



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**DEFICIENCIA DE GLÓBULOS BLANCOS Y SUS
ALTERACIONES**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MARIANA MAGOS MENESES

**DIRECTOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ.
ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA.**

MÉXICO D. F.

MAYO 2006.



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 todas las instituciones y el personal docente que contribuyó a mi formación académica, en especial a la Facultad de Odontología por haber despertado en mí la sed del conocimiento.

A cada uno de mis pacientes por haber depositado toda su confianza en mí.

A la Dra Luz del Carmen por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo

A mis Padres por toda la confianza depositada en mí, por toda su entrega y sacrificio a quienes me han heredado el tesoro más grande que puede darse a una hija. Por esto y más MIL GRACIAS.

A ti Carlos por compartir todos nuestros momentos de tristeza y alegría, por todo el cariño y amor entregado durante toda la vida.

A Rodrigo por todo el apoyo brindado durante este tiempo. Gracias por ser esa persona con la que comparto mis triunfos y derrotas.

A mi hijo RODRIGO por el tiempo robado a tus cuidados, por ser el motivo más grande que me impulsa a mejorar día a día

ÍNDICE

I GENERALIDADES

1.1	Sangre.....	5
1.2	Funciones de la sangre.....	6
1.3	Elementos figurados de la sangre.....	7
1.4	Serie roja.....	8
1.5	Serie blanca.....	12
1.6	Leucocitos.....	12
1.7	Neutrófilos.....	13
1.8	Gránulos de los neutrófilos.....	14
1.9	Función de los neutrófilos.....	14
1.10	Desviación a la izquierda.....	17
1.11	Desviación a la derecha.....	17
1.12	Eosinófilos.....	17
1.13	Gránulos de los eosinófilos.....	18
1.14	Función de los eosinófilos.....	18
1.15	Basófilos.....	19
1.16	Gránulos de los basófilos.....	19
1.17	Función de los basófilos.....	20
1.18	Ciclo vital de los granulocitos.....	20
1.19	Alteración de los granulocitos.....	22
1.20	Monocitos.....	22
1.21	Función de los macrófagos.....	23
1.22	Ciclo vital de los monocitos.....	24
1.23	Linfocitos.....	24
1.24	Función de los linfocitos.....	25

1.25	Vida media de los linfocitos.....	25
------	-----------------------------------	----

II LEUCOPENIAS

2.i	Agranulocitosis.....	26
2.2	Neutropenia.....	32
2.3	Neutropenia Cíclica.....	37
2.4	Neutropenia Crónica.....	41
2.5	Neutropenia Congénita Severa.....	43
2.6	Neutropenia por trastornos metabólicos.....	46
2.6	Neutropenia por defectos en la quimiotaxis.....	46
2.7	Neutropenia por defectos en la producción de células.....	49
2.9	Neutropenia asociada a enfermedades hematológicas.....	51

III	CONCLUSIONES.....	54
-----	-------------------	----

IV	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	56
----	-------------------------------	----

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la gran importancia que desempeñan las diferentes células sanguíneas en nuestro organismo ya que de ello va a depender el equilibrio interno.

En especial se hablará de los glóbulos blancos y de los trastornos más comunes causados por su deficiencia así como a las alteraciones que pueden llegar manifestarse en número, función, estructura etc.

Se sabe que estas células son el mecanismo de defensa del organismo por tanto, de ellas va depender el estado de salud de cada individuo.

En algunas ocasiones una dieta mal equilibrada, el estar sometidos a estrés, la ingesta prolongada de medicamentos, cambios hormonales, trastornos genéticos van a provocar que los parámetros normales de estas células se vean alterados trayendo como consecuencia la descompensación del organismo y ciertas enfermedades.

Algunas de estas enfermedades van a presentar manifestaciones orales como úlceras, aftas, gingivitis, movilidad dentaria, pérdida ósea etc.

Se sabe que todo proceso infeccioso ya sea por bacterias, virus, hongos lleva consigo deficiencia de estas células; pero es de gran importancia conocer que estos procesos van estar acompañados de otros trastornos patológicos a los cuales se les pone mayor atención, sin embargo, el no prestar la debida atención a estas células nos puede llevar a muchas complicaciones incluso a la muerte.

I. GENERALIDADES

1.1 SANGRE

Es un tejido conectivo constituido por células especializadas las cuales se encuentran suspendidas en una sustancia intercelular líquida, y la matriz extracelular, que recibe el nombre de plasma sanguíneo.

Las células son los glóbulos rojos o eritrocitos, los glóbulos blancos o leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos).

El plasma es un líquido complejo en el cual se encuentran suspendidos compuestos orgánicos e inorgánicos.

Durante la coagulación alguno de estos compuestos dejan el plasma para integrarse a lo que se llama coágulo, el líquido restante se denomina suero.

El componente principal del plasma es agua y constituye el 90%, las proteínas constituyen el 9%, sales inorgánicas, iones, compuestos hidrogenados, nutrientes y gases forman el 1% restante.

Los eritrocitos y las plaquetas desempeñan sus funciones en el torrente sanguíneo, es decir, dentro del sistema de vasos sanguíneos.

Por el contrario los leucocitos se encuentran en la sangre de forma transitoria, dado que al abandonar el torrente sanguíneo a través de las paredes de los capilares luego se establecen en el tejido conectivo y los órganos linfoides, tras lo cual algunos regresan mientras que la mayor parte finaliza allí su existencia.

La sangre es un líquido viscoso, ligeramente alcalino con un pH de 7.4 de color rojo brillante a rojo oscuro, la cual constituye cerca del 7% del peso corporal.

El volumen total de sangre en un adulto es de 5 litros aproximadamente. En un recién nacido el volumen total es de 500 ml, mismos que se duplican al primer año de vida. ^(1,2,3)

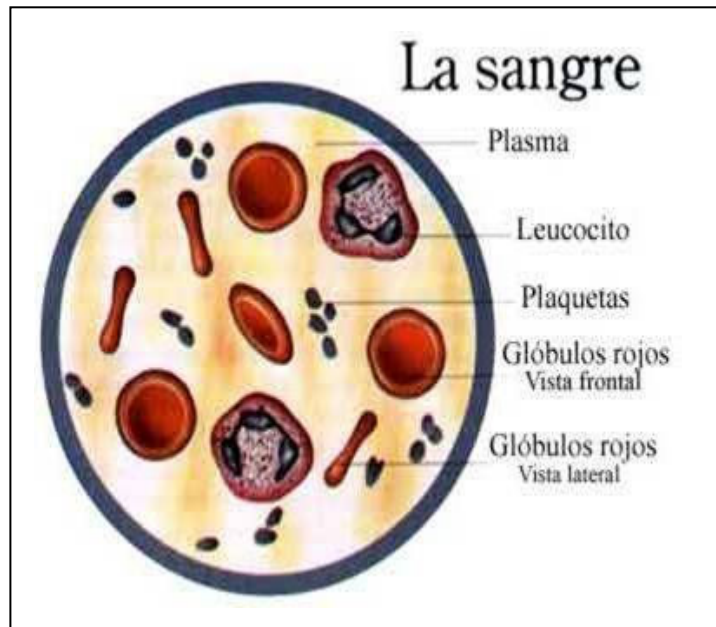


Fig 1 Componentes de la sangre ⁽⁶⁵⁾

1.2 FUNCIONES DE LA SANGRE

- La sangre tiene importancia fundamental para el mantenimiento de la homeostasis normal del organismo, es decir el equilibrio fisiológico.
- La mayor parte del alimento se toma en trozos grandes de materia, los cuales constan de sustancias de alto peso molecular tales como proteínas y polisacáridos que son incapaces de atravesar las membranas celulares. Antes de que estas sustancias sean absorbidas, deben desintegrarse en

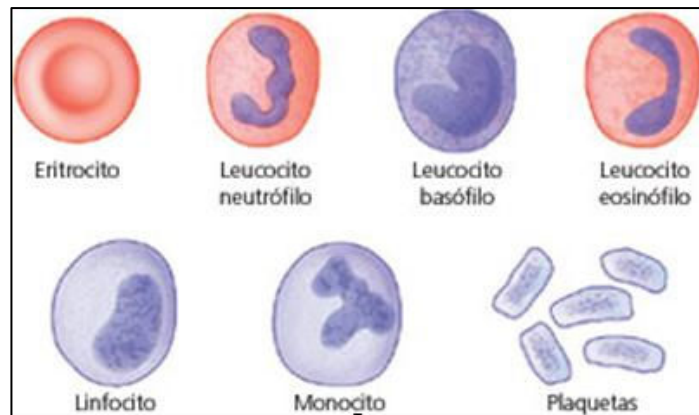
moléculas más pequeñas tales como aminoácidos y monosacáridos. Este proceso de desintegración es llevado a cabo por ácidos y enzimas que se secretan al interior del tracto gastrointestinal. Las moléculas resultantes de la digestión cruzan las membranas de las células intestinales entrando a la sangre para su distribución

- Descarga subsecuente de los productos de desecho de estas células en órganos específicos para su eliminación.
- Sirve como vehículo de metabolitos, productos celulares como hormonas, electrólitos hacia su destino final.
- La sangre regula la temperatura corporal y conserva los equilibrios ácido-básico y osmótico de los líquidos corporales.
- Es la vía para la migración de los leucocitos entre los diversos compartimentos del tejido conectivo.
- En el sistema respiratorio el intercambio de gases entre la sangre y el ambiente externo e intercambio de gases entre la sangre y los tejidos. La hemoglobina que contienen los eritrocitos transporta el oxígeno desde los pulmones y lo distribuye hacia todas las células del organismo.

1.3 ELEMENTOS FIGURADOS DE LA SANGRE

Por centrifugación se logra sedimentar los componentes celulares de la sangre con mayor rapidez en el fondo del tubo formando tres capas la inferior, roja, compuesta por glóbulos rojos o eritrocitos (44%) por encima se distingue una capa delgada grisácea, formada por plaquetas o trombocitos y glóbulos blancos (1%) y en la parte superior el plasma sanguíneo, que es un líquido traslucido amarillo (55%).

Las células eritrocitos, leucocitos y plaquetas se denominan elementos figurados



Células sanguíneas.

Fig 2 Elementos formes de la sangre ⁽⁵⁶⁾

El porcentaje de volumen de estos elementos en conjunto se denomina valor hematocrito.

El estudio de las células sanguíneas cuantitativamente y cualitativamente se denomina hemograma. El cual es una serie de datos obtenidos sobre los elementos figurados de la sangre. Para su estudio se divide en la serie roja y la serie blanca.

El hemograma o hematimetría , está indicado toda vez que se sospeche de la alteración de las células sanguíneas en el curso de la enfermedad, como por ejemplo en el caso de anemias, enfermedades infecciosas, inflamaciones, evaluación pre y post-operatoria, en el control de ciertas enfermedades, en la evaluación y control del tratamiento, en la evaluación de pacientes que van a recibir anestesia general, enfermedades alérgicas, disturbios nutricionales, enfermedades parasitarias, y principalmente durante el uso prolongado de ciertos medicamentos.

En el hemograma encontraremos valores considerados como normales, dependiendo de la edad del paciente. Cuando estos valores están alterados deben estar correspondidos con la clínica y la alteración de estos elementos figurados de la sangre deben ser correlacionados con las posibles enfermedades. Se deben evaluar las alteraciones de estos elementos figurados y relacionar mutuamente los hallazgos de la enfermedad.

Para su estudio se divide en serie roja y serie blanca. ^(1,2,4)

1.4 SERIE ROJA

Estudia los eritrocitos o glóbulos rojos, así como el contenido de su pigmento que es la hemoglobina encontrada en el interior de los hematíes cuando estos son estudiados y observados en el microscopio, pueden mostrar las siguientes alteraciones.

Tamaño:

- Anisocitosis – diámetro medio
- Anisocitosis por microcitosis – diámetro menor
- Anisocitosis por macrocitosis – diámetro mayor

Número:

- Cuando está aumentado se le da el nombre de poliglobulia.
- Cuando se encuentra disminuido se denomina anemia.

ERITROCITOS

Los glóbulos rojos contienen hemoglobina, misma que da el color rojo característico. En estado fresco; los eritrocitos se observan como discos

bicóncavos color naranja. Miden 7.5 μm de diámetro y 2.0 μm de espesor en su porción más ancha y 1.0 μm en el centro.

Carecen de movimiento propio y soportan gran deformación, un ejemplo de ello es cuando pasan a través de los capilares más pequeños, dado que son muy elásticos.

La forma de los eritrocitos es variable por fuerzas osmóticas. En una solución hipertónica los eritrocitos disminuyen de tamaño por la pérdida osmótica de agua. En una solución hipotónica los eritrocitos aumentan de tamaño debido a la captación de agua adoptando una forma esférica.

El estiramiento de la membrana del eritrocito lo hace permeable, por lo que se filtra la hemoglobina hacia el exterior de la célula. De esta forma quedan las estructuras casi incoloras (los fantasmas).

Los eritrocitos tienen una vida promedio de 120 días, una vez que llegan a esa edad son destruidos por los macrófagos.

La función de los eritrocitos es el transporte de oxígeno y dióxido de carbono, dicha función se lleva a cabo por la hemoglobina.⁽²⁾

HEMOGLOBINA

La hemoglobina está compuesta por una proteína llamada globina, formada por cuatro cadenas polipeptídicas unidas a una porción hémica rica en hierro. Este hierro en la hemoglobina debe permanecer en forma ferrosa ya que la forma oxidada (férica) es incapaz de transportar oxígeno.

La concentración de hemoglobina en los eritrocitos es muy elevada, la hemoglobina representa el 33% del peso de la célula.⁽²⁾

La hemoglobina que transporta O₂ se conoce como oxihemoglobina, y la que transporta CO₂ se denomina carboxihemoglobina

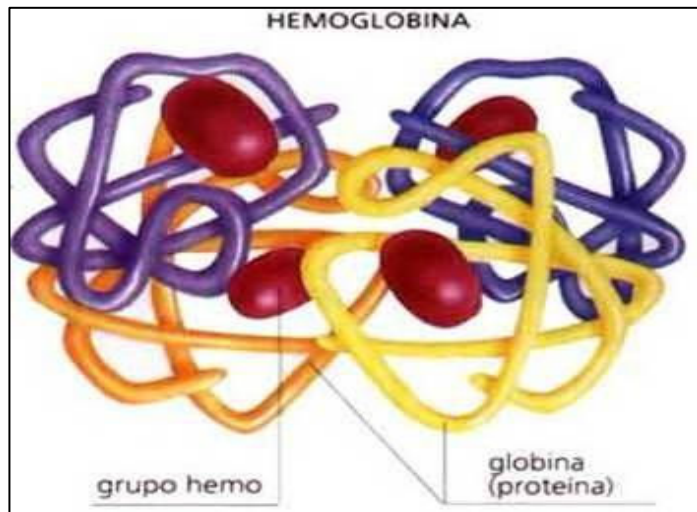


Fig 3 Hemoglobina ⁽⁵⁵⁾

PLAQUETAS

Las plaquetas desempeñan un papel importante en la hemostasia, las cuales participan en la detención de una hemorragia al igual que llegan a tener gran importancia en el mantenimiento del endotelio de los vasos sanguíneos por la liberación de factor de crecimiento de las plaquetas que estimula el proceso de reparación tisular.⁽²⁾

Las plaquetas miden de 2 a 4 μm de diámetro, en las micrografías se manifiesta una región clara en la periferia llamada hialómero, y una región central más oscura que es el granulómero.

Las plaquetas tienen una vida media de 14 días.⁽¹⁾

1.5 SERIE BLANCA

Se encarga del estudio de los leucocitos o glóbulos blancos. Estas células son responsables de la defensa celular e inmunología del organismo.

La cuenta diferencial de los glóbulos blancos es de gran importancia. En sangre periférica se puede encontrar los siguientes tipos de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos.

El número total de estas células puede estar alterado en mayor o menor cantidad o cuando existen alteraciones particulares de estas células.

El número de leucocitos depende de muchos factores como edad, peso, algunos hábitos como el tabaco y el alcohol, consumo de hormonas anticonceptivas.

Cuando las células blancas se encuentran por arriba de las 12 000 se habla de una leucocitosis y cuando el número de células es por debajo de las 4 000 células se habla de una leucopenia.

En los contadores electrónicos de citometría de flujo es necesario tener en cuenta que estos trastornos pueden deberse a fenómenos como la fragilidad leucocitaria producida por fármacos, fragilidad linfocitaria o por la formación de leucocitos secundarios.

1.6 LEUCOCITOS

El número de glóbulos blancos es entre 6500 y 10 000 por mm^3 . Los leucocitos se encuentran en forma transitoria, dado que abandonan el torrente sanguíneo cuando llegan a su destino dejan la sangre mediante migración entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, entran en los espacios del tejido conectivo y los órganos linfoides, tras lo cual algunos regresan, mientras que la mayor parte finaliza allí su existencia.

Los leucocitos se clasifican sobre la base de su contenido citoplasmático en:

Neutrófilos
Granulares Eosinófilos
Basófilos

Agranulares Monocitos
Linfocitos

1.7 NEUTRÓFILOS

Son los más numerosos, constituyen del 60 al 70% de la población total de los leucocitos miden de 12 a 15 μm de diámetro con un núcleo dividido en 3 o 5 lóbulos, están unidos mediante finos filamentos de cromatina, la cual forma grumos gruesos y no se distinguen nucléolos.

El núcleo lobulado dio origen a la denominación leucocitos polimorfonucleados, pero en la actualidad se prefiere la de segmentados. Los granulocitos neutrófilos inmaduros aún carecen de divisiones en el núcleo y se denominan en cayado. La cantidad de lóbulos incrementa con la edad del leucocito, y en las formas hipermaduras se pueden encontrar 6 o más lóbulos nucleares.

Estas células se denominan hipersegmentadas, el citoplasma contiene gránulos finos se tiñen muy poco y se distinguen como partículas de polvo.

En las mujeres el núcleo manifiesta un apéndice pequeño, con forma de palillo de tambor, que contiene el segundo cromosoma X. se puede llamar también

cuerpo de Barr o cromosoma sexual, pero no es evidente en todas las células que aparecen en las infecciones bacterianas agudas.^(1,2)

1.8 GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS

Son tres los tipos de gránulos que se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos:

Gránulos específicos miden 0.1µm de diámetro contienen fosfatasa alcalina, lactoferrina, colagenasa, lizosima que es una enzima bactericida y agentes farmacológicos que ayudan al neutrófilo a efectuar sus acciones antimicrobianas. En las micrografías electrónicas estos gránulos se ven un poco oblongos.

Los gránulos azurofílicos son lisosomas, contienen hidrolasa ácida, mieloperoxidasa, el agente antimicrobiano lizosima, elastasa (proteína que incrementa la permeabilidad bactericida), catepsina G, elastasa y colagenasa inespecífica.

Los gránulos terciarios contienen gelatinasa, catepsinas y glucoproteínas que se insertan en el plasmalema.^(1,2)

1.9 FUNCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos entran en interacción con agentes quimiotácticos para emigrar hacia los sitios invadidos por microorganismos. Una vez allí, son destruidos por fagocitosis y descarga de enzimas hidrolíticas. Por añadidura, al elaborar y descargar leucotrienos, los neutrófilos ayudan a iniciar el proceso inflamatorio de la siguiente manera.

1. La fijación de los agentes quimiotácticos del neutrófilo al plasmalema de esta célula facilita la descarga del contenido de los gránulos terciarios hacia la matriz extracelular.

2. La gelatinasa degrada a la lámina basal y facilita la migración del neutrófilo. Las glucoproteínas que se insertan en la membrana celular ayudan al proceso de la fagocitosis.
3. El contenido de los gránulos específicos se descarga también en la matriz celular, sitio en el que atacan a los microorganismos invasores y ayudan a la migración de los neutrófilos.
4. Los microorganismos fagocitados por los neutrófilos quedan envueltos en fagosomas. Enzimas y agentes farmacológicos de los gránulos azurofílicos suelen descargarse hacia la luz de estas vacuolas intracelulares, en la que destruyen a los microorganismos ingeridos.
5. Las bacterias mueren no solo por la acción de las enzimas, sino también por la formación de los compuestos reactivos de oxígeno que están dentro de los fagosomas de los neutrófilos. Estos son superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.
6. En ocasiones el contenido de los gránulos azurofílicos se descarga en la matriz extracelular y produce lesión tisular.
7. Una vez que los neutrófilos han efectuado su función de matar a los microorganismos, mueren también lo que da por resultado la formación de pus, que es una acumulación de leucocitos muertos, bacterias y líquido tisular.

8. No solo los neutrófilos destruyen Las bacterias, sino que además sintetizan leucotrienos a partir de los araquidónicos contenidos en sus membranas. Estos leucotrienos de formación reciente ayudan a iniciar el proceso inflamatorio.⁽¹⁾

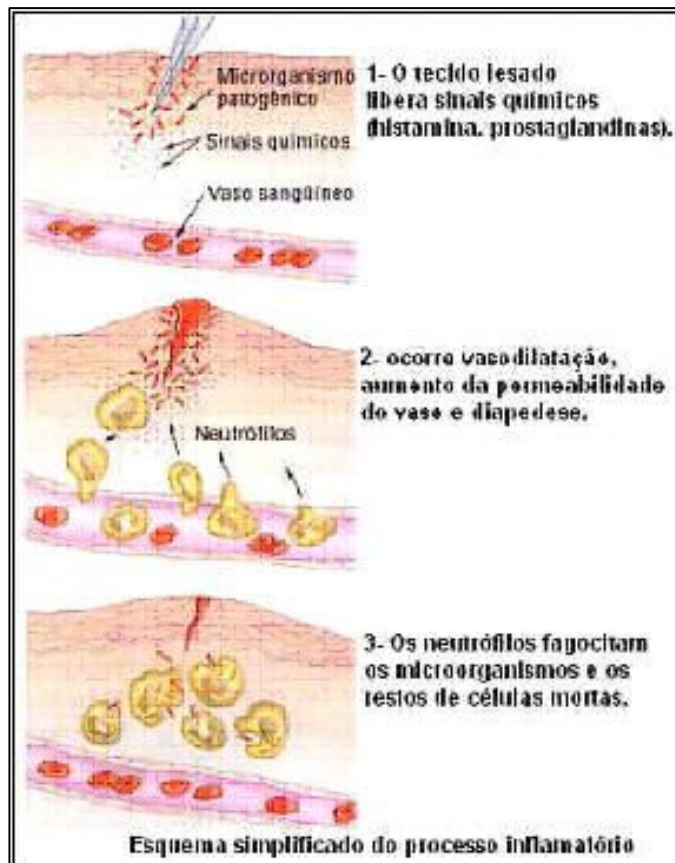


Fig 4 Proceso inflamatorio ⁽⁵⁷⁾

Ante un proceso inflamatorio abandonan el torrente sanguíneo y se acumulan en gran número en la zona inflamada. Tienen la función de fagocitar y eliminar microorganismos como parte de la defensa contra las infecciones.

Los leucocitos neutrófilos juegan un papel muy importante en las infecciones lo hacen fagocitando bacterias y liberando enzima: se movilizan en primer lugar los neutrófilos en banda.

1.10 DESVIACIÓN A LA IZQUIERDA

El termino desviación a la izquierda se refiere a la presencia en sangre periférica de formas inmaduras, un gran número de cayados y algunos metamielocitos y mielocitos se encuentran en las formas severas de infección.⁽³⁾

1.11 DESVIACIÓN A LA DERECHA

El término desviación a la derecha se refiere cuando el núcleo de los leucocitos presenta gran polilobulación, es decir, neutrófilos maduros. Es frecuente encontrar neutrófilos con un tamaño superior a lo normal.⁽³⁾

1.12 EOSINÓFILOS

Constituyen menos del 4% de la población total de los leucocitos. Son células redondeadas, pero pueden ser pleomórficas durante su migración a través del tejido conectivo.

Tienen un diámetro entre 10 y 14 μm , poseen un núcleo bilobulado en forma de salchicha en el cual los dos lóbulos están conectados entre sí por una banda delgada de cromatina que en ocasiones presenta un grumo de cromatina y que está dentro de una cobertura o envoltura nuclear, el citoplasma está casi cubierto por grandes grumos.

Las micrografías electrónicas ponen en manifiesto un aparato de Golgi pequeño y de localización central una cantidad pequeña de retículo endoplásmico rugoso RER y solo unas cuantas mitocondrias.^(1,2)

1.13 GRÁNULOS DE LOS EOSINÓFILOS

Los eosinófilos poseen gránulos específicos y gránulos azurofílicos.

Los gránulos específicos miden de 1.0 a 1.5 μm de longitud y 1.0 μm de ancho, se tiñen de color rosa intenso con las tinciones de Giemsa y de Wright.

Las micrografías electrónicas muestran que los gránulos específicos tienen un centro electrón denso de tipo cristalino, llamado *internum*, rodeado por un *externum*.

El *internum* contiene proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina derivada de los eosinófilos, las dos primeras son muy eficaces para combatir a los parásitos.

Los gránulos azurofílicos son lisosomas miden 0.5 μm de diámetro contienen enzimas hidrolíticas similares a las que se encuentran en los neutrófilos. Estas funcionan tanto en la destrucción de los parásitos como en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo. ^(1,2)

1.14 FUNCIÓN DE LOS EOSINÓFILOS

La principal acción de los granulocitos eosinófilos es intervenir en la lucha contra las infestaciones parasitarias.

1. La fijación de histamina, leucotrienos y factores quimiotácticos (descargados por mastocitos, basófilos y neutrófilos) sobre los receptores del plasmalema del eosinófilo da por resultado migración de estas células hacia el sitio de la reacción inflamatoria o la invasión de parásitos.
2. Los eosinófilos degranulan su proteína básica principal o su proteína catiónica eosinofílica sobre la superficie de los parásitos con que los matan

al formar poros en sus películas de revestimiento y facilitar el acceso de agentes como superóxidos y peróxido de hidrógeno hacia el parásito; en otros casos descargan sustancias que inactivan a los iniciadores farmacológicos de la reacción inflamatoria, como histamina y leucotrieno lo hacen también al fagocitar a los complejos de antígeno-anticuerpo.

3. Los complejos de antígeno-anticuerpo pasan hacia el compartimiento endosómico para la degradación.⁽²⁾

1.15 BASÓFILOS

Constituyen menos del 1%, miden de 12 a 15 μm de diámetro con un núcleo en forma de S con 2 o 3 lóbulos, que esta oculto por los gránulos específicos que se encuentran en el citoplasma.

En las micrografías electrónicas se observa aparato de Golgi pequeño, unas cuantas mitocondrias, RER extenso y depósitos de glucógeno.

Los basófilos poseen diversos receptores de IgE.^(1,2)

1.16 GRÁNULOS DE LOS BASÓFILOS

Los gránulos específicos de los basófilos adoptan un color azul oscuro o negro, miden 0.5 μm de diámetro, a menudo hacen presión alrededor de la célula, con lo que crean un perímetro rugoso que es característico de esta célula. Los gránulos contienen heparina, histamina, factor quimiotáctico de los eosinófilos de los neutrófilos y peroxidasa.

Los gránulos azurofílicos son lisosomas que contienen enzimas semejantes a la de los neutrófilos.⁽¹⁾

1.17 FUNCIÓN DE LOS BASÓFILOS

La función de los granulocitos basófilos es la intervención en las reacciones anafilácticas.

1. La fijación de antígenos a las moléculas de IgE sobre la superficie del basófilo hace que la célula descargue el contenido de sus gránulos específicos hacia el espacio extracelular.
2. Las fosfolipasas actúan sobre ciertos fosfolípidos del plasmalema del basófilo para formar ácido araquidónico el cual se somete a metabolismo para producir leucotrienos C₄, D₄, E₄. (conocidos como sustancia de la reacción lenta de la anafilaxia)
3. La descarga de histamina produce vasoconstricción, contracción del músculo liso y permeabilidad de los vasos sanguíneos.
4. Los leucotrienos tienen efectos similares, pero estas acciones son más lentas y más persistentes que las asociadas a la histamina. Los leucotrienos activan a los leucocitos y los hacen emigrar hacia el sitio de carga antigénica.⁽¹⁾

Intervienen en los procesos inflamatorios mediante liberación de heparina a partir de sus gránulos. También están relacionados con el metabolismo lipídico.

1.18 CICLO VITAL DE LOS GRANULOCITOS

El mieloblasto es el primer estadio en la serie granulocítica, es una célula grande con un núcleo oval, grande y claro se divide y da origen a los promielocitos.

Los promielocitos sufren una o varias mitosis y las células formadas se diferencian a mielocitos.

Los mielocitos se dividen y las células formadas presentan un núcleo cada vez más pequeño y más aplanado, que por último se hace curvo adoptando una forma de riñón o semejante a un bastón curvo. La célula se denomina ahora metamielocito el cual ya no se divide.

El metamielocito es la primera célula de la serie granulocítica que se puede clasificar en neutrófilo, eosinófilo y basófilo.

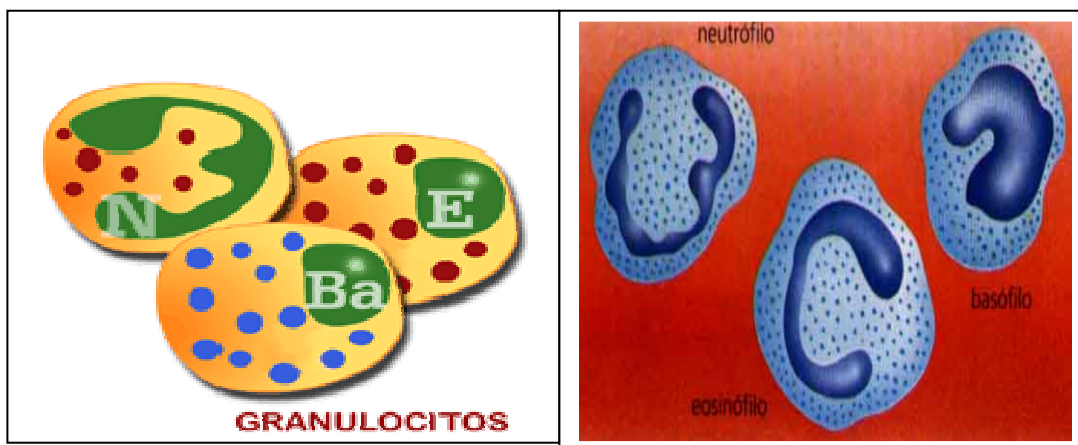


Fig 5 y 6 Leucocitos granulares ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾

La transición a granulocito maduro solo se nota por la formación de los lóbulos nucleares. La denominación en cayado se utiliza para los metamielocitos cuyo núcleo presenta la forma de bastón curvo.

Solo los granulocitos maduros poseen movilidad propia y son los únicos que llegan al torrente sanguíneo en condiciones normales.

La maduración desde mieloblasto a granulocito maduro dura unos 10 días.

Los granulocitos solo circulan unas 10 horas y ya no pueden regresar al torrente sanguíneo. Algunos mueren en los vasos otros abandonan el lecho vascular debido a una inflamación.⁽²⁾

1.19 ALTERACIÓN DE LOS GRANULOCITOS

La alteración más común de estas células consiste en la disminución del número absoluto de neutrófilos funcionales, como ocurre en la etapa posterior a la quimioterapia, este evento se asocia con una frecuencia alta de bacteremias y neumonías bacterianas de curso severo, así como de un riesgo mayor de infección por especies de *Candida albicans* y *Aspergillus*.

El defecto cuantitativo, aunque es el más importante, no es el único. Otros problemas se deben a defectos de la estructura y función de los granulocitos, los que incluyen anomalías en la migración, en la respuesta quimiotáctica, en la función fagocítica y en las lisis bacterianas, particularmente abscesos recurrentes de la piel, ganglios linfáticos y vísceras, causados por *Staphylococcus aureus* o por microorganismos gramnegativos.⁽⁶⁾

1.20 MONOCITOS

Constituyen del 3 al 8% de la población de los leucocitos, miden 12 a 15 μm diámetro, contienen un núcleo en forma de riñón que a menudo tiene un aspecto de burbuja de jabón o de madera apolillada, cuyas extensiones parecen sobreponerse unas a otras. La red de cromatina es áspera y de manera característica tiene dos nucléolos, el citoplasma es de color gris azulado y tiene numerosos gránulos azurofílicos.

Las micrografías electrónicas muestran el aparato de Golgi que suele estar cerca del núcleo en forma de riñón, el citoplasma contiene depósitos de gránulos de glucógeno, poco RER, algunas mitocondrias, ribosomas libres y numerosos lisosomas.

Los monocitos se quedan en la circulación solo unos cuantos días, emigran por el endotelio de las vénulas y los capilares hacia el tejido conectivo, en el que se diferencian en macrófagos.

Se acumulan en altas concentraciones en pulmones, hígado, bazo, médula ósea, membranas que cubren las cavidades más importantes.^(1,2)

1.21. FUNCIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

1. Los macrófagos fagocitan y destruyen a las células muertas y moribundas (como los eritrocitos envejecidos, lo mismo que los antígenos y las partículas de materia extraña como las bacterias. La destrucción ocurre dentro de los fagosomas tanto por digestión enzimática como por formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso.
2. Producen citocinas que activan la reacción inflamatoria, lo mismo que la proliferación y la maduración de otras células.
3. Ciertos macrófagos que se conocen como células presentadoras de antígenos, fagocitan antígenos y presentan sus porciones más antigénicas, llamadas epítopes, en conjunto con proteínas integrales.
4. Como reacción a la materia extraña en grandes partículas, los macrófagos se fusionan entre si y forman células gigantes de cuerpos extraños que son de tamaño suficiente para fagocitar a estas partículas.

Colaboran en la eliminación de tejidos muertos o dañados en la regulación de la inmunidad contra las sustancias extrañas ^(1,2)

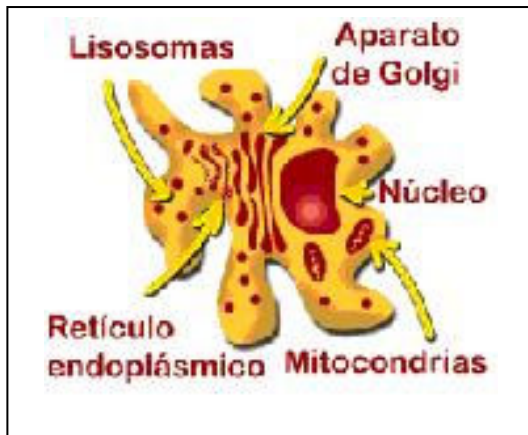


Fig 7 Esquema de un macrófago.⁽⁵⁸⁾

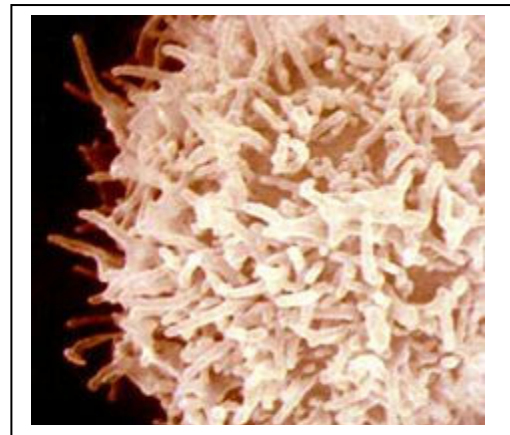


Fig 8 Micrografía electrónica.⁽⁵⁸⁾

1.22 CICLO VITAL DE LOS MONOCITOS

La célula madre unipotente específica de la línea de los monocitos da origen a los monoblastos que son difíciles de identificar.

Los promonocitos se forman por división y diferenciación de los monoblastos, los promonocitos sufren divisiones mitóticas y se diferencian finalmente a monocitos.⁽¹⁾

1.23 LINFOCITOS

Constituyen 20 a 25% de la población total de los leucocitos miden de de 8 a 10 μm de diámetro, el núcleo ocupa la mayor parte de la célula es denso, el citoplasma se tiñe de color azul claro y contiene algunos gránulos azurofílicos.

Las micrografías electrónicas muestran una cantidad escasa de citoplasma con muy pocas mitocondrias, un aparato de Golgi y unos cuantos rasgos de RER.

Los linfocitos se pueden clasificar en tres categorías funcionales que son: linfocitos B, linfocitos T y células NK (natural killer)

Cerca del 80% de los linfocitos circulantes son células T, cerca del 15% son células B y las restantes son células NK.^(1,2)

1.24 FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS

Los linfocitos no tienen función alguna mientras se encuentran en el torrente sanguíneo, pero en el tejido conectivo se encargan del funcionamiento apropiado del sistema inmunológico.⁽²⁾

1.25 VIDA MEDIA DE LOS LINFOCITOS

Algunas células T pueden vivir por años, en tanto que algunas células B mueren en unos cuantos meses.⁽²⁾

II. LEUCOPENIA

DEFINICIÓN

Las leucopenias pueden asociarse a una disminución global de los leucocitos, la cantidad de glóbulos blancos está por debajo de las 4000 células por microlitros; generalmente suele deberse a una menor capacidad de generar neutrófilos.

La forma más frecuente de leucopenia es la agranulocitosis o neutropenia.

La disminución del número de leucocitos circulantes significa que se ha producido una detención de la maduración de las células de la médula ósea o por la inhibición del ciclo celular por agentes farmacológicos.

LEUCOPENIA ASOCIADA A FÁRMACOS

Los agentes antiplaquetarios del tipo tienopiridina disponibles comercialmente son ticlopidina y clopidogrel.

El riesgo de mielotoxicidad con ticlopidina requiere seguimiento hematológico frecuente.

El clopidogrel es más tolerado, menos tóxico y tiene indicaciones más extensas incluyendo su uso en síndromes coronarios agudos. Estos factores han resultado en el reemplazo de ticlopidina por clopidogrel.

La toxicidad a las células de la sangre particularmente las blancas asociadas a la terapia con clopidogrel no es muy frecuente y ha ocurrido de semanas a meses luego de iniciada la terapia ⁽¹⁵⁾

ENFERMEDAD MENINGOCÓCCICA

Se define como aquel cuadro clínico caracterizado por fiebre, exantema purpúrico o petequiral o cultivo positivo en sangre o en líquido cefalo-raquídeo para *Neisseria meningitidis* o *Diplococos* gram (-).

En un estudio realizado en el Área de Cuidados Críticos Pediátricos del Hospital del Padre Hurtado en Santiago de Chile durante el período comprendido entre Mayo de 1999 a Mayo del 2002, se solicitó un recuento de glóbulos blancos a la hora de ingreso (H⁰), a la hora (H¹), a las 6 horas (H⁶), a las 12 horas (H¹²) y a las 24 horas (H²⁴).

Objetivo de este estudio

1. Establecer el curso temporal de RL durante las primeras 24 horas en niños con EM.
2. Determinar el valor de la leucopenia durante la primera hora de admisión y asociarlo con el riesgo de muerte en enfermos de EM.

Se analizaron 75 pacientes con un rango de 3 a 12 años. 58% de los casos fueron del sexo masculino.

En el 56% se aisló *Neisseria meningitidis* de sangre o del líquido cefalo raquídeo.

Al momento de ingreso 15% eran leucopénicos, a la H¹ el 17% presentó leucopenia.

De los no leucopénicos al ingreso el 22% tuvo una caída de RL sin alcanzar leucopenia.

De los pacientes leucopénicos a la H¹ 5 pacientes fallecieron. El RL de los pacientes leucopénicos fallecidos fue de 1200 a 3100 células por mm³.

En este estudio se concluye que la presencia de leucopenia es mayor en la primera hora hospitalaria y su existencia aumenta el doble riesgo de morir.⁽¹⁶⁾

AGRANULOCITOSIS

DEFINICIÓN

El término hace referencia a una disminución de leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos, el recuento diferencial revela una disminución absoluta de los neutrófilos circulantes, puede disminuir a un 10 o 15% total de neutrófilos.

El comienzo de la enfermedad es agudo y se caracteriza por un estado infeccioso con fiebre elevada y úlceras dolorosas en las membranas mucosas de la boca y del aparato gastrointestinal. ⁽¹¹⁾

CAUSAS

La causa más frecuente de agranulocitosis son los agentes quimioterápicos que detienen el ciclo celular o interfieren con el ensamble del huso mitótico. En estos puede disminuir el número de otras células derivadas de la hematopoyesis, incluidos eritrocitos y plaquetas.

Otra causa de agranulocitosis es la leucemia. Cuando la médula ósea se ve invadida por leucocitos malignos, la hematopoyesis se detiene debido a este hecho. En esta situación se produce una leucocitosis, representada por blastos malignos, pero también una leucopenia de elementos sanguíneos normales.

La agranulocitosis puede causar la muerte por infección bacteriana secundaria. Estas infecciones pueden afectar a cualquier órgano. La tasa de mortalidad es de 5 a 15% debido a infecciones.

Cuando los fármacos quimioterápicos empleados contra el cáncer superan el umbral tóxico y el recuento de leucocitos desciende, se desarrollan numerosas úlceras orales.

Las úlceras pueden ser similares a las de estomatitis aftosa y pueden localizarse en cualquier parte de la mucosa oral.

En otros casos las úlceras son de un tamaño mayor y de forma irregular. Durante algunos días las úlceras siguen aumentando de tamaño y se extienden hasta el hueso, provocando osteomielitis.

Cuando en una agranulocitosis se desarrollan úlceras profundas, el pronóstico es extremadamente grave presentando una infección potencialmente normal.

Existen dos mecanismos por los que se puede presentar agranulocitosis:

1. independiente de la dosis (de origen alérgico o inmunológico en el que juega un papel muy importante la susceptibilidad del paciente.
2. Dependiente de la dosis, y el fármaco interfiere en la síntesis proteica o en la replicación de la célula madre de la granulocitopoyesis.⁽⁴⁸⁾

TRATAMIENTO

En la agranulocitosis la acción farmacológica debe ser revisada para evitar infecciones secundarias.

Puede estar indicado el tratamiento antibiótico; en los pacientes inmunosuprimidos con agranulocitosis pueden emplearse factores de crecimiento leucocitario combinado con el factor estimulante de colonias granulocíticas.

Si la causa se identifica y se vencen las infecciones, la agranulocitosis involuciona en 2 a 3 semanas para que a partir de las células madre de la médula ósea puedan surgir nuevos granulocitos para establecerse en la sangre en unos 9 días.

Al paciente se le debe prohibir que vuelva a tomar no solo el medicamento responsable de la agranulocitosis y todos aquellos de composición análoga.

AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Una de las formas de tratamiento del hipertiroidismo es con drogas esteroideas como el propiltiouracilo, el carbimazol y el metimazol, el cual es el más usado.

Este fármaco se usa muchas veces durante periodos cortos como preparación del paciente para una cirugía o por periodos muy largos (12 a 24 meses) para inducir la remisión del estado hipertiroidico.

Este compuesto no esta exento de presentar reacciones adversas y puede producir complicaciones serias a nivel dérmico, hepático y principalmente hematológico como es la agranulocitosis.

Un problema asociado con la terapia del hipertiroidismo es la agranulocitosis que se presenta en 0.5 a 1% de los casos en pacientes tratados con metimazol.

La agranulocitosis se describe como cifras absolutas de neutrófilos menores de 250 por mm^3 y por presentarse a los pocos días o meses de iniciado el tratamiento.

Los mecanismos por los cuales las drogas antitiroideas inducen agranulocitosis no han sido bien determinadas. Una teoría que explica este mecanismo es que hay una reacción cruzada de mediadores inmunológicos asociados a IgE. Se piensa que este fármaco actúa sobre las células progenitoras de la médula ósea.

Existen reportes donde el riesgo de agranulocitosis es mayor en dosis de 40 mg o más de metimazol al día. Sin embargo también se han encontrado casos donde el metimazol ha sido administrado en dosis de 10 mg al día.

El riesgo de presentar agranulocitosis es mayor en las 10 primeras semanas de tratamiento aunque puede presentarse en años después de haber estado bajo este tratamiento.

Una de las características de agranulocitosis inducida por metimazol es su carácter reversible. El promedio entre los primeros síntomas y la normalización del número de neutrófilos es de 15 días, variando entre 5 y 31 días. Durante el curso de esta reacción adversa las infecciones se complican siendo las orofaríngeas las más frecuentes., por tanto se debe emplear antibióticos de amplio espectro y retirar el metimazol, dejando como terapia antitiroidea el propranolol, los corticoesteroides y los compuestos yodados.

Cabe destacar que si un paciente tiene historia de reacción adversa, esto debe poner alerta al médico ya que podría incrementarse el riesgo de neutropenia severa.

ENFERMEDAD DE GRAVES (EG)

La EG es una enfermedad autoinmune siete veces más frecuente en mujeres que en varones, en la cual la presencia de anticuerpos específicos contra los receptores de membrana para la tirotrópica desencadenan los cambios de la enfermedad: hipertiroidismo, exoftalmos y bocio difuso.

En sangre presenta tendencia a leucopenia con discreta neutropenia.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la enfermedad de Graves se basa en el uso de los derivados de las tioureas, siendo el de mayor aceptación el metimazol el cual ejerce su efecto bloqueando la acción de la peroxidasa tiroidea. De la misma manera bloquea la acción de otras peroxidases como: la lactoperoxidasa, mieloperoxidasa y peroxidasa del eosinófilo.

NEUTROPENIA

DEFINICIÓN

Es el descenso en el número de neutrófilos totales por abajo 1000 células por mm^3 , esta cifra se relaciona con un incremento en la frecuencia y gravedad de los procesos infecciosos; sin embargo se considera neutropenia grave cuando el número de células es igual o menor a 500 por mm^3 . con esta cifra la susceptibilidad a las infecciones se ve aumentada.

FACTORES DE RIESGO

El número de neutrófilos no es el único factor de riesgo en el paciente con quimioterapia, también interviene la función fagocitaria, la velocidad con la que disminuyen los neutrófilos y la duración de la neutropenia.

La cantidad de neutrófilos puede disminuir debido a una inadecuada producción de la médula ósea o bien por una elevada destrucción de neutrófilos en la circulación.⁽³⁶⁾

DISTRIBUCIÓN DE LOS NEUTRÓFILOS

El número total de neutrófilos se encuentra distribuido en 4 compartimentos: medular, circulante, marginal y tisular.

El 50% se encuentra en el compartimento medular y una pequeña porción en las tres restantes.

RIESGO DE INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

la susceptibilidad a las infecciones en el paciente neutropénico esta en relación con los siguientes factores: severidad y duración de la neutropenia, estado de reserva medular y naturaleza de la alteración primaria.

El estado de compartimiento medular es un factor importante en la susceptibilidad a las infecciones en un paciente neutropénico.

Las neutropenias con reserva medular baja tienen mayor propensión a las infecciones que las de reserva medular conservada.

INFECCIÓN CAUSADA POR BACTERIAS

En la actualidad la infección bacteriana es la principal complicación en los pacientes con neutropenia, que se presenta en cerca de los 70% de los casos de infección.

Hasta la década de los años setenta, la infección por gramnegativos, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa* conformaban el 80% de todas las infecciones bacterianas, este patrón cambió en los años siguientes debido al incremento de las infecciones por grampositivos, particularmente *Staphylococcus coagulasa negativos*, especies de *Streptococcus* y de *Enterococcus*, que pasaron a constituir el 70% de los aislamientos de todos los aislamientos bacterianos en pacientes neutropénicos.

El origen de este fenómeno no se conoce, algunas de las explicaciones indican que puede ser secundario a la presión selectiva dada por la profilaxis con antibióticos, especialmente con aquellos que tienen actividad preferencial sobre gramnegativos.^(20, 32, 33)

INFECCIÓN CAUSADA POR HONGOS

El principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones fúngicas es la duración y gravedad de la neutropenia, a la que contribuyen otros factores como el tipo y estado de la enfermedad, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y el esquema de quimioterapia utilizado.

Las infecciones micóticas invasivas son la principal causa de muerte en los pacientes con neutropenia. La tasa de mortalidad se encuentra cerca de 30%, esto se atribuye al retraso en el diagnóstico y por lo tanto al inicio tardío del tratamiento, así como a la mala respuesta de algunos hongos a los medicamentos utilizados. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y los hongos del género *mucor*, que en conjunto conforman más del 80% de las infecciones fúngicas.

Actualmente se ha observado la aparición de otros organismos que han incrementado aún más la elevada tasa de mortalidad que tienen estas infecciones. Estos organismos emergentes son diversas especies de *Candida no albicans*, especies de *Fusarium*, *Trichosporon*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* y otros géneros aislados con menor frecuencia.

La infección causada por *Candida albicans* constituye el diagnóstico más común tanto en infecciones superficiales como profundas. En la mayoría de los casos la infección es de origen endógeno también pueden transmitirse por medio del personal de salud o de paciente a paciente.

En las últimas décadas el empleo de la terapia citotóxica más agresiva y la profilaxis con nuevos antifúngicos han dado lugar al surgimiento de infecciones causadas por otras especies, como es el caso de *Candida Krusei*, *Candida Tropicales*, *Candida glabrata* o *Candida lusitaniae*, las cuales presentan el problema adicional de la resistencia intrínseca a los antimicóticos empleados más frecuentes.^(20, 32, 33)

INFECCION CAUSADA POR VIRUS

Las infecciones virales en pacientes con neutropenia, pueden ser de dos tipos:

- infecciones causadas por el virus de herpes simple, virus que afecta el sistema respiratorio, adenovirus y otros que afectan el aparato gastrointestinal.
- Infecciones reactivadas por virus latentes principalmente de la familia de los herpes virus, como el virus de herpes simple y citomegalovirus.

El virus del herpes simple aumenta la gravedad de la mucocitosis causando lesiones como el herpes labial de manera más frecuente y grave que en los pacientes inmunocompetentes, estas ulceraciones predisponen a infecciones bacterianas o fúngicas de la boca o el esófago, además el virus del herpes simple puede afectar ojo, pulmón, hígado o sistema nervioso central. ^(20,32, 33)

VALORACIÓN DEL PACIENTE NEUTROPÉNICO

En el paciente neutropénico se requiere de una evaluación completa con consideraciones especiales, por ejemplo: tomar en cuenta el sitio primario de infección, que generalmente es el aparato gastrointestinal, donde el daño citotóxico de la mucosa aunado a la monocitopenia, linfopenia y la infiltración medular causa invasión por organismos comensales que se comportan como oportunistas; lo mismo ocurre con las infecciones del sistema respiratorio, infecciones periodontales y de la piel o lesiones herpéticas.

Se debe llevar a cabo una revisión meticulosa para identificar signos y síntomas de inflamación, por mínimos que parezcan, en los sitios más comúnmente afectados como fondo de ojo, área periodontal, faringe, esófago, pulmón región anal y sitios de aspiración de medula ósea.

A diferencia de otros pacientes con enfermedades infecciosas en los cuales antes de iniciar tratamiento antibiótico se recomienda tener la identificación del agente patógeno involucrado.

El abordaje inicial del paciente con neutropenia incluye la administración empírica de antibióticos de alto espectro, ya que el no hacerlo puede tener consecuencias incluso fatales.

Esto se debe a las pruebas diagnósticas disponibles no son lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar la causa de las infecciones que en algunos casos pueden ser fulminantes.

Una vez que se ha identificado el posible origen del proceso infeccioso, se continúa con una evaluación por medio de exámenes de laboratorio para identificar los agentes antimicrobianos

Si el paciente cursa con evacuaciones diarreicas y se considera que sean de origen infeccioso se buscaran enterobacterias, virus y toxinas de *Clostridium difficile*.

CLASIFICACIÓN DE LA NEUTROPENIA

La neutropenia se puede clasificar de acuerdo a su duración, severidad, origen y al estado de reserva medular.

Según su duración:

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

De acuerdo a la severidad:

- Neutropenia leve: NAN entre 1000 y 1500 por mm^3 .
- Neutropenia moderada: NAN entre 500 y 1000 por mm^3 .
- Neutropenia severa: NAN inferior a 500 por mm^3 .

Por el estado de reserva medular:

- Reserva medular conservada.
- Reserva medular baja.

Según su origen:

- Neutropenia congénita.
- Neutropenia adquirida.⁽²⁸⁾

NEUTROPENIA CÍCLICA

DEFINICIÓN

Es una rara enfermedad hematológica de relativa frecuencia, que comienza en la lactancia o la niñez y que se caracteriza:

- Aftas bucales
- Linfadenopatía cervical
- Hipertemia
- Artralgia
- Manifestaciones cutáneas como urticaria

Estos episodios se producen con intervalos de aproximadamente tres semanas (12 a 35 días con un promedio de 21 días), los periodos sintomáticos pueden durar 3, 4 o 10 días.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los niños con neutropenia cíclica sufren infecciones repetidas del tracto respiratorio, generalmente de origen bacteriano.

Desarrollan fiebre de corta duración. A los pocos días de la fase neutropénica pueden aparecer ulceraciones orales de tipo aftoso, estas ulceraciones pueden localizarse en mucosa fija o móvil.

Se puede observar enfermedad periodontal prematura los niños y adolescentes pueden sufrir pérdida de hueso alveolar.^(19, 45)



Fig 9 Periodontitis en Neutropenia Cíclica ⁽⁵⁹⁾

HEMOGRAMA

El recuento leucocitario puede disminuir a 300 células por mm^3 durante 5 días aproximadamente, pasando este periodo el número de leucocitos alcanza cifras normales.

El diagnóstico se lleva a cabo obteniendo recuentos leucocitarios durante unas 6 semanas aproximadamente. Las úlceras presentan disminución o ausencia de neutrófilos en el infiltrado.

AFTAS BUCALES

Son pequeñas úlceras superficiales y dolorosas de la mucosa oral que aparecen con cierta frecuencia con episodios de brotes de 1 a 5 lesiones.

Son causa frecuente de consulta médico odontológica que afecta a un gran porcentaje de la población general. Su etiología esta asociada a factores de orden local y general, estas lesiones pueden ser manifestaciones de enfermedades sistémicas ^(19, 34)



Fig 10 ⁽⁶⁰⁾



Fig 11 y 12 Neutropenia Cíclica y aftas recidivantes ⁽⁶¹⁾

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Las lesiones son redondas, pero pueden ser elípticas si se localizan en una cresta o pliegue lingual. Son pequeñas con un diámetro de 0.5 mm a 1 cm, son superficiales, con bordes marcados. Presentan una base blanco-amarillenta con un halo eritematoso en la mucosa circundante.

Los pacientes se quejan de dolor desproporcionadamente intenso para el tamaño de la lesión.

TRATAMIENTO

General – Neuprogen (Filgastrina) citostático que reduce la incidencia y la duración de la neutropenia. Dosis 0.5 mg por Kg al día.

Local. – Terapia periodontal, previa medicación antibiotica y profiláctica.⁽¹⁹⁾

NEUTROPENIA CRÓNICA

DEFINICIÓN

Se define como un número absoluto de neutrófilos menor a 500 por mm^3 la cual puede persistir por meses o años.

Pueden ser congénitas y existir desde el nacimiento, o adquiridas y aparecer en cualquier momento de la vida, causadas especialmente por alteraciones benignas pero también pueden ser secundarias a enfermedades extremadamente raras y graves,

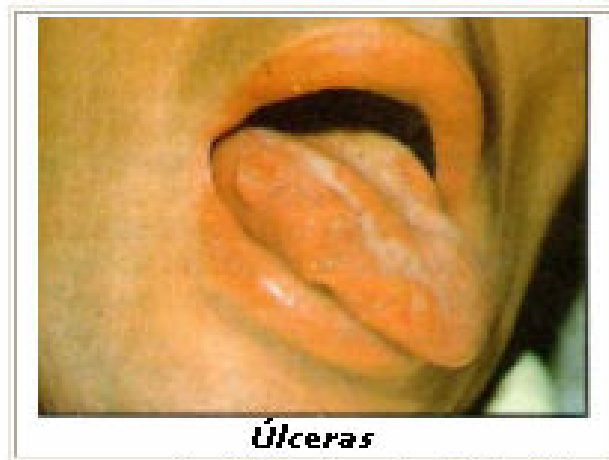
En ocasiones la neutropenia crónica benigna tiene un patrón cíclico, pero nunca con la regularidad que caracteriza a la neutropenia cíclica.

CAUSAS

Se debe principalmente a la inadecuada producción de médula ósea o elevada destrucción de glóbulos blancos y por la ingesta de medicamentos.

SÍNTOMAS

- Fiebre
- Tos
- Ardor y dolor al orinar
- Úlceras alrededor de boca y ano
- Escalofríos
- Garganta irritada



Úlceras
Fig 13 Neutropenia Crónica ⁽¹³⁾

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se lleva a cabo en base a el resultado de un hemograma

PREVENCIÓN

- Baño diario
- Uso de jabones antibacterianos
- Cepillado de dientes
- Ejercicio
- Dieta balanceada
- Lavado de manos constantemente.

TRATAMIENTO

se requiere suspensión o ajuste en la dosis del medicamento.

- En la neutropenia leve no se requiere hospitalización
- En la neutropenia intensa se requiere hospitalización ^(28,38)

NEUTROPENIA CONGENITA SEVERA

La neutropenia congénita severa fue descrita por Kostmann en 1956. El patrón de herencia puede ser autosómico recesivo o dominante. Existen casos con presentación esporádica.

En todos los pacientes la sintomatología es precoz con infecciones bacterianas y micóticas muy graves.

El número de neutrófilos raramente excede 200 por mm^3 , aunque el número total de leucocitos puede ser normal debido a la monocitosis y eosinofilia.

La médula ósea muestra un número normal de precursores mieloides inmaduros con una detención en la maduración en el estadio de promielocitos y disminución marcada de formas maduras.

TRATAMIENTO

Administración del G-CSF diaria o en días alternos, la dosis oscila entre 5 y 100 µg por Kg de peso corporal por dosis. Para mantener el número de neutrófilos entre 1000 y 2000 por mm³.

Es necesario la evaluación continua del médico, hemogramas periódicos y ante la presencia de anemia o trombocitopenia se debe realizar un aspirado medular para un estudio citológico y citogenético.⁽³⁶⁾

ASPECTOS COMUNES Y DIFERENCIAS ENTRE NEUTROPENIA CÍCLICA Y EL SÍNDROME DE KOSTMANN.

Investigaciones recientes sugieren que la neutropenia cíclica y el síndrome de Kostmann se pueden superponer en muchos aspectos, a pesar de ser entidades clínicas distintas. El defecto primario en ambos es un trastorno de la cascada hematopoyética, en la etapa de maduración final de la célula progenitora o en una fase temprana del proceso de diferenciación de la línea granulocítica

La neutropenia cíclica y el síndrome de Kostmann no son consecuencia de una disfunción o deficiencia del G-CSF. En ambos casos se elevan los niveles de G-CSF en respuesta a la neutropenia o a infecciones.

Los niños tanto con neutropenia cíclica como con síndrome de Kostmann, tienen una mutación de la ELA-2 una serin proteasa, formada en la diferenciación de las células de la línea granulocítica. Esta mutación fue encontrada en el cromosoma 19 y 13.

En ambas se ha encontrado una apoptosis acelerada de los precursores granulocíticos que es más severa en el síndrome de Kostmann. Este hallazgo ha permitido inferir que la mutación de la ELA-2 causa una muerte prematura de estas células por activación de los procesos de apoptosis directa o indirecta.⁽²⁸⁾

SÍNDROME DE SHWAMAN-DIAMOND-OSKI

Está asociado con 3 anomalías fundamentales: insuficiencia pancreática exocrina, neutropenia por fallo medular y alteraciones esqueléticas del tipo disostosis metafisiaria.

Las características completas del síndrome fueron definidas por Aggett y colaboradores en 1980.

Las 3 características básicas son:

1. Alteraciones renales y hepáticas.
2. Anomalías de la dentición.
3. Alteración del sistema inmune.

La forma de herencia parece ser autonómica recesiva. Se han encontrado 2 mutaciones en un gen del cromosoma 7. que están presentes en el 90% de los casos.

Las anomalías hematológicas son la causa principal de muerte. La neutropenia es la alteración más común, presente en 88-100% de los enfermos, puede aparecer desde el periodo neonatal y ser fluctuante, aunque generalmente es severa. Existe una anomalía en la quimiotaxis de los neutrófilos.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La presentación clínica es variable, los elementos más frecuentes son las infecciones y la esteatorrea en la primera década de vida.⁽²⁸⁾

NEUTROPENIA DEBIDO A TRASTORNOS METABÓLICOS

La deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico pueden producir la disminución del recuento de neutrófilos además de anemia megaloblástica.

Este déficit se caracteriza por glositis, trastornos gastrointestinales y defectos neurológicos de anemia perniciosa.

Los frotis de sangre periférica muestran una macrocitosis con células ovals.

Esta forma de neutropenia se caracteriza por una destrucción intramedular excesiva de las células precursoras. Con un tratamiento apropiado, el recuento de neutrófilos retorna en seguida a los niveles normales.

NEUTROPENIA POR DEFECTOS DE LA QUIMIOTAXIS

La neutropenia es el resultado de una acumulación inadecuada de leucocitos en áreas de inflamación.

El alcohol y los corticoesteroides interfieren en la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales, lo que dificulta la movilización al lugar de la lesión.

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

Esto puede verse de forma congénita en recién nacidos y pacientes diabéticos, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Job y Síndrome de leucocito perezoso.

El síndrome de Job se caracteriza por abscesos cutáneos estafilocócicos indoloros y niveles altos de IgE sérica. Los neutrófilos presentan un defecto celular en la quimiotaxis.

El síndrome de leucocitos perezosos es un síndrome de neutropenia que se asocia con episodios recurrentes de estomatitis, gingivitis y otitis media

SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

El síndrome de Chediak-Higashi es un trastorno hereditario del sistema inmunológico que causa infección crónica, disminución de la pigmentación en la piel y en los ojos, enfermedad neurológica y muerte prematura.

Se hereda como una enfermedad autosómica recesiva y las mutaciones se han encontrado en el gen CHS1. el principal defecto está en los gránulos intracelulares.

Un gránulo que contenga melanina y no se produzca apropiadamente en la piel establece las diferencias de pigmentación en la piel. Los problemas inmunológicos son causados por un defecto de los gránulos neutrófilos, que es una anomalía de los gránulos encontrados en cierto tipo de glóbulos blancos.

Este es uno de un grupo de trastornos llamado albinismo oculocutáneo que significa disminución del pigmento en el ojo y la piel.

Los efectos de esta enfermedad sobre el sistema inmunológico y el sistema nervioso son más serios que el problema de pigmentación.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

- Movimientos espasmódicos del ojo
- Disminución en la visión
- Sensibilidad a la luz brillante
- Albinismo
- Brillo plateado en le cabello
- Infecciones frecuentes.(cutáneas, orales y respiratorias)
- Retardo mental
- Temblor o marcha anormal, convulsiones y entumecimiento
- Debilidad muscular
- Se presentan niveles anormales bajos de plaquetas y glóbulos blancos
- El examen físico puede mostrar agrandamiento de bazo, hígado o ictericia



TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico para este síndrome, aunque los trasplantes de médula ósea parecen haber tenido éxito, las infecciones se tratan con antibióticos y los abscesos se drenan quirúrgicamente. La terapia con vitamina C ha mejorado la función inmunológica y la coagulación en algunos pacientes.

COMPLICACIONES

- Infecciones frecuentes especialmente por el virus de Epstein Barr
- Cáncer con apariencia de linfoma.
- Muerte temprana.

PREVENCIÓN

Se requiere asistencia médica si la persona tiene antecedentes familiares de este trastorno y está planificando tener hijos.

Para prevenirlo se recomienda asesoría genética para futuros padres o se puede disponer del diagnóstico prenatal para esta enfermedad.⁽⁵¹⁾

NEUTROPENIA POR DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE CÉLULAS

La forma más frecuente es la derivada del uso de citotóxicos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Muchos de los tratamientos combinados incluyen agentes alquilantes, que pueden inducir neutropenia y trombocitopenia aguda que persiste por 1 o 2 semanas. Son excepciones de ello los agentes que generalmente presentan una reacción retardada con graves valores de neutropenia 3 o 4 semanas después del tratamiento

ANEMIA APLÁSICA

Afecta los tres elementos celulares principales, produciendo neutropenia, trombocitopenia y anemia.

Esta enfermedad suele tener una presentación súbita de infecciones o hemorragias de mucosas producidas por el bajo número de plaquetas.

En la mayoría de los casos, este trastorno es el resultado de una reducción en las células madre hematopoyéticas, ya que los aspirados medulares muestran escasos linfocitos y células plasmáticas.

En algunos casos puede deberse a supresión inmunológica de la médula.

CAUSAS

- Enfermedad de la médula ósea
- Productos tóxicos derivados del benceno
- Reacciones inmunes causadas por algún medicamento o productos químicos

Sin embargo, en la mitad de las ocasiones no llega a saberse que la ha provocado y puede hacerse crónica.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El paciente puede presentar:

- Anemia debido a la disminución de los glóbulos rojos.
- Infecciones debido a la disminución en el número de leucocitos que juegan un papel importante en las defensas esto da lugar a infecciones frecuentes o graves.

- Hemorragias debido a la disminución de plaquetas.

Es una enfermedad muy grave que requiere ingreso hospitalario urgente acompañado de medidas de aislamiento para proteger al paciente de infecciones que pueden transmitirle las personas sanas de su alrededor.

TRATAMIENTO

El único tratamiento es el trasplante de médula ósea; cuando este tratamiento no es posible por la ausencia de un donante compatible o porque el paciente no reúne los requisitos necesarios para poderse llevar a cabo con unas mínimas garantías de éxito, se utilizan tratamientos inmunosupresores con éxito variable.

A veces puede curarse espontáneamente cuando se ha producido por la exposición a alguna sustancia tóxica, y se deja de estar expuesto a ella.⁽⁵³⁾

NEUTROPENIA ASOCIADA A ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

La neutropenia es un hallazgo frecuente en las leucemias agudas y en los síndromes mielodisplásicos, también se ha asociado con tumores malignos y benignos de las células T supresoras o grandes linfocitos granulares.

MIELODISPLASIAS

Son un grupo de trastornos en los cuales la función de la médula ósea no es adecuada y no se produce el suficiente número de células sanguíneas. Son mucho más frecuente en varones después de los 60 años, aunque puede afectar a cualquier persona sin importar edad ni sexo.

Son muchas las denominaciones que han recibido estos procesos: mielodisplasia, diesmelo-poyesis, leucemias oligoblásticas y preleucemia.

TIPOS DE MIELODISPLASIA

Se distinguen 5 tipos mediante la observación con el microscopio según el tipo y porcentaje de células inmaduras (llamadas blastos) en médula ósea y sangre periférica.

- a) Anemia refractaria, caracterizada por menos de un 5% de blastos en la médula ósea.
- b) Anemia refractaria con sideroblastos en anillo, caracterizada por la presencia de sideroblastos en anillo y menos de un 5% de blastos en médula ósea.
- c) Anemia refractaria con exceso de blastos, caracterizada por la presencia de un 5 a 20% de blastos en médula ósea.
- d) Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, caracterizada por la presencia de un 20 a 30% de blastos en la médula ósea.
- e) Leucemia mielomonocítica crónica, caracterizada por la presencia de monocitos. Suele comportarse como una enfermedad de evolución lenta. En algunos casos evoluciona rápidamente y alcanza un estado de leucemia aguda.

CAUSAS

En la mayoría de los casos no se conocen los factores. En unos cuantos casos existe una relación con tratamientos quimioterápicos previos, radioterapia y derivados del benceno.

El desarrollo y producción de la enfermedad parece un proceso escalonado con acumulación progresiva de lesiones genéticas.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Un número muy importante de pacientes refiere síntomas de anemia caracterizado por debilidad, fatiga, sensación de falta de aire, dolor precordial, ruidos en los oídos y palidez.

Pueden presentar infecciones repetidamente a pesar de los antibióticos, debido a escasos leucocitos y que funcionan anormalmente.

La aparición de hematomas y sangrado espontáneo, sin apenas traumatismo o tras procedimiento quirúrgico menor. Este hecho puede relacionarse con la frecuente presencia de plaquetas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante una evaluación cuidadosa de la sangre por medio de un hemograma y el estudio de médula ósea el cual se realiza a partir de una muestra obtenida del esternón o crestas iliacas anteriores y posteriores.

TRATAMIENTO

El tratamiento más habitual consiste en la transfusión de hematíes para la anemia, transfusión de plaquetas para el sangrado y uso de antibióticos para las infecciones, el uso de vitamina B₆ y ácido fólico.

El trasplante de médula ósea es la única modalidad terapéutica que puede ser curativa, pero solo es aplicable a una minoría de pacientes por la edad u otras enfermedades simultáneas.⁽⁵²⁾

CONCLUSIONES

La sangre es un tejido especializado constituido por células las cuales van a tener funciones específicas en el torrente sanguíneo. El estudio de estas células se va realizar por medio de un hemograma o hematimetría, este va estar indicado en el curso, control y tratamiento de enfermedades, trastornos alimenticios y durante el uso prolongado de medicamentos.

Cuando estas células son estudiadas y observadas en el microscopio no solo se van a encontrar alteraciones en cuanto al número, también en la forma, tamaño o función. Para su estudio se van a dividir en dos series: la roja y la blanca.

La disminución de leucocitos se da por la detención en la maduración o por la inhibición de ciclo celular debido a agentes farmacológicos. La forma más frecuente de leucopenia es la neutropenia debido a que los neutrófilos son las células que se encuentran en mayor número en sangre.

La neutropenia es un trastorno ocasionado por la deficiencia de neutrófilos, su clasificación va depender de acuerdo al número de células existentes en sangre.

Un factor importante que nos puede dar señales de una neutropenia es el uso frecuente de fármacos.

En muchas ocasiones los pacientes acuden con el médico para tratar algún padecimiento el cual es tratado con fármacos, muchos de estos son administrados por periodos prolongados trayendo consigo reacciones que alteran el organismo internamente.

El Cirujano Dentista a través de la historia clínica sabrá el manejo odontológico de cada paciente ya que en algunas ocasiones los pacientes cursan con algún cuadro patológico de orden sistémico, por tanto el consumo de fármacos es esencial para estos pacientes.

Toda aquella manifestación clínica que se encuentre en cavidad oral nos va a referir que hay un desequilibrio y es importante saber identificar las posibles causas, tomando en cuenta que puede deberse a un trastorno hematológico causado por diversos factores.

Es responsabilidad del Cirujano Dentista conocer el manejo dental de estos pacientes para no provocar el descenso de estas células causado por el uso indiscriminado de fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leslie. P. Gartner. Ph. D. **Histología texto y atlas** 1_a ed. Editorial. Mc Graw Hill. 2001: 195-223.
2. Finn. Geneser. **Histología sobre bases moleculares** 3_a ed. Editorial Panamericana. 2003: 235-256.
3. semiología médica y técnica exploratoria.
4. Silvio Boraks. **Diagnóstico Bucal. Artes Médicas** 2004:56-58.
5. G.J. Ruiz Argüelles. **Fundamentos de hematología.** 2_a ed. Editorial. Panamericana. 1998: 38-41.
6. Dr: José Luis Arredondo. Dr: Ricardo Figueroa Damián. **Temas actuales de infectología.** Editorial Intersistemas. 2000: 34-46.
7. J.A. García Rodríguez Mosby. J.J. Picazo. **Microbiología Médica Clínica** 1996: 305-319.
8. Harrison. **Principios de Medicina Interna.** 12_a ed. Editorial Interamericana.Mc Graw Hill 1992:
9. Harrison. **Principios de Medicina Interna.** 13_a ed. Editorial Interamericana.Mc Graw Hill 1994: 365-392.
10. Robbins. **Patología Humana.** 5_a ed. Editorial Interamericana. Mc Graw Hill.1995.
11. J. Philip Saap, D.D.S., M.S. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Editorial Mosby. 1998.
12. A. Julianna Gulya, MD, FACS. Y William R. Wilson, MD, FACS **Atlas de Enfermedades de garganta, nariz y oído.** Editorial The Partenón Publishing. 2001
13. Louis F Rose. Donald Kaye. **Medicina Interna en Odontología** Editorial Salvat 1991. 388-395
14. James B Wyngaarden M.D., Lloyd. H Smith Jr. M.D. J. Claude Bennett M.D. **Cecil Text Book of Medicine** 19th
15. McCarthy and Kockler. **Clopidogrel-Associated Leukopenia** 2003, 37 (2):216.
16. Alejandro Donoso F. , José León B., Gloria Rojas A., Milena Ramírez A. Bernd Oberpaur W. **The value of leukopenia during the first tour of admisión as a**

- pronostic marker in meningococcal infection.** Rev Chil Pediatr 2004, 75 (5):441-447
17. Jesús Rocca Nacióni, Hector Valdivia Carpio, Hugo Arbañil Huaman. Nancy Loayza Urcia. **Agranulocitosis inducida por Metimazol: A proposito de tres casos.** Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo. 2002, 5(1-2) 79-83
18. Ruiz Gil Wilson, Tokumura Tokumura Carolina, Ruiz Rodríguez Christian. **Severe reactive plasmocytosis and agranulocytosis associated with methimazol.** Revista Médica Herediana 2005 16 (2) 1-6
19. Adler Isabel., Álvarez María Inés., Almeida Marcelo., Sánchez Roberto., Verdú Sergio., Yi-Ching Tseng., Crivelli María Rosa. **Neutropenia cíclica y aftas recidivantes Caso clínico** Dossier científico 2000 48 9-11
20. Jorge A. Cortés., Sonia I. C., Patricia Arrollo., Ruth Quevedo. **Microbiological findings in patients with febrile neutropenia.** Revista Colombiana de Cancerología. 2003 7 (4).
21. JA Barcat, S Finkielman, A Grinberg. **Neutropenia Cíclica, hipertiroidismo, posible lupus eritematoso sistémico, diarrea e íleo.** Medicina 2003 63 (4).
22. Donato A. Salas Segura. Juan I. Padilla-Cuadra, Juliana Salas-Segura. **Vasculitis por propiouracilo. Reporte de un caso.** Acta Médica Costarricense. 2002 44 (2).
23. José Fernández., Viviana Pressiani., Jorge Solimano., Benjamín Kosiner. **Transfusión de granulocitos en enfermos neutropénicos por la vuelta.** Medicina 2001 61 (1)
24. J. Ortiz de Saracho., L. Pantoja Zarza., A Smucler. **Neutropenia toxica por fármacos antituberculosos.** Cartas al director. 2000 36 (4).
25. Juan E. Godwin, MD, MS. **Neutropenia.** Medicine 2005.
26. María V. Quintero. **Leucemia neutrofílica crónica con tetrasomía 8.** Revista de Cancerología 2004. 8 (2).
27. L Borrachina Barberá. A Pérez Martínez. S León García., F Pronzato Cuello. JM Martín Arenós., E Tornador. **Cyclic neutropenia with anti-NA2 antibodies and**

- treatment with recombinant granulocyte colony stimulating factor.** An Pediatr. 2005 63 (2) 180-182
28. Aramís Núñez Quintana., Ileana Nordet Carrera. Andrea Menéndez Veitía., Alejandro González Otero. **Neutropenias congénitas.** Revista Cubana de Hematología e Inmunología. 2004 20 (1)
 29. Li F Q, Hoorwitz M. Characterization of mutant elastase in severe congenital neutropenia. J Biol Chem. 2001. 276
 30. Ancliff P.J., Gale RE, Liesner R. **mutation in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease.** Blood 2001 98.
 31. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ., Bolyard AA., Bonilla MA., Boxer LA, et al. **Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the severe chronic neutropenia.** Hematology 2003 72 (2) 82-93
 32. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, **Guidelines for the use of microbial agents in neutropenic patients with cancer.** Clin Infect Dis 2002 34 (6)
 33. Gaytan-Matrín J, Mateos-García E, Sánchez Cortés E, González- Llaven J, Casanova Cardiel LJ, Fuentes Allen JL. **Microbiological findings in fibrous neutropenia.** Arc Med Rev 2000 31 (4) 388-392
 34. Porter SR et al **Recurrent aphthous stomatitis.** Crit Rev Oral Biol Med 1998 9 (3) 306-321
 35. Sucker C et al . **Recurrent episodes of ulcerative gingivostomatitis associated with cyclic neutropenia.** Huatarzt 1999 50 (7) 503-506
 36. Juan E Godwin MD. MS. **Neutropenia.** Medicine Agosto 2005
 37. Shabnam Bashir. **Eosinófilos y sus anormalidades.** Diario Indio para el Doctor practicante 2004 1 (1).
 38. Susumu Inoue, MD. **Neutropenia Autoimmune Benigna y Crónica.** Medicine Abril 2004.
 39. Kush Sachdeva MD. **Granulocitopenia.** Medicine. Mayo 2005

40. **hematología.** Medicine. Abril 2000 36 (4)
41. **www.** medicine.com
42. www.db.doyma.es
43. www.pubmed.com
44. www.maxillaris.com
45. www.Medynet. com/casos PEDiatricos. On –line. Neutropenia Cíclica.
46. www.salud.com/ENFERMEDADES_interna_
47. www.mediks.com/saludyvida/articulo.
48. www.saludalia.com
49. www.avizora.com
50. www// inicia.es/de/vicio/anacli2.htm
51. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/print/ency/article/001312.htm
52. www.saludalia.com/docs/Salud/web_saludalia/temas_de_salud/doc/hematología/do
53. www.saludalia.com/Saludalia/servlets/contenido/jsp/parserurl.jsp
54. www.cdf.sld.cu/caso1.htm
55. www_araucaria2000_cl—scirculatorio-eritrocito_ipg.htm
56. www.santillana.es/proyectosEnRed/Proyecto.htm
57. www.afh.bio.br_img-Imune14_ipg.htm
58. www.revista-anaporc.com
59. www_dentedonline_com-images-Periodontalcyclic-neutropenia_ipg.htm
60. www_efoa_br-academico-materialProtese-biosseguiaodonto-contole_infeccoes-ulceras_JPG.htm
61. www.pediatraldia.cl-aftaas8_ipg.htm
62. www_cuerges_com-castellano-images-Enfermedades-ALBINISMO_ipg_htm
63. www_otticaregazzoni_com-imagini-albinismo_ipg.htm