

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DETECCION DE MIELOTOXICIDAD POR METHAZOL  
EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS

Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes hipertiroideos. Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios de enero de 1988 a enero de 1992. Guatemala

Presentado a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

SANTIAGO HERRAROE HERNANDEZ

En el año de 1994

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, MAYO DE 1994.

DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

D2  
05  
+(6928)

HOSPITAL GENERAL "SAN JUAN DE DIOS"  
SUBDIRECCION MEDICA  
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Oficio No. I-f.F.Prot.3-M-94

Guatemala, 11 de mayo de 1994

Bachiller  
Santiago Herrarte Hernández  
Presente

Estimado Bachiller Herrarte:

El Comité de Investigación le informa que su Informe Final ha sido autorizado para la divulgación de su trabajo de Tesis titulado:

" DETECCION DE MIELOTOXICIDAD POR METIMAZOL EN PACIENTE

HIPERTIROIDEOS "

Sin otro particular quedo de usted.

Atentamente,

POR EL COMITE DE INVESTIGACION

*Maribel Hernández Argüeta*  
Enf. Maribel Hernández Argüeta  
COORDINADORA



Vo.Bo.

Dr. César Augusto Reyes Martínez  
JEFE  
DEPTO. DOCENCIA E INVESTIGACION

c.c. archivo



FORMA C

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Guatemala, 16 de mayo  
DIF-039-94

de 199 4


Director Unidad de Tesis  
Centro de Investigaciones de las Ciencias  
de la Salud - Unidad de Tesis

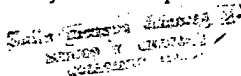
Se informa que el: BACHILLER EN CIENCIAS Y LETRAS SANTIAGO HERRARTE  
Título o diploma de diversificado, Nombres y apellidos  
HERNANDEZ Carnet No. 88-13035  
completos


ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:  
"DETECCION DE MIELOTOXICIDAD POR METIMAZOL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS"

y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los conceptos  
metodología, confiabilidad y validez de los resultados, pertinencia de  
las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad técnica y cien-  
tífica del mismo, por lo que firmamos conformes:

  
Firma del estudiante

  
Asesor  
Firma y sello personal



  
Revisor  
Firma y sello  
Registro Personal 410

DR. MARCO A. LARIOS  
MEDICINA INTERNA  
COL. 7.763

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FORMA D

HACE CONSTAR QUE :

El Bachiller: SANTIAGO HERRARTE HERNANDEZ

Carnet Universitario No. 88-13036

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del Trabajo de tesis titulado:  
"DETECCION DE NITROTOXICIDAD POR METILAZOL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS"

Avalado por el profesor(es) y asesor(es) de la tesis, por lo que se emite la presente  
ORDEN

Guatemala, 16 de Mayo de 1994

Dr. Edgar R. De León Barillas  
Por Unidad de Tesis

Raúl A. Barrillo Rodas  
Director del Centro de Investigaciones  
de las Ciencias de la Salud

IMPRIMASE :

Dr. Jafeth  Cabrera Franco

## INDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	2
III.	JUSTIFICACION	4
IV.	OBJETIVOS	6
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	7
	A. MEDULA OSEA NORMAL	7
	B. MIELOTOXICIDAD	10
	C. TIUREAS	12
	D. AGRANULOCITOSIS	16
VI.	MATERIAL Y METODOS	20
VII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	28
VIII.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	42
IX.	CONCLUSIONES	46
X.	RECOMENDACIONES	47
XI.	RESUMEN	48
XII.	BIBLIOGRAFIA	50
XIII.	ANEXOS	52

## I INTRODUCCION

El término agranulocitosis se refiere a un síndrome que consiste en la desaparición abrupta de granulocitos circulantes, fiebre, infección en la faringe y necrosis de la mucosa oral. El criterio de agranulocitosis consiste en un recuento total de leucocitos de 1000 por mm o menos y conteo de granulocitos de 250 por mm o menos.

La mielotoxicidad inducida por propiltiouracilo y metimazol ha sido plenamente demostrada. (1,3,5,7). Con el uso de propiltiouracilo se ha reportado leucopenia en un 1.5% de los pacientes que utilizan este medicamento y agranulocitosis en el 0.5%. Con el metimazol se ha asociado leucopenia en el 2% y agranulocitosis en un 1% de los pacientes tratados con este medicamento. (5,7,8) Aunque este efecto secundario es poco frecuente, cuando se presenta su fatalidad, es bastante elevada.

Entre los factores de riesgo que se han asociado en la mielotoxicidad inducida por metimazol se encuentran el sexo del paciente, la dosis expresada en miligramos al día de metimazol, la edad del paciente y la duración o tiempo de tomar el medicamento.

El presente trabajo pretende determinar la frecuencia de mielotoxicidad inducida por metimazol en pacientes hipertiroideos del departamento de medicina interna del Hospital General San Juan de Dios .

## II DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La toxicidad medular o mielotoxicidad inducida por farmacos se encuentra bien descrita en los textos de hematología.(15,12,11,6)

Yá en 1922, Shultz le llamó la atención un síndrome de etiología indeterminada que ocurría en mujeres de edad media en quienes la sepsis y muerte, era el resultado de una infección en la faringe (cavidad oral), postración y agranulocitosis. Posteriormente en 1934, se demostró que este síndrome se debía a la ingestión de "aminopyrine", un analgésico aromático ampliamente utilizado y se logro determinar como causante de agranulocitosis.(6,16)

El número de medicamentos que producen mielotoxicidad ha ido en aumento desde la década de 1930.(12) Entre estos medicamentos encontramos a los derivados de las tioureas, especialmente el propiltiouracilo y el metimazol, que son los más ampliamente utilizados.(15,12,11,6) Con el uso de propiltiouracilo se ha reportado leucopenia en un 1.5% de pacientes que utilizan éste medicamento y agranulocitosis en el 0.5%. Con el metimazol se ha asociado leucopenia en un 2% y agranulocitosis en un 1% de los pacientes tratados con este medicamento.(11)

Diversos estudios han demostrado que la agranulocitosis inducida por drogas antitiroideas se da por un mecanismo inmunológico, en el que los linfocitos circulantes y los

anticuerpos son sensibilizados por la droga, y así actúan contra los neutrofilos, aunque, sobre este tema, existen discrepancias ya que otros autores piensan que se debe a un mecanismo tóxico.(11,13)

Segun varios estudios realizados el riesgo de mielotoxicidad inducido por farmacos antitiroideos va a hacer mayor conforme aumente la dosis dada al paciente (dosis mayores de 30 mg al día aumentan el riesgo de mielotoxicidad) ademas, afecta más a las mujeres con una relación de 5 a 1 (aunque algunos autores establecen una relación de 3 a 1), y por último la duración del tratamiento (mayor riesgo despues de 36.9 días de tratamiento como promedio) y la edad del paciente van a influir grandemente (edad promedio en la cual apareció esta complicación fué de 50.4 años).(3,4)

El presente estudio pretende determinar la presencia de mielotoxicidad inducido por los derivados de las tioureas especificamente el metimazol, en paciente hipertiroideos.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central



### III JUSTIFICACION

La mielotoxicidad inducida por fármacos u otras sustancias extrañas al cuerpo ha sido ya plenamente demostrada.(6,1) Estas drogas pueden inhibir la hematopoyesis ya sea general (causando aplasia medular), o afectar una línea celular específica (ej. agranulocitosis, trombocitopenia, anemia etc. inducida por fármacos).(3,9)

Los mecanismos por los que pueden causar mielotoxicidad incluyen: daño directo irreparable a la médula ósea, bloqueo reversible de la división celular, daño irreversible al DNA y reacciones ideosincráticas.(6,16,3)

Existe discrepancias si los derivados de las tioureas, específicamente el propiltiouracilo y el metimazol, pueden causar mielotoxicidad por un mecanismo inmunológico o tóxico. (11,13). La frecuencia de leucopenia es de 1.5% y de agranulocitosis de un 0.5% para pacientes que utilizan propiltiouracilo. El metimazol se ha asociado con leucopenia en un 2% y agranulocitosis en un 1% de los pacientes tratados con este medicamento.(11,1)

Entre los factores que aumentan el riesgo de padecer esta complicación se encuentran: uso prolongado del medicamento, (mayor riesgo después de 36.9 días como promedio) exposición a dosis mayores que las convencionales, (hay mayor riesgo cuando se toman más de 30 mg al día) edad del paciente (se presentó más riesgo de agranulocitosis en pacientes cuya

edad promedio era de 50.4 años) y sexo (se afectan más las mujeres con una relación de 5 a 1).(1)

Actualmente no existe en Guatemala un estudio que ayude a detectar este problema en pacientes hipertiroideos, por lo que el presente estudio pretende evaluar la frecuencia de mielotoxicidad en pacientes hipertiroideos.

#### **IV OBJETIVOS**

##### **A. Generales**

Detectar la mielotoxicidad por metimazol en pacientes hipertiroideos.

##### **B. Específicos**

1. Determinar la frecuencia de mielotoxicidad inducida por metimazol.
2. Identificar el grupo etario más afectado por esta reacción adversa.
3. Describir los factores de riesgo asociados a la mielotoxicidad inducida por metimazol.
4. Determinar si la mielotoxicidad inducida por metimazol es una reacción reversible o permanente.
5. Identificar las líneas celulares afectadas por la mielotoxicidad.

## V. REVISION BIBLIOGRAFICA

### **MEDULA OSEA**

La cavidad de la médula osea es una vasta red de conductos, o sinusoides vasculares que separan grupos de celulas hemopoyeticas, adipocitos inclusive.(8,9,16) Las células hemopoyéticas se encuentran en los espacios intrasinusoidales. Junto a los senos medulares hay cumulos de megacariocitos, que liberan plaquetas, fragmentos de su citoplasma de modo directo hacia la luz. Esto reduce la necesidad de movimiento de megacariocitos voluminosos, movilidad característica de los precursores granuloides y eritroides diferenciados conforme alcanzan el punto al cual salen de la medula osea. (8,9,16)

Los compartimientos vascular y hemopoyético están cubiertos por celulas reticulares que forran la superficies adventicias de los senos vasculares y emiten procesos citoplasmicos creando un sosten para la red de celulas endoteliales y fibronectina sobre las cuales se encuentran celulas sanguineas.(8,16)

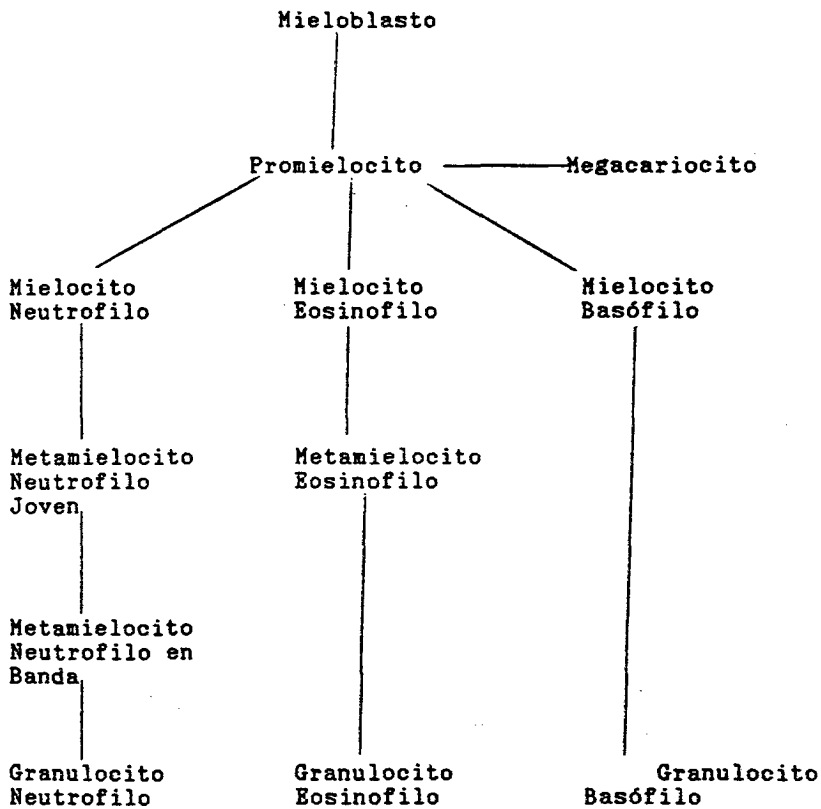
Dentro de ésta médula osea se encuentran las celulas madre pluripotenciales que originan progenitores comprometidos de los sistemas linfoides y mieloides.(8,9)

Estos progenitores están destinados a producir los precursores diferenciados identificables de los tipos específicos de celulas sanguineas. Hablando específicamente

del adulto este proceso se lleva a cabo en la médula osea de huesos membranosos, por ejemplo, esternón, huesos ilíacos, costillas etc.(8,9,16)

Hablando específicamente del eritrocito el primer precursor identificable es el proeritroblasto que se divide muchas más veces, y forma por último ocho a diez y seis eritrocitos maduros. Los nuevos eritrocitos de esta primera generación se llaman eritroblastos basófilos porque se tiñen con colorante basicos; en esta época la célula ha acumulado muy poca hemoglobina. Sin embargo durante la siguiente generación de células llamadas, eritroblastos policromatófilo, se ha empezado a formar una cantidad suficiente de hemoglobina para que ésta célula adopte un aspecto policromatófilo. Después de otra división se forman grandes cantidades de hemoglobina y las células se llaman en esta condición eritroblasto ortocromático, que ahora tiene un color rojo, impartido por la hemoglobina. Por último, una vez que se ha llenado el citoplasma de esta célula con hemoglobina hasta una concentración aproximada de 34%, el núcleo se condensa a un tamaño pequeño y se expulsa de la célula, al mismo tiempo se reabsorbe el retículo endoplasmico. Durante esta etapa la célula se llama reticulocito porque contienen una cantidad pequeña de material basófilo constituido por residuos del aparato de Golgi, las mitocondrias y algunos otros organitos citoplasmicos(8,9).

La maduración de los granulocitos es como sigue:



## MIELOTOXICIDAD

El número de agentes físicos, químicos y drogas que producen discracias sanguíneas, ha ido en aumento desde la década de 1930. Estas sustancias pueden producir anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia o varias combinaciones de estas, incluyendo pancitopenia. (3,10,15)

Estas drogas pueden inhibir la granulopoyesis por varios mecanismos que incluyen, daño directo irreparable a la médula ósea, bloqueo reversible en la división celular, daño irreversible al DNA y por último, medicamentos que producen reacciones idiosincráticas. (producción de anticuerpos o linfocitos sensibilizados contra diversas células hemopoyéticas. (5,7,9,11)

De todas las reacciones de mielotoxicidad la leucopenia es una de las más frecuentemente reportada (hasta el 42% de los casos reportados a la AMA), como reacción adversa a los medicamentos. La lista de medicamentos que ocasionalmente se asocian a granulocitopenia y leucopenia es grande e incluyen los siguientes; (10,14)

1. Analgésicos
  - a. aminopyrine
  - b. dipirone
  - c. fenacetin
  - d. fenilbutazona
2. Fenotiacinas
  - a. clorpromazine
3. Sulfonamidas

- 4. Drogas anti-tiroideas
  - a. tiouracilo
  - b. propiltiouracilo
  - c. metimazol
  - d. carbimazole
- 5. Anticonvulsivantes
  - a. difenilidantoína
- 6. Antihistamínicos
- 7. Antimicrobianos
  - a. cloranfenicol
  - b. meticilina
  - c. ampicilina
- 8. Otros

De los medicamentos antes mencionados, los medicamentos antitiroideos (hablando específicamente del propiltiouracilo y el metimazol), pueden producir agranulocitosis, que es una reacción adversa rara pero potencialmente mortal. Con el propiltiouracilo se ha reportado leucopenia en 1.5% y agranulocitosis en el 0.5% de pacientes que utilizaban este medicamento. Con el metimazol se asoció leucopenia en un 2% y agranulocitosis en un 1% de los pacientes tratados con estos medicamentos. (6,9,11)

Actualmente las tioureas de mayor uso son el propiltiouracilo y el metimazol, este último el único disponible en Guatemala.



## DRUGAS ANTITIROIDEAS

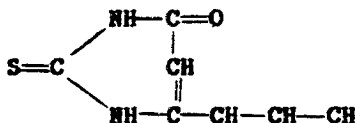
La era moderna de la terapia con drogas antitiroideas inició en 1941, con las observaciones de dos grupos que trabajaban independientemente en Baltimore y Maryland. (11) En uno de estos grupos dirigidos por J. B. Mackenzic y colegas estudiaban los efectos antibioticos de la sulfaguanidina en la flora intestinal de ratas. Observaron hiperplasia tiroidea en todos los animales expuestos a la droga. En el otro grupo, Richter y Clisby, estudiaban preferencias en sabor, y observaron bocio en las ratas alimentadas con feniltiocarbamida. Luego Astwood y asociados probaron sistemáticamente 200 compuestos que contenían el grupo tiocarbamida y demostraron su actividad antitiroidea. (11,13,16)

El primer medicamento antitiroideo utilizado fué el tiouracilo pero por su elevado porcentaje de reacciones secundarias, en especial agranulocitosis fué dejado en desuso. Después de varios estudios se introduce en 1946 el 6-propiltiouracilo en el que el grupo propil fué substituído en la molecula de tiouracilo, aumentando así su poder antitiroideo y disminuyendo su toxicidad. Varios años después se incorpora otra droga antitiroidea potente el metimazol. (9,10,11,13)

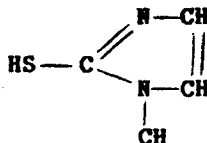
Los medicamentos antitiroideos más utilizados son el propiltiouracilo y el metimazol. Sus estructuras químicas

son las siguientes:

propiltiouracilo:



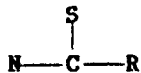
metimazol:



## TIOUREAS

Las tioureas y sus derivados alifáticos más simples y los compuestos heterocíclicos que contienen un grupo tioureileno constituye la mayor parte de los agentes antitiroideos conocidos que son también efectivos en el hombre. (5,8,9)

Aunque casi todos estos compuestos incorporan todo el grupo tioureileno, en algunos, un átomo de nitrógeno está reemplazado por oxígeno o azufre de modo que solo el grupo tiocarbamida es común a todos (ver abajo).



Este grupo tiocarbamida es esencial para la actividad antitiroidea. (5)

## PROPILTIOURACILO Y METIMAZOL

Estas actúan por diversos mecanismos. Su acción

principal es prevenir la síntesis de la hormona por inhibición de las reacciones tiroideas catalizadas por una peroxidasa a la cual se fijan solo cuando el hemo de la enzima se encuentran en estado oxidado. (Davidson y col 1978; Engler y col, 1982) Esta enzima peroxidasa y el peróxido de hidrógeno catalizan la conversión del yoduro a un estado oxidado, y así poder ser usado para integrarlo a la molécula de tirosina; en la molécula de tiroglobulina; proceso denominado organificación. (5,9,10)

Además bloquea el acoplamiento de las yodotirosina, fundamentalmente la formación de diyodotirosina. Estos medicamentos no bloquean la captación de yoduro por la glándula. La inhibición de la síntesis de hormona produce con el tiempo deplección de las reservas de tiroglobulina yodada cuando la proteína se hidroliza y las hormonas se liberan a la circulación. Solo cuando la hormona preformada se agota y las concentraciones de hormona tiroideas circulantes comienzan a declinar, los efectos clínicos, se hace manifiestos. (9,11,)

Además de bloquear la síntesis de hormona, el propiltiouracilo, también impide la desyodinación periférica (producida en el hígado y los riñones por una enzima 5-desyodinasas) de la tiroxina a triyodotironina (Geffner y col. 1975 y Saberi y col. 1975).

El metimazol no tiene este efecto. (5,8,9)

### ABSORCION METABOLISMO Y EXCRECION

El propiltiouracilo es absorbido rapidamente y alcanza concentraciones sericas máximas después de una hora; el metimazol es absorbido completamente pero a velocidades variables. La vida media del propiltiouracilo es menor que la del metimazol. Ambos medicamentos se excretan por el riñon. La vida media plasmática del propiltiouracilo se aproxima a las 2 horas, y la del metimazol se ha estimado en 6 a 13 horas. Estas dos drogas aunque tienen vida media relativamente corta, se acumulan en el tiroides. (9)

Las drogas antitiroideas cruzan la placenta y también pueden encontrarse en la leche materna. (3,4,8)

### TOXICIDAD

Las reacciones adversas a las tionamidas se presentan aproximadamente en 3 a 12% de las personas tratadas. Casi todas las reacciones aparecen pronto. Esta frecuencia total segun casos publicados fué de 3% para el propiltiouracilo y de 7% para el metimazol.(5,17)

La reacción más común es una erupción papular leve, a veces purpúrica, que a menudo cede espontáneamente sin interrumpir el tratamiento, pero a veces hace necesario el cambio de droga, ya que las sencibilidades cruzadas son poco frecuentes.(Otros estudios muestran que sí hay sensibilidad cruzada) (2,6,9,11)

La complicación más peligrosa es la agranulocitosis que

es una reacción adversa, rara, pero potencialmente mortal. Se ha reportado leucopenia en 2% de pacientes que utilizan el metimazol y agranulocitosis en el 1% de pacientes tratados con este medicamento. El propiltiouracilo puede producir leucopenia en un 1.5% de los pacientes tratados con este medicamento y agranulocitosis en un 0.5%.(13)

### **AGRANULOCITOSIS**

El término agranulocitosis se refiere a un síndrome que consiste en la desaparición abrupta de granulocitos circulantes, fiebre, infección en la faringe y necrosis de la mucosa oral y una depresión severa del conteo de granulocitos. Si no se corrige aparecerá sepsis y bacteremia.(3,4,8,11,12) El criterio de agranulocitosis consiste en: recuento total de leucocitos de 1000 por mm o menos y conteo de granulocitos de 250 por mm.<sup>3</sup> o menos.(3,10,14)

El cuadro clínico de la agranulocitosis se clasifica en dos grupos diferentes: el tipo aminopyrine o alérgica (ideosincrática) y la de tipo fenotiazina o tipo tóxico (relacionada con la dosis). En el estudio de Junichi Tajiri y colaboradores, agruparon la agranulocitosis producida por medicamentos antitiroideos en el de tipo tóxico (dosis relacionado). Entre las indicaciones en que se basó para pensar que la agranulocitosis inducida por metimazol era del tipo tóxico están: Primero, los casos de agranulocitosis

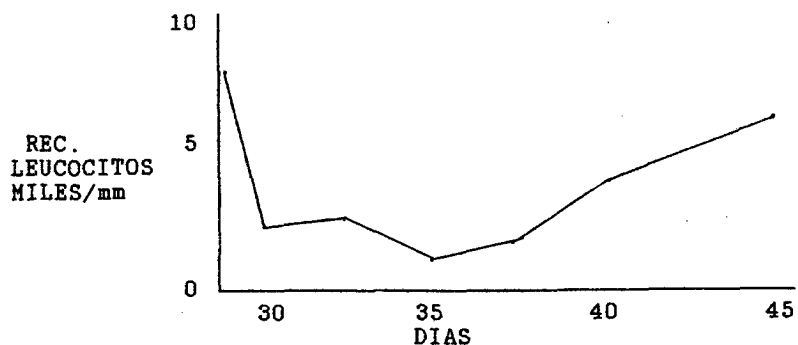
ocurrieron 73 días (aunque otros estudios lo han observado con 36 días de tratamiento) después de iniciado el tratamiento con metimazol. Segundo no hubo diferencia significativa en la duración de la terapia con metimazol entre pacientes que sucumbieron por agranulocitosis en la primera exposición y aquellos que después de una primera terapia, sucumbieron por la enfermedad en una segunda exposición. (11,16)

Entre los factores de riesgo que se han asociado son: sexo, (se afectan con mayor frecuencia las mujeres, algunos estudios muestran una relación de 5 a 1, y otros de 3 a 1) la dosis a la que se encuentra expuesta el paciente (un estudio concluyo que los pacientes que recibían menos de 30 mg al día de metimazol se afectaban con menos frecuencia por esta reacción adversa), la edad del paciente (varios estudios han demostrado que el riesgo de agranulocitosis es mayor conforme aumenta la edad del paciente, hay mayor riesgo después de los 50.9 años) y la duración del tratamiento (en este punto existen varias discrepancias, pero varios estudios han formulado que la agranulocitosis apareció con más frecuencia en pacientes que ya tenían en promedio 36.9 días de estar tomando metimazol)(8,9,11)

Los siguientes cuadros pertenecen a un estudio realizado de 1975 a 1987, en 15393 pacientes con enfermedad de graves que recibían medicamentos antitiroideos.

DOSIS DE DROGA ANTITIROIDEA (DAT) CUANDO SE PRESENTO LA  
AGRANULOCITOSIS Y EL TIEMPO EN EL QUE APARECIO

	METIMAZOL	PROPILTIOURACILO
Dosis de DAT cuando se presentó la agranulocitosis	27.8 mg/dia (+- 8.9)	383.3 mg/dia (+ 300-600)
Tiempo en el que apareció la agranulocitosis	36.9 dias +14.5	17.7 dias +9.7



Otras complicaciones menos frecuentes son dolor y rigidez en las articulaciones (sobre todo manos y muñecas) parestesias, cefaleas, nauseas y perdida o despigmentación del pelo. La fiebre por drogas, la hepatitis y la nefritis son raras. (8,9,11,12,13,16).



## VI MATERIAL Y METODOS

### 1. Recursos

#### a. Humanos

- i. personal de estadística del HGSJD
- ii. personal auxiliar de enfermería de consulta externa de medicina interna del HGSJD
- iii. personal de archivo del HGSJD
- iv. bibliotecaria del HGSJD
- v. bibliotecaria de la USAC
- vi. bibliotecaria del INCAP
- vii. Coordinador del comite de investigación del HGSJD

#### b. Materiales

##### i. físicos

- consulta externa del HGSJD
- Depto. de archivo del HGSJD
- biblioteca del HGSJD
- biblioteca de la USAC
- biblioteca del INCAP
- fichas clínica de consulta externa de medicina interna del HGSJD
- hojas de recolección de datos
- material de escritorio

##### ii. económicos

- Boleta de recolección de datos Q 35.00
- Levantado de texto de tesis Q540.00

- Impresión de tesis	Q 915.00
- Gastos varios	Q <u>100.00</u>
	Q 1590.00

## 2. Metodología

### a. Tipo de estudio:

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo en todos lo hipertiroideos tratados con metimazol, en la consulta externa de medicina interna del Hospital General San Juan de Dios durante los últimos 10 años, (enero de 1983 a enero de 1993).

### b. Selección del objeto de estudio:

El estudio se hará en todos los pacientes hipertiroideos tratados con metimazol en los últimos 10 años (enero de 1983 a enero de 1993) que cumplan con los criterios de inclusión, (ver adelante).

### c. Sujetos de Estudio, Criterios de inclusión y exclusión

#### i. Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos y femeninos hipertiroideos mayores de 13 años.
- Que sean hipertiroideos (Graves, Tiroiditis, Tirotoxicosis, nodulos, etc.) que recibieron tratamiento con metimazol.
- Que fueron atendidos en la consulta externa de medicina interna del Hospital General San Juan de Dios, y con expediente clínico en dicho hospital.

- Que hayan sido atendidos durante el período de enero de 1983 a enero de 1993.
- Que en el expediente clínico tengan por lo menos un hemograma de inicio y otro de control.

ii. Criterios de Exclusión

- Pacientes que utilicen otro medicamento cuya mielotoxicidad esté ya demostrada.
- Pacientes que presenten una enfermedad que disminuya su sistema inmunológico.
- Pacientes que padezcan granulocitopenia hereditaria ya diagnosticada.

d. Variables a Estudiar

i. Mielotoxicidad:

DEFINICION TEORICA: se define como cualquier daño reversible o irreversible producido en la médula osea por una droga o sustancia extraña al cuerpo.

DEFINICION OPERACIONAL: Disminución de:

Plaquetas: 150,000-300,000/mm

Eritrocitos: M 4.5-5.8 millones de células/mm

F 4-5.2 millones de células/mm

Hemoglobina: M 14-16 mgr/dl

F 12-14 mgr/dl

RECuento DE GLOBULOS BLANCOS: 1000/mm o menos

Neutrófilos: 250/mm o menos

Neutrófilos segmentados: 54-62% 3000-5800/mm

Linfocitos:	23-33%	1500-3000/mm
Monocitos:	3-7%	285-500/mm
Eosinofilos:	1-3%	50-250/mm
Basofilos:	0-0.75%	15-50/mm
ESCALA:	Presente	Ausente

ii. Sexo:

DEFINICION TEORICA: diferencia física y constitucional del hombre y la mujer.

DEFINICION OPERACIONAL: - Masculino  
- Femenino

ESCALA: Masculino Femenino

iii. Edad:

DEFINICION TEORICA: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento.

DEFINICION OPERACIONAL: se hara agrupando por grupo etario apartir de los 13 años de edad.

ESCAL: años

iv. Dosis:

DEFINICION TEORICA: cantidad de medicina que se toma de una vez.

DEFINICION OPERACIONAL: cantidad de medicamento ingerido por día.

ESCALA: miligramos por día

v. Tiempo de tomar el tratamiento:

DEFINICION TEORICA: duración o espacio durante el

cual se a estado ingiriendo el medicamento.

DEFINICION OPERACIONAL: se hara calculandolo por  
semanas.

ESCALA: semanas.

e. Instrumento de recolección de datos.

( ver anexos )

f. Presentación de Resultados y Procesamiento Estadístico  
de Resultados

Para el presente estudio se presentaran los resultados  
de la siguiente forma:

- i. - grupo que presentó mielotoxicidad  
- grupo que no presentó mielotoxicidad
- ii. el grupo que presente mielotoxicidad indicado por  
hemograma (ver variables a estudiar) se les  
agrupara según:
  - edad
  - sexo
  - dosis
  - duración del tratamiento
  - hemogramas
- iii. grupo que no presentó mielotoxicidad se les  
agrupara según:
  - edad
  - sexo
  - dosis

- duración del tratamiento

- hemogramas

Los resultados se procesarán por computadora  
utilizando el programa LOTUS 1,2,3 , QUATRO y GRAPHIC

**VII PRESENTACION DE RESULTADOS**

CUADRO No. 1

FRECUENCIA DE MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993.

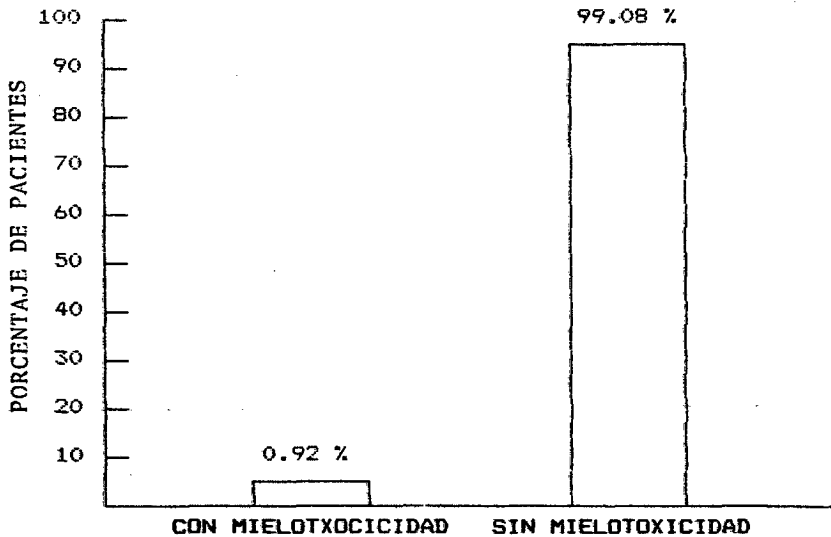
	No.	%
PACIENTES CON MIELOTOXICIDAD	1	0.92
PACIENTES SIN MIELOTOXICIDAD	108	99.08

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)



GRAFICA No. 1

FRECUENCIA DE MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS  
(ANEXO No. 1)

CUADRO No. 2

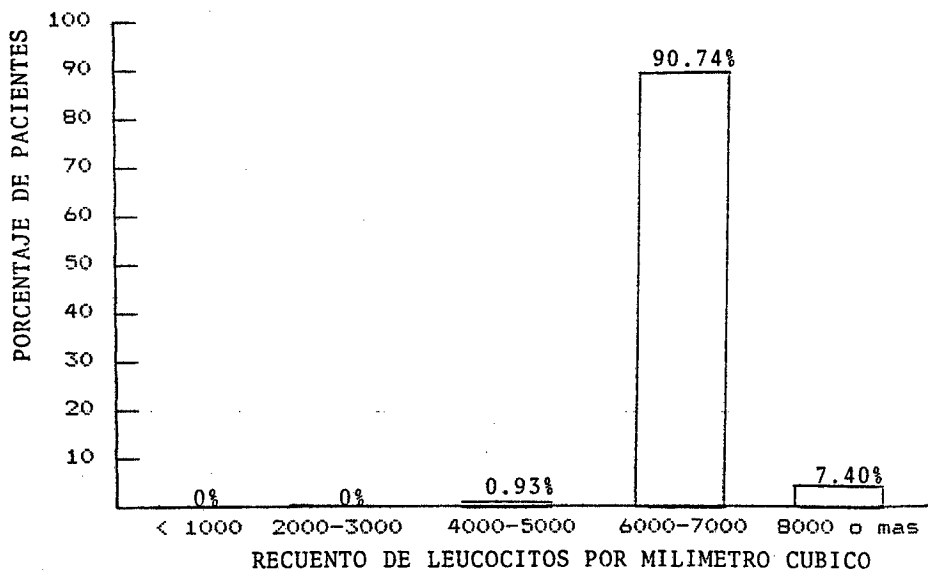
RECUENTO DE GLOBULOS BLANCOS EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993, QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.

No. DE LEUCOCITOS / MM	No. DE PACIENTES	%
1,000 o MENOS	0	0
2,000 - 3,000	0	0
4,000 - 5,000	1	0.93
6,000 - 7,000	98	90.74
8,000 - 9,000	6	7.40
10,000 o MAS	1	0.93

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No. 5

RECuento DE GLOBULOS BLANCOS EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

CUADRO No. 3

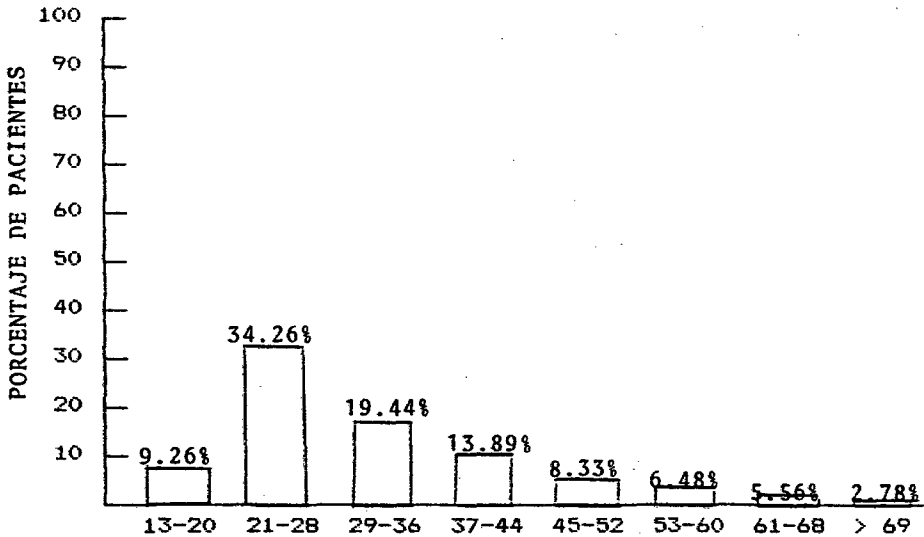
GRUPO ETARIO EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.

ANOS	No. DE PACIENTES	%
13 - 20	10	9.26
21 - 28	37	34.26
29 - 36	21	19.44
37 - 44	15	13.89
45 - 52	9	8.33
53 - 60	7	6.48
61 - 68	6	5.56
69 o MAS	3	2.78

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No 6

GRUPO ETARIO EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUNA DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No.1)

CUADRO No. 4

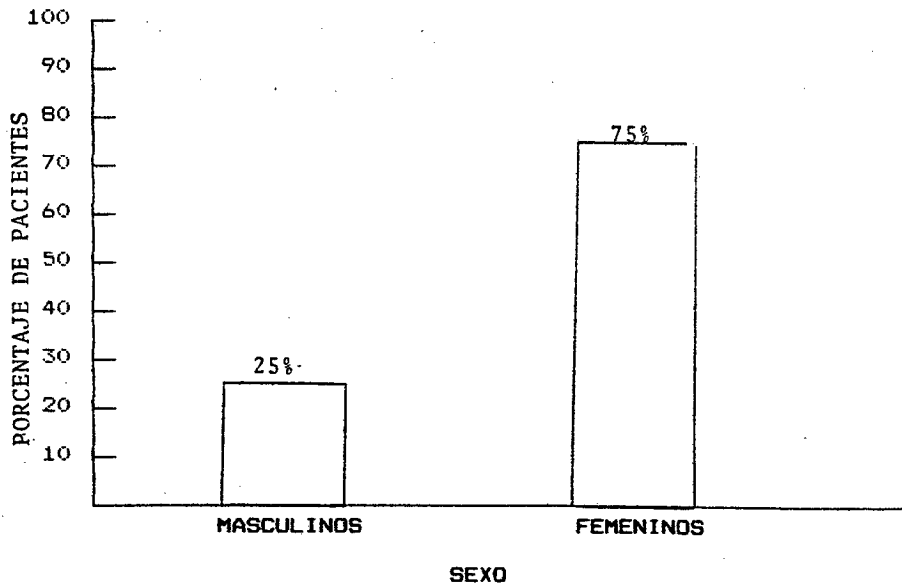
DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.

SEXO	No. DE PACIENTES	%
MASCULINO	27	25
FEMENINO	81	75

FUENTE: BOLETO DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No 7

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

CUADRO No. 5

DOSIS DE METIMAZOL EN MG. POR DIA QUE RECIBIAN LOS PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993, QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.

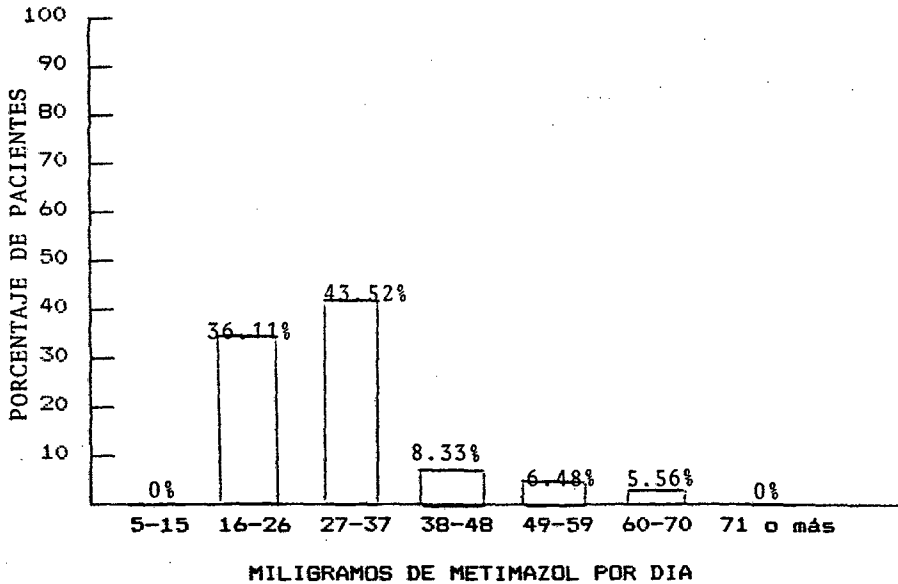
mg POR DIA	No. DE PACIENTES	%
5 - 15	0	0
16 - 26	39	36.11
27 - 37	47	43.52
38 - 48	9	8.33
49 - 59	7	6.48
60 - 70	6	5.56
71 o MAS	0	0

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)



GRAFICA No 8

DOSIS DE METIMAZOL EN MG. POR DIA QUE RECIBIERON LOS PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No.1)

CUADRO No. 6

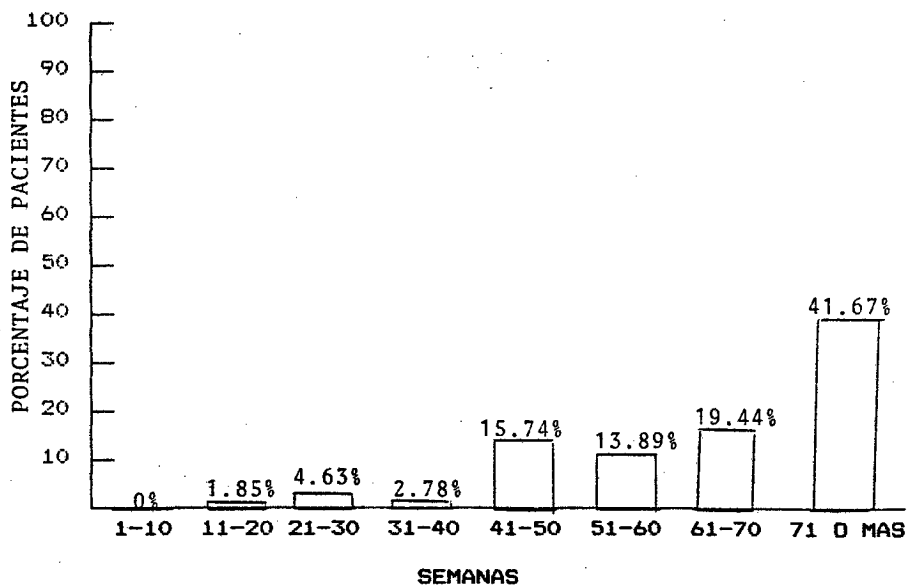
TIEMPO DE TOMAR METIMAZOL EN SEMANAS, EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, DEL PERIODO DE ENERO 1,983 A ENERO DE 1,993, QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD.

SEMANAS	No. DE PACIENTES	%
1 - 10	0	0
11 - 20	2	1.85
21 - 30	5	4.63
31 - 40	3	2.78
41 - 50	17	15.74
51 - 60	15	13.89
61 - 70	21	19.44
71 o MAS	45	41.67

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No 9

TIEMPO DE TOMAR METIMAZOL EN SEMANAS, EN PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE NO PRESENTARON MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No.1)

CUADRO No. 7

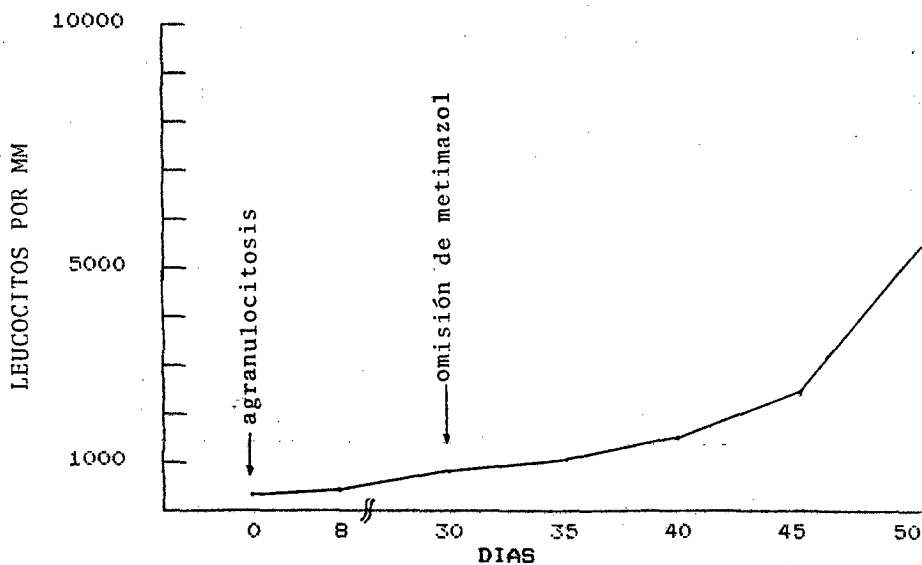
PACIENTES HIPERTIROIDEOS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO 1,983 QUE PRESENTO MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.

EDAD ANOS	SEXO	DOSIS DE METIMAZOL mg / DIAS	DURACION DEL Tx. AL APARECER MIELOTOXICIDAD
54	FEMENINO	35 mg / DIAS	30 SEMANAS

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No 2

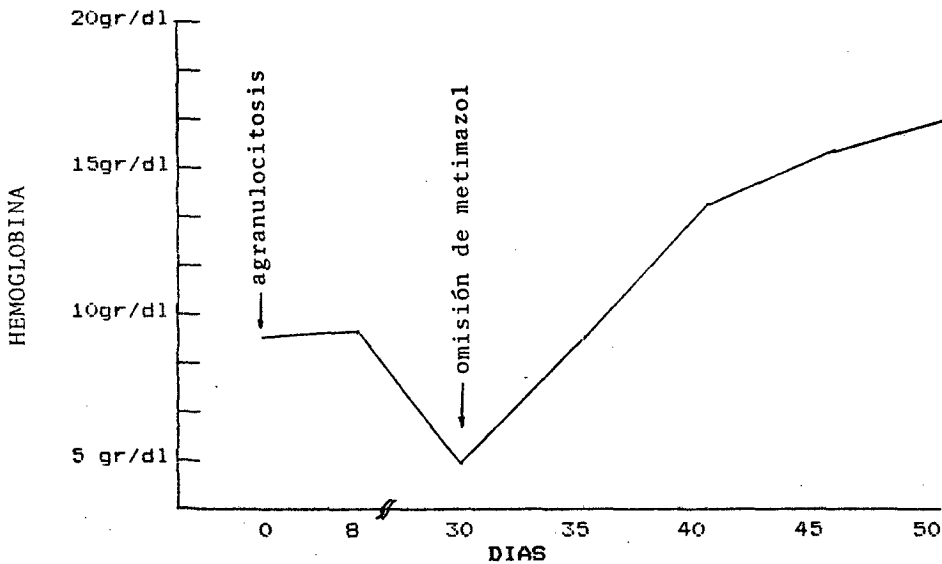
RECuento DE GLOBULOS BLANCOS EN EL PACIENTE HIPERTIROIDED DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE PRESENTO MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No. 3

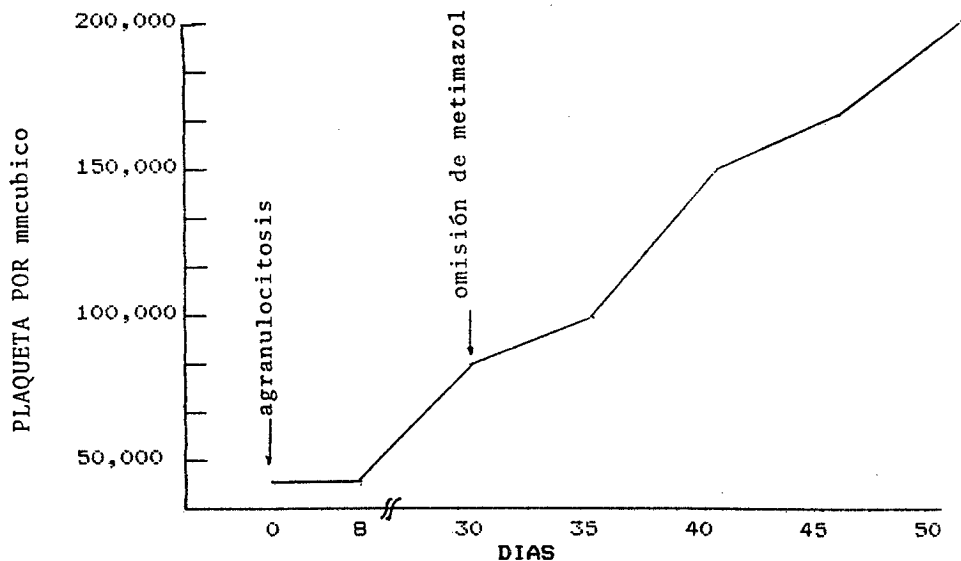
HEMOGLOBINA DEL PACIENTE HIPERTIROIDEO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE PRESENTO MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

GRAFICA No 4

RECUESTO DE PLAQUETAS EN LA PACIENTE HIPERTIROIDEA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 1,983 A ENERO DE 1,993 QUE PRESENTO MIELOTOXICIDAD INDUCIDA POR METIMAZOL.



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS (ANEXO No. 1)

### VIII ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En el presente estudio se consideraron 109 pacientes hipertiroideos que consultaron al departamento de medicina interna del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de enero de 1983 a enero de 1993.

Del total de pacientes considerados solo un paciente presentó mielotoxicidad (agranulocitosis) inducida por metimazol la cual fué diagnosticada por hemogramas seriados y por su cuadro clínico de presentación. (cuadro No. 1 y Grafica No. 1) Esto quiere decir que el 0.92% de los pacientes hipertiroideos que tomaban metimazol se vieron afectados por esta reacción adversa. Este porcentaje se aproxima al porcentaje de riesgo de agranulocitosis (calculado en 0.3 a 1%) obtenido en diferentes estudios realizados en otros países. (3)

Hablando específicamente del paciente que presentó la mielotoxicidad inducida por metimazol, debido a que solo un paciente presentó esta reacción adversa en el presente trabajo, no se puede determinar la relación que hay entre los factores de riesgo (ver agranulocitosis) y la aparición de esta reacción adversa. El paciente que presentó la mielotoxicidad inducida por metimazol era una paciente femenina de 54 años de edad con tratamiento de metimazol de 35 mg. al día y 30 semanas de estar tomando el medicamento al momento de aparición de mielotoxicidad. Esta paciente



concuenda con los factores de riesgo asociados a esta reacción adversa encontrados en diversos estudios que son: sexo (se afectan con mayor frecuencia las mujeres, algunos estudios muestran una relación de 5 a 1 y otros de 3 a 1 ), dosis a la que se encuentra expuesta el paciente (un estudio concluyó que los pacientes que recibían menos de 30 mg. al día de metimazol se afectaban con menor frecuencia por esta reacción adversa), la edad del paciente (varios estudios han demostrado que el riesgo de agranulocitosis es mayor conforme aumenta la edad del paciente, hay mayor riesgo después de los 50.9 años) y la duración del tratamiento (en este punto existen discrepancias pero establecen que el riesgo de agranulocitosis es mayor después de 36.9 días de estar tomando metimazol) (8,9,11).

La recuperación del conteo de glóbulos blancos a su valor normal después de omitido el metimazol en el paciente que presentó mielotoxicidad fué de aproximadamente 20 días (Gráfica No. 2), este dato concuerda con el obtenido en el estudio realizado en Japon en el Noguechi Thyroid Clinic and Hospital Foundation. Esto demuestra que la principal medida después de instaurada la agranulocitosis y después de dar la antibioticoterapia respectiva es la omisión del medicamento (metimazol).

Además ésta paciente que presentó agranulocitosis, también cursó con anemia y disminución en el recuento de

plaquetas. Aunque estas dos reacciones no fueron tan severas para dominar el cuadro clínico (ejemplo, insuficiencia cardíaca por anemia severa o hemorragia por púrpura trombocitopenica), no se han reportado en otros estudios de mielotoxicidad por metimazol. (Gráfica No. 3 y No. 4)

De los pacientes que no presentaron mielotoxicidad el 75% eran de sexo femenino (ver Cuadro No.4 y Gráfica No. 7), este predominio de mujeres se relaciona con el hecho de que el hipertiroidismo (que incluye enfermedad de Graves, Tiroiditis, Nodulos, etc) es más frecuente en el sexo femenino, no conociéndose la causa de esta distribución. Además ésta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la tercera y cuarta década de la vida, por lo que en el cuadro No. 3 y Gráfica No 6 (distribución por grupo etario) el 67.59% de los pacientes estan comprendidos entre los 28 y 40 años de edad.

Con respecto al cuadro No. 5 y Gráfica No. 8, que muestra la dosis de metimazol usada en pacientes hipertiroides, que no presentaron mielotoxicidad, el 79.63% usan entre 20-40 miligramos de metimazol al día, esto se debe a que esta es la dosis terapeutica que se utiliza en el hipertiroidismo.

Y por último, en el cuadro No. 2 y Gráfica 5 se muestra el recuento de glóbulos blancos en pacientes hipertiroides que no presentaron mielotoxicidad inducida por metimazol, el

cuál muestra que el 91.67% de los pacientes tenían un recuento leucocitario entre 5000 y 7000 por milímetro cúbico. El 8.83% restante tenían recuentos de leucocitos entre 8000 y 10000 por milímetro cúbico, que es un valor normal alto. Esto se debe a que los pacientes hipertiroideos no llevan un control con hemogramas al iniciar su tratamiento con metimazol y por lo tanto el hemograma que se tomó como control fué el que se le hizo al paciente cuando presentó una infección, y esta fué la indicación del hemograma.

## IX CONCLUSIONES

1. El riesgo de mielotoxicidad inducido por metimazol es de 0.92%.
2. La mielotoxicidad inducida por metimazol es una reacción adversa reversible.
3. El metimazol puede disminuir el recuento de granulocitos, eritrocitos y plaquetas, produciendo así pancitopenia.
4. El 75% de los pacientes que no presentaron mielotoxicidad son de sexo femenino.
5. El 67.59% de los pacientes que no presentaron mielotoxicidad se encontraban en la tercera y cuarta década de la vida.
6. No se realizan hemogramas de inicio ni controles en la mayoría de los pacientes que toman metimazol.
7. El 79.63% de los pacientes hipertiroideos que no presentaron mielotoxicidad, ingieren entre 20-40 mg de metimazol al día.
8. El 91.67% de los pacientes hipertiroideos que no presentaron mielotoxicidad tienen recuento de globulos blancos entre 5000 y 7000 por milímetro cúbico.

## **X RECOMENDACIONES**

1. Debe darsele un plan educacional a conciencia además de un buen seguimiento, al paciente hipertiroideo que inicia su tratamiento con metimazol. Informarle acerca de las posibles reacciones adversas que pueden ocurrirle y que en caso de presentar fiebre y dolor o infección de "garganta" que consulte inmediatamente con su médico o al hospital.
2. Realizar hemogramas controles y un seguimiento más estrecho a los pacientes hipertiroideos que presenten los factores de riesgo (ver agranulocitosis) que aumenten el riesgo de mielotoxicidad inducido por metimazol.
3. Una vez establecida la mielotoxicidad por metimazol es imprescindible omitir este medicamento e iniciar la antibioticoterapia de elección.
4. La mielotoxicidad inducida por metimazol es una reacción adversa que no solo afecta a los granulocitos, sino también a la línea celular eritroide y a las plaquetas, por lo que no solo se deben buscar signos y síntomas secundarios a leucopenia; sino también tomar en cuenta los signos y síntomas secundarios a anemia y a trombocitopenia.

## XI RESUMEN

La toxicidad medular o mielotoxicidad inducida por farmacos se encuentra bien descrita en los textos de hematología. Entre estos farmacos encontramos a los derivados de las tioureas, especialmente el propiltiouracilo y el metimazol que son los más ampliamente utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo. (1,6,11,12)

Con el uso propiltiouracilo se ha reportado leucopenia en un 1.5% de pacientes que utilizan este medicamento y agranulocitosis en el 0.5%. Con el metimazol se a asociado leucopenia en un 2% y agranulocitosis en un 1% de los pacientes tratados con este medicamento. (11) El mecanismo por el cual este medicamento produce esta reacción adversa no se ha dilucidado del todo y existen muchas discrepancias. Unos autores afirman que se produce por un mecanismo inmunológico y otros por un mecanismo tóxico.

Entre los factores que aumentan el riesgo de mielotoxicidad inducida por metimazol estan, dosis que recibe el paciente (dosis mayores de 30 mg. al día aumentan el riesgo de mielotoxicidad), sexo (se afectan más las mujeres con una relación de 5 a 1 aunque algunos autores establecen una relación de 3 a 1), duración del tratamiento (existe mayor riesgo de mielotoxicidad después de 36.9 días de tomar el medicamento), y la edad del paciente (hay mayor riesgo de mielotoxicidad después de los 50.4 años de edad).

Es importante mencionar que en los diversos estudios que se revisaron; la mielotoxicidad inducida por metimazol, solo afectaba a los leucocitos específicamente a la serie granulocítica. En el presente estudio la frecuencia de mielotoxicidad inducida por metimazol fué de 0.92%. Un dato muy importante fué el hecho de que el metimazol no solo afectó la serie granulocítica sino también la serie eritroide y la plaquetas, produciendo así un cuadro clínico de pancitopenia.

La mielotoxicidad inducida por metimazol fué una reacción adversa reversible, ya que la paciente recuperó el recuento normal en las diversas líneas celulares afectadas, varios días después de omitido en tratamiento.

De acuerdo a los resultados de este trabajo la mielotoxicidad inducida por metimazol es rara, pero existe y no solo afecta a la serie granulocítica.

## XII BIBLIOGRAFIA

1. B. George Retsay, et al, Brittish Medical Journal. 1988  
No. 6643 vol.297 p. 262-264
2. Chopra H., et. al, Endocrinology. 1977, 101 (9), p.453-463
3. David S. Cooper, et al, New England Journal of Medicine.  
vol.311 No. 21, Nov.1984 p. 1353-1360
4. Gilbert H. Daniel, et al, Endocrinology. 1983,98(3)  
p. 26-29
5. Goodman y Gilman, Medicamentos antitiroideos. 1986, p.  
1318-1336
6. Guyton, Fisiología del tiroides. 1989, p.888-899
7. Hamada N. Joh, etal, Endocrinology. 1981, 28(3), p. 823-827
8. Hernan Velez A., et al, Fundamentos de Medicina Interna.  
1987, p. 285-289
9. James W. Linman, Principals of Hematology. 1966, p.331-333
10. Junichi Tajiri, et al, Archivos de Internal Medicine. vol  
150, March 1990, p. 621-624
11. Lloyd H. Smith, et al, Annales Internal Medicine. 1989  
1;11 p. 62d1-623
12. MacGavack T.Chavalley, American Journal of Medicine. 1954  
vol. 17 p. 36-40
13. Maxwell M Wintrobe, Clinical Hematology. 8 edition, 1981,



p. 1305-1308

14. Nabil N. Miner, et al, Journal clinical endocrinology.  
1982 54 p.180-181
15. Paul R. Reich, Physiopathologic basis for clinical practice. 1978 p.272-278
16. Richard M. Berlin, et al, Annales of Internal Medicine.  
vol. 101 no.3 sept. 1984 p.404-405
17. Samuel I. Rapaport, Introduction to Hematology. 1971m p.  
277-278
18. William S. Bech, Hematology. vol 1, 1973 p.285-288

XIII A N E X O S

**XIII ANEXOS**

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Datos Generales:**

No. \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Hx Clinica \_\_\_\_\_

Diagnostico \_\_\_\_\_

Farmaco usado \_\_\_\_\_

Fecha de inicio \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

Fecha de aparecimiento de mielotoxicidad \_\_\_\_\_

**HEMOGRAMA DE INICIO**

Hemoglobina \_\_\_\_\_

RGB \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_

Diferencial

**HEMOGRAMA CONTROL**

Hemoglobina \_\_\_\_\_

RGB \_\_\_\_\_

Plaquetas \_\_\_\_\_

Diferencial

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central