutropenia severa secundaria al metimazol.

PCR para detección de virus SARS-CoV2 que fue negativo.

Por ser una paciente con una neutropenia febril severa además de los gérmenes bacterianos frecuentes en infecciones respiratorias como *Streptococcus pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*, se plantearon gérmenes no habituales como *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*; asimismo se planteó la posibilidad de *Pneumocisti carinii* y hongos del tipo *Aspergillus* y *Candida spp*

Se realizó ronda bacteriológica con hemocultivos y urocultivo sin desarrollo, hisopado nasofaríngeo desarrolló *S. aureus* meticilino sensible.

Se realizó fibrobroncoscopia con lavado bronquiolo-alveolar, el estudio bacteriológico mostró en el directo cocos gram positivos en cadena, y el cultivo desarrolló microbiota habitual del tracto respiratorio superior. El estudio micológico directo y cultivo fue negativo. La técnica de GenXpert para diagnóstico de bacilo de Koch fue negativo, al igual que la baciloscopía, el estudio de inmunofluorescencia directa para *Pneumocisti carinii* fue negativa y el estudio de galactomano en busca de *Aspergillus* fue negativo.

La tomografía axial computarizada de cuello, abdomen y pelvis no mostró colecciones y el ecocardiograma trans-torácico fue normal.

Se inició tratamiento empírico de acuerdo al protocolo de la institución con piperacilina tazobactam y fluconazol.

Se suspendió en forma inmediata el metimazol que venía recibiendo la paciente; y se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a razón de 30 millones de unidades (0.6 mg/ml) subcutáneo día durante 5 días.

La paciente se mantuvo febril hasta el 5to día de la internación, siempre se presentó eupneica, con saturación de oxígeno ventilando al aire superior a 97% y sin hallazgos a la auscultación pleuropulmonar.

Hasta el 5to día mantuvo la agranulocitosis, al 7mo día tenía glóbulos blancos 5.000 cel/mm³: neutrófilos 1.250 cel/mm³, linfocitos 3.550 cel/mm³; y al 9no día se constató glóbulos blancos 9.300 cel/mm³: neutrófilos 5.450 cel/mm³, linfocitos 3.250 cel/mm³.

Se completó tratamiento antibiótico durante 10 días, suspendiéndose los antimicóticos con los resultados de los cultivos.

El perfil tiroideo de la paciente mostró una TSH: 0,1 ug/ml (por debajo de valores normales) T4 libre 4,29 ng/ml (dentro de valores normales), en consulta con endocrinología se coordinó tratamiento con radio-iodo previo al alta hospitalaria.

Discusión

Las neutropenias farmacológicas son la segunda causa de neutropenia, luego de las neutropenias vinculadas a enfermedades hemato-oncológicas.

La vinculación de la neutropenia con un medicamento, puede ir desde un evento adverso (EA) del mismo, a una reacción adversa al medicamento (RAM). Este concepto implica asociar al EA la relación de causalidad con el medicamento. ⁽⁶⁾

En la tabla 1 se presenta el algoritmo de Karch y Lasagna que es uno de los más utilizados para establecer una RAM. ⁽⁶⁾

Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Si	Si	si	si
Respuesta al medicamento conocida	Si	Si	si	si
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	no	si	no
Mejora al retirar el medicamento	Si	si	si o no	si o no
Reaparece al introducirlo	Si	¿?	¿?	¿?

Tabla 1: Evaluación de causalidad de neutropenia por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna. Tomado de Vomero et al. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020 ⁽⁶⁾

Nuestras pacientes cuentan con la secuencia temporal, es conocida la existencia de neutropenia en los pacientes tratados con metimazol, no existe como vimos en el análisis de los casos clínicos otra explicación para la neutropenia que presentaban y mejoró la misma al retirar el medicamento. No se considera ético plantear la re-introducción del medicamento para demostrar la re-aparición de la neutropenia, por lo tanto al planteamos estos casos como una neutropenia probable al uso de metimazol.

El primer caso de neutropenia inducida por medicamentos antitiroideos fue descrito en 1952 por Bartels y Sjogren. ⁽¹⁾

La misma puede presentarse desde unos pocos días a meses de iniciado el tratamiento, siendo el mayor riesgo dentro de las primeras 12 semanas del mismo. ^(3,4,6,7)

En general, aparece sin previo aviso, por lo que no se aconseja la realización de hemogramas de control una vez iniciado el tratamiento con este medicamento.

Nakamura et al analizaron 754 pacientes con agranulocitosis recolectados durante 30 años, encontrando como factores favorecedores del EA el sexo femenino y la edad mayor a 40 años. ⁽³⁾

Si bien el fenómeno no es dosis dependiente, existen reportes que asocian la presencia de neutropenia grave en aquellos pacientes que reciben dosis superiores a 20 mg/día o que recibieron altas dosis de inicio. ^(3,4)

Nuestras dos pacientes cumplen con todos los criterios favorecedores: sexo, edad y la dosis administrada.

Los mecanismos patogénicos por los cuales los medicamentos antitiroideos inducen neutropenia, aún no han sido bien establecidos.

Se han postulado dos mecanismos:

- 8) la toxicidad directa sobre los neutrófilos: algunas drogas tienen el potencial de ser oxidado a metabolitos reactivos, que destruyen directamente los neutrófilos. La acumulación de antitiroideos de síntesis dentro de los neutrófilos apoya esta hipótesis. ⁽¹⁾
- 9) mecanismos inmunes asociados a IgE: se ha demostrado la presencia de anticuerpos contra los granulocitos y linfocitos sensibilizados con la ingesta de este medicamento. ^(3,4,8)

Se han realizado estudios genéticos en los que se ha podido determinar que los pacientes con enfermedad de Graves portadores del alelo HLA DRB1*08032 podrían presentar una prevalencia mayor de esta afección. ^(4,9)

Una vez realizado el diagnóstico de neutropenia febril, uno de los puntos más importantes a definir es la severidad de la misma, ya que de esto dependerá el riesgo del paciente y la conducta a seguir.

Una de los sistemas pronósticos validados es el de MASCC con una sensibilidad del 70% y un valor predictivo positivo del 98% para identificar pacientes de bajo riesgo. ⁽¹⁰⁾ Tabla 2.

Los pacientes de bajo riesgo (≥ 21 puntos) pueden ser tratados en forma ambulatoria o en internación domiciliaria visto que la tasa de complicaciones es del 6% y la mortalidad del 1%, mientras que los pacientes de alto riesgo (≤ 15 puntos) deben ser hospitalizados. ⁽¹⁰⁻¹²⁾

Criterio	Puntaje
Severidad de la enfermedad	5
- Ausencia de síntomas o síntomas leves	3
- Síntomas moderados	
Ausencia de hipotensión arterial	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica activa	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad menor de 60 años	2

Tabla 2: MASCC- score severidad de la neutropenia febril. Bajo riesgo ≥ 21 puntos. Alto riesgo ≤ 15 puntos

En la tabla 3 se presentan otros factores predictores independientes de complicaciones que se deben tomar en cuenta y que clasifican al paciente de alto riesgo. ⁽¹²⁾

Criterios
Neutropenia severa < 100 cel/mm ³ durante 7 días
Insuficiencia hepática con transaminasas > 5 veces valor normal
Insuficiencia renal (creatinina < 30 ml/min)
Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución
Síntomas digestivos como diarrea severa, náuseas o vómitos
Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental
Aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia

Tabla 3: Predictores independientes de alto riesgo.

Ninguna de los casos clínicos analizados presentaba criterios de severidad – ya sea por la clasificación MASCC o la presencia de factores independientes, ambas pacientes se presentaban con 20 puntos.

En ambos casos la decisión de internación hospitalaria surge por la extensión del proceso infeccioso que presentaban y la severidad de la neutropenia.

Como ya fue planteado, las complicaciones infecciosas son la consecuencia de esta neutropenia. La mayoría de las infecciones son debidas a la microflora endógena y los sitios

más frecuentes de infección son el aparato respiratorio, urinario y digestivo, además de piel y partes blandas.

Es necesario por tanto realizar una ronda bacteriológica completa, incluyendo hemocultivo, urocultivo, cultivo de lesiones piel y mucosas, así como coprocultivos. Los hemocultivos son positivos en un 10%-25% de los casos y en su mayoría son en contexto de neutropenia profunda y prolongada (más de 7 días).⁽¹²⁾

40-60% de los pacientes asocian infección oculta por lo que deben además realizarse tomografías de tórax-abdomen-pelvis y ecocardiograma para descartar procesos colectados y endocarditis infecciosa.⁽¹⁰⁾

En la tabla 4 se presentan los agentes infecciosos bacterianos más frecuentes⁽³⁾

Patógenos gram positivos	Patógenos gram negativos
Staphylococcus coagulasa negativo	Escherichia coli
Staphylococcus aureus (incluida resistencia a meticilinas)	Klebsiella especies
Enterococcus especies (incluida resistente a vancomicina)	Enterobacter especies
Streptococcus viridans grupo	Pseudomonas aeruginosa
Streptococcus pneumoniae	Citrobacter especies
Streptococcus pyogenes	Acinetobacter especies
	Strenotrophomonas matophilia

Tabla 4: Agentes bacterianos más frecuentes

Las infecciones fúngicas invasivas tienden a producirse más tardíamente en el curso de la neutropenia que las infecciones bacterianas representando un 2 -10%, la proporción se incrementa hasta un 30% cuando la neutropenia prolongada. En el 80-90% de los casos son causadas por Candida spp.⁽¹²⁾

Las reactivaciones de virus herpes simple y varicela-zoster se observan en los pacientes con cuadros graves. Los virus respiratorios Virus Sincicial Respiratorio, Influenza, Parainfluenza y adenovirus afectan esporádicamente a estos pacientes y tienen distribución estacional.⁽¹²⁾

La paciente del caso clínico 1 se presentó con una infección de piel y partes blandas. Se plantearon los agentes más frecuentes de ésta. Clínicamente no tenían elementos sugestivos de la presencia de pseudomona como es el compromiso de mucosas con una lesión ulcerada que contiene una placa necrótica grisácea.

La paciente del caso clínico 2 se presentó con una neumopatía aguda comunitaria. Además de los gérmenes bacterianos más frecuentes, se plantearon gérmenes bacterianos no habituales, así como pneumocitosis y hongos dado lo severa de su neutropenia.

La elección del antibiótico inicial debe estar guiada por la historia clínica del paciente, alergias, síntomas, signos, antibióticos recientemente recibidos, ajustándose a los resultados de los cultivos, y el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de los patógenos locales. En los pacientes de alto riesgo, el uso de fármacos anti-infecciosos debe ser precoz (inicio antes de 1 hora), empírico e intravenoso.⁽¹⁰⁾

El tratamiento antibiótico de primera línea debe incluir fármacos betalactámicos – antipseudomona.^(10,13) Es discutido si debe incluirse desde el inicio terapia antifúngica y antiviral empírica. Sin duda ésta debe realizarse en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, uso previo de corticoides a altas dosis y neutropenia prolongada.^(10,12)

En nuestros pacientes seguimos el protocolo institucional de acuerdo a las pautas del comité de infecciones que sin duda ha variado según la flora local. En ambos casos se decaló el tratamiento de acuerdo a los hallazgos.

A diferencia de lo que ocurre en otras causas de neutropenia, en estos pacientes el beneficio de los fármacos estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) es discutido.⁽⁸⁾

En un estudio retrospectivo realizado en Asia sobre 30.798 pacientes con enfermedad de Graves, encontró que el uso de G-CSF acortó el tiempo de recuperación de los neutrófilos de > 100 cel/mm³ de 9,2 a 5,5 días (p < 0,01).^(4,8)

Otros estudios con menor número de pacientes, han confirmado estos hallazgos, reportando que reducen el tiempo de recuperación hematológica en los pacientes asintomáticos ($2,3 \pm 1,9$ días vs 5.4 ± 4.3 días) y disminuyen el tiempo de internación ⁽⁸⁾

Fukata et al llevaron a cabo un estudio prospectivo aleatorizado sobre el uso de G-CSF y no encontraron ningún beneficio en el tiempo de recuperación en pacientes con neutropenia severa y agranulocitosis. Los autores plantean como posible explicación la dosis de G-CSF utilizadas y que eran pacientes muy graves. ⁽¹⁾

En nuestros pacientes se consideró en conjunto con hematólogo el uso de G-CSF en dosis habituales.

Una de las características de la neutropenia inducida por metimazol es su carácter reversible con la suspensión del fármaco, por lo que éste debe ser el primer gesto terapéutico. ^(3,13) El promedio entre los primeros síntomas y la normalización del número de neutrófilos es de 13 ± 7 días. ^(3,6)

La evolución de nuestros pacientes fue a la mejoría, la paciente del caso clínico 1 presentó una mejoría ostensible a las 72 hs del tratamiento, mientras que la paciente del caso clínico 2 tuvo una recuperación más lenta con mejoría recién a partir del 7^{mo} día, en ambos casos dentro de los plazos reconocidos.

En cuanto al tratamiento posterior del hipertiroidismo, no es posible el uso de otro antitiroideo de síntesis, la reactividad cruzada entre el metimazol y el propiltiouracilo para inducir neutropenia está bien documentada, por lo que se debe plantear el tratamiento con cirugía o radio-iodo ^(1,14, 15) tal cuál fue planteado en ambas pacientes.

Conclusiones

La neutropenia inducida por anti tiroideos es poco frecuente por lo que no está recomendada la realización sistemática de hemogramas de control, pero dada la morbi-mortalidad debe de ser sospechada en pacientes que recibiendo este tratamiento y se presentan con fiebre.

El efecto de la tionamidas que induce neutropenia es idiosincrático, es claro que la primera medida terapéutica es la suspensión de su administración, y es recomendable en la evolución aplicar el I tratamiento definitivo sobre la glándula tiroides.

El incremento en el número de neutrófilos debe de esperarse a las 48 hs de haber suspendido el fármaco responsable, la aplicación de fármacos estimulantes de colonias granulocíticas acorta el tiempo hospitalario

Bibliografía

- 1- Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017 Mar;17(1):91-96. doi: 10.1007/s40268-017-0172-1.
- 2- Foz M. Enfermedades del tiroides. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. 11.^a ed. Barcelona: Doyma, 1998; pp. 1997-2048.
- 3- Rocca Nación J, Valdivia Carpio H, Arbañil Huaman H, Loayza Urcia N. Agranulocitosis inducida por metimazol: a propósito de tres casos. *Rev peru endocrinol metab*. 2002; 5 (1-2) : 79-83.
- 4- Maestre Serrano R, Cucunubá-Toloza A, Díaz-Hernández A, Estrada-Redondo C, Silva-Sanchez O. Neutropenia febril asociada a la ingesta de metimazol: reporte de caso *Rev cuba hematol inmunol hemoter*. 2019; 35 (1).
- 5- Helard MH , Miguel PV. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered*. 2013; 24:109-113.
- 6- Vomero A, Garafoni F, Fabbiani S, Speranza N, Schelotto M, Díaz V et al. Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta diabetes tipo 1 e hipertiroidismo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11.
- 7- Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2007; 54:39-43.
- 8- Bukhari S, Khan M, Kumar N, Mohan V. Increased risk for thionamide-induced agranulocytosis in elderly patients: a case presentation and literature review. *BMJ Case Rep*. 2017 Jul 17;2017:bcr2017220924. doi: 10.1136/bcr-2017-220924.

- 9- Espinosa J. Caso Clínico: agranulocitosis inducida por metimazol en una paciente con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow. Acta méd. peru. 2003; 20(1): 35-39.
- 10- Sánchez C, Pacella J. Manejo de neutropenia febril en emergencia[Intenet]. Hospital de Clínicas: Montevideo, 2016 [citado 03/01/2022] Disponible: https://www.hematologia.hc.edu.uy/images/Manejo_de_Neutropenia_Febril_en_Emergencia11_1.pdf
- 11- Molineri AI, Signorini ML, Tarabla HD. Conocimiento de las vías de transmisión de las zoonosis y de las especies afectadas entre los trabajadores rurales. Rev Argent Microbiol. 2014;46(1):7-13.. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70041-0.
- 12- Rivas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Gac mex oncol. 2016;15(4):212-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>
- 13- García S, Perez M. Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de 4 casos. Farm Hosp. 1998; 22 (4): 213-215.
- 14- Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, Xu BZ, Jin H, Yao Y, et al. Retrospective analysis of 18 cases of Antithyroid drug (ATD): induced agranulocytosis. Endocr J. 2002; 49:29-33.
- 15- Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, 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 Jan;97(1):E49-53. doi: 10.1210/jc.2011-2221.

Aportes de cada autor al artículo

Augusto Baccelli: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Valentina Sugo: Concepto y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción del manuscrito.

Mercedes Perendones: Concepto y diseño del trabajo, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito.