



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES BUCALES DE
AGRANULOCITOSIS EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

SANDRA PINEDA MARTÍNEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Trinidad Jiménez Vázquez'.

DIRECTOR

C.D. JOSÉ TRINIDAD JIMÉNEZ VÁZQUEZ

MÉXICO, D. F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: PINEDA MARTÍNEZ
SANDRA

FECHA: 13/ABRIL/09

FIRMA: 

A Dios:

Agradezco a Dios quien me coloco en una gran familia y me dio todo lo que una persona necesita para seguir adelante. Te agradezco señor porque siempre he vivido rodeada de amor.

A mis padres:

Les doy las gracias a ti papá Pancho y a ti mamá Mica primero que nada por darme la vida, después por estar siempre conmigo, esforzándose, desvelándose, preocupándose y hasta derramando lágrimas por mí.

Gracias por los consejos y regaños, que me ayudaron a tomar decisiones importantes en mi vida.

Muchísimas gracias por brindarme su amor, cariño, comprensión y paciencia en todo momento.

Gracias a ustedes es que pude terminar mi carrera, el logro no es solo mío, también es suyo y nunca dejare de agradecerles.

Los quiero mucho.

A mis hermanos:

Gracias por regalarme tantos momentos de felicidad y alegría, sobre todo por apoyarme y aconsejarme. Gracias por su presencia cuando más los necesite.

Juanita, tú eres mi inspiración y el ejemplo a seguir; Toño, Lili, Lety y Lupe los quiero mucho y les doy mil gracias porque se que puedo y podré siempre contar con ustedes.

A la UNAM:

Gracias por permitirme pertenecer a la máxima casa de estudios, por abrirme sus puertas y brindarme los conocimientos necesarios para adquirir un nivel académico de excelencia y así poder enfrentarme a una vida profesional.

Al C.D. José Trinidad Jiménez Vázquez:

Gracias por haberme transmitido gran parte de sus conocimientos, sobre todo en la clínica, pues aprendí muchísimas cosa al lado suyo.

Gracias por guiarme en el último paso para culminar mis estudios profesionales, así como para la obtención de mi título profesional, por su paciencia y comprensión en

cada una de sus clases, por su asesoría en este trabajo y por los consejos brindados, los cuales me serán muy difícil de olvidar.

A mis amigos:

Gracias por brindarme su amistad incondicionalmente durante toda o una etapa de mi vida.

Gracias Abi por ser mi compañera en el seminario de titulación, mil gracias por ayudarme en las buenas y en las malas, por ser mi amiga, por estar conmigo y ser mi confidente.

Gracias a todas aquellas personas, que aún cuando no las menciono, me brindaron su apoyo y cariño.

Nuevamente te agradezco Señor:

Gracias por la VIDA y por dejarme existir en ella, porque puedo valorarla y disfrutarla.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1 GENERALIDADES DE LA SANGRE	1
1.1 Origen	2
1.2 Diferenciación	3
1.3 Elementos figurados de la sangre	4
1.3.1 Eritrocitos	4
1.3.2 Leucocitos	5
1.3.2.1 Leucocitos granulados	6
1.3.2.1.1 Neutrófilos	6
1.3.2.1.2 Eosinófilos	6
1.3.2.1.3 Basófilos	6
1.3.2.2 Leucocitos no granulados	7
1.3.2.2.1 Linfocitos	7
1.3.2.2.2 Monocitos	7
1.3.3 Trombocitos	8
2 NEUTRÓFILOS	10
2.1 Gránulos	10
2.2 Compartimentos	12
2.3 Línea de defensa	13

3 PROPIEDADES DE LOS NEUTRÓFILOS	14
3.1 Fagocitosis	14
3.2 Diapédesis	17
3.3 Movimientos ameboides	17
3.4 Quimiotaxis	18
3.5 Desplazamiento hacia la región inflamada	19
4 CINÉTICA DE LOS NEUTRÓFILOS	20
4.1 Mecanismos de control en producción y liberación de neutrófilos	20
4.1.1 Citocinas	22
4.2 Marginación	23
4.2.1 Fase mediada por selectina	23
4.2.2 Fase de activación	25
4.2.3 Fase mediada por integrinas	26
4.3 Oponización	28
4.4 Desgranulación	29
5 TRASTORNOS DE LOS NEUTRÓFILOS	30
5.1 Trastornos Cuantitativos	30
5.1.1 Defectos en la producción	30
5.1.2 Trastornos metabólicos	30
5.1.3 Anormalidades en el compartimento medular	30

5.1.4 Lesión por fármacos	31
5.1.5 Radiación	32
5.1.6 Carcinomas	32
5.1.7 Anormalidades en el compartimento de la sangre periférica	33
5.1.8 Enfermedades infecciosas	33
5.1.9 Anticuerpo antineutrófilos	33
5.1.10 Defectos destructivos	34
5.1.11 Neutropenia congénita	34
5.2 Trastornos cualitativos	34
5.2.1 Defectos en la adherencia	35
5.2.2 Defectos en la quimiotaxis	35
5.2.3 Defectos en la fagocitosis	35
6 AGRANULOCITOSIS	36
6.1 Definición	36
6.2 Sinonimia	36
6.3 Prevalencia	37
6.4 Etiopatogenia	37
6.5 Manifestaciones clínicas	39
6.5.1 Manifestaciones bucales	41
6.6 Características anatomopatológicas	45
6.7 Datos de laboratorio	46
6.8 Aspectos histológicos	47

6.9 Diagnósticos diferenciales	47
6.9.1 Diagnóstico	49
6.10 Tratamiento	49
6.11 Pronóstico	51
7 CONCLUSIONES	52
8 BIBLIOGRAFÍA	53

INTRODUCCIÓN

La difusión e importancia que se le ha dado a la Odontología en estos últimos años, ha permitido que el Odontólogo pueda atender a un grupo de pacientes por sus necesidades específicas de tratamiento, tal es el caso de la especialidad en Odontopediatría, por lo que el especialista en niños debe mostrar una actitud innovadora en lo que a su campo se refiere, debiendo tener los conocimientos y entrenamiento adecuados para trabajar eficazmente en el consultorio dental.

El odontólogo, debido a su actividad tiene la oportunidad de ser observador de diversas alteraciones que se presentan en la mucosa bucal.

Existen numerosas enfermedades que podríamos llamar como raras entre las cuales encontramos a la agranulocitosis que se presenta con poca frecuencia en niños, en la cual se pueden observar regularmente manifestaciones prematuras, a menudo consideradas como signos clínicos, en la mucosa bucal, que se interpretan como signos guía para detectar la presencia de esta enfermedad.

Una enfermedad de la naturaleza de la agranulocitosis pone en riesgo la vida del paciente y puede desencadenarse en cualquier momento. Aunque se proceda con cautela teniendo una historia clínica completa, realizando interconsulta médica, teniendo conocimiento del estado general del paciente, y sin pasar por alto detalles (como lo es si esta tomando algún medicamento, ¿Cuál? y ¿Cuánto? tiempo lleva tomándolo), no impide ni exenta a nadie de que se presente dicha enfermedad.

Por lo tanto, el odontólogo tiene la gran responsabilidad en el reconocimiento precoz de la enfermedad de la agranulocitosis.

Por lo antes expuesto, el Odontopediatra en su actividad profesional y práctica privada debe tener una gran vocación para la atención a sus pequeños pacientes y esto encierra, la preparación, conocimiento y apego a la ética profesional, mismos que podrán ayudarle a resolver sus tratamientos bucodentales.

1 GENERALIDADES DE LA SANGRE

La rama de la medicina que estudia la sangre, los tejidos que la forman y todos sus trastornos es la **hematología**.

Dentro de las características de la sangre encontramos que esta cuenta con una viscosidad que varía de 4.5 a 5.5 con relación a la del agua que es de 1. La temperatura es de 38 °C, cuenta con un pH que va de los 7.35 a 7.45 (levemente alcalina). La sangre constituye el 8% del peso corporal total, en mujeres es de 4 a 5 litros, en varones varía de 5 a 6 litros.¹ Mientras que en los niños es de 52 a 83 mililitros/Kg. y de 50 a 75 mililitros/Kg. en niñas.

La sangre es un líquido complejo que lleva a cabo diferentes funciones de vital importancia las cuales son:

Transporte: de oxígeno de los pulmones a las células de todo el cuerpo, bióxido de carbono de las células a los pulmones; de nutrientes desde los órganos digestivos a las células; de sustancias de desechos desde las células a los riñones, pulmones y glándulas sudoríparas; de hormonas desde las glándulas endocrinas hasta las células; y de enzimas a diversas células.

Regulación: del pH corporal por medio de los sistemas amortiguadores; de la temperatura corporal normal por su elevado contenido de agua (que es un gran absorbente térmico), y del contenido de agua de las células.

Y *protección:* contra las pérdidas de líquidos corporales por medio de la coagulación; contra toxinas y microbios mediante *células especializadas*.

¹ Tortora, Gerard. Principios de Anatomía y Fisiología, 5ed. Editorial Harla, México 1989, pág. 557.

Entre estas células especializadas se encuentran los neutrófilos que son los protagonistas del tema que vamos a desarrollar.

1.1 Origen

Durante la vida fetal normalmente ocurre hematopoyesis extramedular. La formación de la sangre se inicia en el saco vitelino, continúa en el hígado a las seis semanas de gestación, luego en el bazo a las doce semanas, y en la médula hacia las veinte semanas. En el momento del nacimiento casi toda la formación de la sangre ocurre en la médula.²

En lactantes se encuentra médula ósea hemopoyéticamente activa en todas las extremidades, pero la hemopoyesis normal del adulto se limita a las partes más proximales de las extremidades. La médula inactiva o amarilla constituye una reserva para la formación potencial de sangre que puede entrar en actividad bajo condiciones que requieren mayor producción, como la anemia hemolítica crónica o la lesión de la médula activa, como la causada por las radiaciones.

Más del 60% de la hemopoyesis normal se efectúa en pelvis y vértebras, 10% en cráneo y 10% más en costillas y esternón.³

Todas las células hemopoyéticas acaban por derivarse de una sola clase de células madre hemopoyéticas, la llamada célula madre hemopoyética totipotencial, **hemocitoblasto**.

² Sodeman, Willam. *Fisiopatología clínica. Mecanismos y producción de los síntomas*, Editorial Interamericana, México 1998, pág. 601.

³ Ib. pág. 599.

1.2 Diferenciación

Los hemocitoblastos se diferencian en cinco tipos celulares, de los cuales se derivan los principales tipos de corpúsculos sanguíneos,⁴ y son los siguientes:

1. **Rubiblastos o proeritroblastos**, que son la primera célula de la serie eritrocítica; forman al *Prorrubicito*, dando origen al *Rubricito*, posteriormente forman al *Metarrubicito*, después al *Reticulocito*, para finalmente dar origen al *ERITROCITO*.
2. **Mieloblastos**, que son las células inmaduras de la serie granulocítica (contienen gránulos) y a partir de las cuales se forman los *Progranulocitos* que se diferencian en: *Mielocito Eosinófilo*, *Mielocito Neutrófilo* y *Mielocito basófilo*; posteriormente se forman los *Metamielocitos* de cada una de estas células ya diferenciadas, después se forman las *Células en banda*, también de cada una de estas tres células mencionadas, para que finalmente cada una de origen al *EOSINÓFILO*, *NEUTRÓFILO* y *BASÓFILO* respectivamente.
3. **Megacarioblastos**, de los cuales se derivan los *Promegacariocito*, los *Megacariocitos*, desarrollándose a *Metamegacariocito* y finalmente dan origen a los *TROMBOCITOS*.
4. **Linfoblastos**, o sea linfocitos inmaduros, se desarrollan a *Prolinfocito*, después a *Linfocito grande*, que dan origen a los *LINFOCITOS*, *Célula T*, y *Célula B*; esta última da origen al *Plasmacito*.

⁴ Tortora. Op. Cit. pág. 557.

5. **Monoblastos**, es decir, monocitos inmaduros, se desarrollan a *Promonocito*, posteriormente a *MONOCITOS*, y dan origen al *Macrófago errante*.

1.3 Elementos figurados de la sangre

Los componentes de la sangre se dividen en elementos figurados (células o corpúsculos), que constituyen el 45% del volumen de la sangre mientras que el resto corresponde al plasma (líquido que contiene sustancias en disolución).⁵

Los elementos figurados de la sangre son:

1.3.1 Eritrocitos (glóbulos rojos). Vistos al microscopio tienen un aspecto de discos bicóncavos que promedian unas 8 μm de diámetro. Los eritrocitos maduros tienen una estructura muy sencilla, carecen de núcleo y no pueden reproducirse ni llevar a cabo actividades metabólicas.

Su membrana plasmática es semipermeable y consta de una proteína (estromatina), y de dos lípidos (lecitina y colesterol), y envuelve al citoplasma, contiene también un pigmento rojizo (hemoglobina), a la que corresponde el 33% del peso del eritrocito y que es la causa del color rojizo de la sangre.⁶ Su función es de transporte de gases.

⁵ Ib.

⁶ Ib. pág. 558

Los valores normales de la hemoglobina son de 14 a 20g por cada 100ml de sangre en lactantes; 12 a 15g por 100ml en mujeres adultas, y 14 a 16.5g por 100ml en varones adultos.⁷

Al cabo de unos 120 días, la membrana plasmática de los eritrocitos se vuelve frágil y la célula deja de funcionar adecuadamente.⁸

Los macrófagos del bazo, hígado y médula ósea se encargan de extraer, del torrente circulatorio, la membrana plasmática de los eritrocitos, mientras que la hemoglobina es degradada a hemosiderina, pigmento que contiene hierro, bilirrubina (pigmento que no contiene hierro) y globina, que es una proteína.

La hemosiderina se almacena o emplea en la médula ósea para la producción de nueva hemoglobina, que se integra a los eritrocitos en formación mientras que la bilirrubina la secreta el hígado como parte de la bilis y la globina se metaboliza.

1.3.2 Leucocitos (glóbulos blancos) que se dividen en leucocitos granulados los cuales reciben también el nombre de granulocitos debido que contienen en su citoplasma gránulos; y los no granulados o agranulocitos pues carecen de estos gránulos.

Los leucocitos son las unidades móviles del sistema protector del cuerpo. Se forman parcialmente en la médula ósea y en parte en los ganglios linfáticos también, pero después de su formación se transportan por la sangre hacia las diferentes partes del cuerpo en las que van a actuar⁹

⁷ Ib.

⁸ Ib. pág. 560.

⁹ Guyton, Arthur. Fisiología Humana, 6ed. Editorial Interamericana, México 1987. pág. 401.

1.3.2.1 a) **Leucocitos granulados**, de los cuales vamos a encontrar tres tipos que son:

1.3.2.1.1 **Neutrófilos**. Que son de quien se trata nuestro tema y es por ello que hablaremos de estos más adelante.

1.3.2.1.2 **Eosinófilos**. Mide de 10 a 12 μm , tiene vida media que va de horas a días. Son fagocitos débiles y manifiestan *quimiotaxis*¹⁰, son propensos a acumularse en sitios de reacción antígeno-anticuerpo en los tejidos, y capacidad especial para fagocitar y digerir los complejos de antígeno-anticuerpo una vez que ha efectuado su función el proceso inmunitario.¹¹

El número total de eosinófilos se incrementa en gran medida en la sangre circulante durante las infestaciones parasitarias. Otra propiedad es que contrarresta los efectos de la histamina en las reacciones alérgicas.

1.3.2.1.3 **Basófilos**. Miden de 8 a 10 μm , la vida media de estas células va de horas a días. Estas células liberan heparina, histamina, SRL (substancia de reacción lenta para la anafilaxia) y serotonina en casos de reacciones alérgicas, con lo que se intensifica la inflamación de manera global.

¹⁰ Se explicara más adelante.

¹¹ Guyton. Op. cit. pág 407.

1.3.2.2 b) **Leucocitos no granulados**

1.3.2.2.1 Linfocitos. Constituyen del 30 al 60% de los leucocitos de la sangre,¹² miden de 7 a 15 μm de diámetro, con un núcleo redondo, de color azulado. Son móviles, su función es de Inmunidad (reacciones antígeno-anticuerpo). Su vida media es de horas a días.

1.3.2.2.2 Monocitos. Son células que una vez liberadas al torrente sanguíneo se convierten en macrófagos errantes, que son grandes células con función de fagocitosis, limpieza y protección.

Se caracterizan por la presencia de un gran núcleo lobulado y un abundante citoplasma gris.¹³ Miden de 14 a 19 μm , tiene una vida media que va de horas a días. Normalmente representan del 1 al 5% de los leucocitos circundantes.

Los leucocitos y demás células nucleadas del cuerpo tienen proteínas en su superficie, al igual que los eritrocitos. Tales proteínas o antígenos HLA (del inglés human leucocyte associates, o sea antígenos leucocitarios humanos) varían de una persona a otra (con excepción de los gemelos idénticos) y pueden emplearse en la identificación de tejidos.¹⁴

Poseen también las llamadas defensas, aminoácidos que presentan actividades antibióticas muy diversas contra bacterias, hongos y virus.

¹² Nelson, Waldo, Tratado de Pediatría, 8ed. Editorial Salvat, Barcelona, España 1965, pág.1101.

¹³ Ib.

¹⁴ Tortora. Op cit. pág. 562.

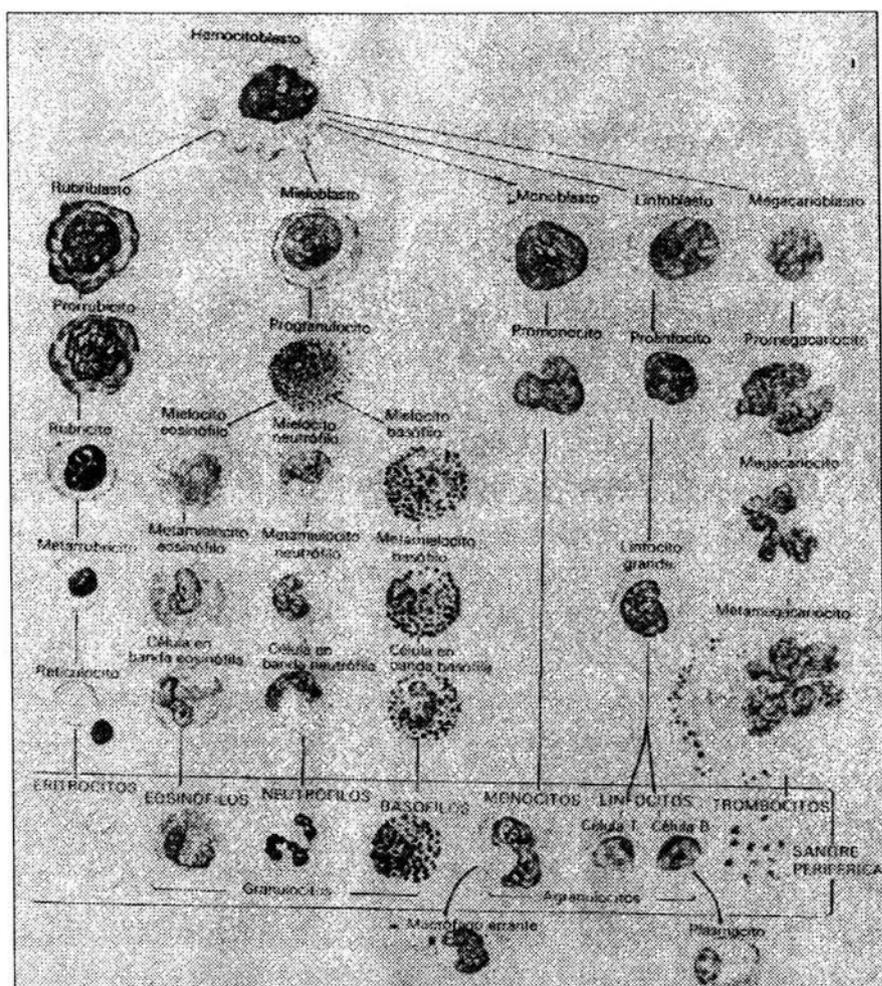
1.3.3 Trombocitos (plaquetas). Miden de 2 a 4 μm , su vida media es de entre 5 y 9 días.

El citoplasma de los megacariocitos (célula de gran tamaño) se divide en fragmentos rodeados por la membrana celular, los cuales constituyen el origen de los trombocitos o plaquetas.

La función de estas es que evitan la pérdida de líquido, al desencadenar un conjunto de reacciones que dan como resultado la coagulación de la sangre.

ELEMENTOS FIGURADOS DE LA SANGRE

Esquema de su origen, desarrollo y estructura.¹⁵



¹⁵ Seleccioné este esquema, ya que es el más representativo; y lo tome de libro de Tortora Op. cit. Apéndice A. figura 19-2.

Ahora mencionaremos parte de lo que es el tema central de esta tesina y que corresponde a:

2 NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos o polimorfonucleares PMN (de 10 a 12 μm de diámetro). Presentan movilidad ameboide, quimiotaxis y capacidad para la fagocitosis activa.

Sus finos gránulos citoplásmaticos presentan una coloración purpúrea clara (neutrófila) al ser teñidos con el método de Wright. Pueden identificarse fácilmente al microscopio de luz por su característico núcleo multilobulado y los abundantes gránulos.

Estos gránulos almacenan agentes bactericidas y enzimas lisosómicas hasta que son necesarias para matar y digerir un microorganismo ingerido. La síntesis de las proteínas del gránulo y su incorporación a éstos se produce en precursores inmaduros de los neutrófilos desarrollados en la médula ósea.¹⁶

2.1 Gránulos

El neutrófilo maduro contiene tres tipos de gránulos químicamente diferentes, que se presentan en etapas distintas de su maduración.

1.- Los gránulos azurófilos (o primarios), se forman tempranamente durante la etapa de promielocito y se sabe contienen una enzima

¹⁶ Stites, Daniel. Inmunología Básica y Clínica, 9ed. Editorial Manual moderno, México 2000, pág. 28.

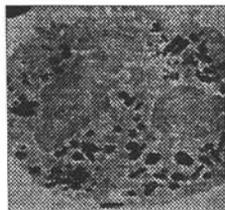
antibacteriana llamada mieloperoxidasa, así como múltiples enzimas lisosómicas y otras proteínas.

2.- Los gránulos específicos (o secundarios), se forman más adelante durante la etapa del mielocito y contiene las proteínas antibacterianas solubles (lisozimas) y lactoferrina, así como varios receptores de membrana importante.

3.- Los gránulos que contienen gelatinasa se forman al final, en la etapa del metamielocito.

Cada neutrófilo contiene proteínas antimicrobianas preformadas. Los precursores inmaduros de los neutrófilos tienen un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollados, los cuales se usan para sintetizar los gránulos, estos organelos desaparecen o disminuyen considerablemente, al madurar las células y dejan al neutrófilo por completo desarrollado con capacidad muy limitada para producir nuevas proteínas secretoras o de membrana.¹⁷

El neutrófilo carece de la capacidad para replicarse por división celular.



Micrografía electrónica de un neutrófilo humano, el citoplasma contiene numerosos gránulos.¹⁸

¹⁷ Ib. pág. 29.

¹⁸ Esta imagen fue tomada del libro de Stites. Op. cit. pág. 29

2.2 Compartimentos

Los neutrófilos ocupan *compartimientos* definibles dentro del organismo:¹⁹

El *compartimiento mitótico* está constituido por los mieloblastos, promielocitos y mielocitos de la médula ósea.

El de *maduración* está formado por los metamielocitos y por las formas en banda, que están diferenciados y han perdido la capacidad de dividirse, pero aún residen en el interior de la médula.

El de *almacenamiento medular* que está constituido por una reserva rápidamente movilizable de neutrófilos maduros.

Se ha calculado que una célula tarda de 6 a 11 días en atravesar los estadios de diferenciación desde la fase de mieloblastos a la de neutrófilo maduro de la sangre periférica.²⁰ Y tarda de 3 a 4 días cuando son necesitados; constituyendo una cuarta línea de defensa, que es el resultado de la estimulación de las células progenitoras granulocíticas.²¹

Los neutrófilos de la sangre periférica se encuentran en dos compartimientos intercambiables, de tamaño aproximadamente igual:

El *compartimiento granulocítico circulante* se encuentra en equilibrio con un *marginal*, constituido por los neutrófilos secuestrados en los pequeños vasos sanguíneos.

¹⁹ Nelson. Op cit. pág. 1100.

²⁰ Ib.

²¹ Guyton, Arthur. Tratado de fisiología médica. 10ed. Editorial Interamericana MacGraw-Hill, 2001, pág. 483.

La vida de los neutrófilos en la circulación es de menos de 12 horas, en promedio, pues esta programado para morir por *apoptosis*²²

Apoptosis. gr. caída, de *apo*, fuera de más *ptosis* caída. Fragmentación de una célula en partículas recubiertas por una membrana que son luego eliminadas por fagocitosis. Muerte celular programada.²³

Bajo ciertas condiciones las células responden con el suicidio a señales ambientales o internas, fenómeno conocido como muerte celular fisiológica (o programada).²⁴

2.3 Línea de defensa

Los neutrófilos brindan la primera línea de defensa contra la invasión bacteriana de mucosas y piel. Deben estar intactas tres funciones celulares para que los neutrófilos brinden esta protección contra la infección.²⁵

- 1) Deben de responder a estímulos quimiotácticos y emigrar hacia la zona de lesión tisular;
- 2) han de ser capaces de fagocitosis; y
- 3) deben destruir bacterias por actividad enzimática.

²² Stites. Op. cit. pág.30.

²³ Dorland. Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina, 28 ed. Editorial MacGraw-Hill, vol. 1, Madrid, España 1997, pág. 138.

²⁴ Stites. Op. cit. pág. 18.

²⁵ Malcolm, A. Manual práctico de medicina bucal. Tomo IV, 8ed. Nueva editorial Interamericana, México, D.F. 1990, pág. 712.

El peligro de infección aumenta cuando el número de neutrófilos es insuficiente, o cuando una de sus tres acciones no está intacta. La función del neutrófilo es ayudada por presencia de inmunoglobulinas y complemento, que los ayudan a fijarse a la superficie de los microorganismos.

3 Propiedades de los neutrófilos

3.1 Fagocitosis

Son *selectivos* de lo que van a fagocitar, si la superficie de la partícula es rugosa, se incrementa la probabilidad de fagocitosis.²⁶

La mayor parte de las sustancias naturales del cuerpo tienen *cargas de superficie electronegativas* que repelen a los fagocitos, pues estos también poseen carga de superficie electronegativa (los tejidos muertos y las partículas extrañas son a menudo electropositivas, y por lo tanto están sujetos a la fagocitosis).

El cuerpo tiene un medio de fomento de la fagocitosis de materiales extraños específicos mediante la combinación inicial de los mismos con anticuerpos proteínicos llamados opsoninas. Una vez que la opsonina se ha combinado con la partícula, permite al fagocito adherirse a la superficie de la misma, lo que fomenta la fagocitosis. El proceso completo se llama opsonización.²⁷ Del cual hablaremos más adelante.

²⁶ Guyton. Fisiología humana. Op cit. pág. 403.

²⁷ Guyton. Tratado de fisiología medica. Op cit.,pág. 480.

Los neutrófilos que entran en los tejidos son células maduras que pueden comenzar de inmediato la fagocitosis.

Al acercarse a la partícula que va a fagocitar, el neutrófilo se une primero a ella, y después proyecta sus pseudópodos en todas las direcciones alrededor de la partícula.

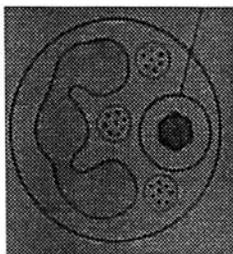
Estos pseudópodos se encuentran unos con otros en el otro lado y se funden, creando una cámara cerrada que contiene la partícula fagocitada.

Gránulos



Después, la cámara se invagina hacia el interior de la cavidad citoplasmática y se desprende de la membrana celular externa para formar una *vesícula fagocítica* (también llamada fagosoma) que flota libremente dentro del citoplasma.

Fagosoma



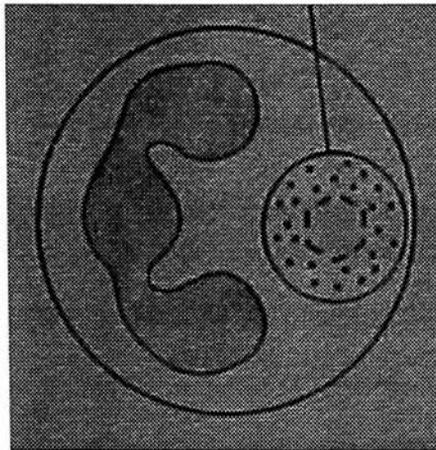
En conclusión, se llama fagocitosis al englobamiento de una partícula y su secuestro en una vacuola intracelular.²⁸

Un neutrófilo puede fagocitar habitualmente 5 a 20 bacterias antes de inactivarse y morir.²⁹

Una vez que la partícula extraña ha sido fagocitada, los lisosomas y otros gránulos citoplasmáticos entran de inmediato en contacto con la vesícula fagocítica, y sus membranas se funden con ella, vaciando así muchas enzimas digestivas y agentes bactericidas en la vesícula.

De este modo, la vesícula fagocítica se convierte ahora en *vesícula digestiva*³⁰, y comienza de inmediato la digestión de la partícula fagocitada.

Vesícula digestiva



²⁸ Sodeman. Op. cit. pág. 611.

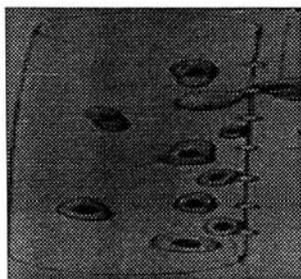
²⁹ Guyton. Tratado de fisiología médica. Op. cit. pág. 480.

³⁰ Ib.

3.2 Diapédesis

Los neutrófilos pueden salir de la sangre hacia los espacios tisulares. Lo hacen escurriéndose por los poros capilares, e incluso a través de orificios y algunas células endoteliales de los vasos sanguíneos.

Este proceso se llama diapédesis; aunque un poro sea demasiado pequeño para el tamaño de la célula, una parte de la misma se desliza a través del poro, a la vez esta experimenta constricción momentánea hasta el tamaño del poro.



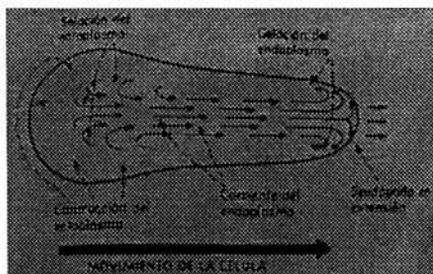
3.3 Movimientos ameboides

El término movimiento ameboide indica movimiento de una célula en relación con sus alrededores.³¹

Una vez que las células han entrado en los espacios tisulares, se desplazan por los tejidos mediante movimientos ameboides.

³¹ Guyton. Fisiología Humana. Op cit. pág. 40.

Estos movimientos se inicia con protrusión de un pseudópodo desde un extremo de la célula; el pseudópodo se proyecta bastante lejos del cuerpo celular, y a continuación el resto de la célula se mueve hacia el pseudópodo.³² Algunas células pueden moverse a velocidades de hasta 40 $\mu\text{m}/\text{min.}$, varias veces su propia longitud por minuto.³³



3.4 Quimiotaxis

Existen diferentes sustancias químicas en los tejidos que hacen que los leucocitos se muevan hacia el sitio en que se producen estas sustancias.³⁴

Cuando un tejido se inflama, se forman muchos productos diferentes que pueden producir quimiotaxis hacia la región inflamada. Estas pueden ser:

- 1) algunas toxinas bacterianas;
- 2) los productos degenerativos de los propios tejidos inflamados; y

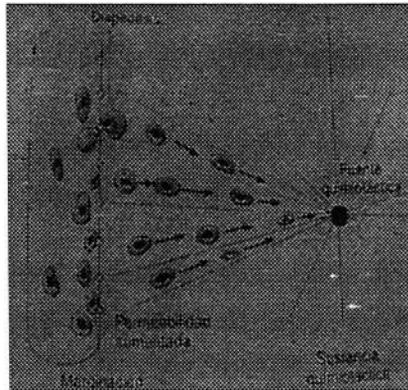
³² Ib.

³³ Guyton. Tratado de Fisiología médica. Op cit. pág. 479.

³⁴ Ib.

3) varios productos de reacción del complejo del complemento, que se activan en los tejidos inflamados.

La quimiotaxis depende del gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es mayor cerca de su origen, lo que provoca el movimiento direccional de los leucocitos.³⁵



3.5 Desplazamiento hacia la región inflamada

Como ya lo he mencionado, los productos de los tejidos inflamados hacen que los neutrófilos pasen desde la circulación hacia la región inflamada, y lo hacen de tres maneras.

En primer lugar, lesionan las paredes capilares, y por lo tanto se adhieren a ellas, lo que se llama marginación.

³⁵ Ib.

En segundo lugar, incrementan en gran medida la permeabilidad de los capilares y las vénulas pequeñas, lo que permite que los neutrófilos pasen por diapédesis hacia los espacios titulares.

En tercer lugar, el fenómeno llamado quimiotaxis hace que los neutrófilos emigren hacia los tejidos lesionados.

4 CINÉTICA DE LOS NEUTRÓFILOS

Una vez liberados en la médula ósea, los neutrófilos circulan de manera continúa (normalmente) en la sangre durante el transcurso de sus vidas; pero si su recorrido los lleva a un sitio de lesión o infección las células se adhieren con rapidez al endotelio de las vénulas poscapilares locales, migran a través de las paredes vasculares e invaden los tejidos afectados, donde pueden acumularse en cantidades abundantes.³⁶

La médula restituye a los neutrófilos sanguíneos aproximadamente dos y media veces al día.³⁷

4.1 Mecanismos de control en producción y liberación de neutrófilos

Los mecanismos de control de la producción y la liberación de neutrófilos, probablemente consisten en una combinación de interacciones humoral y celular.³⁸

³⁶ Stites. Op. cit. pág 30.

³⁷ Sodeman Op cit. pág 607

³⁸ Ib. pág. 608

Los procesos afectados por los factores de control pueden incluir:

- a) velocidad de proliferación de la célula madre multipotencial (suele dividirse con lentitud),
- b) el grado de programación de esta célula hacia el precursor granulocítico inmediato,
- c) la velocidad de proliferación de los precursores neutrófilos reconocibles, y
- d) el tiempo de maduración de las células posmitóticas y la velocidad de liberación desde la médula ósea.

El control del número de neutrófilos que se encuentran en la sangre debe estar a cargo de algún sistema secundario de regulación indirecta, pues hay muchos motivos para creer que el número de éstos en la sangre no puede ser, por sí mismo, el punto primario de control.³⁹

La candidata primaria para ser un factor humoral que puede tener importancia para la estimulación de granulocitopoyesis in vivo es la glucoproteína llamada *factores estimulantes de colonias* (CSF siglas del inglés "cell stimulating factor").⁴⁰

Son tres los procesos principales de los que depende la concentración sanguínea de neutrófilos:

- 1) magnitud a la que las células dejan la sangre en dirección hacia los tejidos,

³⁹ Ib.

⁴⁰ Ib.

- 2) magnitud a la cual se liberan desde la médula ósea a la sangre, y
- 3) proporción entre células circundantes y células marginales.

Por lo tanto, la neutrofilia o la neutropenia manifiestas pueden representar sólo una redistribución de las células entre la reserva granulocítica circulante, (CGP, siglas en inglés *circulating granulocyte pool*) y la reserva granulocítica marginada (MPG, siglas en inglés *marginated granulocyte pool*).⁴¹

4.1.1 Citocinas

Las **citocinas** son una familia de diversas hormonas polipépticas que pueden secretarse de manera particular por células de uno o más tipos, pero cada una tiene efectos específicos sobre el crecimiento, diferenciación o funciones de otras células.

Hay clases diferentes de citocinas, la mayor parte es conocida regularmente por la hematopoyesis y estas pertenecen a subgrupos llamados, factores estimulantes de colonias, o a las interleucinas.

Las citocinas que pueden promover el crecimiento de HSC (células madre hematopoyéticas) *in vitro* incluyen⁴² ;

- a) Interleucina-3 (IL-3),

⁴¹ Ib.

⁴² Stites. Op. cit. pág 7.

b) el factor estimulante de las colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, del inglés *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*), y

c) una tercera citosina llamada factor de célula madre (SCF, del inglés *stem cell factor*).

Se cree que estas y otras citocinas, secretadas por las células del estroma de la médula ósea y las hematopoyéticas, ayudan a regular la proliferación de HSC (células madre hematopoyéticas) en la médula ósea.⁴³

Es interesante que la proliferación que la proliferación de HSC *in vitro* produce a menudo progenitores asignados a la línea y células sanguíneas maduras, lo cual confirma el vínculo entre la proliferación y la diferenciación de estas células.⁴⁴

4.2 Marginación

El procedimiento por el cual los neutrófilos se adhieren a la pared vascular se conoce como *marginación* y se realiza en tres fases:

4.2.1 Fase mediada por selectina

La primera fase, **fase mediada por selectina**, se inicia cuando un neutrófilo choca con la pared vascular lo que permite la activación de las moléculas de selectina P y de selectina E.

⁴³ *Ib.*

⁴⁴ *Ib.*

Una vez activadas estas selectinas en las células endoteliales se enlazan a las mucinas de la superficie de los neutrófilos que contienen cadenas laterales de carbohidratos apropiadas. Al mismo tiempo, la L-selectina, se enlaza a su propio conjunto de mucinas blanco, sobre la superficie endotelial activada.

Las selectinas son una clase de proteínas de adhesión que reconocen residuos de oligosacáridos específicos llamados mucinas las cuales se muestran sobre las glucoproteínas de la superficie celular.⁴⁵

Juntas, estos tres tipos de selectinas establecen el contacto adhesivo inicial entre el neutrófilo y la pared vascular.

Las selectinas y sus ligandos de mucinas son moléculas alargadas y con frecuencia situadas en los extremos de las microvelocidades, lo cual aumenta su accesibilidad para el enlace.⁴⁶

Las selectinas se unen estrechamente a sus ligandos en menos de un milisegundo, por lo cual un contacto momentáneo puede adherir con firmeza a un neutrófilo circulante a la pared. Como esta unión incluye sólo a unos cuantos enlaces individuales se disocian después de no más de unos segundos, el neutrófilo continúa rodando o deslizándose intermitentemente a lo largo de la pared vascular durante esta fase, bajo la fuerza del flujo de la sangre.⁴⁷

El deslizamiento de un neutrófilo mediado por selectina a lo largo de la pared de la vénula, aumenta la exposición de la célula a un grupo diversos de sustancias, conocidas como *factores quimiotácticos de leucocitos*.

⁴⁵ Ib. pág 9.

⁴⁶ Ib. pág. 30.

⁴⁷ Ib.

Estos factores pueden expresarse por el endotelio activado o difundirse al interior de la sangre desde el sitio lesionado.

4.2.2 Fase de activación

Estos factores se fijan a receptores sobre la superficie del neutrófilo y desencadenan la segunda **fase de activación** del enlace endotelial. En general, los factores quimiotácticos son sustancias que significan la presencia de una lesión como se ha mencionado ya antes.

Muchos son moléculas derivadas del huésped producidas directamente como un resultado del daño tisular o indirectamente por la respuesta del huésped a éste; éstos incluyen fragmentos de fibrina o colágena, que son factores solubles liberados por las plaquetas o células cebadas activadas y ciertos productos laterales de la cascada de complemento.⁴⁸

Una clase de factores quimiotácticos es el grupo de las citocinas conocido como **quimiocinas**,⁴⁹ las cuales pueden secretarse por las células endoteliales activadas y por otros tipos particulares de leucocitos.

Aunque son proteínas solubles, las quimiocinas tienden a adherirse a las superficies de las células endoteliales y también a la matriz extracelular para constituir un gradiente de concentración a través de los tejidos que alcanza un nivel máximo en el sitio de la lesión.

⁴⁸ Ib.

⁴⁹ Ib.

Cada factor quimiotáctico es reconocido por un receptor específico sobre la superficie leucocitaria. A pesar de la diversidad de sus ligandos, todos estos receptores pertenecen a la familia de receptores 7-transmembrana, grupo muy grande de receptores constituidos cada uno por un polipéptido simple enredado a través de la membrana plasmática siete veces.⁵⁰

Cada neutrófilo lleva un conjunto abundante de receptores de distintos factores quimiotácticos. El contacto con cantidades diminutas de tal factor, ya sea disuelto en la sangre o enlazado a la superficie endotelial, desencadena alteraciones en las propiedades adherentes de la superficie del neutrófilo.

El efecto más importante de los factores quimiotácticos consiste en inducir cambios en las conformaciones de las **integrinas** sobre la superficie del leucocito, las cuales le permiten enlazar ligandos de glicoproteína específicos sobre el endotelio.⁵¹

4.2.3 Fase mediada por integrinas

Las interacciones mediadas por integrinas se desarrollan con relativa lentitud (minutos),⁵² conducen a contactos moleculares estables, de larga duración, y evitan movimientos posteriores del neutrófilo y lo aplanan en contra del endotelio.

Las integrinas son un grupo de proteínas heterodiméricas que se fijan a una diversidad de proteínas de la matriz extracelular.⁵³

⁵⁰ Ib.

⁵¹ Ib.

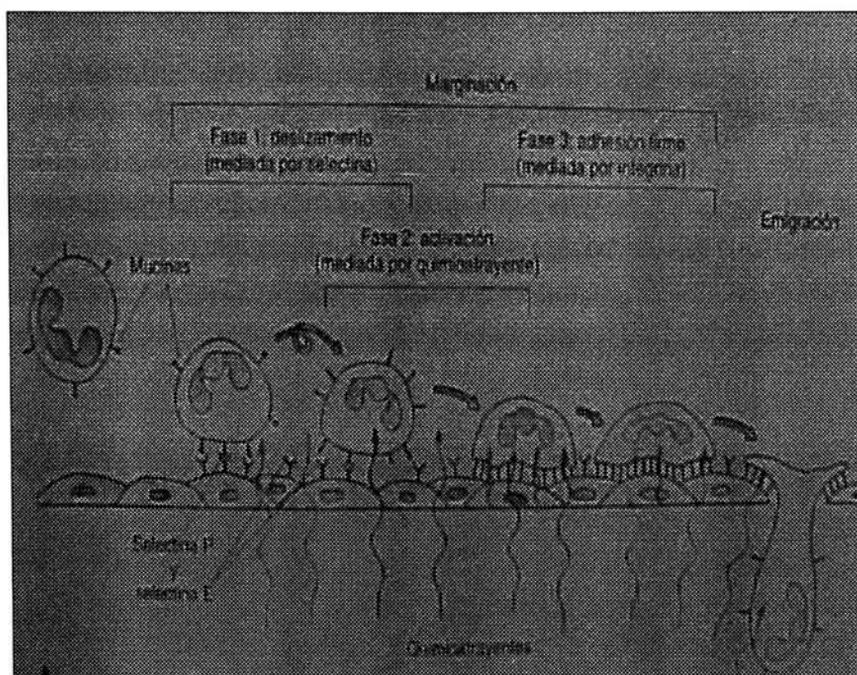
⁵² Ib. pág. 32.

⁵³ Ib. pág. 9.

Una vez adheridos, los neutrófilos se presentan activamente entre las células endoteliales para migrar al exterior de la vénula y al interior del tejido adyacente, en un proceso llamado emigración.⁵⁴

Los neutrófilos se desplazan con movimientos ameboides de acuerdo al gradiente de concentración de factores quimiotácticos hasta que llegan al foco de la lesión o la infección.

La emigración y la quimiotaxia se facilitan, en parte, por integrinas de la superficie del neutrófilo enlazadas a fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular.



⁵⁴ Ib. pág. 32.

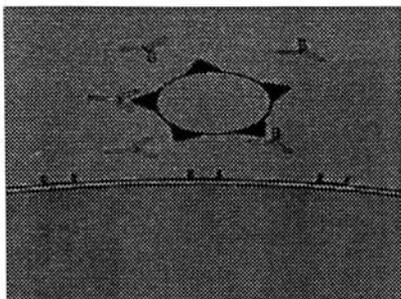
Al llegar a un sitio lesionado, los neutrófilos comienzan de inmediato el proceso de englobamiento de bacterias, desechos celulares y partículas de materia extrañas en el área.

4.3 Oponización

Hay muchos tipos de partículas, que incluyen la mayor parte de las especies de bacterias encapsuladas, las cuales no interactúan de manera eficaz con algún receptor celular y, por tanto, no pueden fagocitarse directamente.

La fagocitosis de estas partículas se puede realizar cuando sus superficies se recubren con ciertas proteínas derivadas del huésped. Las proteínas que tienen esta capacidad de aumentar la fagocitosis se conocen como **opsoninas**.⁵⁵

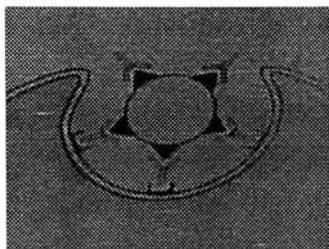
Hay múltiples proteínas humanas que actúan como opsoninas, las más importantes son las derivadas del complemento y de un grupo de proteínas llamadas **inmunoglobulinas** secretadas por algunas células de línea celular linfocítica.



⁵⁵ Ib.

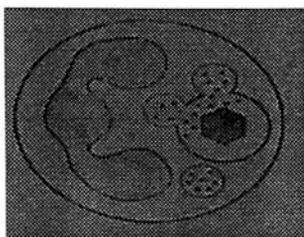
El efecto opsonizante de las inmunoglobulinas, por ejemplo, es mediado a través de receptores de inmunoglobulina llamados **receptores Fc**, situados sobre la superficie del fagocito.⁵⁶

La opsonización se realiza debido a que el fagocito tiene receptores de superficie para la proteína opsonina: cuando tal proteína recubre una partícula blanco, permite el englobamiento mediado por el receptor.



4.4 Desgranulación

Las partículas englobadas por un neutrófilo se contienen al inicio dentro de los fagosomas, segundos después del englobamiento, los gránulos del neutrófilo comienzan a fusionarse con cada fagosoma, para vaciar su contenido al interior de estos. Este proceso se conoce como **desgranulación**.



⁵⁶ Ib.

5 TRASTORNOS DE LOS NEUTRÓFILOS

5.1 Trastornos cuantitativos

Los trastornos cuantitativos se refieren a la cantidad de neutrófilos que se encuentran en sangre.

5.1.1 Defectos en la producción

Hipoplasia, es la forma más frecuente y es derivada del uso de citotóxicos para el tratamiento de enfermedades.

5.1.2 Trastornos metabólicos

Los déficit de vitamina B12 y ácido fólico pueden producir disminución de neutrófilos. Los aspirados medulares son hipercelulares con aumento del número de granulocitos precursores, muchos de los cuales son del tamaño doble al normal. Esta forma de neutropenia se caracteriza por una destrucción intramedular excesiva de las células precursoras.⁵⁷

5.1.3 Anormalidades en el compartimento medular.

Causan la mayor parte de las neutropenias, al haber fallas en este compartimento por lesión directa, en cuyo caso la médula suele contener

⁵⁷ Rose, Luis. Medicina interna en odontología, tomo1, Salvat editores, Barcelona, España, 1992, pág 393

menos células hematopoyéticas de lo normal, o por defectos de maduración de las células hematopoyéticas.⁵⁸

1.5.4 Lesión por fármacos

La lesión por fármacos es la más común. Los antineoplásicos y los inmunosupresores suelen estar diseñados para lesionar la población proliferativa de células.

Estas reacciones por fármacos pueden resultar de una citotoxicidad directamente mediada por el medicamento o un mecanismo inmunológico en el cual:

- 1) los neutrófilos son destruidos en sitios extramedulares, o
- 2) lesionan el compartimento medular.

Reacción citotóxica. Es la reacción menos homogénea y menos definida. El anticuerpo está en la célula o adherido a ella.

Cualquier Anticuerpo puede provocar la reacción citotóxica o citolítica cuando los elementos mediadores son componentes del suero, y en este caso particular el anticuerpo interviene como elemento capaz de fijar y activar el complemento. Esta activación del complemento es la responsable de la lisis celular.⁵⁹

⁵⁸ Wyngaarden, James Cecil *Tratado de medicina interna*, 19ed.vol. 1, Interamericana McGraw-Hill, México 1994, pág.1056.

⁵⁹ Cortes, José. *Alergia e inmunología en la clínica*. Clínicas de alergia, S.A, México 1979, pp. 867

Aparte de los fármacos citotóxicos empleados en la quimioterapia del cáncer, una gran variedad de agentes pueden producir neutropenia reversible grave.

Un ejemplo es la reacción a la aminopirina y a su derivado, la dipirona, que se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos fármaco-dependientes y neutropenia aguda a consecuencia de la rápida destrucción de los neutrófilos circulantes.

La reacción inicial conduce a agranulocitosis, fiebre e infección con un aumento del número de *precursores* de los neutrófilos⁶⁰ (los cuales se han mencionado con anterioridad).

5.1.5 Radiación

La radiación puede originar una lesión medular aguda que ocurra de manera espontánea o crónica

5.1.6 Carcinomas

La invasión medular por células anormales puede originar neutropenia. Los carcinomas de próstata, mama, estómago y pulmón y los trastornos hematopoyéticos malignos, pueden ocupar suficiente espacio medular para causar insuficiencia global de la medula.⁶¹

⁶⁰ Rose. Op. cit. pág. 391.

⁶¹ Wyngaarden. Op. cit. pág. 1056.

5.1.7 Anormalidades en el compartimento de la sangre periférica.

Estas alteraciones se deben a cambios de fondo común circulante. En la pseudoneutropenia, la producción y utilización de los neutrófilos son normales, pero en el fondo común marginado es grande mucho más que en el circulante.⁶²

5.1.8 Enfermedades infecciosas

Las infecciones agudas víricas como la gripe y la mononucleosis infecciosa se asocian a menudo con grados modestos de neutropenia, la fiebre tifoidea se asocia con frecuencia a una depresión de los neutrófilos circulantes.⁶³

5.1.9 Anticuerpo antineutrófilos

Ciertas formas neonatales de neutropenia son debidas al paso transplacentario de leucoglutininas de la madre al feto.

Esto se produce por inmunización materna frente a los neutrófilos específicos del feto por efecto de embarazos previos o transfusiones sanguíneas previas.

El trastorno persiste durante varios meses hasta que los anticuerpos de la madre son consumidos progresivamente.⁶⁴

⁶² Ib. pág 1057.

⁶³ Rose Op cit. pág 391.

⁶⁴ Ib. pág 392.

5.1.10 Defectos destructivos

El aumento en la destrucción de neutrófilos puede ser el resultado de un hiperesplenismo o de la presencia de anticuerpos dirigidos frente a los neutrófilos maduros.

Hiperesplenismo, suele deberse a una esplenomegalia congestiva acompañada de cirrosis hepáticas de larga evolución.

5.1.11 Neutropenia congénita

Muestran un patrón de herencia dominante. En algunos tipos están aumentadas las células madre granulocíticas, reducidas en otros y virtualmente ausentes en otras. En la mayoría de los casos es leve; en algunos pacientes con neutropenia grave pueden mostrarse un aumento compensatorio de monocitos, que parece reducir la probabilidad de infecciones.⁶⁵

5.2 Trastornos cualitativos

Los trastornos cualitativos de los neutrófilos se refieren a las anomalías en su función (cualidades), es importante señalar que sólo los mencionaremos sin profundizar en ellos, pues la tesis se enfoca primordialmente a los defectos en cuanto a número y no a los que afectan sus funciones como los que a continuación presentamos.

⁶⁵ Ib.

5.2.1 Defectos en la adherencia

Los neutrófilos sufren con frecuencia alteraciones en la adhesividad que son provocadas por sustancias como: alcohol, aspirina (ácido acetilsalicílico), corticoesteroides y la adrenalina, las cuales reducen dicha adhesividad; mientras que sustancias como la C5a (del complemento) y los agentes que la liberan, aumentan la adhesividad.

5.2.2 Defectos en la quimiotaxis

Defectos en el sistema del complemento pueden interferir con la producción de factores quimiotácticos, produciendo una mala quimiotaxis.

Se ha descrito un defecto en la quimiotaxis en recién nacidos, pacientes diabéticos, artritis reumatoidea, hipofosfatemia, enfermedad de Chédiak-Higashi, síndrome de Job y síndrome de leucocitos perezosos.

5.2.3 Defectos en la fagocitosis

Los defectos de la fagocitosis pueden ser el resultado de una agamaglobulemia o un defecto de la opsonización de los microorganismos como consecuencia de defectos congénitos o adquiridos en el sistema del complemento.⁶⁶ Estos defectos pueden originar trastornos como la enfermedad granulomatosa crónica y la enfermedad de Chédiak-Higashi.

⁶⁶ Rose. Op. cit. pág. 389.

6 AGRANULOCITOSIS

6.1 Definición

Esta palabra significa literalmente, ausencia de granulocitos (polimorfonucleares), y es un serio trastorno hematológico que ocurre como resultado de una severa reducción y algunas veces la ausencia de los neutrófilos en la sangre o en la médula ósea. Suele ser autolimitada, pero ocasionalmente es letal.

La palabra agranulocitosis se utiliza para describir un síndrome descrito por Schultz en 1922, se caracteriza por la aparición brusca de lesiones ulceronecroticas en las mucosas, fiebre y ausencia o disminución en el número de neutrófilos en la sangre.

6.2 Sinonimia

Según los autores; algunos se refieren a la agranulocitosis como: Neutropenia,⁶⁷ agranulocitosis maligna,⁶⁸ agranulocitosis verdadera de Schultz⁶⁹, granulocitopenia⁷⁰ o angina agranulocítica.⁷¹

Angina. (del lat. Angina, de angore, sofocar) aguda o simple faringitis. En general inflamación del anillo de Waldeyer, más comúnmente inflamación

⁶⁷ Sodeman. Op cit. pág. 615.

⁶⁸ Nelson. Op. cit. pág. 1102.

⁶⁹ Dechaume, Michel. Estomatología, 1ed. Editorial Masson, Barcelona, España 1969, pág. 94.

⁷⁰ Shafer, William. Tratado de patología bucal, 4ed. Editorial Interamericana, México 1986, pág. 762.

⁷¹ Thoma. Patología oral, 1ed. Salvat editores, Barcelona, España 1991, pág. 1032.

localizada en las amígdalas o partes adyacentes. Cualquier síndrome caracterizado por sofocación espasmodica.⁷²

6.3 Prevalencia

La prevalencia en niños es rara.⁷³La enfermedad afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres, y generalmente ocurre en adultos.⁷⁴

6.4 Etiopatogenia

La mayor parte de los casos de agranulocitosis son resultado de medicaciones. Una amplia diversidad y una larga lista de medicamentos son las que provocan esta enfermedad, ya sea por el poder alergénico o por su toxicidad.

Los agentes capaces de producirla se pueden clasificar en dos grupos:

Grupo I. Causantes de agranulocitosis en forma constante y dependiente de la dosis.⁷⁵

⁷² Diccionario terminológico de ciencias médicas. 13ed. Editorial Masson, Barcelona, España, 1998, pág 70.

⁷³ Laskaris, George. Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes. 1ed. Editorial Amolca, Caracas, Venezuela 2001, pág. 212.

⁷⁴ Zegarelli, Edward. Diagnóstico en patología oral. 2ed. Salvat editores, Barcelona, España 1982, pág. 612.

⁷⁵ Grinspan. Op cit. pág. 2511.

1. Radioterapia y radioisótopos de uso terapéutico;
2. Mostaza nitrogenada y sus derivados;
3. Antimetabolitos;
4. Alcaloides citostáticos;
5. Uretano;
6. Benceno.

Estos agentes actúan induciendo una depresión medular y pueden con frecuencia producir también anemia y trombocitopenia.

Grupo II. Causantes de agranulocitosis sólo en algunos individuos:

1. Analgésicos: amipirona (piramidón), dipirona, fenilbutazona;
2. Fenotiacinas, clorpromacina;
3. Sulfonamida;
4. Sales de oro;
5. Antitiroideos;
6. Anticonvulsiantes: derivados de la hidantoína;
7. Antibióticos cloranfenicol.

Parecen existir dos mecanismos distintos por los cuales los medicamentos producen agranulocitosis. Uno es de tipo inmunológico, con presencia de leucoaglutinas, originándose la enfermedad por destrucción de leucocitos. El otro mecanismo de acción, comprobado con clorpromacina, es de tipo tóxico, por depresión de la leucopoyesis medular.⁷⁶

El mecanismo de acción inmunológico es cuando el fármaco se une posiblemente al neutrófilo, que entonces es atacado como un mirón inocente y se inicia entonces la reacción antígeno-anticuerpo mediada por la vía clásica del complemento.⁷⁷

Se señala que los médicos, odontólogos, enfermeras, etc., están más expuestos a este proceso.⁷⁸ Aunque no especifican el ¿Cómo? ni el ¿Por qué?⁷⁹

Algunas infecciones (influenza, tifoidea, etc.) provocan a veces una depresión en la formación de granulocitos. Puede haber asociada una alteración hormonal.

6.5 Manifestaciones clínicas

La afección comienza de manera aguda, con astenia pronunciada, escalofríos, fiebre alta, resfriado, dolor de cabeza, malestar general, sudoración y angina.

⁷⁶ Ib.

⁷⁷ Wyngaarden, James. Cecil tratado de medicina interna. 17 ed. Editorial Interamericana, vol1. México 1987, pág. 163.

⁷⁸ Ib.

⁷⁹ Tratamos de buscar la respuesta a esta afirmación, pero nos fue imposible el tratar de entender la idea que el autor nos daba, del por que de este importante señalamiento.

El examen muestra un paciente postrado con facies tóxicas, que presenta ulceraciones necróticas que se localizan frecuentemente en labios, encías, mucosa yugal, paladar blando y duro, lengua, amígdalas y faringe.



Estos síntomas se dan a menudo antes de que se desarrolle la infección masiva y pueden deberse a una reacción antígeno-anticuerpo, que produce una rápida aglutinación de lisis de los neutrófilos.⁸⁰

Con menor frecuencia las ulceraciones asientan en nariz, vagina, ano o recto; también pueden producirse extensas piodermitis.

Es frecuente la aparición de adenopatías satélites a las zonas infectadas. Por regla general no hay hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, manifestaciones hemorrágicas, ni dolor óseo.

Las infecciones se propagan rápidamente por las mucosas de las vías respiratorias y por el estómago e intestinos.

⁸⁰ Thoma. Op cit. pág. 1033.

Posteriormente también los órganos internos se incluyen en el cuadro patológico en forma de sepsis.

El cuadro completo de la agranulocitosis se desarrolla en un período que va de horas hasta pocos días.

En los casos fatales el enfermo empeora rápidamente, muriendo antes de los 10 días del comienzo del mal. La muerte se produce por septicemia o bronconeumonía, de rápido curso, debido a la falta de defensa granulocítica.⁸¹

6.5.1 Manifestaciones bucales

En boca se observan procesos ulceronecroticos de color blanquecino, a veces necrosis negras o grises. No se ve tendencia a la hemorragia.



Puede desarrollarse una necrosis ulcerativa con una superficie sucia grisada pseudomembranosa adherente en la mucosa de las encías, labios, paladar, lengua y boca. Las lesiones están bien delimitadas y no tienen un halo eritematoso.

⁸¹ Grinspan. Op cit. pág. 2512.

Los ganglios linfáticos regionales pueden estar aumentados de tamaño. La deshidratación y la relativa inmovilidad de la lengua hacen que esta sea saburral.⁸²



Los procesos ulcero-necróticos, se localizan preferentemente en paladar blando, encía y también en la mucosa yugal, labial y lingual. Cuando afectan la mucosa yugal o el paladar pueden llegar a producir perforaciones. Otra localización muy importante es en las fauces.



Es muy llamativa la falta de reacción inflamatoria. Esto se debe a que no existen granulocitos para provocarla. A estos procesos necróticos le sigue

⁸² Thoma. Op cit. pág. 1033.

en importancia la gingivitis, que en algunos casos es el primer síntoma. Aparece entonces hemorragia gingival, sialorrea y olor fétido.⁸³

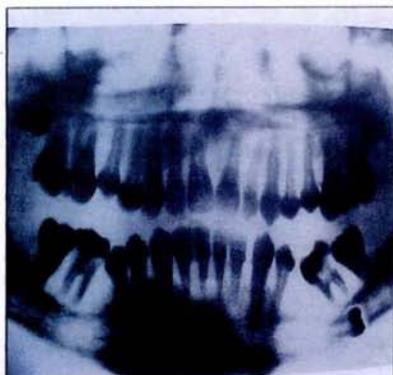


Los microorganismos del surco gingival invaden la cresta alveolar, debido a la carencia de fagocitos. Pueden producirse secuestros óseos, con la siguiente movilidad y hasta pérdida espontánea de las piezas dentales.



⁸³ Grinspan. Op cit. pág. 2512.

En los niños la destrucción del periodonto y la apariencia radiográfica son semejantes a la enfermedad periodontal.⁸⁴ Como se muestra en la siguiente imagen, que pertenece a un paciente de 16 años de edad.⁸⁵



La necrosis de la papila interdental se produce en sentido vertical, lo que la diferencia de la necrosis que se observa en la gingivitis ulceronecrosante.

También puede producirse necrosis del margen gingival, semejante a la observada en dicha gingivitis, aunque con la diferencia que en la agranulocitosis, las zonas ulceradas no se hallan rodeadas por áreas de inflamación, que son características de la gingivitis ulceronecrosante aguda.

La imagen que se muestra a continuación pertenece a un niño de 4 años de edad con agranulocitosis infantil hereditaria, que se caracteriza por la carencia casi completa de granulocitos en la sangre periférica

⁸⁴ Ib.

⁸⁵ Strassburg, Manfred. Mucosa oral. Atlas a color de enfermedades. 3ed. Editorial Marban, Madrid, España 1996, pág. 520.

A causa de la defensa celular insuficiente se pueden observar, una parodontitis marginal profunda.⁸⁶



Acompañan a estas lesiones dolor y marcada halitosis.

Hay adenopatías cervicales acompañadas de edema del cuello.⁸⁷

6.6 Características anatomopatológicas

Las úlceras existentes durante la neutropenia tienen una capa necrótica en su superficie que contiene grandes números de bacterias, pero faltan en ellas de manera evidente los neutrófilos.

La necrosis gingival se inicia en el tejido que rodea el surco gingival y crece para abarcar la encía libre y fija, el ligamento periodontal y el hueso adyacente.⁸⁸

⁸⁶ Ib.

⁸⁷ Grinspan. Op cit. pág. 2512.

⁸⁸ Thoma, Op cit. pág. 1033.

6.7 Datos de laboratorio

La identificación concluyente de la agranulocitosis se basa en los resultados de los exámenes de laboratorio.

El número de leucocitos por mm^3 en niños tiene como valor medio 8000 con límites que van de 4500 a 13500, de los cuales los neutrófilos ocupan un 55% (valor medio). Por lo tanto el número normal de neutrófilos en la sangre periférica es de 3000 a 5000/ mm^3 .

La neutropenia es ligera cuando hay de 1000 a 2000 neutrófilos por mm^3 ; moderada cuando hay de 500 a 1000/ mm^3 y grave cuando son menos de 500/ mm^3 .

La leucopenia es el más llamativo y característico hallazgo de laboratorio. El número de leucocitos es, en general, menor de 2000 y la proporción de neutrófilos por debajo del 5%. Con frecuencia se ven en los neutrófilos alteraciones nucleares y vacuolización citoplasmática.

No hay anemia ni trombocitopenia

La citología medular puede variar entre hiperplasia granulocítica, sin estar afectadas las series eritriblastica y megacariocítica.

Los cultivos con el exudado de las ulceraciones y los hemocultivos repetidos pueden individualizar los gérmenes infectantes.⁸⁹

La biopsia de una úlcera oral mostrará hallazgos patognomónicos. El epitelio superficial está ulcerado y sustituido por un coágulo de fibrina.

⁸⁹ Grinspan. Op cit. pág. 2513.

A diferencia de la mayoría de las ulceraciones, que presentan infiltración leucocitaria de la zona ulcerada, la úlcera agranulocítica carece de neutrófilos,⁹⁰ que aunque suene repetitivo es de suma importancia el recordarlo.

6.8 Aspectos histológicos

El aspecto microscópico, de las muestras que se toman de las lesiones bucales ulceradas proporciona ciertos aspectos clínicos de la enfermedad. Falta de desarrollo de los granulocitos normales, las áreas ulceradas no muestran reacción polimorfonuclear a las bacterias en los tejidos y aparece una necrosis excesiva.

Bauer estudió el aspecto microscópico de los maxilares en la agranulocitosis, e informó necrosis en la encía, que empezaba en la región vecina del surco y que extendía dentro de la encía libre, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Seguía una rápida destrucción del tejido de sostén de los dientes.⁹¹

6.9 Diagnósticos diferenciales

GUNA

La gingivitis ulcero necrosante aguda (GUNA), es una enfermedad que puede ser confundida debido a que ambas presentan úlceras necróticas, la diferencia como ya lo se ha mencionado con anterioridad es que en la

⁹⁰ Sapp, Phillip. Patología ora y maxilofacial contemporánea, Editorial Harcourt, Madrid, España, 1998, pág. 389.

⁹¹ Shafer. Op cit. pág. 765.

agranulocitosis, las úlceras no tienden a la hemorragia, mientras que en la GUNA sí, además de que las lesiones de esta se presentan en las papilas interdentes.

Estomatitis

La estomatitis ulcerosa necrosante aguda, presenta una capa blancoamarillenta de fibrina en las ulceraciones, especialmente en las mucosas de labios y carrillos. Éstas son siempre un signo seguro del estado inmunológico debilitado y prolongado del organismo

Neutropenia cíclica

Presenta lesiones similares a la agranulocitosis, debido a que ambas carecen (en disminución o ausencia total) de neutrófilos; solo que en la neutropenia cíclica, tal y como su nombre lo indica, es una afección que transcurre periódicamente, aparece en intervalos regulares que van de tres hasta cuatro semanas.

Mononucleosis infecciosa

En la mononucleosis infecciosa, ocasionalmente causa angina ulceronecrotica, la neutropenia es más relativa que absoluta: aparecen en sangre mononucleares de aspecto anormal. Ésta es causada por el virus de Epstein-Barr, por lo tanto es contagiosa.

Leucemia aguda.

Por leucemia se entienden afecciones malignas del sistema formador de sangre en las que se alteran cualitativa y cuantitativamente las células sanguíneas blancas a través de trastornos de madurez y diferenciación.⁹²

6.9.1 Diagnóstico

Ante una enfermedad febril aguda con ulceraciones bucales o faríngeas se deberá pensar siempre en agranulocitosis y hacer un examen citológico de sangre para verificar tal posibilidad.

El diagnóstico quedará confirmado ante una acentuada leucopenia con menos de un 10% de neutrófilos.⁹³

Algunas enfermedades infecciosas como el sarampión, la tifoidea, rubéola y brucelosis pueden también producirla con porcentaje de neutrófilos no inferiores al 30%.⁹⁴

En raras ocasiones en que el examen citológico de sangre no permite aclarar el diagnóstico, se practicara punción medular.

6.10 Tratamiento

Es obvio que todos los procedimientos quirúrgicos bucales, en particular la extracción dental, están contraindicados en los casos de agranulocitosis.

⁹² Strassburg. Op. cit. pág. 504.

⁹³ Grinspan, Op. cit pág 2513

⁹⁴ Ib.

Es fundamental la profilaxis, lograda mediante estrecha vigilancia clínico-hematológica de los pacientes a quienes se deba administrar alguno de los agentes citados en la etiopatogenia. En caso de conocerse o sospecharse que una persona es sensible a alguno de los medicamentos, éste debe proibirse en forma terminante. Ante la enfermedad ya declarada se debe hacer un detenido interrogatorio para poder determinar si el paciente ha recibido algún medicamento capaz de producir agranulocitosis.

Como la lista de drogas peligrosas se amplia constantemente es de buena práctica que el enfermo suspenda cualquier clase de droga que estuviese recibiendo al comenzar su enfermedad.

Se iniciará precozmente la administración de antibiótico, estando indicados, ante la falta de defensa celular, aquéllos de tipo bactericida, siendo los más útiles la penicilina, la ampicilina y las cefalosporinas.⁹⁵

En caso de aislarse algún germen en los cultivos se prescribirá según los resultados del antibiograma. Es de gran importancia extremar la higiene bucal y de las restantes mucosas orofaciales.

Las úlceras pueden tratarse con el empleo de anestésico tópico y de antibióticos como neomicina y bacitracina combinados con nistatina, administrados también de manera local. Para combatir el dolor puede utilizarse una mezcla de hidróxido de magnesio con clorhidrato de difenhidramina al 5% sin vehículo alcohólico.⁹⁶

No hay otras indicaciones de valor reconocido en esta enfermedad.

⁹⁵ Ib.

⁹⁶ Castellanos, José. Medicina en odontología, 2ed. Editorial Manual moderno, México, 2002, pág. 162.

Ninguna de las diversas sustancias que en distintas épocas se indicaron como útiles para acelerar la regeneración leucocitaria, tal como los pentanucleótidos, tienen acción favorable sobre el curso de la agranulocitosis. Tampoco son necesarias las transfusiones de sangre ni los corticosteroides, que si bien podrían actuar favorablemente en los casos de patogenia inmunológica, resultan perjudiciales al disminuir las reacciones antiinfecciosas del organismo⁹⁷.

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede ser de gran utilidad.⁹⁸

6.11 Pronóstico

Antes de la introducción de las sulfamidas, el pronóstico de la agranulocitosis era muy malo, variando la mortalidad, según diversas publicaciones, entre 70 y 90%.⁹⁹

Con el uso de las sulfamidas el pronóstico se hizo favorable, produciéndose un cambio aún más favorable al introducirse la penicilina y otros antibióticos.

Actualmente la mayor parte de los enfermos cura, siempre que se suspenda la droga ofensora y se haga el adecuado tratamiento. La infección extensa de la piel, la aparición de neumonía o sepsis, la edad avanzada y la reducción extrema en el número de neutrófilos son elementos de mal pronóstico.

⁹⁷ Grinspan. Op cit. pág 2513.

⁹⁸ Boxer, Lawrence. Neutrophil Abnormalities. Pediatrics in Review Vol.24 N° 2 52-61 February 2003.

⁹⁹ Grinspan. Op cit. pág 2513

CONCLUSIONES

El odontólogo tiene la responsabilidad de reconocer precozmente cualquier signo de anormalidad o malignidad que encuentre en la cavidad bucal.

Una severa necrosis gingival sin acción inflamatoria importante, que puede estar acompañada por pérdida ósea, movilidad dentaria marcada y necrosis especialmente en paladar blando y amígdalas, sin tendencia hemorrágica, debe hacer pensar en una neutropenia.

El odontólogo deberá tener en cuenta que puede inducir, bajo determinadas circunstancias y por medio de la propia prescripción de medicamentos a la agranulocitosis.

Si se sospecha de la existencia de una agranulocitosis, se debe mandar inmediatamente al paciente a un médico especialista para que confirme o anule la sospecha a través de un análisis de sangre, según los resultados del análisis, el médico hará lo que considere oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Balcells, Alfonso. La clínica y el laboratorio. 12ed. Editorial Marín S.A. Barcelona, España 1981, pp.619.
- Boxer, Lawrence. Neutrophil Abnormalities. Pediatrics in Review Vol.24 N° 2 52-61 February 2003.
- Bragán, Sebastián. Medicina oral. Editorial Masson S.A., Barcelona, España 1995, pp. 736.
- Castellanos Suárez, José. Medicina en odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2ed. Editorial Manual moderno, México, D. F. 2002, pp.445.
- Colby, Kerr and Robinson´s. Color atlas of oral pathology. 4ed, J.B. Lippincott company, Philadelphia, Pennsylvania 1983, pp. 192.
- Cortes, José. Alergia e inmunología en la clínica. Clínicas de alergia S.A. México 1979, pp. 867.
- Dechaume, Michel. Estomatología. 1ed. Editorial Masson, Barcelona, España 1969, pp. 955.
- De Figueiredo, Walter. Odontología para el bebé. 1ed. Actividad médico odontológicas Latinoamérica C. A. Caracas, Venezuela 2000, pp.246.
- Diccionario terminológico de ciencias médicas. 13ed. Editorial Masson, Barcelona, España 1998, pp. 1319.
- Dorland. Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina. 28ed. Editorial McGraw-Hill, Vol. 1, Madrid, España 1997, pág. 138.

- Fariás, Guillermo. Química clínica. 19ed. Editorial Manual moderno, México 1993, pp.930.
- Grinspan, David. Enfermedades de la boca. Patología, clínica y terapéutica de la mucosa bucal. Tomo III, Editorial Mundi S. A. C. I .F. Buenos Aires, Argentina 1976, pp. 2562.
- Guyton, Arthur. Fisiología humana. 6ed. Editorial Interamericana, México 1987, pp.704.
- Guyton, Arthur. Tratado de fisiología humana. 10ed. Editorial Interamericana Macgraw-hill, México 2001, pp. 1280.
- Laskaris, George. Patología de la cavidad bucal en niños y adolescentes. 1ed. Editorial Amolca, Caracas, Venezuela 2001, pp.338.
- Little, James. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5ed. Editorial Harcourt-Mosby, Madrid, España 2003, pp.668.
- Lubitz, Paul. Cyclic Neutropenia: an unusual disorder of granulopoiesis effectively treated with recombinant granulocyte colon-stimulating factor. Pediatric Dermatology Vol. 18 N° 5 426-432, 2001.
- Maicolm, A. Manual práctico de medicina bucal. Tomo IV, 8ed. Nueva editorial Interamericana, México, D. F. 1990, pp. 930.
- Nelson, Waldo. Tratado de pediatría. 8ed. Vol. 1 Editorial Salvat, Barcelona, España, 1965, pp.727.
- Pinborg, J. Atlas de enfermedades de la mucosa oral. 2ed. Salvat editores S.A. Barcelona, España 1974, pp. 285.

- Prendiville, Julie. Neutrophilic dermatose in two children with idiopathic neutropenia: association with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) therapy. Pediatric Dermatology Vol. 18 N° 5 417-421, 2001.
- Robbins, Stanley. Patología estructural y funcional. 5ed. Editorial McGraw-hill-Interamericana, Madrid, España 1997, pp.1533.
- Rose, Louis. Medicina interna en odontología. Tomo I, Salvat editores, Barcelona, España 1992, pp.1734.
- Santana, Garay. Atlas de patología del complejo bucal. Editorial Científico-Técnica, La Habana, Cuba 1983.
- Sapp, Phillip. Patología oral y maxilofacial contemporánea. Editorial Harcourt, Madrid, España 1998, pp. 433.
- Scully-Cawson. Medical problems in dentistry. Third ed. Wright, 1993, pp.618
- Shafer, William. Tratado de patología bucal. 4ed. Editorial Interamericana, México 1986, pp. 939.
- Sodeman, William. Fisiopatología clínica de Sodeman. Mecanismos de producción de los síntomas. 7ed. Nueva editorial Interamericana, México 1998, pp.1167.
- Strassburg, Manfred. Mucosa oral. atlas a color de enfermedades. 3ed. Editorial Marban, Madrid, España 1996, pp. 801.
- Suites, Daniel. Inmunología Básica y Clínica. 9ed. Editorial Manual moderno, México, D. F. 2000, pp. 1080.
- Thoma. Patología Oral. 1ed. Salvat editores, Barcelona, España 1981, pp. 1273.

Tortora, Gerard. Principios de anatomía y fisiología. 5ed. Editorial Harla, México 1989 pp.1034.

Tyldesley, William. Atlas a color de medicina oral. Year book medical publishers, Chicago, EE. UU. 1978, pp. 111.

Wyngaarden, James. Cecil Tratado de medicina interna. 19ed. Vol. 1, Editorial Interamericana McGraw-Hill, México 1994, p.1051.

Zegarelli, Edward. Diagnóstico en patología oral. 2ed. Salvat editores S.A. Barcelona, España 1982, pp.678.