



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO DE LA
AGRANULOCITOSIS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

JACQUELINE BOLLAÍN Y GOYTIA MEZA

TUTOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

ASESOR: C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres y hermanos, por todos los consejos y el apoyo que he recibido de ellos.

A todos los profesores y profesoras de la Facultad de Odontología que formaron parte de mi desarrollo y conocimientos a lo largo de la carrera.

A mis amigos y amigas, que me acompañaron en este gran proceso de preparación, con los cuales, compartí alegrías, tristezas, triunfos y fracasos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haber permitido que ocupara un lugar en esta Facultad, y así lograr uno de los objetivos primordiales en mi vida.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	DEFINICIÓN.....	7
III.	GENERALIDADES DE LA SANGRE	8
	3.1. LA SANGRE Y SU COMPOSICIÓN	8
	3.2. LAS FUNCIONES DE LA SANGRE	10
	3.3. LA MÉDULA ÓSEA	11
	3.4. LA HEMATOPOYESIS	13
	3.5. LOS ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE.....	14
	3.5.1. EL PLASMA.....	14
	3.5.2. LOS ERITROCITOS	14
	3.5.3. LOS LEUCOCITOS	15
	3.5.4. LOS NEUTRÓFILOS.....	19
	3.5.5. LOS EOSINÓFILOS.....	23
	3.5.6. LOS BASÓFILOS	23
	3.5.7. LOS LINFOCITOS	24
	3.5.8. LOS MONOCITOS.....	25
	3.5.9. LAS PLAQUETAS	25
IV.	LA AGRANULOCITOSIS	26
	4.1. SINONÍMIA	26
	4.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	27
	4.3. EPIDEMIOLOGÍA	31
	4.4. PATOGENIA	33
V.	ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO DE LA AGRANULOCITOSIS	36
	5.1. ETIOLOGÍA.....	36
	5.2. CLASIFICACIÓN	37
	5.3. NEUTROPENIAS CONGÉNITAS.....	39
	5.3.1. LA NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE AISLADA.....	39
	5.3.2. LA NEUTROPENIA CÍCLICA	39
	5.3.3. LA NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE	40
	5.3.4. EL SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND-OSKI	40
	5.3.5. EL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI	41
	5.3.6. LA GLUCOGENOSIS TIPO IB.....	41

5.3.7. LA NEUTROPENIA CON DISGAMMAGLOBULINEMIA.....	41
5.3.8. LA NEUTROPENIA CON DISGRANULOPOYESIS.....	41
5.3.9. LA NEUTROPENIA CRÓNICA IDIOPÁTICA	42
5.4. NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS	43
5.4.1. LA NEUTROPENIA IATRÓGENA	43
5.4.2. NEUTROPENIAS INMUNES.....	44
5.5. CUADRO CLÍNICO.....	45
5.6. ALTERACIONES BUCALES	48
5.7. MANEJO ODONTOLÓGICO.....	57
VI. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	59
6.1. DIAGNÓSTICO.....	59
6.2. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.....	61
6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	62
6.4. PRONÓSTICO	63
6.5. TRATAMIENTO	65
VII. CONCLUSIONES.....	70
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72

I. INTRODUCCIÓN

La agranulocitosis es una rara enfermedad, la cual se caracteriza por un brusco descenso en el recuento total de los leucocitos, específicamente los neutrófilos, por lo que ésta condición conduce a los pacientes a presentar infecciones severas y recurrentes; afectando principalmente a los pulmones, las vías respiratorias altas, la piel y la boca, siendo ésta última la de mayor importancia para nosotros, ya que muchas veces las lesiones iniciales características de esta enfermedad se presentan en la boca, resultando afectados el paladar, el piso de la boca, la faringe, la mucosa bucal y la lengua, entre otras. Las lesiones iniciales características de éste padecimiento son de color gris y de aspecto úlcero-necrosantes; por lo que me parece importante conocer ésta enfermedad.

Además de poder sospechar de un probable diagnóstico de agranulocitosis en fase “temprana”, y remitir al paciente con su médico tratante, ya instauradas las lesiones, debemos realizar un tratamiento adecuado, además de convencer al paciente de que el cuidado e higiene orales son indispensables, tanto para contrarrestar la infección como para disminuir el dolor; ya que en esta enfermedad, las úlceras son muy dolorosas e inclusive muchas veces ocasionan dificultad y dolor a la deglución o una masticación dolorosa. Esta enfermedad cursa con recesión gingival intensa, la cual muchas de las veces llega a convertirse en una enfermedad periodontal grave con pérdida ósea avanzada, raíces descubiertas con mayor movilidad dental y por consiguiente, la pérdida de éste.

Un aspecto importante es que una gran cantidad de medicamentos puede desencadenar la agranulocitosis.

Otro aspecto relevante, es el hecho de que éstos pacientes requieren de un largo tratamiento odontológico si no es que para toda su vida, principalmente en el caso del síndrome de Kostmann o de Chediak-Higashi, que suelen perder sus piezas dentales a muy temprana edad.

En el caso de la agranulocitosis iatrógena, es un hecho que nosotros mismos podemos desencadenarla, por eso es importante realizar una historia clínica minuciosa, para saber si existen antecedentes alérgicos o hereditarios, si ha sufrido alguna reacción alérgica medicamentosa importante, en éste caso.

II. DEFINICIÓN

La agranulocitosis es un trastorno hematológico poco frecuente pero grave, caracterizado por un descenso en el recuento total de los leucocitos. Éste puede ir de los 1,000/microlitro, hasta los 200 a 300/microlitro¹ y puede persistir por meses o años.²

Las causas de esta enfermedad son múltiples; pueden ser congénitas o hereditarias y existir desde el nacimiento; o bien, adquiridas y aparecer en cualquier momento de la vida.^{3,4}

III. GENERALIDADES DE LA SANGRE

3.1. LA SANGRE Y SU COMPOSICIÓN

La sangre es un tejido cuyas células están suspendidas en un líquido intercelular en constante movimiento,⁵ gracias a la función circulatoria; se encuentra contenido en los vasos sanguíneos y en las cavidades cardíacas. Se trata de una mezcla espesa, compuesta por una porción líquida llamada plasma, en la que se encuentran en suspensión 3 tipos de elementos celulares: los glóbulos rojos, también llamados eritrocitos, rubrocitos o hematíes; los glóbulos blancos o leucocitos; y las plaquetas o trombocitos (Fig. 1.0.).^{6,7}

El volumen sanguíneo circulante total normal en un adulto es de alrededor de 6L.⁵ lo cual equivale al 8% del peso corporal.⁷ Los elementos formes representan aproximadamente el 45% del volumen total de la sangre, fracción que se conoce como hematocrito. El plasma ocupa el restante 55%, porción que se denomina plasmacrito.^{6,9}

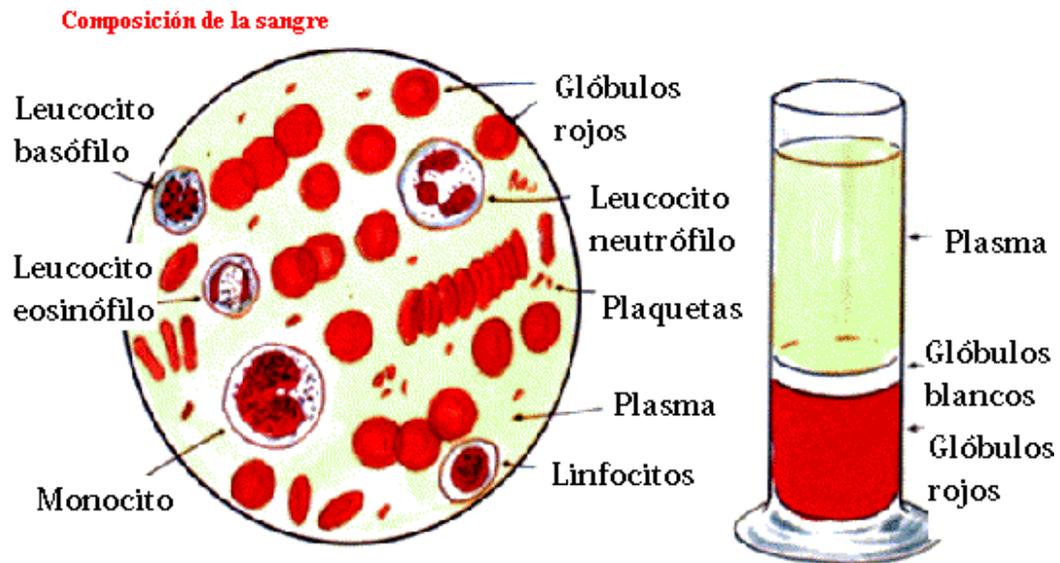


Fig. 1.0. Componentes de la sangre.¹⁰

COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

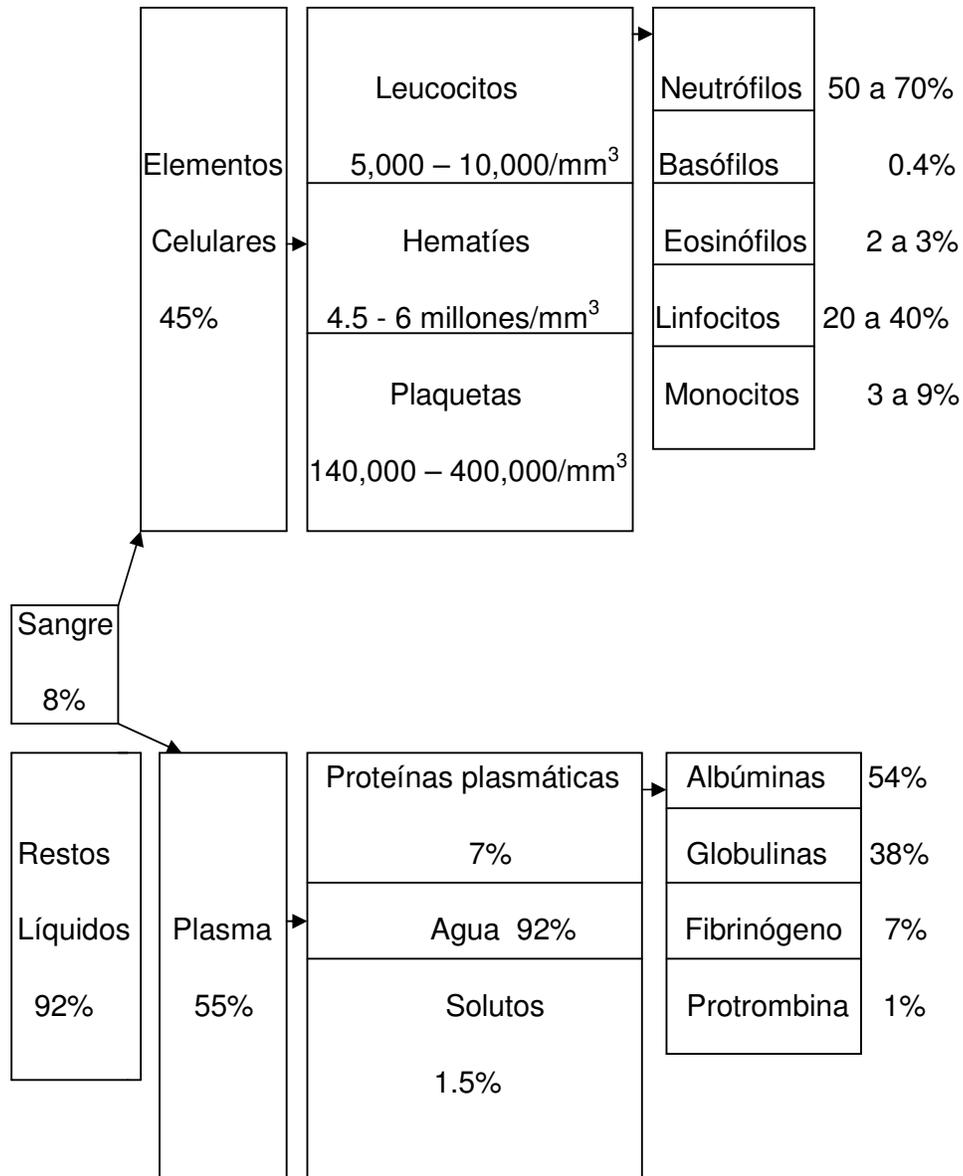


Fig. 1.1. Composición de la sangre. ¹¹

3.2. LAS FUNCIONES DE LA SANGRE

La sangre tiene funciones que dependen tanto de las células como del plasma:

- ❖ Transporte de O₂ y CO₂ en la respiración.
- ❖ Funciones celulares.
- ❖ Distribución de células de defensa (inmunidad celular).
- ❖ La coagulación.
- ❖ La inflamación.
- ❖ Distribución de células madre.
- ❖ Reparación de lesiones vasculares y tisulares.
- ❖ Funciones plasmáticas
- ❖ Transporte de nutrientes.
- ❖ Transporte de iones.
- ❖ Transporte de hormonas y otros mensajeros químicos.
- ❖ Transporte de anticuerpos y complemento (inmunidad humoral).
- ❖ Transporte de sustancias de desecho y urea.
- ❖ Regulación del medio interno (homeostasis).
- ❖ Hemostasia.⁶

3.3. LA MÉDULA ÓSEA

En el adulto, los eritrocitos, varios leucocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea. En el feto, las células sanguíneas también se forman en el hígado y el bazo, y en el adulto ésta hematopoyesis extramedular puede recuperarse en estados patológicos de déficit en los que la médula ósea se destruye o se vuelve fibrosa. En los niños, las células sanguíneas se producen en forma activa en las cavidades medulares de todos los huesos. Para los 20 años de edad, ya no hay actividad hematopoyética en la médula de las cavidades de los huesos largos, excepto en la porción superior del húmero y del fémur. La médula celular activa se conoce como médula roja; la médula inactiva infiltrada con grasa se denomina médula amarilla; ⁷ esta última es la principal forma de médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hematopoyéticamente activos, como los huesos largos de las extremidades, incluidos los de los dígitos (Fig. 1.2.). En estos huesos, la médula ósea roja ha sido completamente reemplazada por tejido adiposo. Incluso en los huesos que tienen médula ósea hematopoyéticamente activa en los humanos adultos, como las costillas, las vértebras, la pelvis y la cintura escapular, alrededor de la mitad del espacio medular está ocupado por tejido adiposo y la otra mitad contiene tejido hematopoyético. No obstante, la médula ósea amarilla retiene su potencialidad hemopoyética y, si es necesario, como ocurre después de una hemorragia grave, puede volver a convertirse en médula roja tanto por la extensión del tejido hemopoyético hacia la médula amarilla como por la repoblación de esta última con células madre circulantes. ^{5, 8}

En realidad, la médula ósea es uno de los órganos más grandes del cuerpo, su tamaño y peso se aproximan al del hígado. También es uno de los más activos.

En condiciones normales, 75% de las células hemáticas de la médula pertenecen a la serie mieloide productora de leucocitos y sólo 25% son eritrocitos en proceso de maduración; aunque son 500 veces más los glóbulos rojos en la circulación que los glóbulos blancos.⁸ La diferencia en la médula refleja el hecho de que la vida media de los leucocitos es corta, mientras que la de los eritrocitos es larga.

Es importante mencionar a las células madre hematopoyéticas, las cuales son células de la médula ósea capaces de producir todos los tipos de células sanguíneas. Se diferencian en uno u otro tipo de células primordiales comprometidas hacia un tipo celular. Son éstas las que dan origen a los diversos tipos de células sanguíneas diferenciadas.

El número de las células madre hematopoyéticas es bajo, pero son capaces de reponer completa la médula ósea al inyectarse en un huésped, cuando la médula ósea se destruye por completo.⁸

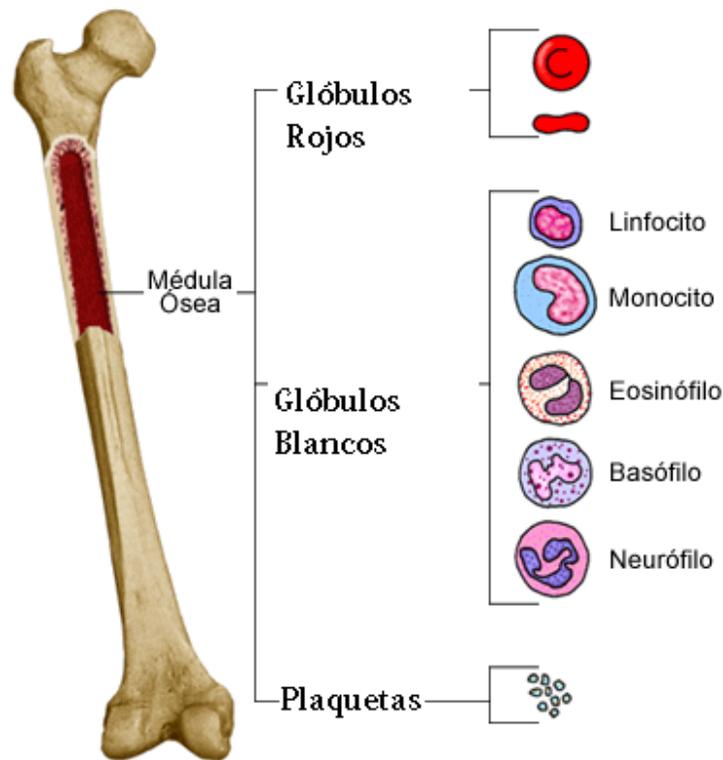


Fig. 1.2. Células sanguíneas formadas en la médula ósea.¹²

3.4. LA HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis comprende la eritropoyesis, la leucopoyesis y la trombopoyesis.

Las células y los elementos formes o celulares de la sangre tienen una vida limitada; se producen y destruyen de manera continua. Tanto los eritrocitos (vida media de 120 días) como las plaquetas (vida media de 10 días) en los humanos pasan toda su vida en la sangre circulante. Los leucocitos, en cambio, abandonan la circulación poco tiempo después de haberla alcanzado en la médula ósea y pasan la mayor parte de su vida, de longitud variable, en los tejidos.

Durante la vida fetal, tanto los eritrocitos como los leucocitos se forman en varios órganos antes de la diferenciación de la médula ósea. La primera etapa o fase del saco vitelino de la hematopoyesis comienza en la tercera semana de la gestación y se caracteriza por la aparición de "islotos sanguíneos" en la pared del saco vitelino del embrión. En la segunda etapa o fase hepática, en los comienzos del desarrollo fetal, los focos o centros hematopoyéticos aparecen en el hígado. El hígado es el principal órgano hematopoyético fetal durante el segundo trimestre de la gestación. La tercera etapa o fase médula ósea de la eritropoyesis y leucopoyesis fetal ocurre en la médula ósea roja, y en otros tejidos linfáticos, comienza ya en el segundo trimestre del embarazo. Después del nacimiento la hematopoyesis sólo ocurre en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos, igual que en el adulto. ⁵

3.5. LOS ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

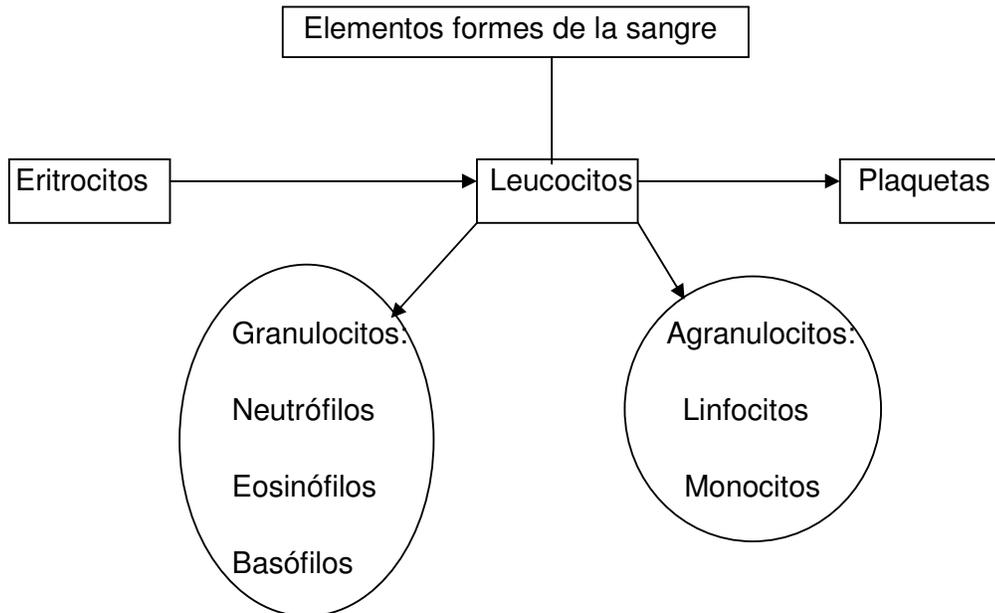


Fig. 1.3. Los elementos formes o celulares de la sangre.⁵

3.5.1. EL PLASMA

El plasma representa aproximadamente el 5% del peso corporal total, alrededor de 3,500 ml en un hombre de 70 kg de peso (Fig. 1.3.).

El principal componente del plasma es el agua, que constituye del 90 al 92%. En ella se encuentran disueltas diversas sustancias: como iones minerales, lípidos, carotenos, enzimas; aminoácidos, proteínas, glúcidos, vitaminas, hormonas, virus y bacterias durante las infecciones.⁶

3.5.2. LOS ERITROCITOS

La principal función de los eritrocitos (hematíes), es transportar hemoglobina, que a la vez transporta oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos.¹³ La hemoglobina es el pigmento especial que posee hierro en su molécula y que da a los eritrocitos su color rojo característico. Participa en el proceso por el que la sangre lleva los nutrientes necesarios hasta las células del organismo y conduce sus productos de desecho hasta los órganos excretores.⁹

También transporta el oxígeno desde los pulmones o branquias, donde la sangre lo capta, hasta los tejidos del cuerpo. La hemoglobina también transporta productos residuales, el dióxido de carbono de vuelta a los tejidos (menos del 2% total del oxígeno, y la mayor parte del CO₂ son mantenidos en solución en el plasma sanguíneo). Los eritrocitos consisten en 70% de hemoglobina.

En cuanto a la concentración de los eritrocitos en la sangre encontramos, que en los varones normales, el número medio de eritrocitos por milímetro cúbico es de 5,200.000; en las mujeres normales es de 4,700.000. Las personas que viven en altitudes elevadas tienen más eritrocitos (Fig. 1.3.).

GÉNESIS DE LOS ERITROCITOS

A medida que se reproducen las diferentes células sanguíneas, una parte de ellas permanece exactamente igual que las células pluripotenciales originales y se queda en la médula ósea para mantener su producción, aunque su número disminuye con la edad. Pero la mayoría de las células reproducidas se diferencia hasta formar los otros tipos celulares.^{9, 14}

Las células en un estadio intermedio son muy parecidas a las células precursoras pluripotenciales, aunque ya estén comprometidas en una línea celular en particular y reciben el nombre de células precursoras comprometidas.

Las diferentes células precursoras comprometidas cuando crecen en cultivos, producirán colonias de tipos especiales de células sanguíneas, como lo son las unidades formadoras de colonias de eritrocitos, granulocitos, monocitos, etc.

3.5.3. LOS LEUCOCITOS

Los leucocitos, también llamados células blancas sanguíneas, son las unidades móviles del sistema protector del organismo.

Se forman en parte en la médula ósea (granulocitos, monocitos y unos pocos linfocitos); y en el tejido linfático (linfocitos y células plasmáticas).¹³

Tras su formación, son transportados en la sangre a diferentes partes del organismo donde son necesarios (Fig. 1.3.).

El valor biológico real de los leucocitos estriba en que la mayoría de ellos se transportan específicamente a zonas de infección e inflamación intensas, lo que constituye una defensa rápida y potente frente a los microorganismos infecciosos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS LEUCOCITOS

Los neutrófilos polimorfonucleares, los eosinófilos polimorfonucleares y los basófilos polimorfonucleares, tienen todos un aspecto granular, razón por la que se les llama granulocitos o, en terminología clínica “polis”, por sus múltiples núcleos.

Los granulocitos y monocitos protegen al organismo frente a los microorganismos invasores sobre todo digiriéndolos, es decir, mediante la fagocitosis. Los linfocitos y las células plasmáticas actúan sobre todo en conexión con el sistema inmunitario.

DIFERENTES PROPORCIONES DE LOS LEUCOCITOS EN LA SANGRE

El ser humano tiene unos 7, 000 leucocitos/ml de sangre (comparado con 5 millones de eritrocitos). Entre todos los leucocitos, los porcentajes normales de los diferentes tipos son aproximadamente los siguientes:

Neutrófilos polimorfonucleares	62%
Eosinófilos polimorfonucleares	2,3%
Basófilos polimorfonucleares	0,4%
Monocitos	5,3%
Linfocitos	30%

Cuadro1.0. Concentración de los leucocitos en la sangre.¹³

El número de plaquetas, que son sólo fragmentos celulares, en cada microlitro de sangre es normalmente de 300,000.

GÉNESIS DE LOS LEUCOCITOS

Los granulocitos y los monocitos se forman sólo en la médula ósea. Los linfocitos y las células plasmáticas se producen sobre todo en los diferentes órganos linfógenos o linfopoyéticos, en especial en los ganglios linfáticos, el bazo, el timo y las amígdalas.

La mayoría de las sustancias naturales del cuerpo tiene cubiertas proteicas protectoras que repelen a los fagocitos. En cambio, la mayoría de los tejidos muertos y partículas extrañas no tiene cubiertas protectoras, lo que las hace susceptibles a la fagocitosis. El sistema inmunitario del cuerpo produce anticuerpos frente a los microorganismos infecciosos como las bacterias, virus, hongos y parásitos.

LA FAGOCITOSIS DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos que entran en los tejidos son ya células maduras que pueden comenzar inmediatamente la fagocitosis. Al acercarse a una partícula que va a fagocitar, el neutrófilo contacta y se une primero a la partícula en un punto y después proyecta pseudópodos en todas las direcciones alrededor de la partícula. Los pseudópodos se encuentran entre sí en el extremo opuesto y se fusionan. Esto crea una cámara cerrada que contiene la partícula fagocitada. Un solo neutrófilo puede fagocitar habitualmente de 3 a 20 bacterias antes que el propio neutrófilo se inactive y muera.

LA FAGOCITOSIS DE LOS MACRÓFAGOS

Los macrófagos son el producto final de los monocitos que entran en los tejidos desde la sangre. Cuando los activa el sistema inmunitario, son fagocitos mucho más poderosos que los neutrófilos, capaces a menudo de fagocitar hasta 100 bacterias.¹³

También pueden engullir partículas mucho más grandes, incluso eritrocitos completos, y a menudo sobreviven y funcionan durante muchos meses.

LOS MACRÓFAGOS TISULARES EN LA PIEL Y EN LOS TEJIDOS

Aunque la piel es prácticamente impermeable a los microorganismos infecciosos, ésta condición no opera cuando la piel se rompe. Cuando la infección comienza en un tejido subcutáneo y surge la inflamación local, los macrófagos tisulares locales pueden dividirse en el mismo sitio y formar todavía más macrófagos. Entonces realizan las funciones habituales de atacar y destruir a los microorganismos infecciosos.¹³

3.5.4. LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes, ya que se presentan entre un 45-74% y a su vez son considerados como los granulocitos más comunes (Fig. 1.3.).

La función más importante de los neutrófilos es su respuesta rápida a la invasión de agentes extraños al organismo, ya sea que se traten de bacterias, virus, hongos, parásitos, células en destrucción o moléculas que no son identificadas como propias. El mecanismo por el que realizan esta función se conoce como fagocitosis.⁶

MADURACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

En los seres humanos normales, los neutrófilos solo se producen en la médula ósea. El número suficiente de células progenitoras necesario para mantener la hematopoyesis es de 400 a 500.

Los monocitos de la sangre humana, los macrófagos hísticos y las células estromáticas producen factores estimuladores de colonias, que son sustancias hormonales para el crecimiento de los monocitos y los neutrófilos en la médula ósea.¹⁴

El sistema hematopoyético no sólo produce la cantidad necesaria de neutrófilos para llevar a cabo las funciones fisiológicas, sino que también incluye una importante reserva celular almacenada en la médula y que puede ser movilizada por reacción a la inflamación o la infección. El aumento del número de neutrófilos de la sangre se denomina neutrofilia; y la disminución del número de neutrófilos en la sangre se denomina *neutropenia*.

Los neutrófilos y los monocitos proceden de células progenitoras pluripotenciales bajo la influencia de las citocinas y de los factores estimuladores de colonias.

La fase proliferativa del metamielocito dura alrededor de una semana, mientras que la fase de maduración del metamielocito al neutrófilo maduro tiene aproximadamente la misma duración. El mieloblasto es la primera célula precursora de transformación y evoluciona hasta el promielocito. El promielocito evoluciona cuando se forman los clásicos gránulos lisosómicos denominados gránulos azurófilos o primarios. Los gránulos primarios contienen hidrolasas, elastasas, mieloperoxidasa, proteínas catiónicas y proteína bactericida, que es importante para la destrucción de las bacterias gramnegativas. Los gránulos azurófilos también contienen defensinas, que ejercen una importante actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y ciertos virus con cubierta. El promielocito se divide dando lugar al mielocito, una célula responsable de la síntesis de los gránulos específicos o secundarios que contienen elementos específicos, como lactoferrina, proteínas de fijación de vitamina B₁₂, histaminasa y factores que facilitan la adherencia.

Los gránulos secundarios son fácilmente liberados hacia el espacio extracelular y su movilización es importante para regular la reacción inflamatoria. Durante las fases finales de la maduración no se produce división celular y la célula pasa por el estadio de metamielocito hasta alcanzar más adelante la fase de neutrófilo en banda con núcleo.¹⁴

A medida que madura la célula en banda, el núcleo adopta una configuración lobulada. En condiciones normales, el núcleo del neutrófilo contiene hasta cuatro segmentos. La segmentación excesiva (más de cinco lóbulos nucleares) puede ser una manifestación de déficit de folato o de vitamina B₁₂. La participación fisiológica del núcleo multilobulado de los neutrófilos se desconoce, aunque permite una mayor deformación de estas células durante su migración hacia los tejidos en los que existe inflamación.

En el contexto de una infección bacteriana aguda grave, en ocasiones se observan gránulos citoplásmicos prominentes en los neutrófilos que se denominan granulaciones tóxicas, las cuales parecen presentar gránulos azurófilos inmaduros o anómalos.¹⁴

LA PARTICIPACIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS Y LOS MACRÓFAGOS EN LA INFLAMACIÓN

Cuando se produce una lesión tisular, ya sea debido a bacterias, traumatismos, sustancias químicas, calor o cualquier otro fenómeno, los tejidos lesionados liberan múltiples sustancias que dan lugar a cambios secundarios espectaculares en los tejidos vecinos no lesionados. Éste complejo de cambios tisulares se llama inflamación. La inflamación se caracteriza por vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente exceso de flujo sanguíneo local; el aumento de la permeabilidad de los capilares; la migración de un gran número de granulocitos y monocitos al tejido, y la tumefacción de las células tisulares. Algunos de los muchos productos tisulares que provocan estas reacciones son la histamina, la bradicinina, la serotonina, las prostaglandinas y múltiples sustancias llamadas linfocinas, que liberan los linfocitos T sensibilizados. Varias de estas sustancias activan con fuerza el sistema macrofágico y en pocas horas los macrófagos comienzan a devorar los tejidos destruidos. Pero, a veces, los macrófagos también lesionan las células tisulares que están todavía vivas.¹³

EL EFECTO TABICADOR DE LA INFLAMACIÓN

Uno de los primeros resultados de la inflamación es “aislar” la zona lesionada del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos de la zona inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógenos de manera que durante algún tiempo apenas fluye líquido a través de los espacios. Este proceso de la tabicación retrasa la diseminación de bacterias y productos tóxicos. La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular.

LA RESPUESTA DEL MACRÓFAGO Y EL NEUTRÓFILO DURANTE LA INFLAMACIÓN

A los pocos minutos de comenzar la inflamación, los macrófagos ya presentes en los tejidos, comienzan de inmediato sus acciones fagocíticas. Cuando se activan por los productos de la infección y de la inflamación el primer efecto es el aumento de tamaño rápido de cada una de las células. Después, muchos de los macrófagos previamente sésiles pierden sus inserciones y se hacen móviles, formando la primera línea de defensa frente a la infección durante la primera hora o más. Alrededor de la primera hora siguiente a la infección, un gran número de neutrófilos comienzan a invadir la zona inflamada desde la sangre. Esto se debe a los productos procedentes de los tejidos inflamados que inician las siguientes reacciones:

1. Alteran la superficie interna del endotelio capilar haciendo que los neutrófilos se peguen a las paredes capilares de la zona inflamada.
2. Hacen que las uniones intercelulares entre las células endoteliales de los capilares y las vénulas pequeñas se aflojen, lo que deja aberturas suficientemente grandes para que los neutrófilos pasen por diapédesis directamente desde la sangre hacia los espacios tisulares.
3. Otros productos de la inflamación provocan la quimiotaxis de los neutrófilos hacia los tejidos lesionados.¹³

De éste modo, varias horas después de que comience la lesión tisular, la zona está bien nutrida de neutrófilos. Debido a que los neutrófilos sanguíneos ya son células maduras, ya están preparados para comenzar de inmediato sus funciones de limpieza matando bacterias y eliminando materiales extraños. Cuando los neutrófilos y los macrófagos engullen un gran número de bacterias y tejido necrótico, prácticamente todos los neutrófilos y la mayoría de los macrófagos fallecen finalmente.

Después de varios días, la zona de los tejidos inflamados contiene porciones variables de tejido necrótico, neutrófilos muertos, macrófagos muertos y líquido tisular. Esta mezcla se llama habitualmente pus. Cuando la infección se ha suprimido, las células muertas y el tejido necrótico del pus se autolisan gradualmente a lo largo de un periodo de días, y los productos finales son absorbidos por los tejidos vecinos y por la linfa hasta que la mayor parte de los signos de lesión tisular desaparecen.

3.5.5. LOS EOSINÓFILOS

Los eosinófilos constituyen normalmente alrededor del 2% de todos los leucocitos del cuerpo (Fig. 1.3.).

Se producen a menudo en un gran número de personas con infecciones parasitarias, y emigran en gran número hacia los tejidos parasitarios. Aunque la mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados por los eosinófilos o cualquier otra célula fagocítica, los eosinófilos atacan a los parásitos por medio de moléculas de superficie especiales y liberan sustancias que matan a muchos parásitos.

Los eosinófilos también tienen una especial tendencia a acumularse en los tejidos, en donde se producen reacciones alérgicas. Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que muchos mastocitos y basófilos participan en las reacciones alérgicas.¹³

3.5.6. LOS BASÓFILOS

Los basófilos que están en la sangre circulante son similares a los mastocitos tisulares grandes localizados inmediatamente por fuera de muchos de los capilares del cuerpo. Los mastocitos y los basófilos liberan heparina a la sangre, sustancia que puede impedir la coagulación de la sangre (Fig. 1.3.).

Los mastocitos y los basófilos también liberan histamina, así como pequeñas cantidades de bradicinina y serotonina. De hecho, son sobre todo los mastocitos de los tejidos inflamados los que liberan estas sustancias durante la inflamación. Los mastocitos y los basófilos desempeñan una función destacada en algunos tipos de reacciones alérgicas, ya que el tipo de anticuerpo que provoca las reacciones alérgicas, la IgE, tiene una tendencia especial a unirse a los mastocitos y a los basófilos. Cuando el antígeno específico del anticuerpo IgE reacciona con el anticuerpo, provoca que el basófilo o el mastocito se rompan y liberen cantidades excesivas de histamina, bradicinina, serotonina, heparina, sustancia de reacción lenta de anafilaxia y varias enzimas lisosómicas. Estas sustancias desencadenan reacciones vasculares locales y tisulares que a su vez provocan muchas, si no la mayoría, de las manifestaciones alérgicas.¹³

3.5.7. LOS LINFOCITOS

Los linfocitos son elementos clave en el desarrollo de la inmunidad. Después del nacimiento, se forman algunos linfocitos en la médula ósea; no obstante, la mayor parte se forma en los ganglios linfáticos, el timo y el bazo. Casi todos los linfocitos entran a la circulación sanguínea a través de los linfáticos. En cualquier momento, cerca del 2% de los linfocitos del cuerpo está en la sangre periférica; los restantes están en reposo en los órganos linfoides (Fig. 1.3.).⁸ Aunque la mayoría de los linfocitos en el tejido linfático normal tiene un aspecto similar cuando se les estudia con el microscopio, estas células se dividen en dos poblaciones importantes. Una de las poblaciones, los linfocitos T, responsable de formar los linfocitos activados que proporcionan la inmunidad “celular”, y la otra población, los linfocitos B, es responsable de formar anticuerpos que proporcionan la inmunidad “humoral”.¹³

3.5.8. LOS MONOCITOS

Los monocitos entran a la sangre desde la médula ósea y circulan durante cerca de 72 h. Luego entran a los tejidos y se convierten en macrófagos tisulares. Al parecer no regresan a la circulación (Fig. 1.3.). Los macrófagos se activan por acción de las linfocinas de los linfocitos T. Los macrófagos activados migran como respuesta a los estímulos quimiotácticos, y luego engloban y matan las bacterias mediante procesos que generalmente son similares a los que ocurren en los neutrófilos.

3.5.9. LAS PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños cuerpos granulados que se agrupan en sitios de lesión vascular. Carecen de núcleos y miden de 2 a 4 micrómetros de diámetro. Existen cerca de 300,000/microlitro de sangre circulante y tienen una vida media aproximada de diez días. Los megacariocitos, son células gigantes en la médula ósea, que forman las plaquetas mediante un proceso de desprendimiento de pequeños fragmentos de citoplasma con extrusión de los mismos hacia la circulación. Entre el 60 y 75% de las plaquetas que se desprendieron de la médula ósea están en la sangre circulante; casi todas las restantes están en el bazo (Fig. 1.3.).⁶

Las plaquetas interfieren en el proceso de la coagulación por medio del factor derivado de plaquetas, el cual estimula la cicatrización de las heridas.^{6,7}

IV. LA AGRANULOCITOSIS

4.1. SINONÍMIA

- ❖ Angina agranulocítica. ³
- ❖ Agranulocitosis de Shultz. ¹⁵
- ❖ Agranulocitosis alérgica. ¹⁶
- ❖ Granulocitopenia.
- ❖ Neutropenia.
- ❖ Neutropenia maligna o perniciosa.
- ❖ Leucopenia. ¹⁴

4.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1902, Brown y Opuls describieron a dos enfermos que habían presentado astenia, adinamia, ulceraciones en las mucosas y que murieron por procesos infecciosos severos. Después de ésta descripción, Turk reportó tres pacientes del sexo femenino de 50-63 años de edad, con un cuadro clínico similar. Pero no fue sino hasta 1922 cuando Shultz la estudió y le denominó *agranulocitosis*.¹

Tapia, por otra parte, distingue: agranulocitosis por trastorno funcional (casos curables); por agotamiento anatómico definitivo (casos mortales) y casos con trastorno funcional y metaplasia (casos seguidos en la leucemia).

Jiménez Díaz asemeja el cuadro de esta enfermedad al de las leucemias, manifestando que la tendencia en ambas enfermedades de la evolución hacia la necrosis de las lesiones, es por falta de la acción protectora de los leucocitos, que aunque en la leucemia son numerosos, como son leucocitos enfermos, carecen de valor defensivo.¹⁷

De 1980-1986 se realizó el Estudio Internacional de Agranulocitosis y Anemia Aplásica, donde los fármacos mayormente implicados en la agranulocitosis fueron: *el dobesilato de calcio, los medicamentos antitiroideos, la dipirona y la espironolactona*.¹⁸

En el estudio realizado en Boston (1984-1989), un estudio multicéntrico de tipo caso-control, se definió el caso de agranulocitosis como un recuento de granulocitos menor de 500 elementos/mm³ y/o un recuento de leucocitos menor a 300 elementos/mm³ en dos hemogramas consecutivos en pacientes mayores de dos años de edad.

Se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes, neoplasias y en tratamiento con radioquimioterapia, ya que pueden actuar como factores de confusión en la determinación de la causalidad de la reacción adversa.¹⁷

En el estudio realizado por Van der Klauw en Holanda (1987-1990), se utilizó como criterio diagnóstico de la agranulocitosis, en pacientes mayores de dos años de edad, la neutropenia severa (recuento menor de 500 elementos/mm³) acompañada de síntomas relacionados. Estos pacientes debían cumplir otros criterios: recuentos hematológicos previos normales, niveles de hemoglobina mayores a 6.5 g/dl, recuento plaquetario menor a 100,000 elementos/mm³ luego de 30 días de suspendido el medicamento sospechoso.

Las primeras notificaciones de agranulocitosis implicaron a los antiinflamatorios no esteroideos como: *las pirazolonas, las butazonas, la indometacina*; aunque también se vieron implicados medicamentos como: las fenotiazinas, las sulfamidas, los antitiroideos y los antihistamínicos. Más recientemente, con la introducción de nuevos medicamentos al mercado, se han reportado casos vinculados con *el captopril, la mianserina, la clozapina, la amodiaquina, la dapsona, la ticlopidina, y la cinapacida*.

A pesar de que existen numerosas notificaciones, se desconoce el riesgo individual atribuible a cada fármaco. El número de casos publicados que vinculan la reacción adversa con la exposición a un determinado medicamento no mide el riesgo real de presentar el efecto cuando un paciente se expone a éste.

En el año 2005 se puso en marcha el “Estudio Latino” iniciando en San Pablo Brasil como programa piloto; posteriormente se realizó en forma de estudio multicéntrico caso-control abarcando: Argentina, Colombia y México, el cual tiene como primer objetivo conocer la probable asociación de medicamentos, enfermedades, factores ambientales y ocupacionales con la agranulocitosis en América Latina; y como segundo objetivo estimar la incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica.

La incidencia de agranulocitosis debida al metamizol en México es muy baja. ⁴

En la Clínica del dolor del Hospital General de México, a la que acuden más de 1,000 pacientes al mes y donde el metamizol es frecuentemente usado, sólo se ha observado un caso de agranulocitosis en los últimos 25 años. Vargas Correa realizó un estudio sobre la incidencia de agranulocitosis en el Hospital Regional de Mérida Yucatán del ISSSTE de 1994-1996. En este periodo se estudiaron 547,432 pacientes; de los cuales sólo se detectaron tres casos de agranulocitosis, pero ninguno estuvo relacionado con el uso del metamizol.

El uso de la dipirona o metamizol, está prohibido en más de 20 países, entre ellos Estados Unidos, Reino Unido y Suecia. En Alemania, país de origen del medicamento, su uso está restringido a indicaciones puntuales luego de que otras alternativas terapéuticas hayan fracasado y el prescriptor será legalmente responsable de aquellos casos en que se sospeche daño inducido por el medicamento. En España está contraindicado su uso en neonatos y menores de tres meses, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.⁴

El síndrome de Chediak-Higashi fue descrito originalmente como “neutropenia maligna” por el cubano Beguez-César,¹⁹ pero sin embargo, en 1943 y en 1948 aparecen las primeras descripciones clínicas, y corresponde a Chediak (1952) y a Higashi (1954) haber hecho la descripción de éste síndrome.²¹

La neutropenia congénita severa o agranulocitosis infantil fue descrita por Rolf Kostmann en 1956.²²

El nombre original del síndrome de Shwachman-Diamond-Oski deriva de la descripción realizada por Shwachman en 5 pacientes. Las características completas del síndrome fueron definidas por Agett en 1980, que además de las tres características básicas, incluyeron alteraciones renales, hepáticas, anomalías de la dentición y alteraciones del sistema inmune.^{22, 23}

Se ha descrito en la literatura una interacción entre la expresión de las células inmunes sobre receptores, neuropéptidos, neurotransmisores y hormonas, lo que inicia, agrava y mantiene la sintomatología depresiva inmunológica.

En 1968, Kyle y Linman publicaron una serie de 15 enfermos neutropénicos, donde no se encontró ningún agente causal, denominando como neutropenia crónica idiopática, todas aquellas neutropenias en las que no se halla ninguna causa primaria.²⁵

4.3. EPIDEMIOLOGÍA

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave con una mortalidad aproximada de hasta un 25%.⁴

Hasta 1963 no se conocían datos estadísticos. En ese año Shulten publicó un informe que señaló que las cifras de mortalidad oscilan entre dos y veinticinco pacientes/millón de habitantes al año.^{4, 15}

La incidencia de la agranulocitosis es de 3.4 casos/millón de personas al año. La incidencia de neutropenia inducida por drogas es de un caso por millón de personas al año.^{26, 27}

El sexo femenino es el más afectado con una relación 4:1 y la edad más frecuente es entre los 43 y 63 años. Esto probablemente se debe a la mayor ingesta de analgésicos (el 50% es causado por medicamentos). La agranulocitosis iatrógena es muy rara en niños.^{15, 17}

El llamado estudio de Boston, establecido por todo el mundo, no reportó ningún dato para el medicamento metamizol, del que con frecuencia se ha discutido si es un desencadenante potencial de la agranulocitosis.

En una cantidad relativamente grande de casos (del 20 al 40%), la causa alérgica no se puede explicar, de lo que se desprende que la inmunorreacción también puede ser inducida por sustancias del medio ambiente o por alimentos.¹⁵

La neutropenia asociada al tratamiento con *captopril* suele ocurrir durante los 3 primeros meses de tratamiento; y éste riesgo incrementa en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica.²⁷

En Uruguay no se dispone de registros que permitan conocer la incidencia de agranulocitosis; la experiencia clínica indica que la frecuencia de agranulocitosis (neutropenia grave sintomática) es baja.

Más aún, la agranulocitosis constituye un evento adverso poco frecuente de la población pediátrica. Se ha estimado que el riesgo es más bajo cuando se administra por periodos inferiores a siete días.⁴

Del 1º de Enero de 1987 a Diciembre 31 de 1990 se realizó un estudio en los países bajos, donde se encontró que el riesgo relativo de padecer agranulocitosis se encuentra principalmente a causa de inhibidores de la tiroides, *sulfametoxazol-trimetoprim* y *dipirona* combinada con analgésicos.²⁶

En Suecia, la incidencia de agranulocitosis se mantiene elevada (10 casos/millón/año).⁴

La neutropenia cíclica es más evidente en los niños que en los adultos, y en ésta, los estudios familiares indican que un tercio de los casos tiene un patrón hereditario.

En cuanto a las neutropenias inmunológicas, se estima que aparecen en el 3% de todos los recién nacidos.²

4.4. PATOGENIA

En la agranulocitosis se presenta una gran deficiencia de glóbulos blancos granulocitarios en la sangre periférica, en especial de los neutrófilos, con conservación de otras series como los linfocitos, los hematíes y las plaquetas. La agranulocitosis puede ser de origen: ⁴

- ❖ Central: cuando afecta la granulocitopoyesis.
- ❖ Periférico: cuando lesiona los granulocitos maduros.

Este síndrome se caracteriza por la aparición de manifestaciones clínicas de tipo infeccioso, las cuales se pueden presentar de forma idiopática o reactiva, secundaria a una causa toxicomedicamentosa.

Los fármacos pueden producir la agranulocitosis por medio de tres mecanismos:

1. De citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula.

Algunos individuos muestran patrones metabolizadores lentos, por lo que están predispuestos a mostrar concentraciones plasmáticas más elevadas de ciertos fármacos. Esto puede determinar toxicidad medular.

2. De baja tolerancia o menor umbral al efecto.

Esto se refiere a una cierta sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos.

3. El inmunológico.

Respecto a la génesis, la agranulocitosis alérgica se basa en una reacción inmunológica individual preparada a través de la formación de hapteno y sensibilización en el sentido de una formación del complejo antígeno-anticuerpo.

El desencadenamiento de las reacciones alérgicas no es dependiente de las dosis y ataca selectivamente sólo a los granulocitos neutrófilos. Por el contrario, el valor de los eritrocitos y los trombocitos en la sangre periférica se mantiene normal.

El organismo pierde su capacidad de defensa celular contra las infecciones a causa de la granulocitopenia resultante y está expuesto considerablemente y sin defensa a los gérmenes saprofiticos, facultativamente patógenos y patógenos en su medio ambiente. La invasión del agente patógeno se realiza primeramente en las mucosas.¹⁵

Las neutropenias hereditarias son raras y muchas veces se manifiestan desde los comienzos de la niñez, en la forma de neutropenia o agranulocitosis constantes y profundas.

Las mutaciones en el receptor de unidad formadora de colonias codificado por un gen situado en el cromosoma 1 pueden ocasionar neutropenia congénita grave con predisposición al desarrollo de tumores malignos de estirpe mieloide.

La neutropenia cíclica hereditaria, autosómica dominante, puede aparecer en la niñez y se caracteriza por un ciclo regular de tres semanas y puede durar de uno a tres años. La neutropenia cíclica hereditaria es realmente una hematopoyesis cíclica debida a mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos,^{13, 28} el cual codifica para la *elastasa neutrofílica*. Esta proteína es una proteasa sérica localizada en los gránulos de los neutrófilos y los monocitos.²

Diversos factores maternos se pueden asociar a la neutropenia del recién nacido. Por una parte, la transferencia transplacentaria de IgG dirigida contra antígenos situados en los neutrófilos fetales puede provocar su destrucción periférica. Por otra parte, los fármacos consumidos durante el embarazo pueden causar neutropenia en el recién nacido por disminución de la producción o destrucción periférica.¹³ ya que actúan produciendo haptenos o complejos inmunes.²⁹

Numerosos estudios señalan una interrupción periódica de la producción celular en la médula ósea como el evento cardinal que causa el fenómeno cíclico. Esta disregulación de la granulopoyesis se ha relacionado recientemente con una mutación del gen de la elastasa 2 del neutrófilo.²

En los pacientes con síndrome de Chediak-Higashi, el examen microscópico del cabello permite apreciar el acúmulo anormal de mielina. En cuanto a su fisiopatogenia se ha documentado que hay un defecto en las proteínas de transporte intracelular; el gene de la enfermedad codifica en las bandas de los cromosomas 1g 42-43 para un polipéptido de 3,801 aminoácidos, expresado éste en el citoplasma de las células de diversos tejidos que pueden representar una anomalía en el tránsito de proteínas en los organelos, alterando la síntesis, el mantenimiento y almacenamiento de éstas en los gránulos secretorios de varios tipos de células.

En los lisosomas de los leucocitos y los fibroblastos, los gránulos azurófilos en los neutrófilos, los melanosomas, los melanocitos, las células foliculares tiroideas y tubulares renales, y en todas las estructuras celulares se manifiestan irregularidades morfológicas, lo que indica un camino común en la síntesis de los organelos responsables de los depósitos característicos del síndrome de Chediak-Higashi, que dificultan la función de éstos.²⁰

V. ETIOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO DE LA AGRANULOCITOSIS

5.1. ETIOLOGÍA

La consecuencia de la falta de los neutrófilos, es una clara demostración de la importancia de estas células en la defensa del hospedador. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de manera importante cuando el recuento de los neutrófilos disminuye por debajo de 1,000 células/microlitro.

Los mecanismos etiológicos de la neutropenia pueden dividirse en dos grupos:

1. La Granulopoyesis inadecuada o ineficaz. Puede ser una manifestación de la insuficiencia medular generalizada.
2. La Eliminación o destrucción acelerada de los neutrófilos. Esta situación puede suceder en las lesiones de tipo inmunitario que afectan a los neutrófilos, desencadenadas o en algunos casos por medicamentos, como *la aminopirina*, o pueden ser idiopáticas. En las infecciones fulminantes, provocadas por bacterias, hongos o *Rickettsias*, puede aumentar, en gran medida, la utilización periférica de los neutrófilos.³

Los fármacos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer, como *el dobesilato de calcio*, también producen neutropenia, al originar una depresión medular transitoria. Otras neutropenias pueden aparecer de forma aislada, con afectación de los precursores ya comprometidos de los granulocitos. En estos casos, la causa más frecuente son algunos fármacos.²

5.2. CLASIFICACIÓN

La neutropenia se puede clasificar atendiendo a varios factores: la duración, la intensidad, la etiología y el estado de la reserva medular.

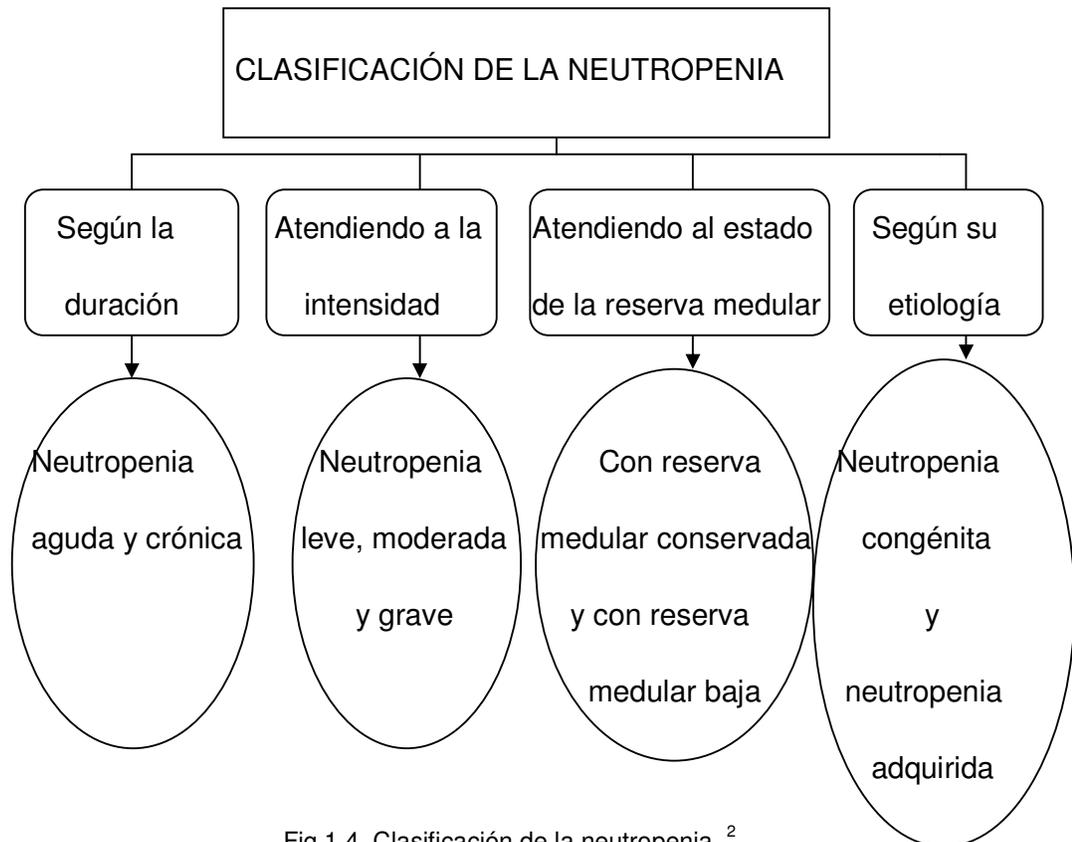


Fig.1.4. Clasificación de la neutropenia. ²

Según la duración (Fig. 1.4.):

- ❖ Neutropenia aguda: de corta duración.
- ❖ Neutropenia crónica: la que se prolonga por un periodo mayor de 3 meses.

De acuerdo a la intensidad (Fig. 1.4.):

- ❖ Neutropenia leve: número absoluto de los neutrófilos entre 1,000 a 1,500/mm³.
- ❖ Neutropenia moderada: número absoluto de los neutrófilos entre 500 a 1,000/mm³.

- ❖ Neutropenia grave: Número absoluto de los neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$.

Atendiendo al estado de la reserva medular (Fig. 1.4.):

- ❖ Con reserva medular conservada.
- ❖ Con reserva medular baja.

Según su etiología, la neutropenia crónica grave puede clasificarse en 2 grupos (Fig. 1.4.):

1. Neutropenia congénita. Ésta puede ser aislada, es el único hallazgo y los síntomas están relacionados con ella (neutropenia congénita grave o síndrome de Kostmann y neutropenia cíclica) o bien, estar ligada con una patología genética compleja y la neutropenia puede ser una de las manifestaciones del síndrome de Shwachman–Diamond, de la glucogenosis tipo 1b, y de anomalías linfocíticas.
2. Neutropenia adquirida. Puede presentarse en cualquier momento de la vida. ²¹

5.3. NEUTROPENIAS CONGÉNITAS

5.3.1. LA NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE AISLADA

La neutropenia congénita grave fue descrita originalmente como un desorden autosómico recesivo, sin embargo, estudios actuales han definido ésta enfermedad como un trastorno autosómico dominante. La neutropenia cíclica y la neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann), son enfermedades raras que afectan fundamentalmente la producción de los neutrófilos. El interés por estas entidades ha aumentado sustancialmente en la última década, después de ensayos que demostraron la efectividad del factor estimulante de colonias granulocíticas en su tratamiento.

El síndrome de Kostmann y la neutropenia cíclica son atribuidos a la mutación de la elastasa 2 del neutrófilo, presente en los gránulos primarios.^{2, 23}

5.3.2. LA NEUTROPENIA CÍCLICA

A pesar de ser una enfermedad rara, es probablemente, el más conocido de los síndromes neutropénicos. Puede ocurrir de forma esporádica o tener un patrón de herencia autosómica dominante, donde su base molecular reside en un defecto intrínseco de la granulopoyesis, localizado en el cromosoma 19p13.3 donde se encuentra el gen de la proteína elastasa 2 del neutrófilo.

Las neutropenias autoinmunitarias secundarias a la presencia de anticuerpos antineutrófilos circulantes son otra forma de neutropenia adquirida que se debe al incremento de la destrucción de los neutrófilos. La neutropenia adquirida también se puede observar en las infecciones víricas, entre ellas la producida por el VIH. La neutropenia adquirida puede tener una naturaleza cíclica, apareciendo con intervalos de varias semanas.

La neutropenia cíclica se trata de un proceso que suele iniciarse en la infancia, con periodos de neutropenia de tres semanas, y puede durar aproximadamente de uno a tres años; en éstos se incluye una fase neutropénica con duración de cuatro a diez días.^{29, 31} En estos pacientes son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes. En algunos pacientes se ha producido una regresión espontánea incluso al cabo de 11 años, lo que sugiere la existencia de un defecto de la inmunorregulación por lo menos en una de las formas de la enfermedad.

5.3.3. LA NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

La neutropenia congénita severa, también llamada Síndrome de Kostmann o agranulocitosis infantil, es una enfermedad autosómica recesiva, por lo que se presenta desde el nacimiento y puede afectar a más de un miembro familiar. Es muy grave, los neutrófilos a menudo están completamente ausentes al momento del diagnóstico y se caracteriza por una suspensión de la maduración en las fases tempranas de desarrollo del neutrófilo en la médula ósea.²⁵ El número de neutrófilos raramente excede los $200/\text{mm}^3$, no obstante, el número total de los leucocitos puede ser normal debido a la monocitosis y eosinofilia acompañantes.

5.3.4. EL SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND-OSKI

Es un trastorno hereditario autosómico recesivo con alteraciones multisistémicas, esqueléticas, e infecciones bacterianas. La neutropenia es la alteración más común, presente entre el 88-100% de los enfermos.²⁰

5.3.5. EL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva. En ella, los pacientes presentan alteraciones en la quimiotaxis de los neutrófilos polimorfonucleares, infecciones piógenas, albinismo parcial y, a nivel histopatológico, los neutrófilos de estos pacientes presentan gránulos gigantes en el citoplasma de los granulocitos, asociado a inmunodeficiencia por trastorno de la fagocitosis.^{31, 34} Los pacientes presentan síntomas depresivos existiendo una relación directa entre la serotonina y el sistema inmunológico.³⁵

5.3.6. LA GLUCOGENOSIS TIPO IB

Es un trastorno metabólico poco frecuente que afecta al metabolismo de la glucosa 6 fosfatasa. La neutropenia crónica en estos pacientes va acompañada de una función defectuosa de los neutrófilos.²⁶

5.3.7. LA NEUTROPENIA CON DISGAMMAGLOBULINEMIA

En la mitad de los casos se registra una historia familiar. Afecta a niños que presentan infecciones bacterianas graves, neutropenia de intensidad variable y en ocasiones fluctuante, hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia (excepcionalmente, incremento de la IgA o IgM, hepatoesplenomegalia y trastornos del desarrollo).

5.3.8. LA NEUTROPENIA CON DISGRANULOPOYESIS

Se trata de pacientes con neutropenia congénita que presentan infecciones recurrentes (p. ej., neumonía) y en los que el mielograma revela una disgranulopoyésis, que consiste en una formación anormal de los gránulos, vacuolización citoplasmática y autofagia de las propias células granulocíticas, junto con trastornos nucleares. La neutropenia puede ser leve o intensa, aunque los neutrófilos presentan una morfología normal, debido a que las células más afectadas son destruidas en la médula ósea.

5.3.9. LA NEUTROPENIA CRÓNICA IDIOPÁTICA

Es un trastorno adquirido que afecta a niños y adultos y cursa con cifras de hematíes y plaquetas normales. La neutropenia puede acompañarse de monocitos y de aumento de las inmunoglobulinas.

No existen alteraciones cromosómicas ni esplenomegalia. La médula ósea puede mostrar una celularidad normal o una hipoplasia selectiva de la serie neutrofílica. En muchos casos hay un aumento de las células granulopoyéticas inmaduras y una disminución intensa de los granulocitos neutrófilos maduros, lo que sugiere una granulopoyesis ineficaz o un paro madurativo.^{31, 32}

5.4. NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS

5.4.1. LA NEUTROPENIA IATRÓGENA

Las neutropenias más frecuentes son iatrógenas y se deben a la amplia utilización de tratamientos citotóxicos o inmunodepresores por tumores malignos o para el control de trastornos autoinmunitarios. Estos fármacos causan neutropenia debido a que inducen una disminución de la producción de las células progenitoras de crecimiento rápido en la médula ósea. La supresión medular suele depender de la dosis y del tiempo de administración del medicamento.

Otro mecanismo importante en la neutropenia de origen iatrógeno es el efecto de los fármacos que actúan como haptenos inmunitarios y sensibilizan a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios. La neutropenia iatrógena se puede observar tras siete días de exposición al medicamento; cuando existe una previa exposición a éste, con formación de anticuerpos, la neutropenia puede aparecer pocas horas después de la nueva administración del medicamento.¹⁴

De acuerdo a Strassburg, en el cuadro 1.1. se mencionan los medicamentos habituales que pueden llegar a desencadenar un cuadro severo de agranulocitosis:

Analgésicos y AINES AAS Aminopirina Dipirona Fenacetina Fenilbutazona Ibuprofeno Indometacina Mesalazina Sulindaco	Antihistamínicos Cimetidina Ranitidina Anticomieles Carbamacepina Difenilhidantoína Etosuximida Valproico Antitiroideos Carbimazol Metimazol Propiltiouracilo Antidepresivos Amitriptilina Imipramina	Antibióticos Cefalosporinas Ciprofloxacino Cloranfenicol Clindamicina Cotrimoxazol Doxiciclina Estreptomina Gentamicina Imipenem Isoniacida Lincomicina Metronidazol Nitrofurantoína Penicilina Rifampicina Sulfamidas Tetraciclinas Vancomicina	Fármacos Cardiovasculares Captopril Diazóxido Disopiramida Hidralacina Metildopa Nifedipina Procainamida Propranolol Propafenona Quinidina Ticlopidina Hipoglucemiantes Clorpropamida Tolbutamida	Fármacos Psicótropos Clorpromacina Clozapina Diazepam Fenotiacina Imipramina Risperidona Otros Alopurinol Penicilamina Antivirales Colchicina Levodopa
--	---	---	---	--

Cuadro1.1. Medicamentos posibles desencadenantes de agranulocitosis. ¹⁶

5.4.2. NEUTROPENIAS INMUNES

Dentro de este grupo se incluyen las neutropenias neonatales isoimunes, que pueden pasar inadvertidas si no causan infecciones. Por lo general, se controlan bien con antibióticos y la duración de la neutropenia es de 6 a 12 semanas, lo que permite la recuperación de prácticamente todos los casos. El mecanismo es controvertido, aunque se interpreta que hay una sensibilización de la madre frente a antígenos propios de los granulocitos del feto con la consiguiente aparición de anticuerpos de tipo IgG. ³¹

5.5. CUADRO CLÍNICO

Las principales manifestaciones clínicas de la agranulocitosis son fiebre, malestar general, astenia, adinamia, escalofríos, tonsilitis, faringitis, estomatitis y neumonía.¹ El problema más grave son las infecciones, que habitualmente se presentan como lesiones necrosantes y ulcerosas en las encías, el piso de la boca, la mucosa bucal, la faringe y otras zonas de la cavidad oral. En todas estas lesiones, los microorganismos tienden a crecer de forma masiva, pero con escasa respuesta leucocítica.³ Los más frecuentes son el *Staphylococcus aureus* o los bacilos gramnegativos, como *Klebsiella*, *Pseudomona* y *Proteus*.³⁶ Los sitios más comunes de infección son los pulmones, las vías urinarias, la piel, el recto y la boca.³⁷

En los pacientes con neutropenia congénita grave, desde los primeros meses de vida se presentan infecciones bacterianas severas, tales como: estomatitis con enfermedad periodontal, abscesos superficiales y profundos, neumonía y septicemia.³⁸ Estos pacientes generalmente cursan con una evolución a leucemia mieloide aguda.²

La neutropenia cíclica se presenta clínicamente por episodios recurrentes aproximadamente cada tres a cuatro semanas de fiebre e infecciones orofaríngeas o cutáneas²⁶ y más raramente infecciones graves como neumonía y septicemia.³⁹

La agranulocitosis infantil hereditaria de Kostmann, suele instaurarse en forma de infecciones recidivantes (otitis, gingivitis, neumonía, enteritis, peritonitis y septicemia) pocos días después del nacimiento. El recuento de los leucocitos es normal, o también puede estar aumentado, pero con ausencia de granulocitos. En la médula ósea se observa celularidad abundante con presencia de algunos promielocitos pero sin mielocitos ni neutrófilos maduros.³¹

El síndrome de Shwachman-Diamond es un trastorno hereditario autosómico recesivo, que se manifiesta usualmente en los niños; con alteraciones multisistémicas que incluyen: insuficiencia pancreática (problemas en la digestión de las grasas y gran volumen de masa fecal), neutropenia por fallo medular y talla baja. Otros hallazgos comunes son las alteraciones esqueléticas (disminución del número de huesos del carpo), enfermedades hepáticas, diabetes mellitus insulino dependiente, microcefalia, retardo psicomotor ², sordera e infecciones virales y bacterianas. ²⁶

En el síndrome de Chediak - Higashi, durante la infancia suele observarse hipopigmentación de la piel, ojos y cabello, debida a la dilución de pigmento. El cabello presenta estrías de color gris o plateado. En algunos pacientes las características prominentes son la neuropatía y la ataxia; además de presentar tendencia discreta a sufrir hemorragias. ³⁷ Alrededor del 85% de los pacientes desarrollan una fase acelerada, que se caracteriza por fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, equimosis, ²¹ complicaciones neurológicas (retraso mental, ataques epilépticos) y alteraciones oculares: pueden presentar movimientos espasmódicos del ojo (nistagmus), disminución de la visión, y fotofobia. Otros hallazgos incluyen la parálisis de nervios craneales, el déficit sensorial y la debilidad muscular.

Las infecciones más comunes que se presentan en los pacientes con síndrome de Chediak – Higashi son diarrea, amigdalitis, neumonía y otitis. Las infecciones ocurren principalmente en la piel y las vías respiratorias, con mayor frecuencia asociadas al *Staphylococcus aureus* y el *Streptococo beta-hemolítico*. ⁴⁰

La glucogenosis tipo Ib se caracteriza por la acumulación de glucógeno en el hígado, el bazo y otros tejidos, generando hepatomegalia, esplenomegalia, detención en el crecimiento, problemas renales, hipoglucemia e infecciones recurrentes. ¹⁷

La neutropenia inducida por fármacos puede ser grave, aunque la interrupción de la administración del medicamento responsable es suficiente para la recuperación, que suele iniciar de los cinco a los siete días y se completa generalmente a los diez días.¹⁴ Los tipos de infección incluyen: otitis media, amigdalitis, faringitis, aftas bucales, gingivitis y abscesos cutáneos. No obstante, el paciente con neutropenia grave puede desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas o mixtas, que podrían comprometer la vida del paciente.²⁶ Otras reacciones asociadas a medicamentos son la fiebre y la eosinofilia, aunque no son frecuentes.

Es importante recordar, que cuanto menor sea el recuento de neutrófilos mayor es el riesgo de infección; éste riesgo aumenta si la neutropenia persiste más de tres días.

Desde el punto de vista sintomático, algunos autores han pretendido diferenciar la forma idiopática de la sintomática. La primera con comienzo agudo, cuadro tóxico-infeccioso grave, frecuentes lesiones ulcero-necróticas en las amígdalas y el velo palatino, sin anemia ni hemorragias. Aunque pueden aparecer en los estadios finales de la enfermedad, siendo frecuentes a su vez los síntomas cutáneos, maculosos, urticarios y purpúricos. En la forma sintomática son más frecuentes las anemias y las hemorragias.¹⁷

5.6. ALTERACIONES BUCALES

En un periodo de 12 a 24 horas suelen aparecer signos de infecciones orales, faríngeas, respiratorias o gastrointestinales. Las lesiones de la mucosa yugal constituyen un signo temprano de la enfermedad y consisten en úlceras necróticas recubiertas por pseudomembranas de un color blanco grisáceo, con un halo rojo. Las úlceras suelen ser múltiples y miden medio a varios centímetros de diámetro. El paladar, las encías, la lengua (Fig. 1.6.) y las amígdalas son las zonas que se afectan con mayor frecuencia.



Fig.1.6. Un caso de agranulocitosis lingual. ¹⁶

Puede producirse gingivitis necrosante grave, con destrucción de los tejidos periodontales. Las lesiones orales a menudo se acompañan de un aumento de la salivación, la masticación se hace dolorosa y hay dificultad para tragar. ²⁸

Existen condiciones sistémicas que generan una mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal, la cual evoluciona de forma más rápida y agresiva. Los factores involucrados tienen relación, principalmente con alteraciones a nivel inmunológico y hormonal.

Estas alteraciones se asocian a diversas patologías y síndromes, generando la enfermedad periodontal como una manifestación primaria o agravando una condición ya establecida por factores locales.

La enfermedad periodontal se puede presentar tempranamente de forma grave localizada o generalizada, existiendo en algunos casos relación con la presencia de placa dentobacteriana y/o bacterias específicas como en la neutropenia congénita grave y en el síndrome de Chediak-Higashi.^{41, 42} El signo bucal más común de la neutropenia es la ulceración de la mucosa bucal. Las úlceras neutropénicas difieren de otras lesiones bucales similares porque carecen de inflamación circundante y se caracterizan por necrosis. Las úlceras se tornan en lesiones grandes, irregulares, profundas y extremadamente dolorosas (Figs. 1.7. 1.8. 1.9.).³⁷

La sintomatología puede estar mediada por la ausencia de componentes inflamatorios, con escasa localización, ausencia de pus y evolución necrosante de las lesiones infecciosas.³⁸

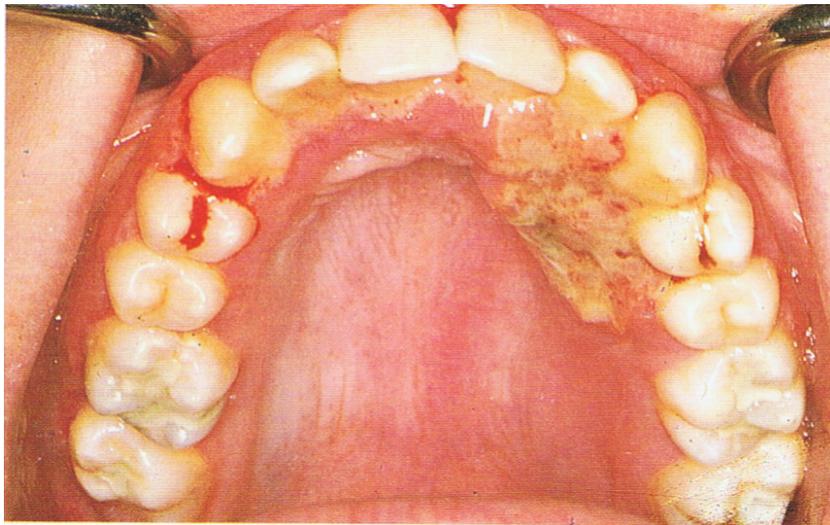


Fig.1.7. Manifestación bucal temprana de una agranulocitosis alérgica en un paciente de 26 años, producida por fenilbutazona.¹⁶



Fig.1.8. Necrosis de la mucosa y ulceración en el paladar duro y blando como manifestación de una agranulocitosis alérgica, en un paciente de 40 años. Producida por un barbiturato. ¹⁶



Fig.1.9. Ulceración necrosante en la zona retromolar y en la mucosa yugal como manifestación oral de una agranulocitosis alérgica en un paciente de 34 años. ¹⁶

Las manifestaciones periodontales varían de una gingivitis marginal a una pérdida ósea periodontal de evolución rápida originada por infección bacteriana de las estructuras de apoyo dental.

El problema bucal más inquietante en pacientes con neutropenia crónica idiopática es la enfermedad periodontal grave, de evolución rápida. Las encías se ven de color rojo intenso con bordes granulomatosos.

Es común una recesión gingival intensa y varios autores han descrito una enfermedad periodontal grave temprana con pérdida ósea avanzada, raíces descubiertas y con movilidad; y por consiguiente la pérdida dental (Figs. 2.0. 2.1.).⁴³



Fig.2.0. Agranulocitosis, con grave destrucción periodontal.¹⁶



Fig.2.1. Agranulocitosis, con leve destrucción periodontal.¹⁶

A nivel bucal lo más característico es la presencia de infecciones que se manifiestan como ulceraciones de carácter necrótico en la mucosa bucal, faríngea y en las amígdalas, resultando afectados con mayor frecuencia la mucosa oral, el paladar y las encías. (Fig. 2.2.).^{44, 45}

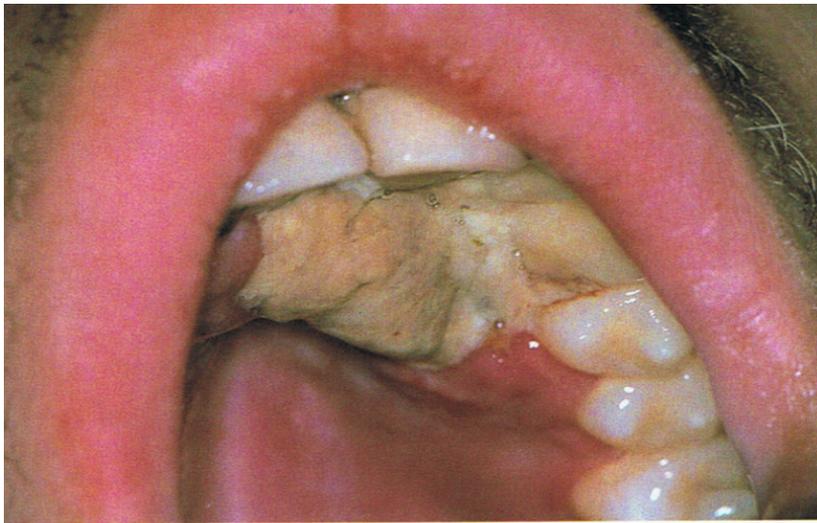


Fig.2.2. Agranulocitosis, úlcera en la encía y el paladar.¹⁶

Son úlceras sin componente eritematoso alrededor y cubiertas por una membrana grisácea u oscura, pudiendo producirse sangrado gingival, si la afectación está en las encías.⁴⁵

La enfermedad de Kostmann es la forma grave de la agranulocitosis congénita, ésta debe ser bien manejada tanto por su médico como por el cirujano dentista para evitar la pérdida de órganos dentarios a temprana edad (Figs. 2.3. 2.4. 2.5).³⁸



Fig.2.3. Hallazgo en la dentadura de un niño de 4 años con agranulocitosis infantil hereditaria del tipo Kostmann.¹⁶



Fig.2.4. El mismo joven de la figura anterior a la edad de 17 años.¹⁶

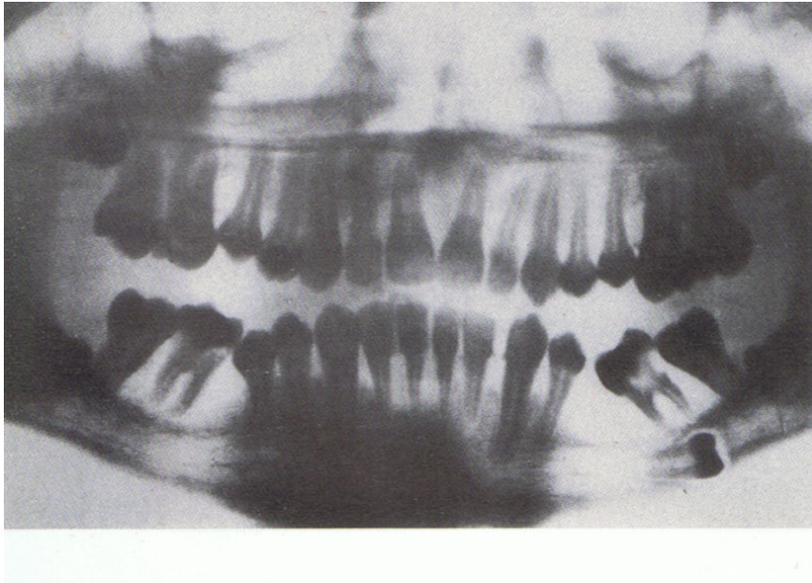


Fig.2.5. Hallazgo radiológico del mismo joven de la figura anterior, durante la exploración. ¹⁶

En los pacientes con síndrome de Chediak–Higashi, son comunes las alteraciones gingivales y la afección periodontal, con frecuencia se menciona la pérdida temprana de la dentición debida a la enfermedad periodontal y la caries. ³⁷ La condición periodontal en el síndrome de Chediak-Higashi se manifiesta como la periodontitis de aparición temprana con exfoliación prematura de ambas denticiones. La resorción ósea puede ser local o generalizada, y estar relacionada con la inflamación gingival. El trastorno se asocia a flora anaerobia, debido a la abundante presencia de *Espiroquetas*.

En los pacientes con síndrome de Kostmann y Chediak-Higashi la disminución en el número de neutrófilos altera la capacidad de defensa, causando la enfermedad periodontal a una edad temprana, con inflamación gingival, destrucción periodontal agresiva, edema, bolsas periodontales y aumento de la movilidad dental. Esto es similar a lo que ocurre en las gingivitis prepuberales o en la periodontitis rápidamente progresiva con la pérdida prematura de los dientes temporales. ⁴¹

Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico (Enfermedad de Kostmann, Neutropenia autoinmune, Neutropenia cíclica y Síndrome de Shwachman–Diamond) (Fig. 2.6.) pueden presentar infecciones desde los primeros días de la vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias superiores e inferiores, y del hueso. ¹⁴

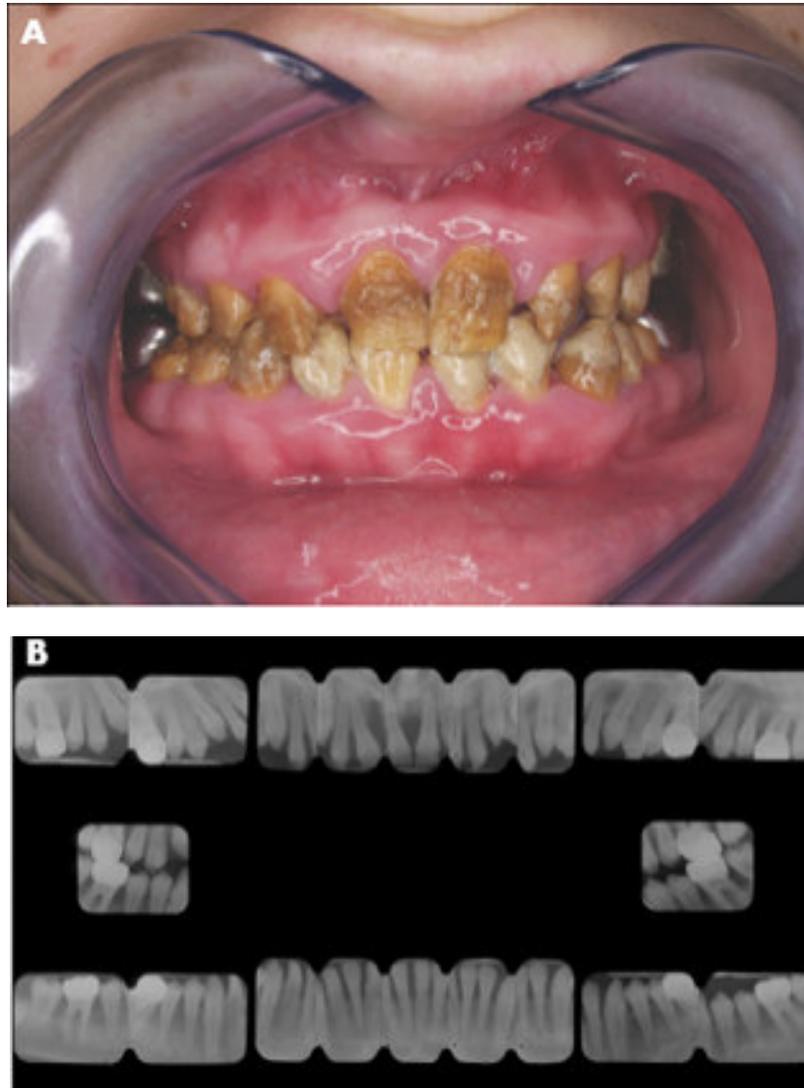


Fig.2.6. Paciente de 12 años con neutropenia cíclica familiar y amelogénesis imperfecta
A. imagen clínica B. Se muestra la pérdida de inserción. ⁴⁶

El déficit de fagocitosis da lugar a infecciones de crecimiento intracelular y micosis. Dan lugar a abscesos, adenitis, etc. Los microorganismos principales de éstas infecciones son: el *Staphylococcus aureus*, el *Streptococos*, *Cándida*, *Aspergillus*, *Prevotella*, y *Porfiromona gingivalis*, los cuales producen o no, manifestaciones clínicas dependiendo de la localización.⁴⁷

5.7. MANEJO ODONTOLÓGICO

El estomatólogo debe estar consciente, que él puede inducir, bajo determinadas circunstancias y por medio de la propia prescripción de medicamentos, este efecto secundario grave.

Si se sospecha de la existencia de una agranulocitosis alérgica, se trata de un caso urgente que por lo tanto exige rapidez en la acción del médico. Para poder confirmar el primer diagnóstico clínico, el estomatólogo debe solicitar inmediatamente la intervención de un médico especialista con la correspondiente nota de interconsulta para confirmar o no la sospecha a través de los estudios paraclínicos necesarios.¹⁶

Las úlceras bucales, la enfermedad periodontal avanzada, la pericoronitis y las infecciones pulpares en pacientes con neutropenia grave deben considerarse potencialmente peligrosas para la vida del paciente, ya que es posible que originen bacteremia y septicemia.³⁷

Tan pronto como sea posible se procurará una higiene oral minuciosa como medida preventiva y terapéutica. Como medicamento restringente de la placa dentobacteriana se recomienda la solución de clorhexidindigluconato al 0,1%.¹⁶

Se ha utilizado una combinación de neomicina, bacitracina y nistatina tópicas para reducir el riesgo de infección grave. También se recomienda el uso de enjuagues con clorhexidina para el tratamiento de pacientes neutropénicos. El dolor por las úlceras se reduce mediante enjuagues bucales a base de diclonina y clorhidrato de difenhidramina al 5%, cada uno mezclados con caolín y pectina.³⁷

Garfunkel recomienda el uso de una férula suave individualizada, la cual cubre las lesiones palatinas y lleva en el centro un medicamento que baña continuamente las úlceras bucales.

Sin tratamiento, los pacientes que presentan neutropenia cíclica, sufren de infecciones orofaríngeas y periodontales recurrentes.

Es indispensable la higiene oral adecuada y los cuidados dentales necesarios.²³

Los pacientes con neutropenia, principalmente la cíclica requieren tratamiento dental para minimizar la afección periodontal.

Una precaución razonable es obtener una cuenta reciente de leucocitos, el día del procedimiento dental porque la cifra de neutrófilos puede cambiar con rapidez.

Es necesario recordar a los pacientes que deben asistir periódicamente a las citas con el cirujano dentista (cada dos o tres meses, según sea el caso), para el cuidado y tratamientos de la cavidad oral.³⁷

VI. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

6.1. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se fundamenta en:

- ❖ La anamnesis: debemos realizar una adecuada investigación retrospectiva, ya que ésta nos puede aportar datos de suma importancia. Debemos preguntar por enfermedades crónicas, hematológicas, neoplásicas y hereditarias²⁵; por la ingesta de fármacos, las dosis³⁰ o el contacto con sustancias tóxicas (sobre todo en el último mes), por ciclos de quimioterapia o radioterapia, signos o síntomas de neoplasia (adenopatías, petequias) o signos de infección aguda, crónica o periódica.
- ❖ La Exploración física: explorar las zonas ganglionares, prestar importancia a la piel y las mucosas bucal y faríngea.⁴⁸

El diagnóstico es totalmente clínico, ya que tiene como antecedente la ingesta de fármacos que van desde los tres días a los seis meses anteriores, en el caso de la neutropenia iatrógena.¹⁵

Para precisar el diagnóstico de neutropenia crónica se debe realizar el hemograma.

- ❖ El hemograma: Es la primera prueba que se practica, pues con este procedimiento se obtiene un recuento de neutrófilos. Si este es bajo se debe repetir el hemograma para vigilar la evolución de la neutropenia.²⁶

En pacientes con neutropenia cíclica, la cifra de los neutrófilos suele ser unas veces normal, pero otras veces es muy baja. En este caso se solicitarán hemogramas tres veces por semana durante un periodo de al menos seis semanas, para descubrir si sigue un patrón cíclico regular.

El diagnóstico de la neutropenia cíclica se realiza cuando se demuestran episodios de neutropenia de menos de $200/\text{mm}^3$ de forma cíclica cada tres semanas, con una duración de tres a seis días.²

En pacientes con síndrome de Chediak–Higashi, el diagnóstico prenatal puede hacerse mediante la evaluación de la fosfatasa ácida positiva en los lisosomas de las células de líquido amniótico, o bien, de los leucocitos de la sangre fetal.⁴⁰

6.2. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

1. El anticuerpo antineutrófilo. Sirve para diagnosticar neutropenia autoinmune.
2. El aspirado y la biopsia de médula ósea. Este examen ayudará a confirmar si el paciente tiene neutropenia congénita. Se recomiendan controles anuales de la médula ósea y un estudio de citogenética para los pacientes con neutropenia congénita. Las células de la médula ósea se extraen de las crestas ilíacas de la pelvis o del esternón y se emplean los siguientes métodos: ²⁷
 - ❖ Aspirado de médula ósea: se aspira una muestra de sangre desde el medio del hueso.
 - ❖ Biopsia de médula ósea: se extrae un pedazo pequeño de hueso y se examina la estructura de la médula. ²⁶
 - ❖ Hemocultivo, urocultivo: estos se realizarán según la sospecha clínica de infección concurrente. ⁴⁸
 - ❖ El estudio citogenético: estudia los cromosomas de la médula ósea, en la mayoría de los pacientes con neutropenia esta prueba es completamente normal. Algunas alteraciones en los cromosomas de las células no tienen trascendencia, pero otras pueden indicar una progresión hacia la leucemia.

En los pacientes con neutropenia congénita y síndrome de Shwachman-Diamond es recomendable que se hagan anualmente un examen de médula ósea y análisis citogenético, ya que presentan riesgo a desarrollar leucemia. ²⁶

6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los procesos infecciosos sistémicos graves se debe establecer el diagnóstico diferencial con la fiebre tifoidea, la brucelosis, la mononucleosis infecciosa y la paratifoidea, ya que estas entidades cursan con leucopenia y con algunos signos y síntomas de la agranulocitosis.¹⁵

También habrá que tomarse en cuenta un diagnóstico diferencial con la neutropenia congénita, la neutropenia cíclica, la anemia aplásica, la leucemia aguda, la mononucleosis infecciosa y la granulomatosis de Wegener,²⁸ la cual es una entidad clínica patológica, que se caracteriza por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores junto con la glomerulonefritis. La enfermedad afecta principalmente los vasos sanguíneos en la nariz, los senos paranasales, los oídos, los pulmones y los riñones. Cuando la enfermedad está en fase activa, la mayoría de los pacientes presentan sintomatología inespecífica, como malestar, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso.

En el caso de los pacientes con síndrome de Chediak–Higashi, como diagnóstico diferencial se deben considerar otros síndromes que puedan cursar con albinismo, como el síndrome de Grisell tipo I, que manifiesta albinismo en el pelo y las pestañas, hepatoesplenomegalia, además de ataxia, crisis convulsivas e inmunodeficiencia. Otro padecimiento considerado en el diagnóstico diferencial es el síndrome de Elejalde; que es un padecimiento autosómico recesivo con alteraciones del sistema nervioso central (crisis convulsivas y/o retardo mental); estos pacientes presentan pelo color plata, ceguera congénita, piel color bronceado; sin embargo, estos enfermos no muestran inmunodeficiencia alguna.²¹

6.4. PRONÓSTICO

El pronóstico es grave, ya que es inminente que tarde o temprano se presente una infección potencialmente mortal.³⁸

Los factores pronósticos que influyen en el resultado son: la edad, el recuento de los leucocitos totales y el número de linfocitos.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Kostmann es grave, pues la mayoría de estos pacientes fallecen antes de alcanzar el año.³¹

El pronóstico de la enfermedad de Chediak-Higashi es muy grave. La mayoría de los enfermos fallecen a edades tempranas (tres o cuatro años de edad, o inclusive a meses después del nacimiento), como consecuencia de una enfermedad de tipo cáncer sanguíneo o linfoma, o por complicaciones e infecciones recurrentes. En los que sobreviven hasta la edad adulta, el deterioro neurológico es el mayor problema, desarrollan marcha inestable (ataxia), debido a la neuropatía periférica, alteraciones motoras/sensitivas y astenia. Existen formas más suaves del síndrome con supervivencias, por encima de los 30 años de edad.⁴⁶

En el caso de la neutropenia iatrógena, cuando se vuelve a tener contacto con el medicamento causante, también se deberán tomar en cuenta las posibles reacciones cruzadas. Si se produce una recidiva empeora el pronóstico.¹⁶

En los pacientes que no presentan trasplante de médula ósea mueren a una edad media de 10 años como consecuencia de infecciones o hemorragia grave.⁴⁰

Antes de la terapéutica con los factores estimulantes de colonias, la evolución era desfavorable, con infecciones repetidas que conducían a la muerte a pesar del tratamiento antibiótico correcto. La administración del factor estimulante de colonias ha cambiado la historia natural de la enfermedad, mejorando el pronóstico.²⁴

Con base en los diversos ensayos clínicos, con el uso de los factores estimulantes de colonias se obtiene un incremento drástico en las expectativas y en la calidad de vida de los pacientes al mejorar y estabilizar el recuento de los neutrófilos. Sin embargo, los pacientes con Síndrome de Shwachman-Diamond al igual que los pacientes con neutropenia congénita o síndrome de Kostmann, presentan un gran riesgo a desarrollar leucemia.²⁶

Cuando en forma concomitante exista insuficiencia renal, bacteremia y shock, el pronóstico es fatal.¹⁵

6.5. TRATAMIENTO

Primero, es necesario determinar la causa de la neutropenia. Deben suspenderse todos los medicamentos y observar con cuidado al enfermo en busca de signos de infección. Hay que realizar cultivos para determinar el o los microorganismos participantes e iniciar la antibioticoterapia.³⁷

Cuando se sospecha que la neutropenia o la agranulocitosis es secundaria a idiosincrasia a medicamentos se debe realizar lo siguiente:

1. Suspender el o los medicamentos.

No existen pruebas de laboratorio que determinen que medicamento induce la agranulocitosis, por lo que se debe suspender el medicamento, siempre y cuando su médico tratante lo autorice.

2. Internar en un hospital al enfermo.

Debe internarse al enfermo en áreas especiales para pacientes inmunodeprimidos, siguiendo los lineamientos establecidos para los pacientes con cáncer y que desarrollan neutropenia después de la quimioterapia.

3. Iniciar la profilaxis antimicrobiana.

La profilaxis con antibióticos se debe iniciar con: cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, y si la fiebre continua por dos semanas, debe iniciarse la administración de un antimicótico.

Profilaxis con quinolonas: disminuyen las sobreinfecciones por gram negativos, pero aumentan las producidas por gram positivos y gramnegativos resistentes.

Para la descontaminación oral se recomienda Ciprofloxacino 500 mg por vía oral cada 12 horas. Como alternativa Trimetropim-Sulfametoxazol 160/800 mg por vía oral cada 12 horas;⁴² aunque hay que recordar, que este medicamento se mencionó anteriormente como posible factor desencadenante de la agranulocitosis.

Profilaxis fúngica: en éstos casos, los hongos más frecuentes que complican el cuadro son: *Cándida spp.* y *Aspergillus spp.* Para los cuales se utiliza Fluconazol 100 – 200 mg al día por vía oral.⁴²

4. Iniciar el tratamiento con los factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos. ó el factor estimulante de colonias granulocíticas.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos constituyen un grupo de glucoproteínas necesarias para regular la supervivencia, proliferación, diferenciación y maduración de las células progenitoras hematopoyéticas, así como para estimular la actividad funcional de las células maduras. También son conocidos como factores estimulantes de colonias, ya que se descubrieron al ser necesarios para el mantenimiento de los cultivos *in vitro* de las células hematopoyéticas de la médula ósea.⁴⁹ Se usan en infecciones recurrentes o resistentes al tratamiento convencional.⁵⁰

El nombre genérico y comercial más común de este grupo de tratamiento es:

- ❖ Filgrastim o Lenograstim (Neupogen). Es un factor estimulante de colonias granulocíticas que activa y estimula la producción, maduración, migración y citotoxicidad de los neutrófilos.^{51, 52, 53}

Está recomendado sólo para pacientes con historia clínica significativa de infecciones frecuentes (Fig. 2.7.).



Fig.2.7. Presentación comercial del filgrastim. ⁵⁴

Algunos pacientes pueden tener respuesta suficiente con inyecciones menos frecuentes (2 – 3 veces por semana) o bien, pueden requerir dosis más altas. Los sitios recomendados para su punción son: la parte inferior del abdomen, la parte superior y exterior de los brazos, la parte superior y exterior de los muslos. Cuando se inicia el tratamiento con el factor estimulante de colonias granulocíticas, se deberán vigilar los niveles de recuento absoluto de neutrófilos durante tres a diez semanas para verificar que dosis del medicamento se necesita. Después de establecerse la dosis, el paciente será controlado mediante hemogramas mensuales, la sangre puede extraerse 18 horas después de administrarse el factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes que reciben dosis diarias, y para aquellos que reciben dosis menos frecuentes, se realizará una biometría hemática antes de la siguiente administración del medicamento. ²⁶

Se recomienda a dosis de 5 microgramos/kg de peso/día, por vía intravenosa o subcutánea, el cual incrementa la cuenta de granulocitos de tres a siete días, o bien, administrar el factor estimulante de granulocitos-macrófagos a dosis de 10 microgramos/kg de peso/día por vía subcutánea;³ sin embargo, hay que mencionar que desde 1989 se inicia la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos, a dosis de 10-20 mg/kg de peso/día, incrementando el recuento absoluto de los neutrófilos.^{22, 25, 51}

Es importante mencionar, que el *Neupogen* no debe de administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostmann).⁵²

El uso del factor estimulante de colonias ha reducido la cantidad de úlceras bucales y la enfermedad periodontal.³⁷

Taniguchi sugiere que un tratamiento a largo plazo con el factor estimulante de colonias granulocítica puede provocar el agotamiento de las células formadoras de colonias granulomonocitarias.²⁵

El Registro Internacional de neutropenia crónica severa, recomienda la realización anual de aspiración de médula ósea a pacientes tratados con el factor estimulante de colonias granulocíticas.²

5. La Vigilancia hematológica.

El examen hematológico debe realizarse cada 48 horas. Es importante tomar en cuenta el factor nutricional adecuado del paciente y la vitaminoterapia, a pesar, de que los tratamientos nutricionales por sí solos no van a elevar el número de neutrófilos.²⁶ Los enfermos que presentan infecciones recurrentes graves se benefician con la corticoterapia en días alternos,³⁷ con la cual, el paciente incrementa el número de los neutrófilos en la sangre al favorecer la salida de éstos desde la médula ósea hasta la circulación sanguínea, no obstante, solo una pequeña proporción de pacientes podrían presentar

algún beneficio; debido a que no se estimula la producción de los neutrófilos en la médula ósea y pueden disminuir el número de otro tipo de glóbulos blancos aumentando el riesgo de infección, además su uso a largo plazo puede provocar otros efectos secundarios como el desarrollo de la Diabetes Mellitus.²⁶

En la actualidad la agranulocitosis infantil o enfermedad de Kostmann ha sido tratada con trasplante de células precursoras provenientes del cordón umbilical. El procedimiento para la realización de este tipo de trasplantes, consiste en el envío de dichas células a algún banco, la realización de estudios de compatibilidad de un paciente para ver si tienen células que le puedan ser trasplantadas. Una ventaja de este tipo de trasplantes es que las células que se trasplantan producen menos complicaciones de tipo inmunológico (enfermedad, injerto contra huésped). Una desventaja de este tipo de procedimiento es que la dosis, es decir la cantidad de células que el cordón umbilical y la placenta proveen, no son suficientes para trasplantar a sujetos de más de 50 kg de peso.³⁸

La frecuencia de infecciones bacterianas dependerá de la duración del periodo de neutropenia que el paciente experimente, si las infecciones ocurren aproximadamente a intervalos de tres semanas, se considerará el diagnóstico de neutropenia cíclica y será necesario realizar recuentos en la sangre, al menos tres veces por semana durante seis semanas, con el objetivo de buscar el patrón cíclico típico de los neutrófilos.²⁶

Como última alternativa se considerará el trasplante de médula ósea, en caso de que no exista respuesta al tratamiento con el factor estimulante de colonias.²⁵

VII. CONCLUSIONES

La agranulocitosis es una enfermedad que se caracteriza por un descenso brusco en el recuento total de los leucocitos, a 1,000/microlitro, aunque en algunos casos la cifra puede ser de 200 a 300/microlitro y puede persistir meses o años; donde el sexo más afectado es el femenino entre los 43 y 63 años de edad.

Recordar que la neutropenia puede ser de origen congénito o adquirido., y a la vez, tomar en cuenta el diagnóstico diferencial.

La mayoría de las neutropenias graves, agudas, aisladas y reversibles son de origen medicamentoso.

La agranulocitosis por medicamentos es una reacción adversa grave y poco frecuente, que puede ser producida por una variedad de fármacos de uso odontológico frecuente como: la clindamicina, el ibuprofeno, el metamizol, el ácido acetil salicílico, las tetraciclinas, las cefalosporinas, la doxiciclina, las penicilinas, el metamizol, el ciprofloxacino y el cloranfenicol; por lo que hacer un uso adecuado de los medicamentos y saber prescribirlos, es muy importante para evitar este efecto o algún otro no deseado que comprometa la vida del paciente.

Un medicamento muy controversial en cuanto a su uso, es el metamizol, el cual se utiliza en el tratamiento sintomático del dolor o la fiebre con un perfil costo/beneficio y riesgo/beneficio muy favorable. El hecho es que la incidencia en México es tan baja que no aparece en las estadísticas nacionales, por lo que se considera un medicamento adecuado para su uso odontológico, sin embargo, no hay que olvidar que puede inducir un efecto secundario grave: la agranulocitosis.

Las complicaciones en los pacientes que sufren de agranulocitosis, son numerosas y graves, como la neumonía, la septicemia, y en la boca: las úlceras necrosantes.

Debemos tomar medidas preventivas en cuanto a la cavidad oral, tomando en cuenta los cuidados necesarios para preservar las piezas dentales el mayor tiempo posible.

El pronóstico de estos pacientes es grave, aunque con el uso de los factores estimulantes de colonias el pronóstico es más favorable, excepto en los pacientes con síndrome de Kostmann donde su uso está contraindicado.

El trasplante de médula ósea es recomendable cuando el uso de los factores estimulantes de colonias no incrementa la cifra leucocitaria.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamersclak N, Biasi A. **Neutropenia, agranulocitosis and dipyrrone**. Sao Paulo Med. 2005 Vol. 123 (5) Pp. 247-249. <http://www.scielo.edu.uy>. Consultado en internet el día 06/08/2008 a las 18:03 hrs.
2. Cos Y, Torres I, Marsán V, Macías C. **Defectos en la fagocitosis. Aspectos clínicos, moleculares y terapéuticos**. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. 2004. Ene-Abr. <http://bvs.sld.cu/revistas.htm>
3. Robbins L, Vinay Kumar, Ramzi S. **Patología estructural y funcional**. 7ª ed. México: Mc Graw Hill, 2004. Pp 416
4. Davrieux M, Gutiérrez S, Marín D, Pieri D, Pais T. **Agranulocitosis por dipirona: a propósito de un caso**. Arch. Pediatr. Urug. 2007, Mar.
5. Ross M, Gordon I, Wojciech P. **Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular**. 4ª ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2005, Pp.216, 233, 243.
6. Tresguerres JAF, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Lahera V, Escrich E, Gyl P, Mora F, Tamargo J. **Fisiología Humana**. 3ª ed. España: Mc Graw Hill, 2005, Pp. 265, 273, 304
7. Pocock G, Richards C. **Fisiología Humana. La base de la Medicina**. 1ª ed. Barcelona: Editorial Masson, 2002, Pp. 239-247.
8. Ganong WF. **Fisiología Médica**. 20ª ed. Manual Moderno, 2006, Pp. 485-500.
9. Geneser F. **Histología**. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2003, Pp.235-242
10. <http://juntadeandalucia.es>
11. Escuredo B, Sánchez JM, Borrás F, Serrat J. **Estructura y Función del cuerpo humano**. 2ª ed. España: Mc Graw Hill, 2003, Pp.374.

12. <http://ymghealthinfo.org>.
13. Guyton A, Hall J. **Tratado de Fisiología Médica**. 11^a ed. Madrid. España: Mc Graw Hill Interamericana, 2006. Pp.419-440.
14. Harrison. **Principios de Medicina Interna**. 16^a ed. Vol. 1. Chile: Mc Graw Hill Interamericana. Pp. 391-397.
15. Medina JC, Pérez R, Ulín D, Chio R. Morales I. **Agranulocitosis Reporte de un caso**. Rev Asoc. Mex. Med. Crit y Terap. Intens. 1994; 8: 5-8.
16. Strassburg M, Knolle G. **Mucosa Oral Atlas a color de enfermedades**. 3^a ed. Madrid: Editorial Marban, 1996. Pp 500-520.
17. Borjas EA, Andonie M. **Sobre un caso de agranulocitosis**. 1995; Vol. 23 (3): Pp. 982-994.
18. Ibañez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. **Population-Based Drug Induced Agranulocytosis**. Arch. Inter. Med. April 2005 Vol. 165 (8).
19. Arcila H, Barragán S, Borbolla JR, Canto A, Castañeda G, De León M, Genis MA, Granados V, Gutiérrez JL, Hernández S, Rank K, Lara V, Vargas JB. **Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona)**. Gac. Med. Méx. 2004; Vol. 140 (1):99-101.
20. Solari AJ. **Génética Humana Fundamentos y aplicaciones en Medicina**. 3^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005, Pp.475.
21. Sotelo N, Covarrubias G, Gómez R, García MJ. **Síndrome de Chediak-Higashi en fase acelerada, en un lactante**. Rev. Mex Pediatr. 2007, Vol. 74 (3) May-Jun, Pp. 113-118. <http://www.scielo.edu>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 16:30 hrs.

22. Vigilancia P, Simoes F, Sifontes S, Moreno X, González S, Hong A. **Síndrome de Kostmann: presentación de un caso**. Arch. Venezol. Pediatr. 2002. Jul-Sept. <http://www.dynabizvenezuela.com>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 21:48 hrs.
23. Nuñez A, Nordetl, Menéndez A, González A. **Neutropenias congénitas**. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. 2004; Ene-Abr.
24. Teraiza E, **Revista Argentina de clínica de neuropsiquiatría**. 2008. V14 (4). Pp. 66-82. Consultado en internet el día 22/10/2008 a las 21:26 hrs.
25. Heras G. **Neutropenia crónica en el adulto**. Med. Clín. (Barc.), 1994, Vol. 102, Pp. 57-59. <http://www.scielo.edu>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 13:03 hrs.
26. Pulley IE, Ortiz F. **Infantile chronic neutropenia**. Bio. Int. 2007; 31: PP. 82-88.
27. Van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie R, Mars B, Herings R, Wilspon P, Stricker C. **A Population Based Case-Cohort Study of Drug-Associated Agranulocytosis**. Arch. Inter. Med., 1999, Vol. 159, Pp. 369-373. <http://www.google.com.mx>. Consultado en internet el día 06/08/2008 a las 18:14 hrs.
28. Laskaris G. **Atlas de enfermedades orales**. 3^a ed. Barcelona: Editorial Masson, 2005. Pp. 280-28.
29. Paraíso AG, García E, Huarte E, Sánchez A. **Agranulocitosis y aplasia medular por captopril**. Nefro. 1996, Vol. 16 (2), Pp. 184-185.
30. Ríos E, Arredondo S. **Neutropenia autoinmune infantil**. Rev Chil. Pediatr. 1995, Vol. 66 (2), Pp. 93-97. <http://www.scielo.cl>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 14:59 hrs.
31. Domarus. **Medicina Interna**. 12^a ed. Ediciones Doyma. Pp. 1647-1648.

32. Parslow TG, Stites D, Imboden JB, Terr A. ***Inmunología Básica y clínica***. 10ª ed. México D.F., 2002. Pp. 515-516.
33. <http://medlineplus.gov>.
34. Robinovich. ***Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. Un nexo entre la investigación biomédica y la práctica clínica***. Editorial Médica Panamericana, 2004, Pp. 321.
35. ***Dermatología Peruana***. 1998, edición en español. Pp. 22-24. Consultado en internet el día 22/10/2008 a las 21:32 hrs.
36. Pardo. ***Anatomía Patológica***. Madrid: Editorial Mosby, 1997. Pp. 1021-1023.
37. Lynch, Brightman, Greenberg. ***Medicina Bucal De Burket***. 9ª edición. Mc Graw Hill Interamericana, 1998. Pp. 517-522.
38. Andreu EG, Rosas P, Aldape B, Bernal R. ***Rehabilitación protésica de un paciente con agranulocitosis congénita***. Rev. Odontol. Mex. 2005; Vol. 9 (3): 147-151
39. Iglesias C, Regueras L, Ledesma I, Rosón M, Neira M, Marugán JM. ***Neutropenia cíclica a propósito de un caso***. Bol.Pediatr. 2006, <http://www.sccalp.org>. Consultado en internet el día 06/08/2008 a las 19:54 hrs.
40. Grilo EM, Miuki C, Pastorino AC, Bellinati R, Guimaraes MB, Sevciovic A. ***Chediak-Higashi syndrome: presentation of seven cases***. Rev. Paul. Med. 1998; Vol. 116 (6): 1873-1878. <http://www.scielo.br>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 14:25 hrs.
41. Nualart ZC, Morales MC, Silvestre FJ. ***Periodontal disease associated to systemic genetic disorders***. Pub. Med. 2007,12: 211-215

42. Zambrana J, Zambrana FT, Neto F, Goncalves L, Zambrana F, Usbirobira J. ***Agranulocytosis with tonsillitis associated with metamizol therapy***. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 2005, Vol. 71 (3), May-Jun, Pp. 374-377, <http://www.rborl.org.br>. Consultado en internet el día 05/08/2008 a las 14:25 hrs.
43. Giglio M. Nicolsi L. ***Semiología en la práctica de la Odontología***. Mc Graw Hill, 2000, Pp. 69.
44. Hemmersbach A, Conde A, Acosta M, Suárez S. ***Doble episodio de agranulocitosis probablemente causada por metamizol***. Farm. Hosp. 2005; Vol. 29 (2): 148-150.
45. 35 González. ***Infectología clínica pediátrica***. 7^a ed. México: Mc Graw Hill, 2004, Pp.613.
46. <http://scielo.isiii.es>.
47. Ortega L, López JA, Peña JA. ***Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias***. Vox Pediatr. 2000, Pp. 31-33.
48. Sánchez I, Muñoz G, Carmona S, Jiménez AJ. ***Leucopenia. Trombopenia. Pancitopenia***. Capítulo 85. Complejo Hospitalario de Toledo. Pp. 686. <http://www.google.com>. Consultado en internet el día 7/09/2008 a las 15:04 hrs.
49. Ribas M, Ribas A, Gale RP. ***Uso clínico de los factores de crecimiento hematopoyéticos (hematopoyetinas)***. 1993; Vol. 100: 707-711. <http://www.sepeap.es/hemeroteca/educina>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 13:01 hrs.
50. Thomson PLM. ***Diccionario de Especialidades Farmacéuticas***. 54^a ed. México. Pp. 1010-1012.

51. Escobar I, Rodríguez MA, Anaya M, Piedra F, Velaz M, Merino J, Fraile C, Perea S, Martínez A, Castillo I, Torralba A, Sánchez A, Bustamante A, López M. ***Estudio multicéntrico de utilización de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético.*** Farm. hosp. 1998, Vol. 22 (3): 109-125. <http://www.sefh.es/revistas>. Consultado en internet el día 07/09/2008 a las 12:53 hrs.
52. García A, Pérez C, Botana M, Arias J, De Matías JM, De Andrés J. ***Agranulocitosis por antitiroideos: a propósito de cuatro casos.*** Farm. Hosp. 1998 Vol. 22 (4), Pp. 213-215.
53. http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/35847.htm.
54. <http://www.firstmed.co.uk/neupogen.jpg>.
55. <http://googlescholar.com>.