

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS
DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES
BASEDOW EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO
LOAYZA EN EL PERIODO 2010 - 2016**

TESIS

**PRESENTADA POR BACHILLER
KURAJI JOSE VARGAS TAKAGI**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2018

ASESOR: DRA. BRAVO LUNA, LENY

AGRADECIMIENTO

A Dios por ser la luz que guía mi camino.

A mis padres por su incansable sacrificio y dedicación.

A mis maestros por enseñarme el arte de la medicina.

A mis amigos de carrera por compartir la misma pasión.

DEDICATORIA

La presente Tesis va dedicada a mis padres por su incondicional apoyo recibido en todo momento.

RESUMEN

Agranulocitosis inducida por metimazol es una complicación infrecuente pero es el efecto adverso más grave conocido que tiene consigo una elevada mortalidad.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, donde se revisaron historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol, atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre el año 2010- 2016, un total de 32 historias clínicas. Se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos.

Resultados: De un total de 32 pacientes, dentro de las características clínicas, los principales signos y síntomas fueron la presencia de fiebre y odinofagia, la principal dosis de metimazol utilizada fue de 30mg/24h en 15 pacientes (46,9%), el tiempo de uso de metimazol con mayor frecuencia se encontró dentro del rango de 1 a 3 meses (40,6%). Dentro de las características epidemiológicas el rango de edad más frecuente fue de 26 a 40 años (56,3%), en cuanto a la distribución según el género, 29 pacientes son de género femenino (90,6%) y 23 pacientes eran procedentes de Lima (71,9%).

Conclusiones: Las principales características clínicas fueron la presencia de fiebre y odinofagia en contraste a estudios previos, asimismo dentro de las características epidemiológicas la mayoría de pacientes fueron del género femenino, entre 26 a 40 años.

Palabras claves: características clínicas, características epidemiológicas, agranulocitosis, metimazol, enfermedad de Graves Basedow

ABSTRACT

Methimazole-induced agranulocytosis is a rare complication but is the most serious adverse effect known to have it with high mortality.

Objective: To describe the clinical and epidemiological characteristics of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease in the "Arzobispo Loayza" National Hospital in the period 2010- 2016

Methods: An observational, descriptive, retrospective study was conducted, where clinical histories of all patients diagnosed with agranulocytosis induced by methimazole, treated at the National Hospital Arzobispo Loayza, between the year 2010-2016, a total of 32 medical histories were reviewed. . A data collection card was used as an instrument.

Results: Of a total of 32 patients, within the clinical characteristics, the main dose of methimazole used was 30mg / 24h in 15 patients (46.9%), the time of use of methimazole with higher prevalence is within the range from 1 to 3 months (40.6%). Among the epidemiological characteristics, the most frequent age range was from 26 to 40 years (56.3%), in terms of gender distribution, 29 female children (90.6%) and 23 patients were from Lima (71.9%).

Conclusions: The main clinical characteristics were the presence of fever and odynophagia in contrast to previous studies, and also within the epidemiological characteristics most patients were female, between 26 and 40 years.

Keywords: clinical features, epidemiological characteristics, agranulocytosis, methimazole, Graves Basedow's disease

PRESENTACIÓN

La presente tesis es una investigación que tiene como principal objetivo determinar las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow.

En el capítulo I se aborda el planteamiento, la justificación del problema desde diferentes puntos de vista como son el teórico, práctico y social. También se desarrollan los objetivos, tanto generales como específicos de la investigación.

En el capítulo II se establecen las bases teóricas utilizadas como fuentes de información, se muestran como antecedentes investigaciones nacionales e internacionales en relación a las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con Graves Basedow. Además se trabajan las variables utilizadas y se realizan las definiciones operacionales de los principales términos de la presente investigación.

En el capítulo III se desarrolla la metodología de esta tesis, se describe el tipo de trabajo de investigación, la población y muestra. Además se describe el instrumento de recolección de datos que en este caso se utilizó, mostrando posteriormente la técnica para el procesamiento de datos.

En el capítulo IV se ofrecen los diversos resultados obtenidos en esta investigación, aquí es donde se realiza el análisis de éstos siendo comparados con otros resultados de diferentes estudios similares a nivel nacional e internacional.

Por último, en el capítulo V se presentan las conclusiones de este trabajo que además fueron trabajadas con sus respectivas recomendaciones.

ÍNDICE

CARÁTULA	i
ASESOR	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
PRESENTACIÓN	vii
ÍNDICE	viii
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE GRÁFICOS	xi
LISTA DE ANEXOS	xii
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.3 JUSTIFICACIÓN	3
1.4 OBJETIVOS	3
1.4.1 OBJETIVO GENERAL	3
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.5 PROPÓSITO	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
2.2 BASE TEÓRICA	8
2.3 HIPÓTESIS	18
2.4 VARIABLES	18
2.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	19
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	
3.1 TIPO DE ESTUDIO	20
3.2 ÁREA DE ESTUDIO	20

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	20
3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	21
3.5 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	21
3.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	22
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	
4.1 RESULTADOS	23
4.2 DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1 CONCLUSIONES	33
5.2 RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	38

LISTA DE TABLAS

TABLA N° 01

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW EN EL HOSPITAL “ARZOBISPO LOAYZA” EN EL PERIODO 2010- 2016.....23

TABLA N° 02

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....24

TABLA N° 03

DOSIS DE METIMAZOL UTILIZADA EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....25

TABLA N° 04

TIEMPO DE USO DE METIMAZOL EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....26

TABLA N°05

RANGO DE EDAD DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....27

TABLA N°06

GÉNERO DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....28

TABLA N° 07

LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....29

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 01

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....24

GRÁFICO N° 02

DOSIS DE METIMAZOL UTILIZADA EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....25

GRÁFICO N° 03

TIEMPO DE USO DE METIMAZOL EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....26

GRÁFICO N° 04

RANGO DE EDAD DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....27

GRÁFICO N° 05

GÉNERO DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....28

GRÁFICO N° 06

LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO.....29

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N° 01

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....39

ANEXO N° 02

INSTRUMENTO.....40

ANEXO N° 03

VALIDEZ DE INSTRUMENTO- CONSULTA DE EXPERTOS41

ANEXO N° 04

MATRIZ DE CONSISTENCIA..... 47

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud estima que los trastornos tiroideos afectan a 200 millones de personas en todo el mundo¹, y a casi el 10% de la población peruana, constituyendo el hipertiroidismo la principal patología y siendo la principal etiología, la de origen inmunológico, la enfermedad de Graves Basedow, que representa el 80% del total de los casos de hipertiroidismo², teniendo como tratamiento de elección los fármacos del grupo de las tionamidas, contando actualmente en el país únicamente dentro de ellos con el metimazol.

La agranulocitosis inducida por metimazol ocurre entre el 0,3% y 0,8% de pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves Basedow³, siendo una complicación del uso de metimazol que a pesar de no ser muy frecuente tiene consigo una elevada mortalidad, ya que acompañada de una infección grave constituye la reacción adversa más severa y la principal causa de mortalidad asociada a fármacos antitiroideos³.

A pesar de ser una complicación letal, en nuestro medio no se cuenta con estudios que hayan definido un determinado perfil clínico y epidemiológico de estos pacientes para poder realizar un diagnóstico precoz repercutiendo negativamente en el pronóstico del paciente. Además estos pacientes al iniciar un tratamiento establecido no son informados adecuadamente sobre las reacciones adversas que puedan ocurrir ni cómo reconocer éstas a tiempo, llegando muchas veces por emergencia presentando ya una infección agregada debido a la agranulocitosis.

El objetivo del presente estudio es identificar las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional "Arzobispo Loayza".

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 PROBLEMA GENERAL

- ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?

1.2.2 PROBLEMAS ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes en la presentación de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?
- ¿Cuál es la dosis utilizada con mayor frecuencia en agranulocitosis inducida por metimazol en paciente con enfermedad e Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?
- ¿Cuál es el tiempo de uso de metimazol más frecuente en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?
- ¿Cuál es la distribución de acuerdo al rango de edad en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?
- ¿Cuál es la frecuencia de acuerdo al género en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN

Desde el punto de vista teórico, es relevante conocer este tipo de reacciones adversas ya que en nuestro medio es muy común observar personas con el diagnóstico de hipertiroidismo, de éstas un 80% con enfermedad de Graves Basedow², es decir de etiología autoinmune, siendo el tratamiento esencial los fármacos antitiroideos y de éstos el metimazol es el único fármaco del grupo de las tioamidas con el que se cuenta actualmente en Perú.

Desde el punto de vista práctico, al no contar con muchos estudios en nuestro medio donde se identifiquen las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow, no se pueden elaborar guías con un perfil clínico y epidemiológico establecido que ayuden a identificar de forma oportuna las principales manifestaciones clínicas sino que estos sean reconocidos al presentar mayores complicaciones o infecciones asociadas.

Desde el punto de vista social, al ser una presentación infrecuente no existe conocimiento de parte de los pacientes, los cuales a su vez no son debidamente informados por los médicos tratantes acerca de estos efectos adversos que puedan conllevar y por ende no logran identificar el cuadro clínico a tiempo, sino llegando la mayoría de veces a la emergencia del hospital.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional "Arzobispo Loayza" en el periodo 2010- 2016

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar dentro de las características clínicas, los signos y síntomas más frecuentes en la presentación de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016.
- Conocer dentro de las características clínicas, la dosis utilizada con mayor frecuencia en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016
- Precisar dentro de las características clínicas, el tiempo de uso de metimazol más frecuente en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016.
- Describir dentro de las características epidemiológicas, el rango de edad con mayor frecuencia de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016.
- Identificar dentro de las características epidemiológicas, la frecuencia de acuerdo al género de agranulocitosis inducida por metimazol pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016.

1.5. PROPÓSITO

Con el presente estudio se quiere identificar las características epidemiológicas que se presentan en pacientes con agranulocitosis inducida por metimazol para que se pueda tener especial cuidado en la población susceptible, ampliando la información sobre las características clínicas que los pacientes tratados con este fármaco puedan presentar para que así puedan conocer y reaccionar a tiempo cuando éstas se desarrollen y evitar el mortal final que la agranulocitosis inducida por metimazol pueda conllevar .

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Tsuboi K, Ueshiba H. et al. (2007) "The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazol-induced agranulocytosis in patients with Grave's disease". Evaluaron la relación entre la incidencia de agranulocitosis inducida por metimazol y la dosis inicial de metimazol en un grupo de 514 pacientes con enfermedad de Graves que fueron tratados entre 1995 y 2005, encontrando que 146 pacientes (28.40%) habían recibido una dosis inicial de 30mg de metimazol y 277 pacientes(53,89%) que se han tratado con dosis iniciales de 15mg , 9 pacientes (1,75%) desarrollaron agranulocitosis debido al tratamiento con metimazol entre los cuales 6 (4,11%) de 146 pacientes que recibieron una dosis inicial de 30 mg de metimazol , 2 (4,54%) de 44 pacientes que recibieron una dosis inicial de 20 mg de metimazol, y 1 (0.36%) de los 277 pacientes que recibieron una dosis inicial de 15 mg de metimazol desarrollaron agranulocitosis⁴.

Hamerschlak N., Maluf E. et al. (2008) "Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries- the Latin Study: a multicenter study". Estudiaron casos y controles que se llevó a cabo en Brasil, Argentina y México donde encontraron que la tasa global de incidencia fue de 0,38 casos por 1 millón de habitantes, donde los pacientes tomaban medicamentos que ya están asociados con agranulocitosis a diferencia de los controles ($p = 0,01$), principalmente metimazol (OR 44.2, IC 95%: 6,8 a infinito). El porcentaje de riesgo atribuible poblacional (fracción etiológica) fue del 56% y el uso de suplementos de nutrientes fue más frecuente entre los pacientes que en los controles ($p = 0,03$)⁵.

Sum MT, Tsai CH et al. (2009) "Antithyroid drug- induced agranulocytosis". Se estudiaron retrospectivamente los casos de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos en 10 años en un centro médico del norte de Taiwán, se llevo a cabo una evaluación clínica incluyendo una revisión de un recuento sanguíneo completo y los recuentos diferenciales. Se incluyeron 4 casos en este análisis, encontrándose fiebre, dolor de garganta y diarrea como síntomas comunes de la agranulocitosis, 3 de 4 casos recibieron la terapia de factor estimulante de colonias de granulocitos, y el tiempo de recuperación varió de 3 a 13 días. Todos los pacientes se recuperaron de agranulocitosis⁶.

Helard Manrique, Miguel Pinto (2013) "Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves". Estudiaron retrospectivamente, tipo serie de casos entre 2002 y 2008 llevado a cabo en el Hospital Nacional "Arzobispo Loayza", donde fueron atendidos 5151 pacientes con hipertiroidismo, 4945 (86%) tuvieron enfermedad de Graves, 30 pacientes diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol, la mediana de edad fue 33,5 años y 86,67% fueron mujeres, todos presentaron dolor de garganta y fiebre, 4 pacientes (13,3%) murieron por infecciones bacterianas y sepsis⁷.

Nakamura H, Miyauchi A. et al. (2013) "Analysis of 754 cases of antithyroid drug- induced agranulocytosis over 30 years in Japan". Se estudiaron 754 casos de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos en pacientes con enfermedad de Graves reportados en 30 años. La Agranulocitosis inducida por metimazol se desarrolló dentro de los 90 días después de comenzar la terapia en la mayoría de

pacientes (84,5%), la dosis de metimazol dada de inicio fue de $25,2 \pm 12,8$ mg / día, la edad media fue de $43,4 \pm 15,2$ años, la razón hombre/mujer fue de 1 :6,3 , el número de pacientes nuevos con enfermedad de Graves tratados con fármacos antitiroideos se estimó alrededor de 35000 casos por año y la tasa de incidencia de agranulocitosis fue del 0,1% al 0,15% en Japón⁸.

Kim HK, Joon JH et al. (2015) "Characteristics of korean patients with Agranulocytosis: A Multicenter study in Korea". Se revisaron retrospectivamente datos de pacientes con agranulocitosis inducida por antitiroideos entre 1997 y 2014 en cuatro hospitales de Korea de los cuales encontraron que la media de los 54 pacientes fue 38,2 años de edad, 48 pacientes (88,9%) tuvieron como presentación inicial fiebre y dolor de garganta, 75,9 % sufrieron agranulocitosis inducida por antitiroideos dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento, 4 pacientes (7,4%) murieron de sepsis en el primero y segundo día de hospitalización. Recomiendan que los pacientes deban estar bien informados respecto a los síntomas de advertencia de la enfermedad⁹.

Yang Jun, Zhu Yang, Zhong Ji et al. (2016) "Characteristics of antithyroid drug induced agranulocytosis in patients with hiperthyroidism: A Retrospective analysis of 114 cases in a single institution in China involving 9690 patients referred for radioiodine treatment over 15 years" Estudio retrospectivo que involucra a 9690 pacientes que fueron remitidos para tratamiento con yodo radioactivo durante un periodo de 15 años(2000- 2015) en China, teniendo como resultados que la proporción de mujeres a hombres fue de 10.4: 1 , siendo la edad media de los pacientes de $41,7 \pm 12,3$ años. La dosis de metimazol administrada al inicio fue de $22,9 \pm 8.0$ mg/día y ocurrió en 45.1%, 74.3% y 88.5% de los pacientes dentro de las 4, 8 y 12 semanas del inicio de la terapia. Fiebre (78.9%) y dolor de garganta

(72.8%) fueron los síntomas más comunes cuando se diagnosticó agranulocitosis¹⁰.

2.2. BASE TEÓRICA

2.2.1 AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL

Definición:

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave, de comienzo brusco, como consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco y que produce la desaparición selectiva y prácticamente absoluta de los neutrófilos de la sangre.

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos <1500 / microL. El recuento absoluto de neutrófilos es numéricamente igual al producto del recuento de glóbulos blancos y la fracción de células polimorfonucleares¹¹.

El riesgo de infección aumenta cuando el recuento absoluto de neutrófilos cae a menos de 1000 / microlitro, y es clínicamente más significativo cuando es <500 / microlitro.

La leucopenia y granulocitopenia son términos que se utilizan generalmente de forma intercambiable con neutropenia, a pesar de que son algo diferentes. Leucopenia se refiere específicamente a un mínimo del recuento de glóbulos blancos debido a cualquier causa, mientras que la granulocitopenia se refiere a un número reducido de granulocitos¹¹.

La agranulocitosis significa la ausencia de granulocitos, es decir, el recuento absoluto de neutrófilos de cero, aunque el término se utiliza a menudo para indicar grados graves de neutropenia, es decir un recuento absoluto de neutrófilos <500 / microL¹¹.

Un número de medicamentos han sido implicados como causas potenciales de la neutropenia severa o agranulocitosis. La evidencia de

esta relación se basa en la acumulación de informes de casos, informes espontáneos a los registros, estudios de cohortes y estudios de casos y control de la población. Los medicamentos pueden ser clasificados como causas definitivas, probables o posibles de la neutropenia en base a la evidencia disponible.

Hay una serie de medicamentos que se considera que tienen un alto riesgo de agranulocitosis en base a evidencia definitiva e inequívoca. Esta lista no incluye agentes que producen agranulocitosis sobre la base de supresión de la médula ósea como el metotrexato, ciclofosfamida, colchicina, azatioprina, ganciclovir¹².

Entre los agentes que son más comúnmente asociados con agranulocitosis son clozapina, los tionamidas (fármacos antitiroideos y entre ellos el metimazol), sulfasalazina, y ticlopidina.

Otras clases de agentes con múltiples informes de agranulocitosis incluyen otros antibióticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores H₂, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, amodiaquina, fármacos antiarrítmicos como tocainide, procainamida, flecainida y dapsona, deferipron¹².

En una revisión sistemática de la literatura inglesa y de los informes de lengua alemana de pacientes con agranulocitosis, los siguientes 11 medicamentos representaron más del 50 por ciento de los informes definitivos o probables: carbimazol, clozapina, dapsona, dipirona, metimazol, penicilina G, procainamida, propiltiouracilo, rituximab, sulfasalazina, y ticlopidina¹².

Las tionamidas son compuestos que se encontraron en 1943 para inhibir la síntesis de hormonas tiroideas. Se transportan activamente en la glándula tiroides en los que inhiben tanto la organificación de yodo a residuos de tirosina en la tiroglobulina y el acoplamiento de

yodotirosinas¹³.

La prevalencia de agranulocitosis con terapia de tionamida, por ejemplo, metimazol, propiltiouracilo, oscila de 0,2 a 0,5 por ciento. En un estudio, agranulocitosis fue más frecuente en pacientes de edad avanzada que toman metimazol en dosis > 40 mg / día, en otro informe, la mayoría de los casos se produjeron dentro de los tres meses después de que el tratamiento se inició. Sin embargo, estos resultados no son uniformes como un estudio japonés que encontró que el desarrollo de agranulocitosis inducida por tionamidas era independiente de la dosis, la edad, la duración del tratamiento, o la segunda exposición a la tionamida. Existe controversia en cuanto a la importancia de vigilar los recuentos de glóbulos blancos en pacientes que toman estos medicamentos¹⁴.

La mayoría de los médicos en los Estados Unidos no recomienda el control periódico del recuento de glóbulos blancos durante la terapia con tionamida. En su lugar, aconsejan a los pacientes que toman una tionamida que a la primera señal de un dolor de garganta u otra infección, hacer un recuento de glóbulos blancos, discontinuar el fármaco hasta que el resultado esté disponible¹⁵.

El metimazol (o carbimazol) actualmente se consideran fármacos de primera línea debido a informes de graves lesiones en el hígado en pacientes que toman propiltiouracilo. Una excepción sería durante el primer trimestre del embarazo, cuando se prefiere el propiltiouracilo a causa de más graves posibles efectos teratogénicos de metimazol, y durante la vida en peligro la tirotoxicosis o tormenta tiroidea (debido a la capacidad del propiltiouracilo para inhibir la conversión periférica de tiroxina [T4] en triyodotironina [T3])^{15 16}.

- Los pacientes con bocio e hipertiroidismo leve se deben comenzar el 10 a 15 mg de metimazol diaria. La dosis se puede aumentar si el hipertiroidismo (evaluada clínicamente y por mediciones de la hormona

estimulante de la tiroides en suero [TSH], T4, T3) no es mejorado dentro de cuatro a seis semanas.

- Por otra parte, los pacientes con bocio más grandes y más grave hipertiroidismo deben comenzar con 20 a 40 mg al día. Administramos la terapia inicialmente en dosis divididas para reducir al mínimo posible los efectos secundarios gastrointestinales, y luego cambiar a una dosis única diaria si es tolerada y la dosis se reduce. Pocos pacientes requieren más de 40 mg / día de metimazol.
- Tanto el metimazol y propiltiouracilo pueden causar prurito, erupción cutánea, urticaria, artralgias, artritis, fiebre, sensación de alteración del gusto, náuseas, vómitos o hasta en un 13 por ciento de los pacientes.
- La agranulocitosis es una complicación poco frecuente pero grave de la terapia con tionamidas, con una prevalencia de 0,1 a 0,5 por ciento
- Los pacientes que toman metimazol y que desarrollan ictericia, orina oscura, heces de color claro, u otra evidencia de disfunción hepática deben ser informados al discontinuar el medicamento inmediatamente y ponerse en contacto con el médico para la evaluación de la función hepática¹⁷.

Hay dos mecanismos básicos por los que el metimazol causa neutropenia y / o agranulocitosis:

- Destrucción inmune de los neutrófilos circulantes mediada por los anticuerpos inducidos por la droga.
- Los efectos tóxicos directos sobre precursores de granulocitos en la médula ósea.

Ambos mecanismos parecen estar mediados por metabolitos reactivos. El sistema de enzima más probable responsable de la formación de metabolitos reactivos es el sistema de NADPH oxidasa / mieloperoxidasa que se encuentra en los neutrófilos y monocitos¹⁸.

Antes de iniciar tionamidas, obtenemos pruebas basales de sangre,

como un conteo sanguíneo completo (recuento de glóbulos blancos con diferencial) y un perfil hepática (bilirrubina y transaminasas). No se debe utilizar tionamidas en pacientes con una línea de base recuento absoluto de neutrófilos <500 células / microlitro o transaminasas hepáticas elevadas (más de cinco veces el límite superior de lo normal), excepto en pacientes seleccionados después de una cuidadosa evaluación de alternativas y riesgos^{15 16}.

En un estudio de Jayne A. Franklin en el año 2009 sobre terapia antitiroidea, se buscó la mejor opción de fármaco y dosis, menciona que la dosis inicial de metimazol varía en función de la gravedad del hipertiroidismo. Los pacientes con bocio pequeño e hipertiroidismo leve se pueden iniciar en 10 a 15 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar si el hipertiroidismo (evaluado clínicamente y por mediciones de la hormona estimulante de la tiroides en suero [TSH], T4 y T3) no se mejora dentro de cuatro a seis semanas³.

En el mismo estudio de Jayne A. Franklin de título “Thyroid Gland: Antithyroid therapy- best choice of drug and dose”, el autor refiere que los pacientes con bocio más grandes y más grave hipertiroidismo deben comenzar con 20 a 30 mg al día. Pocos pacientes requieren más de 40 mg / día de metimazol. Administramos la terapia inicial en dosis divididas (por ejemplo, 10 mg dos veces o tres veces al día o 15 mg dos veces al día) para reducir al mínimo los efectos secundarios gastrointestinales, y luego cambiar a una dosis única diaria si es tolerada y la dosis se reduce³.

En un estudio europeo multicéntrico sobre tratamiento con fármacos antitiroideos, Reinwein et al. compararon las tasas de remisión después del tratamiento con Metimazol con dosis de 10 mg y 40 mg diarios, durando 12 meses cada periodo de tratamiento, en cual mostraron como

resultados que con dosis de 10 mg al día 68,3 % eran eutiroideos después de 3 semanas, 84,9 % después de 6 semanas en comparación con 83,1 % y 91,6 % respectivamente con el uso de 40 mg de metimazol al día, los anticuerpos contra el receptor de TSH disminuyeron de manera similar en los dos grupos 25% de los pacientes con dosis de 10mg y 30% en el grupo de 40mg después de 12 meses. Ambas dosis fueron relativamente iguales por lo cual concluyeron que no está justificada en la actualidad recomendar dosis más altas de Metimazol para el control que la requerida¹⁹.

En el estudio de Pearce SH. en el año 2004 en Reino Unido sobre la notificación espontánea de reacciones adversas al metimazol y propiltiouracilo, encontró que los efectos secundarios comunes tanto en metimazol y propiltiouracilo pueden causar prurito, erupción cutánea, urticaria, artralgias, artritis, fiebre, sensación de alteración del gusto, náuseas, vómitos o hasta en un 13 por ciento de los pacientes. Reacciones cutáneas leves se pueden tratar con antihistamínicos sin parar metimazol o propiltiouracilo, con la salvedad de que algunas reacciones en la piel de propiltiouracilo pueden ser indicativos de vasculitis. Si un fármaco no es tolerado, el otro medicamento puede ser sustituido, pero hasta el 50 por ciento de los pacientes tienen sensibilidad cruzada. Para los pacientes con reacciones alérgicas graves, no se recomienda la prescripción del medicamento alternativo. Los efectos secundarios gastrointestinales son dependientes de la dosis. Por lo tanto, los pacientes que toman dosis más altas de metimazol deben comenzar con dosis divididas²⁰.

Características clínicas:

La mayoría de los casos de neutropenia severa o agranulocitosis se presenta dentro de los primeros seis meses y por lo general dentro de

los primeros tres meses después de comenzar el metimazol.¹⁴ A modo de ejemplo, en el estudio de Dai W. et al. sobre un análisis retrospectivo de 18 casos de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos 17 de los 18 casos desarrolló agranulocitosis inducida por metimazol dentro de las 2 a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento²².

La presentación clínica suele ser de ulceraciones orales con o sin fiebre.¹⁴ En el estudio de Dai W. et al. sobre el análisis retrospectivo de 18 casos de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos como resultado de las manifestaciones clínicas, fiebre y dolor de garganta fueron los primeros síntomas de agranulocitosis²².

En un estudio de Yang J. et al. en el 2016 evaluaron en China las características de los pacientes con agranulocitosis por fármacos antitiroideos en pacientes con hipertiroidismo, encontraron 114 casos de agranulocitosis inducida por medicamentos antitiroideos en un período de 15 años(2000- 2015) en donde se analizaron sus características clínicas y encontraron como resultados que un 78,9 % de pacientes presentó fiebre y un 72, 8 % presentó dolor de garganta al momento de realizar el diagnóstico¹⁰.

Como la aparición de agranulocitosis puede ser abrupta, incluso una sepsis puede ser la presentación. Por lo tanto, es crítico que todos los pacientes que toman medicamentos que pueden causar agranulocitosis deben ser asesorados acerca de esta complicación e instruidos para detener el medicamento y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

La propensión a las infecciones en pacientes con neutropenia se relaciona con la adecuación de la lista de reserva ósea, y en pacientes con reserva disminuido, al número de neutrófilos y la duración de la neutropenia. En una revisión sistemática de los pacientes con

neutropenia severa inducida por fármacos, las complicaciones fatales fueron más frecuentes en los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos <100 en comparación con 100 a 500 células / microlitro (10 frente a 3 por ciento).

La presentación clínica depende en parte de la etiología y la patogénesis de la neutropenia o agranulocitosis inducida por fármacos. La duración del proceso antes de la aparición de los síntomas puede depender en parte del mecanismo de la neutropenia:

- Destrucción inmunitaria puede presentarse días o semanas después de comenzar la droga, a menudo con síntomas agudos y explosivos. Reintroducción del fármaco, o posterior administración inadvertida, se asocia con una recurrencia rápida incluso con dosis bajas¹⁸.

- Cuando la toxicidad directa o indirecta es el mecanismo operativo, la presentación puede retrasarse durante meses. La neutropenia es a menudo asintomática o presenta un comienzo insidioso. La nueva exposición requiere tanto de un periodo de latencia y altas dosis de drogas antes de que se observe la recurrencia¹⁸.

Características Epidemiológicas:

- La incidencia aumenta considerablemente con la edad, más del 50 por ciento de los casos se producen en pacientes mayores de 50 años.

Cooper DS. et al. en un estudio sobre la asociación de Agranulocitosis por fármacos antitiroideos, evaluó el efecto de la edad del paciente y la dosis de la droga, en cuanto a la edad el riesgo relativo de desarrollar agranulocitosis en pacientes mayores de 40 años fue de 6,4 veces mayor que los pacientes más jóvenes, sugiriendo precaución al administrar éstos fármacos pacientes mayores de 40 años¹².

- La agranulocitosis es más frecuente en las mujeres, lo que representa

aproximadamente el 70 por ciento de los casos. La diferencia de género puede ser debido en parte a un mayor consumo de medicamentos en mayor riesgo de causar neutropenia por las mujeres adultas²³.

- El fenotipo HLA-B38 y los alelos combinados DR4 y DQw3, que se producen con frecuencia en los Judios Ashkenazi, se producen con mayor frecuencia en pacientes con clozapina inducida por agranulocitosis.
- Entre los pacientes japoneses con enfermedad de Graves, el HLA DRB1 * 08032 alelo parece estar fuertemente asociado con la susceptibilidad a la agranulocitosis inducida por metimazol¹⁴.

La retirada del agente agresor - Una vez documentada la neutropenia severa o agranulocitosis en asociación con un fármaco responsable, el fármaco debe ser retirado, independientemente de si el paciente es sintomático. Sin embargo, algunos pacientes van a tomar múltiples medicamentos y la identificación del posible agente agresor puede ser difícil.

La neutropenia por lo general se resuelve dentro de una a tres semanas después de la interrupción del fármaco responsable, pero existe una importante variabilidad entre pacientes⁷.

Un número de estudios no aleatorizados han reportado excelentes resultados con el uso de granulocitos de factor estimulante de colonias (G-CSF) en pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos y la infección secundaria.

En un estudio sobre cómo la terapia de factor estimulante de colonias de granulocitos ha cambiado la terapia en agranulocitosis inducida por antitiroideos Tajiri J. y Noguchi S. estudiaron si el factor estimulante de colonias de granulocitos era beneficioso para el tratamiento de agranulocitosis inducida por fármacos, de enero de 1971 a diciembre del 2001, 30798 pacientes con enfermedad de Graves Basedow con

fármacos antitiroideos, en este periodo encontraron 109 pacientes con agranulocitosis, en el grupo sintomático el tiempo de recuperación de agranulocitosis fue significativamente más corto después de la introducción de G- CSF(5,5 +/- 3,5 días, n=19) en comparación con el grupo sintomático antes de su introducción (9,2 +/- 4,4 días, n= 37). Concluyeron que el tratamiento con G- CSF acorta el período de recuperación de agranulocitosis y beneficia a los pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos²⁴.

En otro estudio Beauchesne M. y Shalansky S. en una revisión de 118 pacientes tratados con factor estimulante de colonias para agranulocitosis inducida por fármacos mostraron como resultados principales el tiempo asociado a la duración de la neutropenia y la mortalidad con el uso de G- CSF que el tiempo medio hasta la recuperación de neutrófilos fue de 4,6 +/- 3,2 días de recuperación con el uso de G- CSF mientras que en los pacientes sin un tratamiento con G- CSF fue de 10 +/- 8 días, mientras que la tasa de mortalidad fue de 4,2 % y 16% en ambos grupos respectivamente, concluyendo que los pacientes tratados con G- CSF pueden acortar la duración de neutropenia y reducir la mortalidad en pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos²⁵.

En nuestro medio Jesús Rocca et al. en el año 2002 reportaron tres casos de Agranulocitosis inducida por metimazol en el cual resaltaban las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la evolución de esta complicación, donde reportaron que una paciente con diagnóstico de Enfermedad de Graves Basedow desde hace 4 años con tratamiento de metimazol, que al ingreso presentó 1850 leucocitos, 100% linfocitos y 0% de neutrófilos donde se le indicó y fue tratada con factor estimulante de colonias de granulocitos en una dosis de 300 ug/ día en infusión por 7 días, donde la paciente evolucionó favorablemente y coincidió con la

recuperación del hemograma donde se encontró a los 14 días 15 650 leucocitos con 82% de neutrófilos como cifra absoluta, después fue dada de alta favorablemente y recomendaron el uso G- CSF²⁶.

2.3. HIPÓTESIS

En el presente estudio de investigación no se presentó hipótesis por el diseño de investigación.

2.4. VARIABLES

Variable principal: Características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol

- Signos y síntomas
- Tiempo de uso de Metimazol
- Dosis de Metimazol
- Edad
- Género
- Lugar de procedencia

2.5. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Agranulocitosis: Trastorno hematológico grave que se caracteriza por tener cifras absolutas de neutrófilos menores de 500 por milímetro cúbico.

Inducida: Provocar o causar algo.

Metimazol: Fármaco antitiroideo del grupo de las tioamidas indicado en el tratamiento del hipertiroidismo.

Enfermedad de Graves Basedow: Trastorno de la glándula tiroides, la cual lleva a la hiperactividad de ésta produciendo hipertiroidismo de origen inmunológico.

Características clínicas: Cualidades que pueden ser referidas o halladas objetivamente por el médico tratante y que determinan específicamente la presencia de una entidad patológica.

Características epidemiológicas: Cualidades presentes o comunes en un grupo de pacientes con la misma patología.

Paciente: Persona que padece física y corporalmente, y especialmente quien se halla bajo atención médica.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. TIPO DE ESTUDIO

El diseño de la presente investigación es un estudio observacional porque no manipula ninguna variable, descriptivo porque detalla los fenómenos hallados, retrospectivo porque se trabajó con datos del pasado y transversal ya que los datos fueron tomados en una sola ocasión.

3.2. ÁREA DE ESTUDIO

La investigación se realizó en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.3..1 POBLACIÓN

La población de estudio comprendió pacientes de ambos sexos, de edad adulta que acudieron al Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” con diagnóstico de Agranulocitosis inducida por Metimazol, un total de 32 pacientes.

Se utilizó los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes de edad adulta.
- Pacientes con diagnóstico de Agranulocitosis inducida por Metimazol.
- Pacientes con historias clínicas completas.

Criterios de exclusión

- Pacientes de edad pediátrica.

- Pacientes con enfermedad de Graves Basedow sin agranulocitosis inducida por metimazol.
- Pacientes cuya historia clínica no se pueda ubicar (perdida) o incompleta.

3.3.2. MUESTRA

En esta investigación se trabajó con el total de la población

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó durante los meses de Julio a Diciembre del año 2017 mediante el permiso otorgado por el área de investigación del Hospital “Arzobispo Loayza”.

La técnica para la recolección de la información fue la revisión de las historias clínicas.

Se utilizó como instrumento una ficha de recolección de datos, la validez es de contenido determinado mediante la técnica de criterio de jueces de expertos conformado por tres jueces expertos (especialista, metodólogo, estadístico) presentado en el anexo número 03, para poder recoger los datos deseados donde se incluyen características clínicas y epidemiológicas que presentaron los pacientes con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol.

3.5. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La ficha de recolección de datos que se utilizó para la presente investigación está dividida en dos partes, la primera sobre las características clínicas, dentro de éstas se encuentran los principales signos y síntomas que presentaron los pacientes además de la dosis y el tiempo de uso del metimazol, la segunda parte abarca las características epidemiológicas donde se incluyen el género de los pacientes, el rango de edad y lugar de procedencia.

3.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas fueron procesados en el Statistical Package for the Social Science (SPSS) versión 24, obteniendo cuadros estadísticos de frecuencia según las diferentes variables del estudio.

Para la presentación de resultados de la presente investigación se utilizaron tablas de frecuencia y porcentaje además de gráficos, para la interpretación y discusión de estos resultados se utilizó Microsoft Word 2013.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

Del período del año 2010 - 2016 la muestra estuvo conformada por 32 pacientes con enfermedad de Graves Basedow mayores de 18 años con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol que fueron atendidos en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza”.

TABLA N° 01

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW EN EL HOSPITAL “ARZOBISPO LOAYZA” EN EL PERIODO 2010- 2016

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SIGNOS Y SÍNTOMAS	DOSIS DE METIMAZOL	TIEMPO DE USO DE METIMAZOL
	Fiebre (87.5%)	15mg /24h (31.3%)	<1 Mes (28.1%)
	Odinofagia (73.3%)	30mg/24h (46.9%)	1 Mes- 3 Meses (40.6%)
	Úlceras orales (37.5%)	40mg/24h (21.9%)	>3 Meses (31.3%)
	Vómitos (28.1%)		
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	RANGO DE EDAD	GÉNERO	LUGAR DE PROCEDENCIA
	<25 años (31.3%)	Masculino (9.4%)	Lima ((71.9%) Provincia (28.1%)
	26- 40 años (56.3%)	Femenino (90.6%)	
	> 41 años (12.5%)		

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

Interpretación: Del total de 32 pacientes, el 87% de pacientes presentaron fiebre, la dosis más utilizada de metimazol fue de 30mg/24h (46.9%), el tiempo de uso más frecuente fue de 1 a 3 meses (40.6%), el rango de edad más frecuente fue de 26 a 40 años (56.3%), el género femenino fue mayor (90.6%) que el masculino (9.4%) y el 71.9 % de pacientes era procedente de Lima mientras que el resto (28.1%) procedente de provincias.

TABLA N° 02

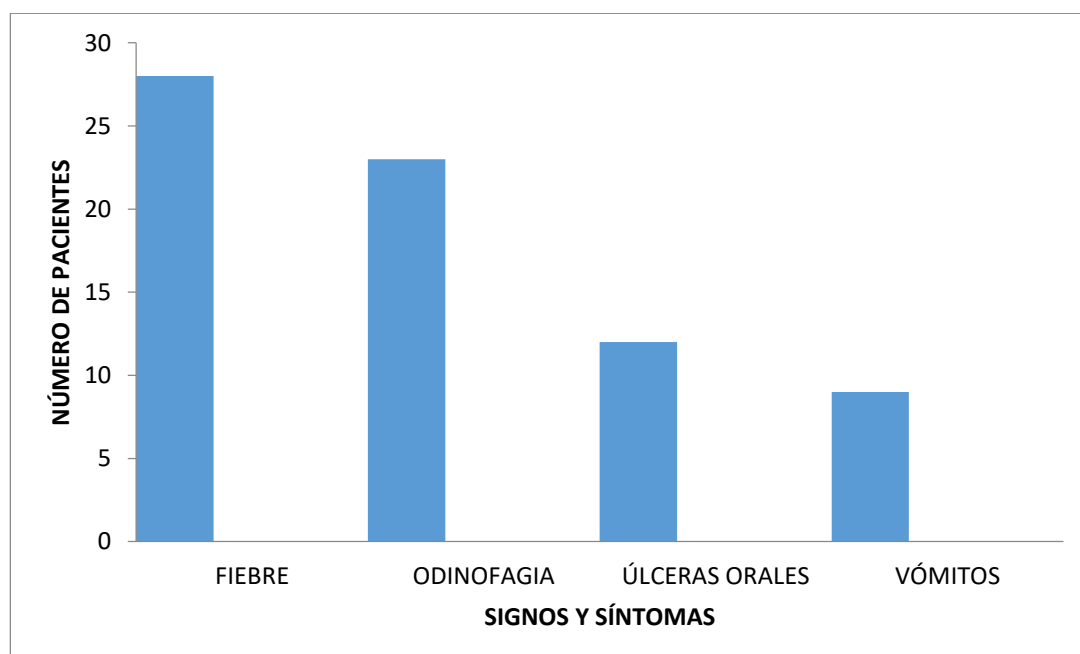
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Fiebre	Odinofagia	Úlceras orales	Vómitos
Si	28	23	12	9
No	4	9	20	23
Total	32	32	32	32

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 01

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: Dentro de los signos y síntomas que presentaron los pacientes en el estudio, de un total de 32 pacientes, 28 pacientes presentaron fiebre, 23 pacientes presentaron odinofagia, 12 pacientes tuvieron presencia de úlceras orales y 9 pacientes presencia de vómitos

TABLA N° 03

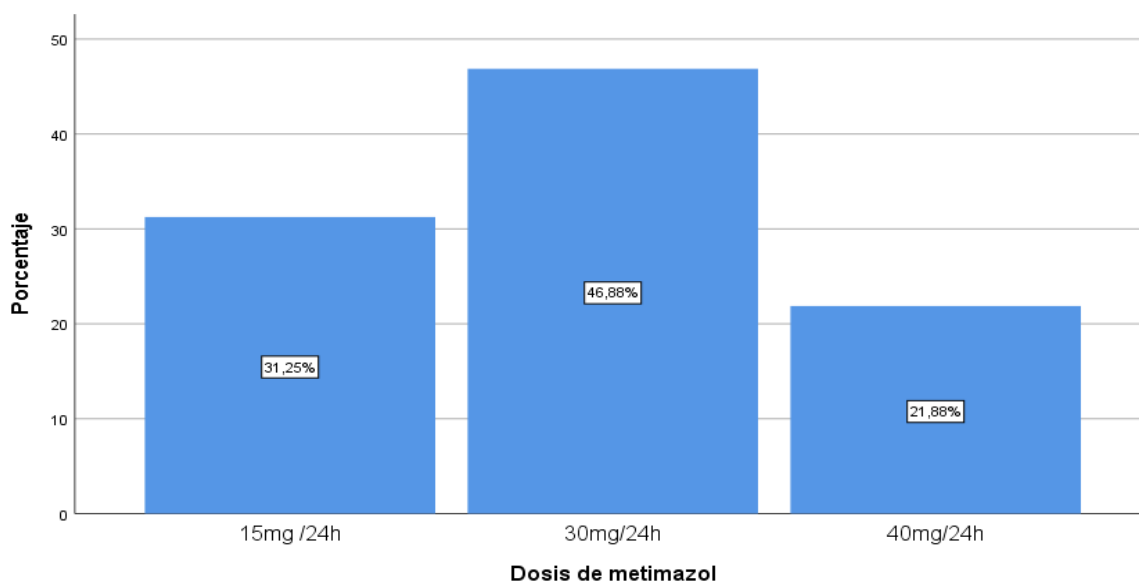
DOSIS DE METIMAZOL UTILIZADA EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
15mg /24h	10	31,3%
30mg/24h	15	46,9%
40mg/24h	7	21,9%
Total	32	100,0%

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 02

DOSIS DE METIMAZOL UTILIZADA EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: De un total de 32 pacientes, 10 pacientes con dosis de 15mg/24h de metimazol presentaron agranulocitosis representando un 31,3% del total, 15 pacientes con dosis de 30mg/24h, representando un 46,9 % del total de pacientes y 7 pacientes con dosis de 40mg/24h, representando un 21,9 % del total de pacientes.

TABLA N° 04

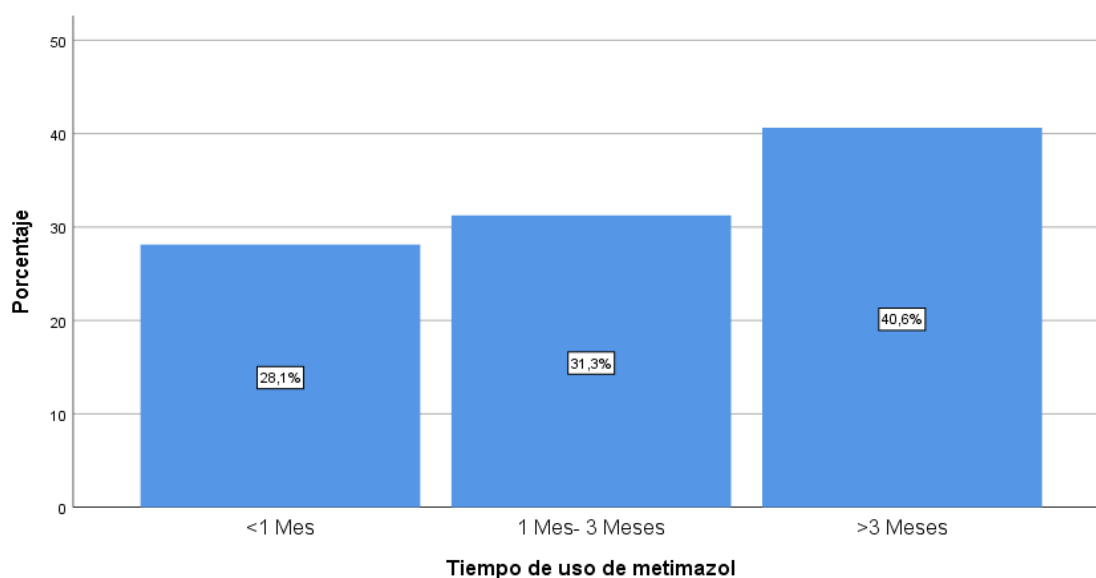
TIEMPO DE USO DE METIMAZOL EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
<1 Mes	9	28,1%
1 Mes- 3 Meses	13	40,6%
>3 Meses	10	31,3%
Total	32	100,0%

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 03

TIEMPO DE USO DE METIMAZOL EN PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: De un total de 32 pacientes, 9 pacientes con tiempo de uso de metimazol menor de 1 mes desarrollaron agranulocitosis representando el 28,1 %, 10 pacientes con tiempo de uso de metimazol entre 1 a 3 meses, representando el 31,3 % y 13 pacientes con tiempo de uso de metimazol mayor a 3 meses que representan el 40,6 % del total de pacientes.

TABLA N°05

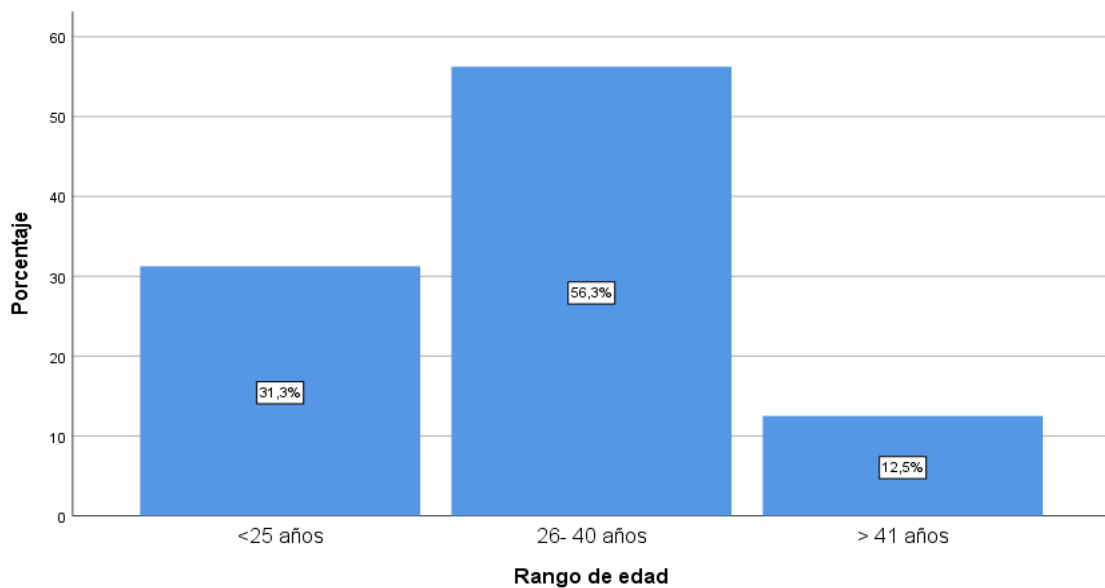
RANGO DE EDAD DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
<25 años	10	31,3%
26- 40 años	18	56,3%
> 41 años	4	12,5%
Total	32	100,0%

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 04

RANGO DE EDAD DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: De un total de 32 pacientes en el estudio, 10 pacientes se encontraron en el rango de edad menor de 25 años constituyendo el 31,3% del total, 18 pacientes dentro del rango de edad entre 26 y 40 años representando el 56,3% y un total de 4 pacientes mayores de 41 años constituyendo el 12,5% del total de la muestra.

TABLA N°06

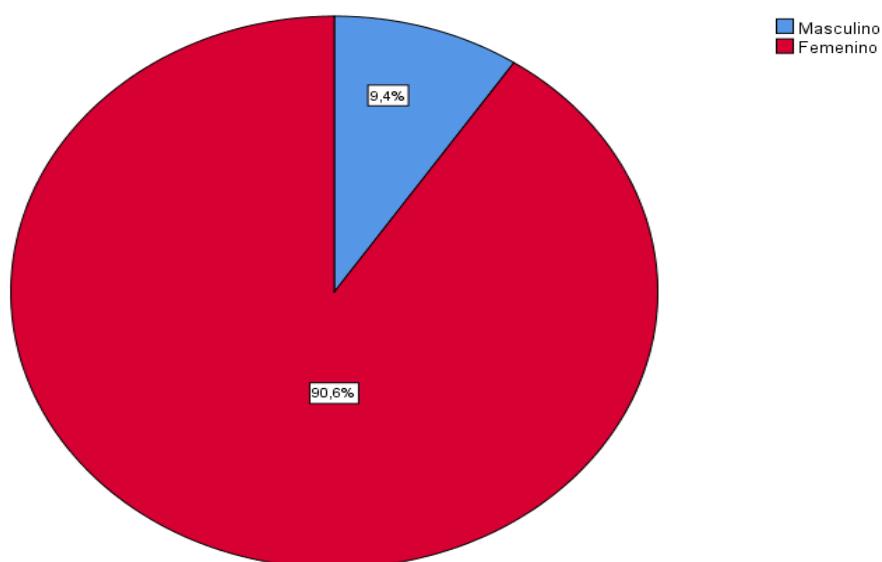
GÉNERO DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	3	9,4%
Femenino	29	90,6%
Total	32	100,0%

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 05

GÉNERO DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: De un total de 32 pacientes en el estudio, se halló que 29 pacientes son de género femenino representando un total de 90.6% y 3 pacientes de sexo masculino representando un 9.4% del total de pacientes

TABLA N° 07

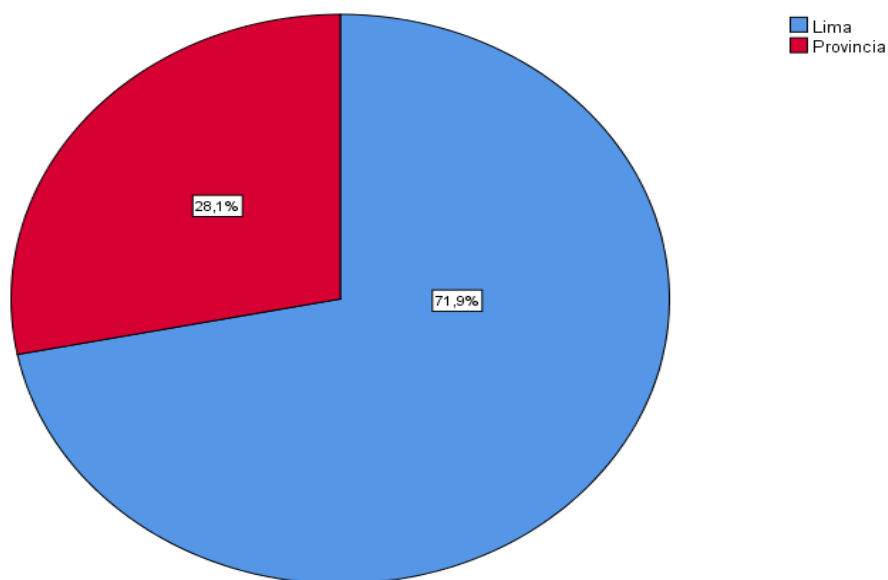
LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
Lima	23	71,9%
Provincia	9	28,1%
Total	32	100,0%

Fuente: Elaboración propia basada en ficha de recolección de datos

GRÁFICO N° 06

LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN EL ESTUDIO



Interpretación: De un total de 32 pacientes, 23 pacientes procedían de la ciudad Lima, representando el 71,9% mientras que 9 personas eran de provincia representando el 28,1% del total de los pacientes.

4.2. DISCUSIÓN

La agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves Basedow, constituye una complicación que tiene consigo una elevada mortalidad, ya que acompañada de una infección grave constituye la reacción adversa más severa y la principal causa de mortalidad asociada a fármacos antitiroideos.

En el presente estudio se revisaron 32 historias clínicas de pacientes con enfermedad de Graves Basedow que desarrollaron agranulocitosis inducida por metimazol durante el periodo 2010- 2016 en el Hospital “Arzobispo Loayza”, los resultados encontrados en relación a los signos y síntomas más frecuentes que presentaron los pacientes fueron la presencia de fiebre y odinofagia, de un total de 32 pacientes, 28 pacientes presentaron fiebre y 26 pacientes odinofagia. Resultados similares se hallaron en el estudio de Dai W. et al.²² sobre el análisis retrospectivo de 18 casos de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos como resultado de los principales signos y síntomas, fiebre y dolor de garganta fueron los primeros síntomas en el 100% de pacientes. Igualmente en un estudio de Yang J. et al.¹⁰ en el 2016 evaluaron en China las características clínicas de los pacientes con agranulocitosis por metimazol en pacientes con hipertiroidismo, donde encontraron 114 casos de agranulocitosis inducida por metimazol en un período de 15 años obteniendo como resultados que un 78,9 % de pacientes presentó fiebre y un 72, 8 % presentó odinofagia al momento de realizar el diagnóstico. En el estudio de Sum M. et al.⁶ donde se revisó retrospectivamente los casos de pacientes con agranulocitosis inducida por un periodo de 10 años en un Centro médico de Taiwan se obtuvieron resultados similares encontrándose fiebre, dolor de garganta como síntomas comunes en los pacientes.

Respecto a la dosis de metimazol que utilizaron los pacientes con agranulocitosis inducida por metimazol se encontró mayor porcentaje (46,9%)

en los pacientes que recibieron dosis de 30mg/24h, en pacientes que recibieron dosis de 10mg/24h un porcentaje de 31,3% del total de los pacientes. Resultados similares fueron encontrados por Nakamura H. et al.⁸ en el año 2013 en un análisis de 754 casos de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves en un periodo de 30 años en el país de Japón, el grupo que recibía dosis de 30 mg/24h fue mayor correspondiendo al 80% del total de los pacientes. Pero distintos resultados fueron hallados por Tsuboi K et al.⁴ en el año 2007 donde evaluaron la relación entre la incidencia de agranulocitosis inducida por metimazol y la dosis inicial de metimazol en un grupo de 514 pacientes con enfermedad de Graves que fueron tratados entre 1995 y 2005 donde el mayor grupo que desarrolló agranulocitosis fue en el grupo que recibía dosis de 15mg/d24h constituyendo el 53,89% del total de pacientes.

En relación al tiempo de uso de metimazol en pacientes con diagnóstico de agranulocitosis en el presente estudio, se obtuvo como resultado que el mayor porcentaje estuvo conformado por pacientes con uso entre 1 a 3 meses de metimazol representando el 40,6%, resultados similares fueron encontrados por Nakamura H. et al.⁸ en el año 2013 en un análisis de 754 casos de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves en un periodo de 30 años en Japón donde agranulocitosis se desarrolló dentro de los 90 días después de comenzar el tratamiento con la mayoría de pacientes, representando el 84,5% del total de los pacientes. Igualmente Kim HK et al.⁹ en el año 2015 en un estudio en Korea sobre características de pacientes con agranulocitosis, obtuvieron como resultado que el 75,9% del total de los pacientes sufrieron agranulocitosis inducida dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento. Resultados diferentes fueron encontrados por Yang et al.²⁰ en el año 2016 en un estudio retrospectivo de 114 casos de características de agranulocitosis inducida por fármacos antitiroideos, donde se encontró que el mayor porcentaje de pacientes que corresponde al 88.5% desarrolló agranulocitosis posterior a la semana 12 de tratamiento.

En cuanto al rango de edad más afectado, se observó que la edad de presentación principal de pacientes con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol en el estudio fue en el rango de 26 a 45 años con 56,3%, resultados distintos fueron encontrados por Kim HK et al.⁹ donde en un estudio multicentro en Korea revisaron retrospectivamente datos de pacientes con Agranulocitosis inducida por metimazol entre 1997 y 2014 en cuatro hospitales de Korea de los cuales encontraron que la edad principal de presentación fue en el rango de >38 años (63%).

En la distribución de género fue que de un total de 32 pacientes en el estudio, 29(90.6 %) pacientes fueron de género femenino. Resultados semejantes fueron encontrados por Nakamura et al.⁸ en el año 2013 en un análisis de 754 casos de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves en 30 años en Japón donde la razón hombre/mujer fue de 1: 6,3. Asimismo en el año 2008 en Perú Helard Manrique et al.⁷ en un estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza donde de 30 pacientes con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol tuvieron como resultados que el 86,67% de pacientes pertenecían al género femenino.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- Se identificaron las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con enfermedad de Graves Basedow con diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol, a nivel clínico: dentro de signos y síntomas el principal resultado fue la presencia de fiebre, la dosis de metimazol más frecuente fue de 30mg/24h y el tiempo de uso de metimazol de 1 a 3 meses, a nivel epidemiológico: el rango de edad más frecuente entre 26 a 40 años, el género femenino fue el principal y la mayoría de pacientes eran procedentes de Lima.
- Con respecto a las características clínicas, se pudo determinar que los principales signos y síntomas que presentan los pacientes en la mayoría de casos son la presencia de fiebre (87.5%) y odinofagia (73.3%). En menor frecuencia los pacientes presentan úlceras orales y vómitos.
- Se conoció que la dosis de metimazol utilizada con mayor frecuencia en pacientes con agranulocitosis fue la de 30 miligramos al día (46.9%), seguida de la dosis de 15mg/24h (31.3%).
- El tiempo de uso de metimazol más frecuente en pacientes con agranulocitosis se encontraba dentro del rango entre 1 a 3 meses con un 40.6%, seguido por los pacientes que se encontraban en el rango mayor de 3 meses representando el 31.3%.
- El principal rango de edad fue el comprendido entre 26 a 40 años (56.3%).
- En cuanto a la distribución por género los resultados pusieron en evidencia la mayor frecuencia del género femenino (90.6%) en este tipo de enfermedades sobre el género masculino (9.4%).

5.2. RECOMENDACIONES

- Mantener estandarizado y actualizado el protocolo de diagnóstico de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en nuestro medio teniendo en cuenta el perfil clínico y epidemiológico que presentan los pacientes para evitar futuras complicaciones de gran letalidad.
- Informar a los pacientes sobre los principales signos y síntomas que puedan desarrollar para poder realizar un diagnóstico precoz de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow y evitar la gravedad de esta reacción adversa medicamentosa.
- Realizar estudios de asociación en nuestro medio con respecto a la dosis de metimazol como factor de riesgo para el desarrollo de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow.
- Establecer el tiempo exacto de uso de metimazol para el desarrollo de agranulocitosis mediante estudios posteriores de causa y efecto en pacientes con enfermedad de Graves Basedow.
- Requerir mayor vigilancia en pacientes con enfermedad de Graves Basedow que se encuentren dentro de rango de edad entre 26 a 40 años por la posibilidad que puedan desarrollar agranulocitosis inducida por metimazol.
- Al ser una patología predominante en personas de género femenino, éstas deberían ser informadas a través de un programa sobre los efectos adversos que se puedan presentar durante su tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Diseases of the thyroid: Diagnosis and monitoring. 2010 (citado el 16 Abril de 2017) disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66342/1/WHO_DIL_00.4_eng.pdf]
2. Brent GA. Clinical practice. Grave's disease. *N Engl J Med*. 2008; 358:2594-605
3. Franklyn JA. Thyroid gland: Antithyroid therapy –best choice of drug and dose. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5: 592-4
4. Tsuboi K, Ueshiba H, Shumajo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, et al. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease. *Endocr J*. 2007 Feb;54(1):39-43
5. Hamerschlak N, Maluf E, Biasi C, Eluf-Neto J, Passeto R. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries--the Latin Study: a multicenter study 2008. *Eur J Clin Pharmacol*. Sep;64(9):921-9
6. Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J Chin Med Assoc*. 2009 Aug;72(8):438-41
7. Helard Manrique Hurtado, Miguel Pinto Valdivia. Agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves. *Rev Med Hered*. 2013; 24:109-113
8. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4776-83
9. Hee Kyung K, Jee Hee Y, Min Ji J, Tae Yong K, Young Kee S, Min Jin L , et al. Characteristics of Korean Patients with Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: A Multicenter Study in Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec; 30(4): 475–480.

10. Yang J., Zhu Yang-J., Zhong J., Zhang J., Weng W. , Liu Z. et al. Characteristics of Antithyroid Drug–Induced Agranulocytosis in Patients with Hyperthyroidism: A Retrospective Analysis of 114 Cases in a Single Institution in China Involving 9690 Patients Referred for Radioiodine Treatment Over 15 Years. *Thyroid*. April 2016, 26(5): 627-633
11. Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper. Trastornos Hematopoyéticos. Harrison: Principios de Medicina Interna. México: Mc-Graw Hill Interamericana Editores; 2012. Pp.677-707
12. Cooper DS., Goldminz D., Levin AA., et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med*. 2005; 98: 26-29.
13. Arthur C. Guyton, Jhon E. Hall. Resistencia del organismo a la infección: Leucocitos, granulocitos e inflamación. Tratado de Fisiología Médica, España. Editorial Elsevier. Pp 429-437
14. David G. Gardner. Agranulocitosis por Tionamidas. Greenspan: Endocrinología Básica y Clínica, México: Editorial McGrawHill, 2006. Pp 302-340
15. Laurence L. Brunton. Fármacos que actúan en sangre y Órganos Hematopoyéticos. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2012. Pp.927-948
16. Laurence L. Brunton. Fármacos Tiroideos y Antitiroideos. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2012. Pp.979-992
17. Velasco A, San Roman L. Fármacos Antitiroideos. Farmacología fundamental. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2006. Pp179-203
18. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC. Agranulocitosis por fármacos. Farmacología Clínica y Básica. España: Médica Panamericana Editores, 2004. Pp 123-135

19. Reinwein D., Benker G., Lazarus JH., et al. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol* 2006; 7:78-82
20. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to metimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61:589-94.
21. Banchemo P., Giachetto G. Agranulocitoris inducida por medicamentos. *Arch, Pediatr. Urug*. 2002; 73(2): 74-77.
22. Dai WX, Zhang JD, Zhan SW, et al. Retrospective analysis of 18 cases of Antithyroid drug (ATD). induced agranulocytosis. *Endocr J*. 2002; 49(7):29-33.
23. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid*. 2004; 14:459-62.
24. Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colonystimulating factor changed therapy? *Thyroid*. 2005; 15:292-7
25. Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy* 1999;19:299- 305.
26. Rocca NJ, Valdivia CH, Arbañil HH, Loayza UN. Agranulocitosis inducida por metimazol: a propósito de tres casos. *Rev Peru Endocr Metabol* 2002;5:79-83.

ANEXOS

ANEXO N°01: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL					
INDICADORES	N° DE ITEMS	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIA	INSTRUMENTO	% DE ITEMS
Fiebre		Nominal dicotómica	-Si (1) - No(2)	Ficha de recolección de datos	
Odinofagia		Nominal dicotómica	-Si (1) - No(2)	Ficha de recolección de datos	
Úlceras orales		Nominal dicotómica	-Si (1) - No(2)	Ficha de recolección de datos	
Vómitos		Nominal dicotómica	-Si (1) - No(2)	Ficha de recolección de datos	
Tiempo de uso metimazol		Intervalo discreto	<1 Mes (1) 1-3 meses (2) > 3meses (3)	Ficha de recolección de datos	
Dosis de metimazol		Nominal	15mg /24h (1) 30mg/24h (2) 40mg/24h (3)	Ficha de recolección de datos	
Edad		Intervalo	<25 años (1) 26- 40 años(2) >41años (3)	Ficha de recolección de datos	
Género		Nominal dicotómica	-Masculino (1) - Femenino (2)	Ficha de recolección de datos	
Lugar de procedencia		Nominal dicotómica	-Lima (1) -Provincia (2)	Ficha de recolección de datos	

ANEXO N° 02: INSTRUMENTO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR METIMAZOL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW EN EL HOSPITAL NACIONAL “ARZOBISPO LOAYZA” EN EL PERIODO 2010 – 2016

NOMBRE:
N° DE HISTORIA CLÍNICA
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:
Signos y síntomas:
<ul style="list-style-type: none">• Fiebre: Si__ No__
<ul style="list-style-type: none">• Odinofagia: Si__ No__
<ul style="list-style-type: none">• Úlceras orales: Si__ No__
<ul style="list-style-type: none">• Vómitos: Si__ No__
Tiempo de uso de Metimazol: <1 Mes ____ 1Mes-3Meses ____ > 3 Meses ____
Dosis de Metimazol: 15mg/24h__ 30mg/24h ____ 40mg/24h ____
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:
Edad: <25 años ____ 26- 40 años ____ >41años ____
Género: Masculino__ Femenino __
Lugar de Procedencia: Lima__ Provincia __

ANEXO N° 03: VALIDEZ DE INSTRUMENTO – CONSULTA DE EXPERTOS

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante:
- 1.2 Cargo e institución donde labora:
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadista
- 1.4 Nombre del instrumento:
- 1.5 Autor (a) del instrumento:

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente
		00 - 20%	21 - 40%	41 - 60%	61 - 80%	81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).				80%	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				80%	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				80%	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).				80%	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				80%	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				80%	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)				80%	

III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

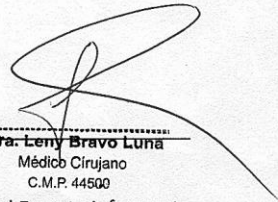
Aplica (Comentario del juez experto respecto al instrumento)


 Dra. Lenín Rosendo Palma
 Médico Cirujano
 C.M.P. #4500

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

80%

Lugar y Fecha: Lima, 2 Enero de 2018



.....
Dra. Leny Bravo Luna
Médico Cirujano
C.M.P. 44500

Firma del Experto Informante

D.N.I. Nº 40706033

Teléfono 894613409

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: DAVID LUIS ORDOZGA
 1.2 Cargo e institución donde labora: MÉDICO ASISTENTE - HUAL
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadista
 1.4 Nombre del instrumento: FICHA DE RECOLECCIÓN
 1.5 Autor (a) del instrumento: JARAS TAKAGI KUNAJI

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					90%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					90%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					90%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					90%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					90%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					90%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					90%


III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

..... APLICA (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

90.0%

Lugar y Fecha: Lima, 28 Enero de 2018


Dr. David Loja Oropeza
MEDICINA INTERNA
CMP 22880 P.N.E. 9111

Firma del Experto Informante
D.N.I. Nº ...8.2.11.261
Teléfono ...957384120

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: *BAZÁN RODRÍGUEZ FISI*
 1.2 Cargo e institución donde labora: *DOCENTE UPSJB*
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadista
 1.4 Nombre del instrumento: *FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS*
 1.5 Autor (a) del instrumento: *VARGAS TAKAGI KURAJI*

II.- ASPECTOS DE VALIDACION:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					82%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					85%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre (variables).					84%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					83%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					85%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					85%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					81%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					82%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					85%

III.- OPINION DE APLICABILIDAD:

Aplica (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACION

83.5%

Lugar y Fecha: Lima, 27 Enero de 2018


Lic. ELSI NOEMBASAN RODRIGUEZ
COESPE 444
COLEGIO DE ESTADISTICOS DEL PERU

Firma del Experto Informante

D.N.I Nº ... 7700 9783
Teléfono 729 414 829

ANEXO N° 04: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: PG: ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016?</p> <p>Específicos: PE 1: ¿Cuáles son los signos y síntomas más frecuentes en la presentación de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016?</p> <p>PE 2: ¿Cuál es la dosis utilizada con mayor frecuencia en agranulocitosis inducida por metimazol en paciente con enfermedad e Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?</p>	<p>General: OG: Describir las características clínicas y epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016</p> <p>Específicos: OE1: Identificar dentro de las características clínicas, los signos y síntomas más frecuentes en la presentación de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016</p> <p>OE2: Conocer dentro de las características clínicas, la dosis utilizada con mayor frecuencia en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016</p>	<p>Al ser un estudio descriptivo, prescindimos de hipótesis.</p>	<p>Características clínicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos y síntomas • Tiempo de uso de metimazol • Dosis de metimazol

<p>PE 3: ¿Cuál es el tiempo de uso de metimazol más frecuente en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016?</p> <p>PE 4: ¿Cuál es la distribución de acuerdo al rango de edad en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016?</p> <p>PE 5: ¿Cuál es la frecuencia de acuerdo al género en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016?</p>	<p>OE3: Precisar dentro de las características clínicas, el tiempo de uso de metimazol más frecuente en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010-2016</p> <p>OE4: Describir dentro de las características epidemiológicas, el rango de edad con mayor frecuencia en agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016</p> <p>OE5: Identificar dentro de las características epidemiológicas, la frecuencia de acuerdo al género en agranulocitosis inducida por metimazol pacientes con enfermedad de Graves Basedow en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010- 2016.</p>		<p>Características epidemiológicas de agranulocitosis inducida por metimazol en pacientes con enfermedad de Graves Basedow:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Lugar de procedencia
Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos	
<p>- Nivel : Básico</p> <p>- Tipo de Investigación: No experimental</p> <p>- Alcance: Descriptivo</p> <p>- Diseño: Investigación cuantitativa</p>	<p>Población: Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow que presentan agranulocitosis inducida por metimazol en el hospital “Arzobispo Loayza” en el periodo 2010 al 2016 Total: 32</p> <p>Muestra: Se trabajó con el total de la población</p>	<p>Técnica e instrumento de recolección de datos:</p> <p>Ficha de recolección de datos.</p>	