

# Hipertiroidismo secundario a amiodarona y agranulocitosis colateral a metimazol: a propósito de un caso

**SALVADOR LLANA I.<sup>1</sup>; SÁNCHEZ PASCUAL B. <sup>1</sup>; LÓPEZ HERNÁNDEZ E.<sup>2</sup>; PÉREZ ENCINAS M.<sup>1</sup>**

1. Servicio de Farmacia

2. Servicio de Endocrinología

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Budapest, 1, 28922, Alcorcón. Madrid. España.

Fecha de recepción: 24/02/2025 Fecha de aceptación: 26/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000600009>

## RESUMEN

Amiodarona es un antiarrítmico y su uso se asocia a diversos efectos adversos (EAs), tales como alteraciones hepáticas, tiroideas, pulmonares..., debido principalmente a la presencia de yodo en su estructura, su elevada vida media y su acumulación en tejido adiposo. Una de las alteraciones tiroideas más frecuentes es la tirocoxiosis inducida por amiodarona (TIA). Su tratamiento incluye el uso de antitiroideos y corticoides. Metimazol es un antitiroideo cuyo uso se asocia a EAs de carácter hematológico como la agranulocitosis.

Se presenta el caso de un paciente de 58 años con Fibrilación Auricular en tratamiento crónico con amiodarona que presentó TIA años después del inicio de tratamiento. El hipertiroidismo asociado se trató con metimazol, corticoides y perclorato potásico y la suspensión de amiodarona, normalizándose los valores. Meses después, el paciente desarrolló agranulocitosis asintomática, que se relacionó con el uso de metimazol y que requirió ingreso hospitalario. Se suspendió el tratamiento con metimazol y se asoció Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. Tras la retirada de ambos fármacos se estabilizaron los valores tiroideos y el hemograma.

Este caso refleja la necesidad de una monitorización analítica estrecha de los pacientes en tratamiento con amiodarona y metimazol, al inicio, durante y tras la finalización del fármaco. Muchos EAs aparecen años después y son dosis dependientes. La revisión constante de la medicación y el ajuste de dosis son esenciales. El algoritmo de Naranjo se utilizó para confirmar la causalidad de los EAs y ambos fueron notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

**Palabras clave:** hipertiroidismo, agranulocitosis, amiodarona, metimazol, efectos adversos

## Hyperthyroidism secondary to amiodarone and collateral agranulocytosis to methimazole: a case report

### ABSTRACT

Amiodarone is an antiarrhythmic. Its use is associated with various adverse effects (AEs), such as liver, thyroid, and lung alterations. It has to be with the presence of iodine in its structure, its long half-life, and its accumulation in adipose tissue. One of the most common thyroid disorders is amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). Different treatments include the use of antithyroid drugs and corticosteroids. Methimazole is an antithyroid drug whose use is associated with hematological AEs, such as agranulocytosis.

This case presents a 58-year-old patient with atrial fibrillation on chronic amiodarone treatment who developed AIT a few years after starting the treatment. Hyperthyroidism was treated with methimazole, corticosteroids, potassium perchlorate, and the discontinuation of amiodarone, which normalized the thyroid values. Months later, the patient developed asymptomatic agranulocytosis, which was related to the use of methimazole and required hospitalization. Methimazole was discontinued, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor(G-CSF) was administered. After discontinuation of both drugs, thyroid values and the complete blood count were stabilized.

This case highlights the need for close analytical monitoring of patients treated with amiodarone and methimazole, at the onset, during, and after discontinuation of the drugs. Many AEs emerge years later and are dose-dependent. Continuous medication review and dose adjustment are essential. The Naranjo algorithm was used to confirm the causality of the AEs, and both were reported to the National Pharmacovigilance System.

**Keywords:** Hyperthyroidism, agranulocytosis, amiodarone, methimazole, adverse reactions

## INTRODUCCIÓN

El hidrocloreuro de amiodarona es un antiarrítmico clase III. La pauta posológica habitual es 600-1200mg diarios vía oral(v.o.) durante 1-3 semanas hasta controlar los síntomas y de 100-200mg v.o. como mantenimiento. Amiodarona está asociada a numerosos efectos adversos(EAs) (alteración de la función hepática, tiroidea, pulmonar...)<sup>1</sup>. La presencia de yodo en su estructura, su larga vida media y su capacidad de retenerse en tejido adiposo están detrás, en parte, de estos EAs<sup>1,2</sup>. Las disfunciones tiroideas pueden manifestarse tanto en forma de hipotiroidismo como de hipertiroidismo/tirotoxicosis inducida por amiodarona (TIA)<sup>2,3</sup>. Se estima que TIA ocurre en hasta un 3% de los pacientes tratados con amiodarona en áreas con suficiente ingesta de yodo y hasta un 10% en regiones con déficit<sup>4</sup>. En el caso de TIA, se postulan dos mecanismos: TIA tipo I, dónde se produce un exceso de formación de hormonas tiroideas inducida por yodo (existe patología tiroidea previa) y TIA tipo II, dónde se produce una destrucción de células foliculares tiroideas por la toxicidad de amiodarona<sup>5</sup>. En ocasiones, se hace difícil determinar el origen de TIA y hablaríamos de una patología mixta<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas más características de TIA son temblor, palpitations, nerviosismo, empeoramiento de la patología cardiaca de base, elevación de los niveles de hormonas tiroideas T3(triiodotiroxina) y T4(tiroxina) y disminución de los niveles de la hormona estimulante de tiroides(TSH). En el tratamiento de TIA I se emplea metimazol según pauta de 40-60mg diarios hasta normalización de niveles tiroideos pudiéndose combinar con perclorato potásico (máximo 1g diario hasta 4-6 semanas)<sup>6</sup>. Agranulocitosis se ha descrito como un EA de metimazol<sup>7</sup>. Se presenta en 0.2% a 0.5% de los pacientes tratados con metimazol, generalmente dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento<sup>7</sup>. En el tratamiento de TIA tipo II se emplean glucocorticoides para tratar la inflamación y para reducir la conversión T4→T3 en tejidos periféricos<sup>5,6</sup>. La patología de origen mixto se trata con una combinación de antitiroideos y glucocorticoides<sup>6</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 58 años, exfumador, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y fibrilación auricular (FA) persistente de larga evolución (cardiovertida en 2020 y 2022). En tratamiento con amiodarona 200mg/24h y bisoprolol 5mg/12h (ambos desde 2020). El resto de su medicación habitual consistía en

apixaban 5 mg, lisinopril 20mg, atorvastatina 40mg, espironolactona 25mg y pantoprazol 20mg. Acude al Servicio de Urgencias(SU) derivado desde Atención Primaria por clínica de hipertiroidismo de cuatro semanas de evolución: fatiga, palpitations, sudoración, pérdida de peso, nicturia y analítica con T3 y T4 elevados y supresión de TSH. IL-6(interleucina) y ecografía tiroidea compatible con tiroiditis con tiroides no aumentado. Se diagnostica hipertiroidismo secundario a amiodarona de etiología probablemente mixta. Se suspende amiodarona y se inicia tratamiento con metimazol 15mg/8h (45mg diarios), prednisona 60mg/24h y perclorato potásico 500mg/12h. Tras trece días de ingreso, se cursa alta, se indica continuación de metimazol 15mg/8h, perclorato potásico 200mg/8h durante 1 semana y posteriormente 200mg/12h y prednisona 40mg/24h (pauta descendente). Perclorato fue solicitado como Fórmula Magistral y dispensado desde el Servicio de Farmacia por dificultad de accesibilidad al fármaco. Se estableció la dosis mínima eficaz y una pauta de retirada descendente. Ante mejoría y completitud de 8 semanas de tratamiento, se suspende perclorato y se deja mantenimiento con metimazol 35mg diarios y prednisona 10 mg/24h. No se reintroduce amiodarona. En la tabla 1 se muestran las alteraciones analíticas más destacables desde el ingreso hasta la resolución del hipertiroidismo.

Tres meses después del primer episodio, en una analítica de seguimiento, se objetivan unos valores de leucocitos y neutrófilos muy disminuidos. En la tabla 2 se muestran las alteraciones analíticas más destacables. Se cursa ingreso del paciente por agranulocitosis (sin anemia ni trombopenia). Tras revisión de los fármacos que tomaba el paciente, se relaciona su aparición con metimazol por lo que se suspende. Se aumenta la dosis de prednisona a 60mg/24h, se pauta Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos(G-CSF) 30mUI, fluconazol 100 mg y trimetoprim/sulfametoxazol 160mg/800mg diarios. La punción de médula ósea revela agranulocitosis sin blastos y sin patología basal. Progresivamente se observa una mejoría y recuperación analítica de la neutropenia así como una estabilidad de la función tiroidea a pesar de la suspensión de metimazol. Se suspende tratamiento con G-CSF y fluconazol. Se mantiene tratamiento con prednisona 10mg/24h y trimetoprim/sulfametoxazol 160mg/800mg/48h mientras dure tratamiento con prednisona. Se cursa alta y se programan analíticas y consulta de control. Al seguimiento, se mantienen niveles de hormonas tiroideas y hemograma en rango.

**Tabla 1. Resultados analíticos tras diagnóstico de hipertiroidismo.**

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Día 0*	Día 1**	Día 6	Día 13***	Día 21****	Día 35****	Día 41****	Valores de referencia
T3 libre (pg/ml)	2,5	>20	19,8	17,3	13,6	6,3	5	2,8-5,2
T4 libre (pg/ml)	1,49	11,37	10,21	11,52	10,25	3,45	2,72	0,78-2,19
TSH (μU/ml)	2,15	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,55-4,78
Bilirrubina total (mg/dl)	1,5	2,1	-	1,7	-	1,5	1,9	0,2-1
ALT (U/l)	50	177	165	223	170	175	122	<41
AST (U/l)	33	90	68	78	-	79	-	<37
FA (U/l)	97	95	92	97	-	113	-	40-129
GGT (U/l)	27	35	-	29	25	60	44	11-50
Acs. antitiroideos (UI/ml)	-	-	-	<1,3	-	<1,3	-	<4,5
Acs. antimicrosomales- TPO (UI/ml)	-	-	-	<28	-	44	-	<60
TSI (mU/ml)	-	-	< 1,5	-	-	<1,5	-	<3,30
IL-6 (pg/ml)	-	-	7,5	-	-	3,7	-	<4,40
Cortisol (μg/dl)	-	-	-	-	-	11	8,7	5-25

\*Analítica basal previa al evento. \*\*Analítica extraída a la llegada del paciente al Servicio de Urgencias. \*\*\* Analítica al alta hospitalaria. \*\*\*\*Analíticas de control como paciente ambulatorio  
 ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa

**Tabla2. Resultados analíticos tras diagnóstico de agranulocitosis.**

PARÁMETROS ANALÍTICOS	Día 0*	Día 83**	Día 85***	Día 90***	Día 108****	Día 158****	Valores de referencia
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /μl)	5,96	0,5	0,85	19,73	7,88	4,68	3,5-11
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	3,3	0	0	15,3	4,2	2,2	2-7,5
Hemoglobina (g/dl)	15,6	14,1	14,4	15,6	16,8	16,6	13-17
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	178	233	284	239	178	168	130-450
T3 libre (pg/ml)	2,5	3,1	2,3	2,4	2,4	3,3	2,8-5,2
T4 libre (pg/ml)	1,49	1,78	1,69	1,72	1,38	1,35	0,78-2,19
TSH (μU/ml)	2,15	<0,01	<0,01	<0,01	0,31	2,75	0,55-4,78

\*Analítica basal previa al evento. \*\*Analítica de seguimiento del episodio de hipertiroidismo. \*\*\*Analíticas extraídas durante el ingreso en Hematología. \*\*\*\*Analíticas de control como paciente ambulatorio.

## DISCUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la importancia de la monitorización de potenciales EAs que, si bien poco frecuentes, son potencialmente graves. Con respecto a amiodarona, una monitorización de la función hepática y tiroidea, tal y como recomiendan las guías, fue clave<sup>6</sup>. Esta monitorización ha de realizarse al inicio, durante y tras la finalización del tratamiento. Esto es especialmente importante en este caso, donde el EA aparece 2 años después del inicio de amiodarona. La elevada vida media de amiodarona y su capacidad de acumulación en tejido adiposo pueden hacer que los EAs aparezcan tiempo después, lo que complica establecer una relación causal con el fármaco.

Con respecto a la agranulocitosis por metimazol, ésta es más probable durante los primeros meses de tratamiento<sup>8</sup> y puede manifestarse de manera asintomática. En este caso, precisamente por esta asintomaticidad, la monitorización del hemograma durante el tratamiento fue clave para la identificación temprana. No existe consenso sobre el uso de G-CSF para la neutropenia asociada a metimazol si bien hay estudios que lo apoyan y en este caso el paciente parece beneficiarse<sup>9,10</sup>. Ambos efectos adversos son dosis-dependientes, por lo que siempre debería emplearse la dosis mínima eficaz<sup>2,6</sup>. Este caso constituye un claro ejemplo de cascada terapéutica, identificada y subsanada oportunamente. La revisión constante de la medicación ante la aparición de nueva sintomatología/EAs es fundamental en una población cada vez más polimedicada, y el papel vigilante de médicos y farmacéuticos resulta esencial para prevenir y detectar. Se aplicó el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad, obteniéndose en ambos casos una causalidad probable. Ante estos resultados, ambos EAs fueron notificadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Giardina EG, Passman. Amiodarone: Adverse effects, potential toxicities, and approach to monitoring. UpToDate. 2021 [cited 2025 Jan 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-adverse-effects-potential-toxicities-and-approach-to-monitoring>
- Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Jul;29(5):285–95.
- Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M.

Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2023 May;33(4):252–62.

- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. 2001;22(2).
- Requeno Jarabo MN. Hipertiroidismo por amiodarona: efectos de la medicación a tener en cuenta. *Aten Primaria*. 2020 May;52(5):357–8.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar 1;7(2):55–66.
- Ficha Técnica de metimazol 5 mg (Tirodril®) comprimidos [Internet]. [cited 2025 Feb 16]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/24700/FT\\_24700.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/24700/FT_24700.html)
- Khine A, Dhillon K, Jo L, Wormser V, Naing S, Mishra S. Two Cases of Methimazole-Induced Agranulocytosis With Their Risk Factors. *AACE Clin Case Rep*. 2022 Mar;8(2):82–4.
- Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs RD*. 2017 Mar;17(1):91–6.
- D. García, N. Peón, F. Torres, M.I. Hip-Avagnina, A. Martínez y M.E. di Croce. Cuatro casos de agranulocitosis por tiamazol [Internet]. [cited 2024 Jul 27]. Available from

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

