

Agranulocitosis inducida por metimazol en una adolescente que presenta diabetes tipo 1 e hipertiroidismo

Methimazol-induced agranulocytosis in a girl with type 1 diabetes and hyperthyroidism

Alejandra Vomero¹, Federico Garafoni¹, Stefano Fabbiani², Noelia Speranza³,
Magdalena Schelotto, Valentina Díaz³, Gabriel Peluffo⁴, Loreley García²

¹*Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

²*Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

³*Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

⁴*Farmacología y Terapéutica. Facultades de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo (Uruguay)*

Resumen

Introducción. Se estima que 25% de los pacientes con una enfermedad autoinmune específica pueden desarrollar otra durante su vida. El hipertiroidismo se presenta en 1,3% de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Estas cifras si bien son bajas son significativamente mayores que la población pediátrica general. Se recomienda el tratamiento médico inicial con metimazol. **Objetivo.** Notificación del caso clínico de una paciente de 13 años diabética tipo 1 e hipertiroidea que presentó una agranulocitosis y generó dificultades de diagnóstico etiológico y manejo terapéutico. **Caso clínico:** Adolescente de 13 años, sexo femenino, en su historial se destacaba ser afecta de diabetes mellitus tipo 1 e hipertiroidismo en tratamiento con metimazol. In-

gresó por un cuadro de ectima gangrenoso en el contexto de una neutropenia febril severa. En este caso si bien se plantearon posibles causas infecciosas o autoinmunes, el hecho de que mejorara los recuentos de neutrófilos al suspender el metimazol sugiere fuertemente la relación causal del fármaco con la neutropenia. **Discusión:** Los efectos adversos de los fármacos antitiroideos son más frecuentes en la población pediátrica. La agranulocitosis puede aparecer en un 0,3 a 0,6% de los casos. Requiere la suspensión del tratamiento médico farmacológico ya que existe la posibilidad de eventos de sensibilidad cruzada entre los diferentes fármacos antitiroideos.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Hipertiroidismo, Enfermedad de Graves Basedow, Neutropenia, Agranulocitosis

Correspondencia:

Alejandra Vomero

Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Juan Manuel Blanes 1347, 11400, Montevideo, Uruguay, Tel: (+598) 0991126

E-mail: alvomero@internet.com.uy

E-mail: alvomero2@gmail.com

Abstract

Introduction. About 25% of patients with an autoimmune disease will develop a second disorder. Hyperthyroidism is present in 1.3% of type 1 diabetics, a low rate but significantly higher than in the general pediatric population, and methimazol is recommended as an initial treatment. **Case report.** A

13-year-old female patient with history of type 1 diabetes and hyperthyroidism treated with methimazol presented with agranulocytosis, complicating its etiologic diagnosis and therapeutic management. She was admitted with ecthyma gangrenosum-like lesions in the course of a severe febrile neutropenia. In this case, while the different infectious and autoimmune causes were considered, the fact that methimazol discontinuation significantly improved neutrophil counts suggested a drug-related etiology for the neutropenia. **Discussion.** Antithyroid adverse events are more frequent in the pediatric population, and agranulocytosis can develop in 0.3-0.6% of the cases. It requires discontinuation of treatment to prevent cross-sensitivity to different antithyroid drugs.

Key Words: Diabetes mellitus, Hyperthyroidism, Graves disease, Neutropenia, Agranulocytosis

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad crónica endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica. Diferentes procesos patogénicos están involucrados en los distintos tipos de DM e incluyen déficit de la secreción o acción de la insulina. La DM tipo 1 autoinmune (DM1) es la entidad más frecuente en niños, niñas y adolescentes representando más del 90 % de los casos. Es secundaria a la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos de causa inmunológica lo que determina deficiencia en la secreción de insulina⁽¹⁻⁴⁾.

El hipertiroidismo es un síndrome clínico, producido por una secreción excesiva de hormona tiroidea. En 95% de los casos en este grupo etario es secundario a la enfermedad de Graves (EG); patología autoinmune secundaria a anticuerpos estimulantes de receptor de hormona tiroestimulante (TSH); estos anticuerpos si bien se detectan en la mayoría de los pacientes, pueden ser negativos en algunos casos. En su etiopatogenia están implicados diversos factores que interaccionan entre sí en diferente grado: la susceptibilidad genética, factores endógenos y ambientales. Asocia bocio difuso, hipertiroidismo, oftalmopatía infiltrativa (exoftalmos) y dermopatía (mixedema pretibial). La clínica es variable e incluye pérdida de peso, temblor, taquicardia, palpitaciones, aceleración del crecimiento lineal, pérdida de mineralización ósea y dificultades escolares⁽⁵⁻⁷⁾. Otras causas infrecuentes de hipertiroidismo que se han observado en niños son el bocio tóxico uniodular (Enfermedad de Plummer), el carcinoma hipertiroides hiperfuncionante, tiroiditis aguda supurada y tiroiditis subaguda. El hipertiroidismo debido al exceso de secreción de tirotrópina es infrecuente⁽⁸⁾.

La asociación de DM1 y enfermedades tiroideas se presenta habitualmente en pacientes genéticamente predispuestos, como son los portadores del haplotipo HLA-DR3. De manera similar ambas son más frecuentes en la adolescencia, y su prevalencia es creciente⁽⁹⁻¹⁰⁾. Se estima que el 25% de los pacientes con una enfermedad autoinmune específica pueden desarrollar otra durante su vida. La enfermedad tiroidea autoinmune (TAI) es el trastorno autoinmune más frecuentemente asociado con DM1. La prevalencia de hipotiroidismo entre los pacientes con DM1 es dos veces mayor que la población general (9,8 vs 4,6%) y el hipertiroidismo se presenta en hasta 1,3% de pacientes con DM1. Estas últimas cifras si bien bajas son significativamente mayores que la población pediátrica general^(3, 11-14).

En la mayoría de los pacientes pediátricos con DM1 e hipertiroidismo, la concomitancia de las 2 patologías si bien se asocia con la presencia de complicaciones agudas de la diabetes como cetoacidosis diabética e hipoglucemias no determina un mal control metabólico a largo plazo, así como tampoco un aumento de los requerimientos de insulina. Con respecto al hipertiroidismo este es subclínico, o bien se manifiesta con pocos signos o síntomas clínicos^(3, 15, 16). La DM1 y la EG pueden ser parte de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA). Los síndromes SPA son condiciones caracterizadas por la asociación de 2 o más trastornos órgano específicos. Su diagnóstico debe ser considerado en pacientes que manifiesten 2 o más endocrinopatías autoinmunes. Su presentación clínica suele ocurrir en etapas y se manifiesta de forma inicial como una enfermedad endocrina de etiología autoinmunitaria, y tras unos meses o incluso años, van apareciendo otras, que no siempre son endocrinas, con lo cual se confirma el diagnóstico. El tipo III presenta concurrencia de enfermedad tiroidea autoinmune con DM, anemia perniciososa o una enfermedad autoinmune no endocrina como vitíligo, alopecia, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide o enfermedad celíaca, en ausencia de insuficiencia adrenal primaria. La asociación de DM1 con EG es esporádica^(15, 17-19).

El tratamiento del hipertiroidismo inicial, de mantenimiento y a largo plazo es complejo; la mayoría de los endocrinólogos pediátricos recomiendan el tratamiento médico inicial con fármacos antitiroideos. Teniendo en cuenta que el propiltiouracilo (PTU) puede desencadenar fallo hepático grave; existe en la actualidad consenso en que el metimazol (MTZ) es el tratamiento del hipertiroidismo en niñas, niños y adolescentes. Los efectos adversos de los fármacos antitiroideos son más frecuentes en la población pediátrica que en los adultos pudiendo llegar al 20 a 30 % de los casos y en un 90 % aparecen en los primeros 3 meses de tratamiento. La

mayoría son efectos secundarios leves y en un 2 a 5% los efectos adversos son graves que obligan a suspender la medicación⁽⁵⁻⁷⁾.

El objetivo de esta comunicación es la notificación del caso clínico de una paciente de 13 años diabética tipo 1 e hipertiroidea que presentó una agranulocitosis y generó dificultades de diagnóstico etiológico y manejo terapéutico.

Caso clínico

Paciente de, 13 años sexo femenino. Entre sus antecedentes personales destacaba ser afecta de DM1 diagnosticada a los 14 meses e hipertiroidismo desde los 12 años en tratamiento con metimazol 7,5 mg/día. Sin antecedentes familiares a destacar. Comenzó una semana previa a la consulta con lesión macular en labio inferior, eritematosa, pequeña, dolorosa, con parestesia local que posteriormente se ulceró. Concomitantemente fiebre de hasta 39,5 °C diaria. Al examen físico al ingreso se constató un buen estado general, Temperatura axilar 37,5 °C. Normocoloreada, bien hidratada y perfundida. A nivel de labio inferior presentaba una úlcera redondeada en sacabocado de aproximadamente 1 cm de diámetro con bordes sobre elevados eritematosos cubierta de una costra seca de color negro, edema perilesional, discreto edema de hemicara izquierda, sin elementos patológicos a destacar en el resto del examen físico (Figura 1).

En la analítica de laboratorio se destacaba: hemograma con hemoglobina 11,5 mg/dL, leucocitos 2000/mm³, número absoluto de neutrófilos de 200



Figura 1. Ectima gangrenoso. Úlcera redondeada en sacabocado con bordes sobre elevados eritematosos cubierta de una costra seca de color negro, edema perilesional.

mm³ y de plaquetas de 273 000/mm³; PCR 107 mg/dL; glicemia 230 mg/dL; cetonemia negativa; gasometría venosa con pH 7,41 / Hco3 24 / BE 0; ionograma con Na 130 mEq/L, K 4 mEq/L; hepatograma con GOT 21 U/L, GPT 13 U/L y GGT 17 U/L.

Ingresó con juicio clínico de ectima gangrenoso en el contexto de una neutropenia febril severa. Se inició tratamiento antibiótico con ceftazidime, amikacina y clindamicina. Recibió una dosis de 300 mcg de factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Permaneció ingresada 14 días, con buena evolución clínica (Figura 2). Se obtuvieron dos hemocultivos siendo ambos negativos. Se realizó hemograma de control posterior que informó neutrófilos 1600/mm³. En cuanto a la causa de la neutropenia se plantearon como posibles diagnósticos: origen infeccioso, si podía corresponder a un fenómeno autoinmune o si podría tratarse de una neutropenia farmacológica. Se otorgó alta a domicilio luego de finalizado el tratamiento antibiótico, con recuento de neutrófilos en rango normal. Se recibieron los anticuerpos anti-neutrófilos negativos.



Figura 2. Ectima gangrenoso. Seguimiento.

En control posterior a la semana se constató paciente asintomática (Figura 3), se realizó hemograma que mostró Leucocitos 2000/mm³, Neutrófilos 320/mm³ por lo cual ingresa nuevamente. Se decide suspender el metimazol. Como complicación durante el reingreso posterior a la suspensión del fármaco presentó clínica de tirotoxicosis iniciándose tratamiento con propanolol. Se realizó en la evolución radioyodo como tratamiento definitivo de su hipertiroidismo. Se realizaron controles hematológicos regulares posteriores. No reiteró alteraciones hematológicas.

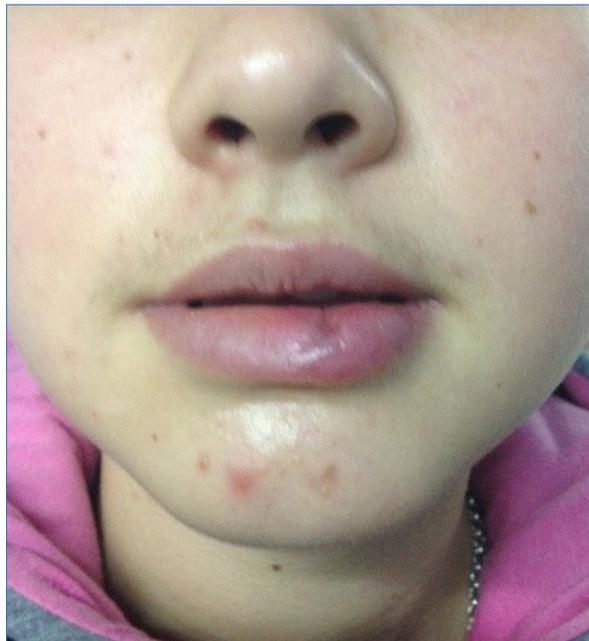


Figura 3. Ectima gangrenoso. Evolución favorable de la lesión.

Discusión

Se define neutropenia como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados en sangre periférica. Esta puede ser leve cuando el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es de 1000-1500/ μL moderada entre 500-1000/ μL y severa un RAN menor de 500/ μL . El RAN menor de 200/ μL se denomina agranulocitosis y constituye un trastorno hematológico grave caracterizado por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes que puede determinar riesgo vital⁽²⁰⁾.

La disfunción del sistema inmunológico en pacientes neutropénicos los predispone a una amplia variedad de infecciones como la ectima gangrenosa que consiste en una úlcera necrótica cubierta de una escara de color negro grisáceo. Cuando esta lesión aparece en el contexto de una neutropenia febril es generalmente un signo de infección severa e invasiva; *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más frecuentemente identificado. Es necesario obtener hemocultivos y biopsias cutáneas de ser posible para cultivo. Debe iniciarse tratamiento sistémico empírico de amplio espectro que incluya cobertura para *P. aeruginosa*. En este caso clínico no se logró aislamiento de ningún agente microbiano y recibió tratamiento con triple plan antibiótico lo que permitió una buena cobertura de los agentes etiológicos probables^(21, 22).

La paciente presentó una buena evolución clínica a pesar de cursar una enfermedad grave y que presentaba comorbilidades como la diabetes. Los me-

canismos de interacción entre diabetes e infección no están totalmente aclarados. Dentro de las alteraciones posibles se ha descrito: compromiso de la barrera epitelial, disminución de la función de los neutrófilos, quimiotaxis leucocitaria y fagocitosis, así como disminución de la producción de citoquinas y alteración de la producción y función del complemento. Diversos estudios sugieren que la deficiencia de insulina produce compromiso de la inmunidad y que la hiperglucemia determina disfunción inmunológica además de modificar la virulencia de algunos patógenos. Estas alteraciones se modificarían al lograr un buen control metabólico⁽²³⁻²⁵⁾.

La persistencia de neutropenia en la evolución de la paciente asintomática hizo poco probable su origen infeccioso. La presencia de anticuerpos antineutrófilos negativos aleja la posibilidad de una causa autoinmune si bien no la descarta totalmente dado la baja sensibilidad del estudio. La larga evolución de su DM1 hace poco probable su vinculación con esta alteración hematológica. Se ha descrito la asociación entre DM1 y neutropenia que podría aparecer en el inicio de la DM1 y remitir posteriormente en forma espontánea. En 2013, Valle A y cols. informaron que la reducción de neutrófilos circulantes en los primeros años de la enfermedad podría acompañar a la fase de destrucción autoinmune pancreática. En 2014, Saygin C y cols. reportaron un caso de neutropenia asociada con anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) en un paciente adulto portador de DM1. Recientemente, Wintrob ZA y cols. en 2017, y Cui y cols. en 2018, comunicaron que la insulina podría influir en la hematopoyesis al interferir en el inicio de la enfermedad con la producción de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF)⁽²⁶⁻²⁹⁾.

La neutropenia inducida por fármacos es la segunda causa de neutropenia luego de la etiología infecciosa. En este caso clínico la paciente recibía como tratamiento antitiroideo metimazol. Este fármaco actúa bloqueando la síntesis de hormonas tiroideas T3 y T4 interfiriendo así en la incorporación del yodo en los residuos tirosil de la tiroglobulina lo que reduce la concentración de yodo inorgánico disminuyendo la formación de los precursores de las hormonas tiroideas di-yodotirosina y tiroxina. Es un fármaco con gran absorción en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 93%. Presenta una amplia distribución, baja unión a proteínas plasmáticas, alcanza una concentración máxima a la hora y se concentra activamente en la tiroides. Su metabolización es hepática y se excreta por la orina y bilis, presentando una vida media de 5-6 horas. Dentro de sus efectos adversos, se describe la mielotoxicidad. Se ha comunicado agranulocitosis que

si bien; suele producirse durante las primeras semanas del tratamiento, puede manifestarse varios meses después del inicio del fármaco y tras su reintroducción, por lo que se recomienda una monitorización estrecha del hemograma antes y después del inicio de su administración. El tiempo de recuperación de la agranulocitosis descrita en estudios con un reporte de 114 casos fue de 13 ± 7 días, sin diferencias entre el grupo que recibió factor estimulador de colonia y el que no. En otra serie la media de duración fue 5,5 días con un rango entre 1 y 20 días. La aparición de otras reacciones adversas mielotóxicas es poco frecuente^(30, 31).

En este caso, si bien se plantearon posibles causas infecciosas o autoinmunes, el hecho de que mejorara los recuentos de neutrófilos al suspender el metimazol sugiere fuertemente la relación causal del fármaco en la neutropenia. Una vez tomada la decisión de prescribir medicamentos la monitorización clínica de los posibles eventos adversos mediante farmacovigilancia intensiva debe formar parte de la práctica clínica. La notificación de estos eventos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia es fundamental para conocer la epidemiología y la toma de decisiones en la gestión de los riesgos relacionados con los medicamentos. Se trata de una ciencia que implica un conjunto de actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. La misma tiene como objetivo mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos y dispositivos médicos, entre otros⁽³²⁾.

Todo efecto adverso (EA) constituye cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Mientras que la reacción adversa a un medicamento (RAM) implica el EA y relación de causalidad con el mismo⁽³³⁾. El algoritmo de Karch y Lasagna es uno de los instrumentos de evaluación más utilizados para establecer la causalidad de una RAM; intenta establecer una asociación a partir de los datos de secuencia temporal, antecedentes conocidos y reportados de ese evento, efecto de la retirada, efecto de reexposición y la existencia de explicaciones alternativas. Cada uno de estos elementos se marca como presentes o ausentes y de acuerdo al resultado final obtenido el EA se podrá establecer como una RAM definida, probable, posible o condicional. Este tipo de análisis es propio de la farmacología clínica como especialidad y específicamente de la farmacovigilancia. El clínico debe conocer de su existencia y su utilidad, pero no necesariamente debe ser

parte de su ejercicio clínico diario. Si es una responsabilidad inherente a su ejercicio profesional mantener una actitud alerta y de sospecha ante eventos clínicos "fuera de los esperados" durante o luego de un tratamiento farmacológico⁽³⁴⁾.

Siguiendo una línea de razonamiento planteada por la secuencia de eventos antes definida (Karch y Lasagna), se puede apreciar en la historia clínica analizada una posible secuencia temporal. En este caso la paciente inició el tratamiento con metimazol un año previo aproximadamente al evento reportado, a dosis de 7,5 mg/día. Si bien en ficha técnica de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) así como de la *Food and Drug Administration* (FDA) indican que el mismo se suele presentar en las primeras semanas del tratamiento con una frecuencia de 0,3 al 0,6%, otras fuentes reportan que dicho evento puede ocurrir incluso en los primeros tres meses, estableciendo una leucopenia benigna y pasajera de 25% en niños, que no requeriría suspensión del tratamiento⁽³⁴⁻³⁷⁾. Diversos estudios describen agranulocitosis por exposición tanto para metimazol como propiltiouracilo, existiendo la posibilidad de eventos de sensibilidad cruzada para los diferentes antitiroideos, lo que determina la suspensión del tratamiento farmacológico. En esta línea la evidencia consultada propone como mecanismo causal la producción de anticuerpos antigranulocitos. Estos EA en general se han reportado con metimazol a dosis altas (mayores a 30 mg/día) y para propiltiouracilo a dosis habituales⁽³⁸⁻⁴⁵⁾.

Continuando con el algoritmo de asociación causal es importante valorar los efectos que se observan al retirar y eventualmente reexponer al fármaco en cuestión. En este caso clínico dificulta dicha interpretación ya que en el manejo terapéutico de la primera internación no se retiró el antitiroideo y se compensó la leucopenia mediante la administración de un factor estimulante de colonias granulocíticas. En su segunda internación, consecuencia de una nueva neutropenia constatada durante el control evolutivo, se decide retirar metimazol, recuperando un recuento de neutrófilos dentro de valores normales. No se cuenta con la experiencia de haber reexpuesto a la paciente a metimazol una vez suspendido el mismo a pesar de haber reinstalado sintomatología compatible con una crisis tirotóxica, dado que se resolvió oportunamente con el inicio de propranolol y tratamiento final con radioyodo. En la [Tabla 1](#) se resume la evaluación de la causalidad por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna.

En conclusión, la evidencia descrita apoyaría la probabilidad de que la agranulocitosis sea consecuencia de la exposición a metimazol. No es posible catalogarla como una RAM definida dado que no se reexpuso a la paciente, sin embargo, se man-

Tabla 1. Evaluación de causalidad de agranulocitosis por metimazol según el algoritmo de Karch y Lasagna.

Criterio	Valoración de la relación causal			
	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	Sí
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al reintroducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

tuvo el tratamiento en la primera internación, lo cual podría explicar el nuevo evento de agranulocitosis en la segunda internación, simulando una reexposición. Dado que en esta segunda instancia corrigió la agranulocitosis con la retirada de metimazol apoya esta relación causal. Por lo tanto, a esta RAM puede clasificarse como probable. Las RAM causan importante morbimortalidad. Su detección y evaluación sistemática constituye una estrategia para promover el uso racional de los medicamentos, determinar la relación riesgo-beneficio y mejorar la calidad de la asistencia ⁽³²⁾.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Svoren B, Jospe N. Diabetes Mellitus En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatría. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 2882-914
2. Ramos O, Ferraro M. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. Buenos Aires: Journal, 2015.
3. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care

2020;43 (Suppl.1): S163-S182. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-S013>.

4. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl 27): 7-19.
5. Huang S, LaFranchi S. Hipertiroidismo. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: Elsevier, 2016: 2797-2802.
6. Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao M. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019; 1: 157-69.
7. Ibañez L, Marcos M, Actualización en patología tiroidea. En: AEPap (ed.). Curso de actualización pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017: 161-74.
8. Valdés Alonso MC, M, Basain Valdés JM, Llopiz Herrera L, Li de la Rosa A, Alvarez Alvarez A. Enfermedades tiroideas en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19:249-57.
9. Jung ES, Han DK, Yang EM, Kim MS, Lee DY, Kim CJ. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19(2):76-9.
10. Palma CC1, Pavesi M, Nogueira VG, Clemente EL Vasconsellos Mde F, Pereira LC Júnior et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:58.

11. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12:27-31.
12. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34:1211-3.
13. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al.; Better Diabetes Diagnosis Study Group. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4): 1277-85.
14. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;(2): 135-44.
15. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al. DPV Initiative and the German Competence Network Diabetes Mellitus. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:190-8.
16. Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014; 133: e938-e 945.
17. Moriguchi M, Noso S, Kawabata Y, Yamauchi T, Harada T, Komaki K et al. Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with antiislet autoimmunity. *Metabolism* 2011; 60: 761-6.
18. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B: Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 140-6.
19. Otto-Buczkwoka E, Jarosz Chobot P. Autimmunologiczne zespo?y poliendokrynne Endokrynol, Diabetol i Chor Przemiany Materii. *Wieku Rozw* 2000; 6(2): 117-9.
20. Walkovich K, Newburger P Leucopenia En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016:1096-104.
21. Juern A, Drolet B. Ectima. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20 ed. Barcelona: Elsevier, 2016: 3341-2.
22. Al.Zubeidi D, Jackson M. Skin Infections. En: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier;2019: 562-8.
23. Korbel L, Easterling R, Punja N, Spencer J. The burden of common infections in children and adolescents with diabetes mellitus: A Pediatric Health Information System Study. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(3): 512-519.
24. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(11):642-55.
25. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 (suppl 1): S27-S36.
26. Valle A, Giamporcaro GM, Scavini M, Stabilini A, Grogan P, Bianconi E, et al. Reduction of circulating neutrophils precedes and accompanies type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62:2072-7.
27. Saygin C, Uzunaslan D, Ugurlu S. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated neutropenia in a patient with type 1 diabetes mellitus. *Lab Hematol* 2014; 20:7-8.
28. Wintrob Z, Hammel J, Nimako G, Gaile D, Forrest A, Ceacareanu A. Dataset on granulopoiesis- and lymphopoiesis-stimulating cytokine levels in insulin secretagogue users with incident breast cancer. *Data Brief*. 2017; 11:277-83.
29. Cui J, Chunzhen L, Zhang L. Neutropenia in 6 cases of childhood onset type 1 diabetes and its possible mechanisms. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(5):1034-1038.
30. Puthenpura V, Desai K, Bauer A, Marshall, I. Delayed methimazole-induced agranulocytosis in a 6-year old patient with Graves' disease. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016 (1):16.
31. Rodriguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A,Sanz Fernández M. Hipertiroidismo y yodo radioactivo en infancia y adolescencia. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* 2015;6 (Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.286>.
32. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados un problema de salud pública. *Rev Med Urug*. 2008; 24 :161-166.

33. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002. Available at: <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4893e/>.
34. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
35. Ficha técnica Tirodril. AEMPS. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/24700/FT_24700.pdf.
36. Ficha técnica Tapazole. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/040320s005lbl.pdf.
37. Jesús Flórez. Hormonas tiroideas y fármacos antitiroideos. *Farmacología humana*. 6ª edición; Elsevier Masson; Madrid 2014 p 9.
38. Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1273-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01054-1>. Epub 2019 May 27.
39. Yu W, Wu N, Li L. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2019 Oct 25. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0221>.
40. Kobayashi S, Noh JY, Mukasa K. Characteristics of agranulocytosis as an adverse effect of antithyroid drugs in the second or later course of treatment. *Thyroid*. 2014;24(5):796-801. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0476>. Epub 2014 Jan 29.
41. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776-83. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2569>. Epub 2013 Sep 20.
42. Bilezikian SB, Laleli Y, Tsan MF. Immunological reactions involving leukocytes: III. Agranulocytosis induced by antithyroid drugs. *Johns Hopkins Med J*. 1976;138(4):124-9.
43. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1353-62. .
44. Wall JR, Fang SL, Kuroki T. In vitro immunoreactivity to propylthiouracil, methimazole, and carbimazole in patients with Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58(5):868-72.
45. Takata K, Kubota S, Fukata S. 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0364>.