

Del hipertiroidismo a la neutropenia Agranulocitosis inducida por tionamidas

From hyperthyroidism to neutropenia Thionamide-induced agranulocytosis

ERICAROLINA OSPINO-LÓPEZ, ERIK MONROY-SÁNCHEZ, ÓSCAR ORLANDO OSMA-ARDILA
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4845>

Resumen

Introducción: la agranulocitosis inducida por metimazol es una complicación infrecuente pero potencialmente fatal, que requiere la suspensión inmediata del fármaco y la implementación de medidas terapéuticas oportunas para control de la función tiroidea.

Presentación de caso: hombre de 24 años con enfermedad de Graves que desarrolló neutropenia febril a los 20 días de tratamiento con metimazol. Ante la contraindicación para continuar con tionamidas, se realizó plasmaféresis, con reducción de tiroxina libre (T4L) y mejoría clínica, lo que permitió la realización de una tiroidectomía total temprana sin complicaciones.

Discusión: aunque infrecuente, la agranulocitosis asociada a tionamidas se asocia con alta morbimortalidad. La identificación temprana de signos de alarma y la suspensión del fármaco son fundamentales. En escenarios de tirotoxicosis severa con contraindicación a la terapia convencional, la plasmaféresis constituye una alternativa eficaz para la estabilización prequirúrgica.

Conclusión: la agranulocitosis inducida por metimazol debe reconocerse de forma temprana; la plasmaféresis puede ser un puente terapéutico seguro hacia el tratamiento definitivo. (*Acta Med Colomb 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4845>*).

Palabras clave: *agranulocitosis, enfermedad de Graves, tionamidas, plasmaféresis, reporte de caso.*

Abstract

Introduction: methimazole-induced agranulocytosis is a rare but potentially fatal complication that requires immediate suspension of the drug and prompt treatment measures to control thyroid function.

Case presentation: a 24-year-old man with Graves disease developed febrile neutropenia after 20 days of treatment with methimazole. Plasmapheresis was performed, since continued thionamide treatment was contraindicated, reducing free thyroxine (free T4) and producing clinical improvement. This allowed early total thyroidectomy without complications.

Discussion: although rare, thionamide-induced agranulocytosis is associated with high morbidity and mortality. It is essential to identify warning signs early and suspend the drug. In severe thyrotoxicosis with a contraindication for conventional treatment, plasmapheresis is an effective option for presurgical stabilization.

Conclusion: methimazole-induced agranulocytosis must be recognized early. Plasmapheresis can be a safe therapeutic bridge toward definitive treatment. (*Acta Med Colomb 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4845>*).

Keywords: *agranulocytosis, Grave's disease, thionamides, plasmapheresis, case report.*

Dra. Ericarolina Ospino-López y Dr. Oscar Orlando Osma-Ardila: Residentes de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio; Dr. Erik Monroy-Sánchez: Especialista en Bioética, Universidad El Bosque. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Dra. Ericarolina Ospino-López. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-Mail: eospinol@javeriana.edu.co
Recibido: 5/IX/2025 Aceptado: 11/II/2026

Introducción

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune originado por la producción de autoanticuerpos que activan el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que conduce a un aumento en la síntesis de hormonas tiroideas, hipertiroidismo e hipertrofia glandular (bocio), así

como manifestaciones extratiroideas como dermatopatía y orbitopatía distiroidea (1). Es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Su diagnóstico se basa en la sospecha clínica basada en las manifestaciones clínicas, sumado a la medición de hormonas tiroideas y anticuerpos contra el receptor de tirotrópina (TRAb). Los hallazgos corresponden al síndrome

denominado tirotoxicosis, caracterizado por manifestaciones multisistémicas tales como temblor, diarrea, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, diaforesis, fiebre, pérdida de peso y debilidad muscular (2).

Las estrategias de manejo incluyen fármacos anti-tiroideos, terapia con yodo radioactivo, tiroidectomía y tratamiento sintomático (3). Los derivados de la tiourea (también denominado tionamidas) son los fármacos más utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo, con una frecuencia de uso reportada de 85.7% en Europa, alrededor de 70% en Latinoamérica, Asia y Australia, y 40.5% en Estados Unidos (4). En nuestro medio, el anti-tiroideo más prescrito es el metimazol, seguido por el propiltiouracilo. Aunque generalmente son bien tolerados, pueden ocasionar toxicidad. En la mayoría de los casos los efectos adversos son leves y transitorios, como erupción cutánea, cefalea, estreñimiento, epigastralgia, náuseas y aumento de peso (5); sin embargo, también pueden presentarse complicaciones graves y potencialmente mortales, como hepatotoxicidad, neutropenia, agranulocitosis, aplasia medular y plasmocitosis reactiva (6).

La agranulocitosis inducida por tionamidas suele presentarse entre los 30 y 90 días posteriores al inicio del tratamiento y tiene una incidencia baja, estimada entre 0.3 y 0.5%. No obstante, una vez instaurada, puede alcanzar una tasa de mortalidad de hasta 6.3% (7). A continuación, se presenta el caso de un paciente con agranulocitosis inducida por metimazol, con el objetivo de describir sus características clínicas, discutir los posibles mecanismos fisiopatológicos y explorar alternativas terapéuticas.

Caso clínico

Hombre de 24 años, sin antecedentes patológicos, con cuadro clínico de nueve meses de evolución caracterizado por episodios intermitentes de parestias en manos, astenia, adinamia y debilidad muscular de inicio agudo en las cuatro extremidades, asociada a inestabilidad en la marcha,



Figura 1. Orbitopatía distiroidea no activa (Clinical Activity Score [CAS] 0/7).

múltiples episodios eméticos y diarrea, por lo que consultó al servicio de urgencias. A su ingreso presentaba: tensión arterial 94/58 mmHg, frecuencia cardíaca 114 lpm, frecuencia respiratoria 20 rpm, saturación de oxígeno 94% al ambiente y temperatura axilar 37.9°C. Al examen físico se evidenció cuadriparesia flácida de instauración súbita, orbitopatía distiroidea no activa (Clinical Activity Score [CAS]: 0/7) (Figura 1) y bocio grado III (Figura 2).

Los paraclínicos mostraron hipokalemia severa (1.6 mEq/L), hemograma sin alteración en las líneas celulares, TSH de 0.001 mUI/L (valores normales: 0.4–4.0 mUI/L), y T4L de 4.42 ng/dL (valores normales: 0.7–1.48 ng/dL). El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal con arritmia sinusal (Figura 3).

Tras descartar enfermedad desmielinizante y en el contexto de hipertiroidismo manifiesto, se consideró alta sospecha de enfermedad de Graves asociada a parálisis periódica tirotóxica. El puntaje de Burch-Wartofsky fue de 15 puntos, lo que hacía poco probable la presencia de tormenta tiroidea. Se inició tratamiento con metimazol 40 mg al día para control de la función tiroidea, y propranolol



Figura 2. Bocio grado III.

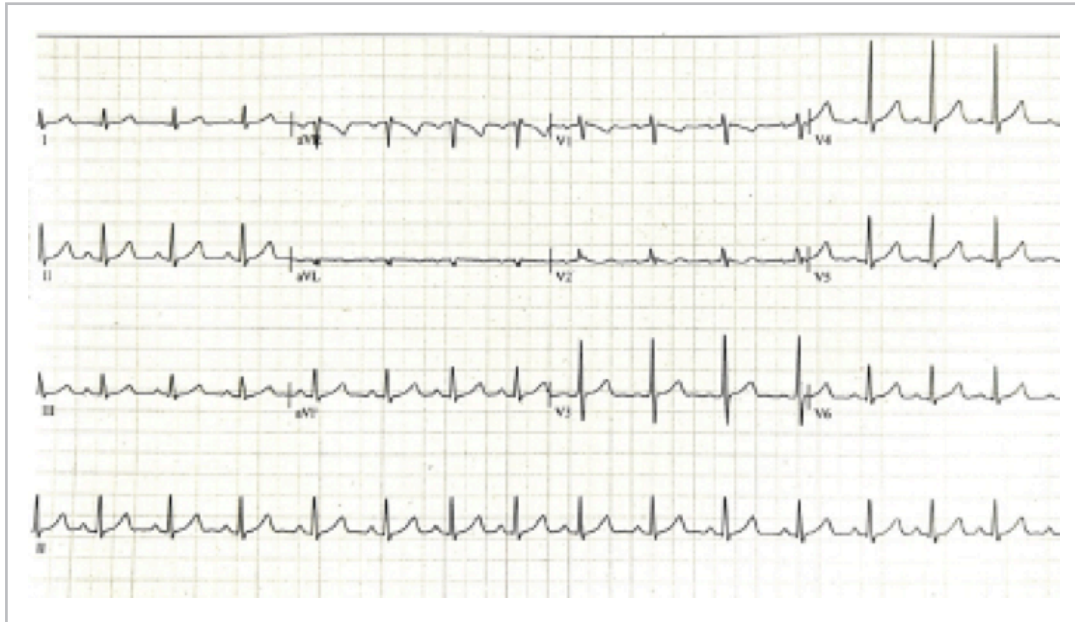


Figura 3. Electrocardiograma de ingreso.

40 mg/día con adecuado control de los síntomas, por lo que se dio egreso hospitalario.

Veinte días después del inicio del tratamiento, el paciente reingresó al servicio de urgencias con cuadro de dos días de evolución consistente en odinofagia, fiebre hasta 39°C, parestesias en extremidades superiores, debilidad generalizada y cefalea. Al ingreso se documentó neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]: 0.0 células/mm³), sin alteraciones electrolíticas, con T4L de 3.28 ng/dL (valores normales 0.7-1.48).

Se realizó tomografía de cuello con contraste para descartar absceso retrofaríngeo, sin evidencia de masas o colecciones a ese nivel. En el contexto de neutropenia febril, se inició terapia antibiótica de amplio espectro con ureidopenicilina más inhibidor de betalactamasas. Se consideró agranulocitosis inducida por metimazol, por lo que se suspendió el medicamento, con recuperación progresiva del recuento de neutrófilos (Figura 4).

Dada la persistencia de tirotoxicosis y la contraindicación para el uso de tionamidas, así como la necesidad de realizar un tratamiento definitivo de forma rápida, se planteó tiroidectomía total durante la hospitalización. Como estrategia puente, se indicó plasmaféresis para el control de la función tiroidea. Se realizaron cinco sesiones con adecuada respuesta clínica y bioquímica, alcanzando una T4L posterior de 1.7 ng/dL.

Se realizó tiroidectomía total 48 horas después de la última sesión de plasmaféresis, sin complicaciones, con resolución de los síntomas. El paciente egresó con suplencia hormonal con levotiroxina. En el seguimiento ambulatorio ha permanecido con adecuado control de los síntomas, y el estudio histopatológico confirmó enfermedad de Graves.

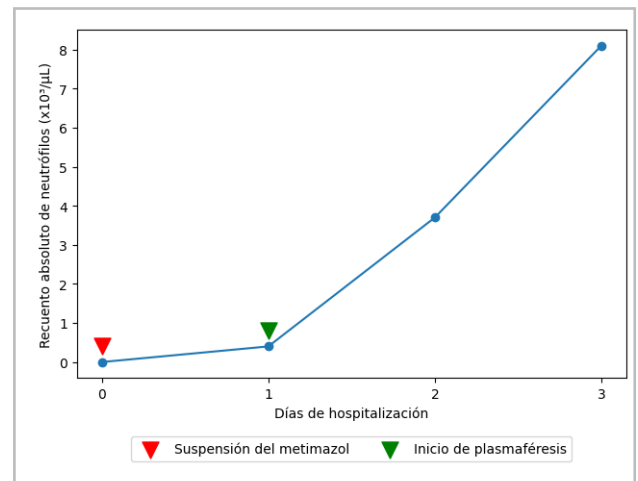


Figura 4. Evolución del recuento absoluto de neutrófilos durante la hospitalización.

Discusión

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave y potencialmente mortal, con una mortalidad estimada de 4% (8). Se caracteriza por una reducción severa y selectiva de neutrófilos circulantes y se define por un recuento absoluto inferior a 500 células/mm³. Entre sus causas, los fármacos representan aproximadamente dos tercios de los casos (9).

La agranulocitosis asociada al uso de metimazol en pacientes con enfermedad de Graves es infrecuente, con una prevalencia estimada entre 0.1 y 0.5% (6). A diferencia de otros efectos adversos secundarios más frecuentes, como los cutáneos o hepáticos, esta complicación tiene alta relevancia clínica debido al riesgo de infecciones graves,

que incrementan la morbimortalidad. Se han documentado infecciones como faringitis por estreptococos del grupo B y mucormicosis, entre otras (10, 11).

La mayoría de casos se presentan dentro de los primeros 90 días tras el inicio de tratamiento antitiroideo (alrededor de 85% de los casos); (8) sin embargo, también se han reportado casos hasta seis meses después (12). Dado su carácter impredecible, no se recomienda el monitoreo rutinario con hemograma, ya que no ha demostrado ser una medida efectiva en la prevención de esta complicación. Si bien este fenómeno se ha considerado tradicionalmente como idiosincrático, algunos estudios sugieren una mayor frecuencia con dosis iniciales iguales o superiores a 30 mg/día (12, 13).

El mecanismo fisiopatológico no está completamente esclarecido. Dentro de los propuestos, se ha descrito reacciones inmunomediadas por anticuerpos, toxicidad directa e incluso expresión génica, particularmente con alelos de antígenos leucocitarios humanos como *HLA-B*27:05*, *HLA-B*38:02* y *HLA-DRB1*08:03* (14).

Clínicamente, puede presentarse de forma asintomática o con síntomas como odinofagia y fiebre, que pueden confundirse con infecciones comunes como faringoamigdalitis aguda (12), entre muchas otras manifestaciones que pueden solaparse con signos y síntomas propios del hipertiroidismo. Por esta razón, el manejo inicial incluye la suspensión inmediata del fármaco y el inicio de terapia antibiótica de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación y antipseudomonas). Adicionalmente, es necesario implementar medidas para el control del hipertiroidismo, incluyendo glucocorticoides, betabloqueadores, yoduro de potasio y, en casos seleccionados, plasmaféresis (12). Dada la posibilidad de reacción cruzada, el uso de otras tionamidas, como el propiltiouracilo, está contraindicado (6).

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, como el pegfilgrastim, se ha propuesto como estrategia terapéutica emergente en casos de neutropenia severa. Aunque su uso está mejor establecido como profilaxis primaria y/o tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia, especialmente con agentes mielotóxicos como docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida, fluorouracilo, entre otros). Este fármaco podría considerarse en casos severos y/o persistentes de agranulocitosis inducida por metimazol para acelerar la recuperación hematológica y reducir el riesgo de infecciones graves (15). En el caso presentado, no fue necesario su uso debido a la recuperación espontánea del recuento de neutrófilos tras la suspensión del metimazol, lo que sugiere que, en algunos pacientes, un manejo conservador puede ser suficiente (15).

La terapia de recambio plasmático (TRP) para el manejo de la tormenta tiroidea fue descrita por primera vez en 1970 en una serie de tres casos (16). Su beneficio radica en la rápida eliminación de hormonas tiroideas libres, así como de proteínas de unión y la deiodinasa tipo 5, lo que permite un control más rápido de los síntomas y facilita la preparación para el tratamiento definitivo mediante tiroidectomía (17).

No obstante, el rol de la TRP en tirotoxicosis no está claramente establecido debido a la limitada evidencia disponible. En ausencia de guías y recomendaciones fuertes sobre su uso en pacientes con tirotoxicosis severa o tormenta tiroidea, la decisión debe ser individualizada según la gravedad del cuadro, la contraindicación de terapias convencionales y la necesidad de un control urgente del hipertiroidismo.

En el caso presentado, el paciente cursaba con tirotoxicosis severa y presentaba limitaciones para el manejo convencional, debido a la pobre respuesta al tratamiento antitiroideo, y a la contraindicación de uso por toxicidad hematológica. En este contexto, se indicó tratamiento definitivo con tiroidectomía total, para lo cual se precisaba un descenso rápido de hormonas tiroideas. La realización de cinco sesiones de TRP permitió una reducción de 51% de la T4L, con notable mejoría clínica, facilitando la intervención quirúrgica sin complicaciones. La ablación con yodo radioactivo (I-131) no se consideró una opción adecuada en este escenario debido a su inicio de acción tardío.

En conjunto, la TRP representa una alternativa terapéutica útil en caso de pacientes con tirotoxicosis severa, especialmente cuando existe contraindicación o fallo de los tratamientos convencionales, o cuando se requiere una preparación para tiroidectomía de emergencia (18, 19).

Conclusiones

La agranulocitosis inducida por metimazol, aunque infrecuente, es una complicación grave que limita el uso de tionamidas. Este caso destaca la importancia de su reconocimiento temprano y resalta el papel de la TRP como una estrategia eficaz y segura para la estabilización del paciente y la preparación para el tratamiento definitivo en escenarios clínicos de alta complejidad.

Referencias

1. **Bartalena L.** Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724–34.
2. **Carvajal Alzate M, Arboleda Rojas M.** Enfermedad de Graves: Características generales e implicaciones hematológicas. *Rev Arg Med.* 2023;11:203–8.
3. **Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Valladales-Restrepo LF, Loaiza-Bedoya D, Paredes-Mendoza M.** Patrones de prescripción de medicamentos antitiroideos en una población de Colombia. *Acta Médica Colomb* 2018;43(3 SE-Trabajos originales):150–5.
4. **García Botina HD, Córdoba Ramírez N, Builes Barrera CA.** Diagnóstico y tratamiento de los trastornos tiroideos durante el embarazo: un enfoque para el cuidado integral del binomio madre-hijo. *Iatreia.* 2013; 26(2):172–84.
5. **Fernández Pérez JC, González Rodríguez A, Colunga Argüelles D, Abad Requejo P, Cárcaba Fernández V.** Aplasia medular inducida por antitiroideos de síntesis. *An. Med. Interna.* 2004;21(1):48–49.
6. **Ross D, Cooper D, Mulder JE.** Thionamides : Side effects and toxicities. *UpToDate* [Internet]. 2023;1–13. Available from: https://www.uptodate.com/contents/thionamides-side-effects-and-toxicities/print?search=propiltiourasil&source=search_result&selectedTitle=2-60&usage_type=default&display_rank=1
7. **Cooper DS.** Antithyroid Drugs. *N Engl J Med* 2024;352(9):905–17.
8. **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):4776–83.
9. **Maciel ME, Duranona KB.** Agranulocitosis adquirida : planteos diagnósticos. *Hematología.* 2016;20(1):115–8.
10. **Ramírez C, Hernández AF, Méndez V, Trejo S, Contreras R, De Los Monteros ALE, et al.** Mucormicosis en un paciente con agranulocitosis secundaria a

- metimazol. Informe de un caso. *Gac Méd Méx.* 2009;145(3):235–8.
11. **Fredette ME, Sasidharan Pillai S, Ibrahim O, Kochhar M, Cotton TM, Rogo TO, et al.** The Evaluation and Management of Methimazole-Induced Agranulocytosis in the Pediatric Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Horm Res Paediatr.* 2024;98(2):156–163..
 12. **Manrique-Hurtado H, Pinto-Valdivia M.** Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered.* 2013;24(2):109-113.
 13. **Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, 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(6):559–63.
 14. **Chen W-T, Chi C-C.** Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(9):1878–87.
 15. **Télez-Bernal E, Müller-Grohmann SV, Negrete-Esperón KA, González-Blanco MDJ, González-Anaya G, Herrera-Calderón F, et al.** Pegfilgrastim frente a la neutropenia. *Gac Mex Oncol.* 2012;11(2):88–96.
 16. **Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, Khor LY, Chng CL.** Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2016;2016:160039.
 17. **Rojo Álvaro J, Conchillo Fernández C, Agea Díaz L, Bilbao Garay I, García Delgado C, Molina del Río J, et al.** Plasmaféresis tiroidea. *Nefrol.* 2020;40(5):566–8.
 18. **Ashkar FS, Katims RB, Smoak WM 3rd, Gilson AJ.** Thyroid storm treatment with blood exchange and plasmapheresis. *JAMA.* 1970 Nov;214(7):1275–9.
 19. **Carhill A, Gutierrez A, Lakhia R, Nalini R.** Surviving the storm: two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bc2012006696.

