



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”**

**AGRANULOCITOSIS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL
INSTITUTO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA

Francisco Javier Mijangos Huesca

Asesor

Dr. Juan Labardini Mendez



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.

Con amor a mis padres Benjamín Mijangos y Hortensia Huesca así
Como a mis amados hijos Jaqueline y Carlos David

Agradecimientos.

A mi querido maestro, Juan Labardini Mendez que ha dejado una escuela de tradición en nuestro país, demostrando un legado que viene desde nuestro maestro Sánchez Medal hasta todas las generaciones que de aquí emanan la enseñanza de la Hematología. El maestro Juan Labardini Mendez nos enseñó el agradecer en vida y a fomentar nuestros valores de humanismo e integridad, buscando la excelencia.

A mi colega sucesor en título de el maestro Dr. Abraham Majluf quien nos enseña cotidianamente el valor de seguir nuestros propios pensamientos y defender nuestros ideales, teniendo como valuarte único el conocimiento como mejor nivel de evidencia en nuestro actuar diario.

Gracias a Dios que me permite compartir con ustedes estos actos de vida con mis amigos y alumnos que enriquecen día a día el conocimiento médico.

Este trabajo se realizó en 1993 en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubiran” es original y con la intención de obtener el grado de Especialidad en Hematología, Con el propósito de conocer con mayor profundidad esta enfermedad hematológica para su adecuada detección y manejo. Siendo aprobado como protocolo de investigación.

INDICE

1. Resumen	7
2. Marco Teorico. Antecedentes.....	8
3. Planteamiento del problema.....	10
4. Objetivos.....	11
5. Justificación.....	12
6. Hipotesis.....	12
7. Materiales y metodos.....	13
8. Resultados.....	14
9. Analisis de resultados	18
10. Discusión.....	19
11. Conclusiones.....	22
12. Bibliografía.....	23
13. Anexos.....	26
Anexo 1: Hoja de vaciamiento de datos.....	26
Anexo 2: Carta de liberacion de tesis.....	28

Abreviaturas

AR	Artritis reumatoide
DFH	difenil hidantoína
DM	diabetes Mellitus
Cel	células
GMCSF	Factor Estimulante de colonias Granulocito – Macrófago
GCSF	Factor estimulante de colonias Granulocíticas
HAS	Hipertensión arterial sistémica
QT	Quimioterapia
L	Litro
TSH	Hormona estimulante del Tiroides
TMP SMX	Trimetoprim con sulfametoxazol

Resumen

Se presenta la experiencia de 10 años en Agranulocitosis definida como la ausencia de neutrófilos en la sangre periférica, que de acuerdo con la clasificación internacional corresponde al paciente con una cuenta menor a 200 neutrofilos, esta entidad nosológica condiciona estados de alta morbilidad y mortalidad en los pacientes

La pre-valencia encontrada fue de 0.014 casos/100000 pacientes al año, es de aparición ideosincrática asociada predominantemente al uso de medicamentos excluyendo aquellos usados para quimioterapia. No existe una publicación nacional o internacional con la que se pueda comparar y en un futuro es muy probable que se requiera meta análisis de casos publicados, aun así muchos casos pasan subclínicos y probablemente con mortalidad de causas desconocidas.

Se encontró pre-valencia del sexo femenino 1.8:1 y el rango de edad de 18 a 76 años sin una moda específica lo cual demuestra que se presenta con ideosincrasia a cualquier edad, aunque si los hombres tuvieron una edad mayor que las mujeres en esta muestra de pacientes.

El cuadro clínico fue consistente con infección, fiebre ataque al estado general infección respiratoria gastrointestinal o muco cutánea. Sin respuesta a los medicamentos. Es importante discontinuar en forma inmediata el posible fármaco asociado y utilizar factores estimulantes de colonias de Granulocitos para cambiar la Historia Natural de morbi-mortalidad. Se apoya que los casos que surjan con agranulocitosis se reporten a los sistemas de farmacovigilancia de México.

Introducción y Antecedentes

La Agranulocitosis es una entidad clínica en la que se encuentra la disminución de la cuenta de leucocitos neutrofilos a menos de 0.2 células/L en diversas referencias bibliográficas se ha descrito como un evento adverso idiosincrático asociado a fármacos. Por otro lado sociedades como la de Anemia Aplástica y Agranulocitosis la definen como una entidad de origen benigno hematológica, que tiene una incidencia muy baja en su mayoría asociada a fármacos aunque se han descrito padecimientos reumatológicos, auto-inmunes y secundaria a cáncer que llegan a presentarla.

Es importante considerar que para su definición debe descartarse a aquellos pacientes que están bajo el tratamiento de quimioterapia y que consecutivamente es una neutropenia esperada muchas veces expresada más como una pancitopenia o bicitopenia. Asimismo se descartan las causas congénitas de neutropenia las cuales tienen ya un cuadro clínico definido, pronóstico y manejo específico.

En la literatura actual, se tienen solo reportes aislados de fármacos asociados con este evento adverso, sumándose la integración de medicamentos que potencialmente presentan con mayor incidencia la Agranulocitosis.

Es importante señalar que la Agranulocitosis puede ser reversible, concordando todos los autores que uno de los puntos fundamentales en el manejo es la supresión del medicamento que está generando este evento adverso, sin embargo como pasa en muchos de los casos los pacientes cursan con polifarmacia, con comorbilidades que ameritan uso de más medicamentos, y finalmente si no se piensa en estas posibilidades no llega a suspenderse a tiempo el medicamento que está produciendo el cuadro clínico. La interacción medicamentosa en la prescripción médica también puede ser de importancia ya que se ha reconocido el uso de hasta 3 medicamentos que se han publicado con la posibilidad de inducir Agranulocitosis.

La carencia de información que advierta sobre la posibilidad de eventos adversos asociados al uso de estos medicamentos y su presentación idiosincrática (poco frecuente) hacen que dificulte la posibilidad de pensar en leucopenia o agranulocitosis.

Señalan autores que el realizar una biometría hemática en el transcurso del tratamiento de un paciente ha sido realmente de valiosa utilidad para generar las medidas de prevención estudio y manejo de la leucopenia.

Entidades nosológicas como enfermedades auto-inmunes reumatológicas o neuropsiquiátricas dificultan reconocer esta patología. Es así como solo llama la atención cuando estamos frente a reportes de casos fatales

La incidencia real de su presentación también resulta muy variable, y probablemente muchos de los casos quedan sin la identificación adecuada. Lo que si ha sido congruente es la asociación de algunos medicamentos con la presencia mas frecuente de agranulocitosis. Siendo indispensables mas esfuerzos a nivel de farmacovigilancia sobre todo de moléculas nuevas que pueden ser potencialmente causantes de eventos adversos como la agranulocitosis.

La OMS ha adoptado algunos de los principios farmacológicos para analizar los evento adversos y determinar su posible causalidad, es así como se identifica una reacción adversa al medicamento cuando la presencia y el retiro modifican la expresión clínica del evento adverso, en muchas ocasiones no se tiene la factibilidad de establecer completamente la relación Agranulocitosis - fármaco específico siendo clasificado como un evento adverso asociado.

La revisión sistemática de los casos aislados reportados o la muestra de un centro de referencia puede ser de gran utilidad para definir la forma de expresión clínica, los factores que facilitan o dificultan

Planteamiento del problema

Una entidad nosológica grave la Agranulocitosis, se presenta inesperadamente en forma ideosincrática asociada al uso de fármacos o de algunas enfermedades, es así como se encuentran en la literatura reportes aislados de casos que presentan en forma súbita neutropenia que llega hasta cero neutrófilos circulantes en sangre, siendo valiosa la aportación de que medicamentos, situaciones y cuadro clínico se reconoce para su debida identificación, sospecha clínica y manejo oportuno.

Es así como se identifica de acuerdo a criterios internacionales, la afectación selectiva de los leucocitos neutrófilos con cuentas que se presentan en menos de 200 células / mL siendo la serie roja normal y las plaquetas normales, es importante señalar que se descartan los casos que estén relacionados a quimioterapia en donde es esperado la presencia de neutropenia o pancitopenia, asimismo se descartan las causas congénitas de neutropenia.

Siendo un Instituto de Concentración tenemos el acceso a pacientes con trastornos hematológicos locales o referidos de otros estados, generando una muestra adecuada de lo que puede suceder en el País, generando por primera vez el análisis integrado del cuadro clínico de estos pacientes, su posible asociación a medicamentos y su historia natural que pueda ser modificada con la oportuna atención médica.

Es por ello que este estudio original, aportara conocimientos sobre como identificar oportunamente para su manejo optimo disminuyendo la morbilidad y mortalidad de la Agranulocitosis.

Objetivos

General

Ampliar el conocimiento en relación a la Agranulocitosis, estimando una probable incidencia, aunque su presentación es ideosincrática reconocer los medicamentos que más frecuentemente se asocian a esta. Identificando si existe un mismo cuadro clínico que nos permita reconocer tempranamente esta entidad y ver que factores contribuyen al buen o mal pronóstico de la enfermedad.

1- Específicos

- 1.1 Reconocer la incidencia y formas de presentación de la Agranulocitosis.
- 1.2 Identificar su manifestación clínica y forma de presentación.
- 1.3 Determinar factores pronósticos en la evolución de la enfermedad
- 1.4 Reconocer las variables demográficas que tienen estos pacientes en México para poder compararse con reportes internacionales.
- 1.5 Sugerir terapias adecuadas y cuidado de variables que disminuyan la morbi-mortalidad del padecimiento.

Justificación

En México no existen reportes sobre Agranulocitosis, hemos observado históricamente en los servicios pacientes con Neutropenias graves, pero la Agranulocitosis tiene un curso diferente ya que su manifestación puede ser asociada a padecimientos benignos y uso de medicamentos que en forma ideosincrática presentan este tipo de reacción que no es esperado por el médico tratante.

Es importante señalar que se excluye de los casos esperados de neutropenia como son aquellos asociados a quimioterapia, radioterapia o estados congénitos de la enfermedad,

Se diferencia de la Anemia Aplástica en donde el trastorno de la hematopoyesis afecta a las 3 series involucradas, y cuyo mecanismo de producción es diferente, esta entidad tiene su expresión clínica específica y su forma de estudio ya bien determinado.

El aportar las características clínicas del paciente con Agranulocitosis, reconocer los fármacos más frecuentemente asociados a esta nos permitirá pensar en este tipo de pacientes para su identificación oportuna y su manejo de apoyo requerido. Siendo primordial discontinuar los medicamentos que pueden estar asociados al cuadro clínico.

Es por ello que este protocolo tiene gran importancia en la información que proveerá siendo un proyecto original en el departamento de Hematología del Instituto de la Nutrición "Salvador Subiran".

Hipotesis

Ho. No existe diferencia entre el sexo de los pacientes con Agranulocitosis

H1. Hay mayor pre-valencia de mujeres que de hombres en la agranulocitosis

H2. Hay mayor pre-valencia de hombres que mujeres

Ho. No existe diferencia en la edad de presentación

H1. Se presenta con mayor incidencia en pacientes adultos mayores

Ho. No existe variabilidad en los síntomas y signos de los pacientes

H1. Es más frecuente un cuadro con diversos síntomas

Ho. No hay diferencia entre los pacientes que usaron factor estimulante de colonias y los que no lo usaron.

H1. Existe diferencia significativa en los días de recuperación y morbi mortalidad de los pacientes a favor de los que utilizaron factor estimulante de colonias.

Material y Metodos

De diciembre 1983 a Enero 1993 se revisaron los expedientes clínicos con los CIE que determinan alteración de los leucocitos, excluyendo los padecimientos malignos y aquellos que cursaran con otras citopenias como anemia o trombocitopenia.

Mediante un estudio retrolectivo observacional, abierto se revisaron los expedientes que tenian los criterios de agranulocitosis. Leucocitos menos de 0.2 celulas / litro. Aplicando los criterios de exclusión propuestos.

Se realizó la revisión de las características demográficas de la población que cursa con agranulocitosis, analizando en su patrón el sexo, la edad, la historia medica, eventos de reacciones adversas previas y enfermedades asociadas con comorbilidades o auto-inmune, como factores que puedan facilitar o perpetuar el estado de Agranulocitosis.

Las variables fueron colectadas en la Hoja de datos que se anexa de los casos que cumplieron con los criterios de inclusión exclusión y eliminación, estos datos fueron vertidos en una hoja de Excel para facilitar el tratamiento analítico y descriptivo de la muestra.

La estadística inferencial se realizó mediante programa estadístico de Excel y Stata, Realizando la prueba de t student para la comprobación de hipótesis planteada entre las diferencias de uso de factor estimulante y de X² para comparar las características clínicas de los fallecidos. Asimismo se estableció un análisis de varianza entre el uso de medicamentos y sus variables clínicas.

Resultados

Mediante un estudio retrolectivo, observacional abierto, se identificaron 28 casos de Agranulocitosis, que cumplían los criterios de inclusión exclusión y habiéndose eliminado 4 casos por estar incompletos en el seguimiento y no determinar adecuadamente los medicamentos utilizados en su recuperación.

Asimismo se excluyeron 15 casos en los cuales se identifico otras causas de neutropenia como asociados a leucemia 2, linfomas 6 y anemia aplastica en 5 casos y 2 casos de síndrome mielodisplásico.

Los 28 casos determinados con Agranulocitosis fueron 18 mujeres y 10 hombres con edad promedio de 37 años siendo las mujeres de 30 años promedio y los hombres de 49 años promedio. Con un rango de edad de 14 a 76 años. Con mediana de 36 y moda de 37 años.

GRAFICO 1.

Pacientes con Agranulocitosis. Total 28 Distribución por sexo

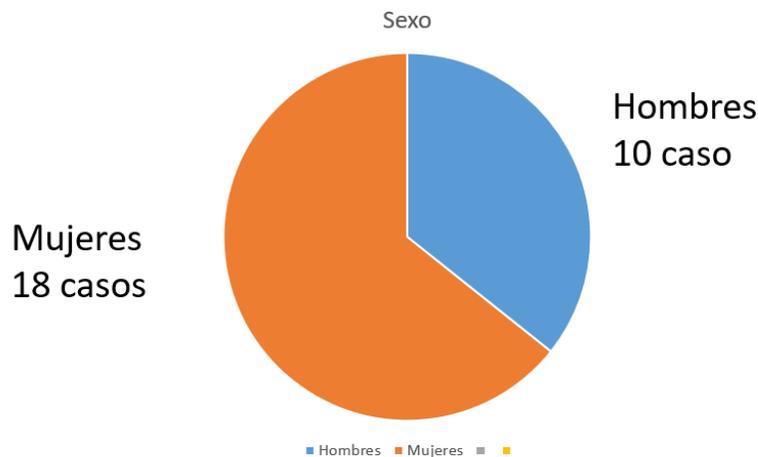
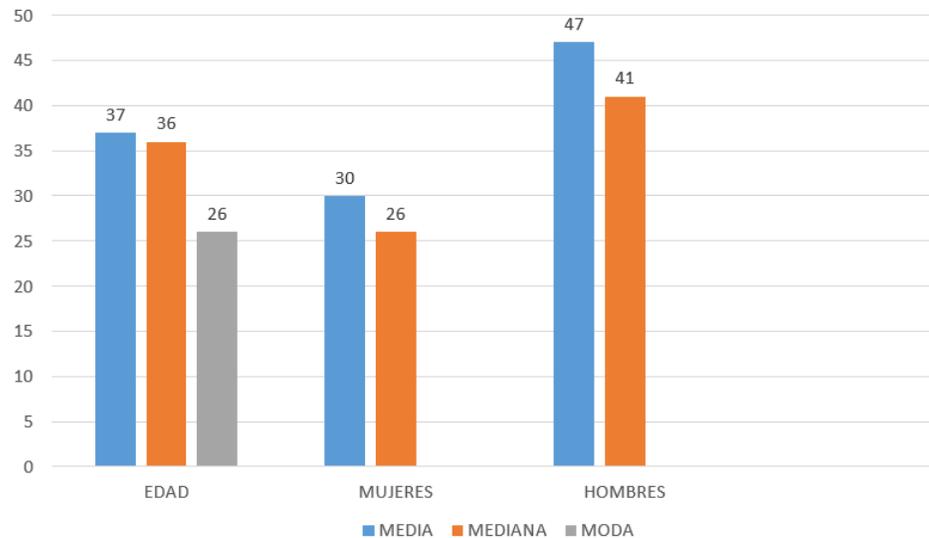


Grafico 2. Distribución por edad de los pacientes con agranulocitosis



RANGO DE EDAD DE 14 - 76 AÑOS

En cuanto a la neutropenia, la cuenta de neutrófilos totales al inicio del diagnóstico fue de 0.22 células / L, siendo de 0 en 10 casos. La morfología celular fue normal y no se presentaron Bandas ni precursores como mielocitos o metamielocitos. Los valores de hemoglobina y plaquetas fueron normales en los 28 casos. No hubo datos carenciales, deficiencia de hierro o folatos.

En el cuadro clínico todos los 28 pacientes tuvieron manifestaciones de infección, cursando con fiebre en el 95% de los casos, bacteremia 46% de los casos, odinofagia y tos productiva en 57% de los casos, se presentaron úlceras orales en el 23% de los casos, el ataque al estado general casi fue el común denominador de los 28 pacientes todos ellos lo manifestaron. Casos graves de infección con septicemia se presentaron en 8 pacientes, 4 de los cuales fallecieron.

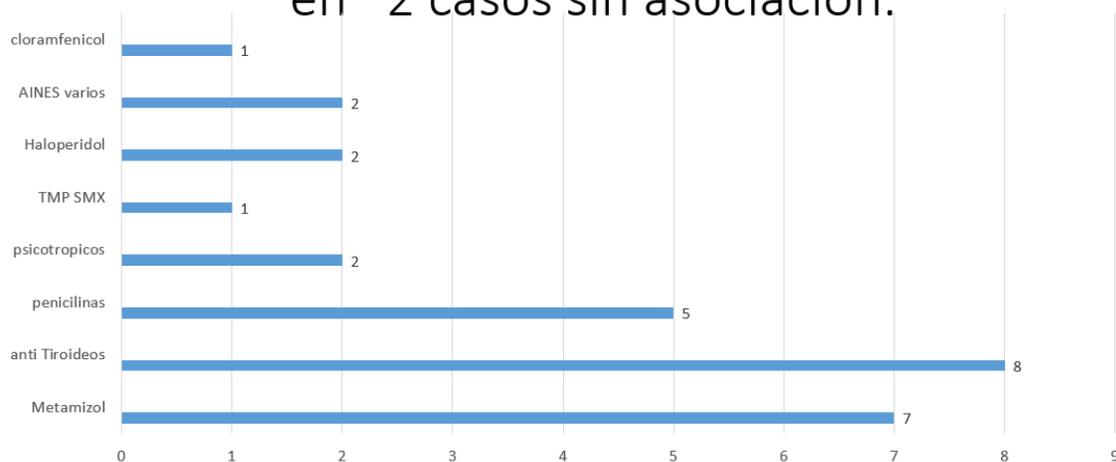
El tiempo de evolución fue muy variable, siendo en promedio de 19.21 días para la recuperación de los neutrófilos, en su mayoría en forma

intrahospitalaria. Siendo de 22 días para la recuperación en mujeres y de 13 días para la recuperación en los hombres.

De los fallecimientos fueron 2 hombres y 2 mujeres correspondiendo en total a un 14.28% del total de los pacientes, estos casos presentaron el cuadro de infección mas generalizado con septicemia en 3 su edad promedio fue mayor 40.9 años con un rango de 19 a 76 años. Con una mediana de 39 años. 3 de estos casos fueron foráneos lo que indicaba que también el cuadro de infección lo tuvieron tiempo antes de ingresar al instituto. Los medicamentos consumidos por estos pacientes fallecidos fueron anti-tiroideos, antibióticos y en un caso mezcla de sulfas y metamizol.

Los medicamentos que utilizaron en los casos de agranulocitosis como evento adverso asociado fueron con mayor frecuencia Metamizol seguido por anti-tiroideos como Metimazol, La distribución por frecuencia se muestra en el gráfico 4.

GRAFICO 4.
Agranulocitosis inducida por fármacos
26 casos de los caules 2 tuvieron 2 fármacos y
en 2 casos sin asociación.



8 pacientes se utilizo factor estimulante de colonias de granulocitos, obteniéndose muy buena respuesta en los síntomas y en la recuperación de la cuenta de neutrofilos con un tiempo promedio de 11.6 días siendo el promedio general de recuperación de 19.21 días y en el caso de los pacientes

que no tuvieron factor estimulante el promedio de recuperación fue de 22.25 días. De los pacientes que utilizaron factor estimulante ninguno tuvo fallecimiento.

En 2 casos de Agranulocitosis no se determinó un fármaco específico como el agente causal del padecimiento, sin embargo los 2 casos presentan enfermedad auto-inmune a nivel de tiroides.

Analisis de Resultados

Analizamos la cantidad de casos que presentaron Agranulocitosis en el periodo de tiempo comprendido entre 1983 y 1992 en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran"

Se encuentra una relación en sexo de mujeres-hombres de 1.8:1 lo cual es significativa por prueba de χ^2 obteniendo una $p < 0.05$, la edad de los pacientes fue muy variable de 18 a 76 años, aunque los hombres tuvieron una mediana y media mayor que las mujeres no alcanza significancia estadística.

El cuadro clínico de los pacientes si demuestra un patrón común validado con un analisis de varianza (ANOVA) con datos de infección en todos lo casos, la infección mas frecuente fue respiratoria y gastrointestinal, observándose también manifestaciones mucocutáneas, con rash impetigo y úlceras orales. Los casos graves llegan a la septicemia. Fue significativo la presencia de fiebre, ataque al estado general que junto con la falta de respuesta al manejo y la neutropenia integran el cuadro clínico del paciente con Agranulocitosis.

Los farmacos relacionados se asociaron de acuerdo a los criterios de causalidad propuestos por la OMS quedando en la mayoría de los casos como eventos adversos relacionados, solo dos casos comprobados con reincidencia de la Agranulocitosis al volver a tomar los medicamentos en cuestión, fue un caso de metamizol y uno de haloperidol. No existe la posibilidad de una estadística inferencial por el numero de la muestra.

Cuando se analiza los casos que utilizaron factor estimulantes y aquellos que no, se encuentra una diferencia significativa en la disminución de los dias de recuperación $p < 0.05$ siendo también significativo en la presencia de mortalidad la cual fue nula en los casos de uso de factor estimulante. Es importante aumentar la muestra para que su significancia estadística tenga mayor potencia.

Discusión

La Agranulocitosis es una patología hematológica en la que se encuentra selectiva-mente disminuidos los Neutrofilos alcanzando cuentas de 0 a 0.2 celulas / L, Estando la serie roja y plaquetas normales y en la serie granulocitica no se aprecian blastos o precursores de la medula en sangre. Sin embargo si es posible encuentran por los procesos infecciosos la presencia de bandas.

En nuestros casos se encontró una mayor pre-valencia en la Mujer que en el hombre 1.8:1 siendo una diferencia significativa $p < 0.05$

Esto se asocia con un cuadro clínico que en todos los casos se manifestó con infección, este con cuadros respiratorios o gastrointestinales, con persistencia lo que hace que el paciente acuda al medico. Se pueden encontrar en los procesos de infección bacterias resistentes u hongos como cándida ademas de ulceras orales. Es frecuente que el paciente se haya automedicado analgésicos o en sus primeros intentos tuvieron consulta medica y se utilizaran antibióticos.

Es importante en la semiologia del paciente interrogar comorbilidades y uso de farmacos, comprobando también la interacción medicamentosa.

La literatura informa una incidencia desconocida del padecimiento, se han reportado casos aislados y esto ha permitido reconocer que existen diversos medicamentos que han sido asociados con la presencia de Agranulocitosis.

En la tabla 2. referimos los medicamentos que han sido reportados asociados a Agranulocitosis.

Tabla 2. Medicamentos asociados a Agranulocitosis

GRUPO DE MEDICAMENTOS	MEDICAMENTO GENERICO
ANALGESICOS	<u>Metamizol</u> o <u>dipirona</u>
ANTITIROIDE	<u>Metimazol</u> <u>Propil tio uracilo</u>
ANTIBIOTICOS	<u>Penicilina</u> <u>Piperacilina</u> <u>Nitrofurantoina</u> <u>Cloramfenicol</u> <u>Sulfas</u>
ANTIPSICOTICOS Y SEDANTES	<u>Olanzapina</u> <u>Quetiapina</u> <u>Haloperidol</u>
drogas	<u>Cocaina</u>

Se establece que la suspensión del medicamento es la indicación mas oportuna para evitar la progresión de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, aquellos que fallecieron tienen el antecedente del uso continuo del medicamento que inducia agranulocitosis y como eran foráneos llegaron tardíamente al Instituto.

Los pacientes que utilizaron factor estimulante tienen significativamente acortamiento en el periodo de recuperación de los neutrofilos $p < 0.05$ así como menor estancia intrahospitalaria y control adecuado de los procesos de infección, indirectamente esto sugiere además de una buena respuesta una disminución de los costos del tratamiento. Los estudios iniciales muestran el efecto con el factor GM-CSF pero casos recientes con el factor específico de G-CSF han demostrado una eficacia superior sin embargo no existen suficientes casos para la demostración estadística de este punto de comparación, por lo que se vera a futuro ya que la terapia con estos medicamentos se inicio y va en incremento.

En nuestro Instituto de tercer nivel se manejan patologías de alta especialidad es así como enfermedades tiroideas con Crisis tiroidea y expresión de auto anticuerpos son el grupo de personas que mostraron ser mas expuestos a presentar Agranulocitosis. Por lo que en forma basal y ante tratamiento se sugiere el estudio de su biometría para demostrar cambios con tendencia a la leucopenia antes de caer en los casos graves de Agranulocitosis.

Es importante considerar el grupo de pacientes con sedantes potentes como quetiapina y antipsicóticos que utilizan los medicamentos en forma extrahospitalaria y que pasa inicialmente subclínico un estado de leucopenia por lo que hay que prevenir al paciente sobre sus posibles eventos adversos asociados y realizar control de biometría en sus evaluaciones posteriores.

El mecanismo de producción de la Agranulocitosis en diversos casos apoya la destrucción periférica con auto-anticuerpos donde el fármaco funciona como hapteno en células sensibilizadas y se inicia la agregación de anticuerpos donde participa el complemento. Asimismo se ha propuesto que exista una inhibición de la producción de granulocitos a nivel de la médula ósea mediado por citoquinas y inhibición de los factores estimulantes. Existen estudios in vitro que se han desarrollado para demostrar estas teorías, como en el caso de la cocaína donde probablemente se encontraba contaminada con moléculas de fármacos antitiroideos. Existe la inquietud de estudiar mecanismos de sensibilidad genética donde ciertos grupos puedan presentar mayor número de casos. Aun sin comprobación clínica en esto, pero señala una variabilidad importante y en México se puede realizar un análisis mas amplio con factores independientes de susceptibilidad.

La vigilancia epidemiología y farmacovigilancia son instrumentos actuales que permiten la adecuada información de casos para estar pendientes de los medicamentos o moléculas nuevas que pueden desarrollar Agranulocitosis.

Conclusiones.

La Agranulocitosis entidad que afecta selectivamente a los leucocitos neutrófilos que se define de acuerdo a criterios internacionales como la cuenta de 0 o menos de 200 neutrofilos en sangre, es una entidad asociada predominantemente al uso de fármacos, su presentación es ideosincrática, lo que señala lo inesperado de su presentación. En algunos casos se asocia con padecimientos reumatológicos, post-cáncer o auto-inmunes. Es importante su reconocimiento clínico ya que su oportuna identificación y tratamiento idóneo evita el daño potencial en morbilidad y mortalidad que se asocia a la Agranulocitosis.

En nuestra serie de 28 casos se identificó como los medicamentos más frecuentemente asociados el metamizol, los antitiroideos y antimicrobianos como sulfas, cloranfenicol o carbapenémicos, siendo también posible que medicamentos antipsicóticos como quetiapina u olansapina lo presenten. Es importante reconocer que en ocasiones se asocian 2 o 3 de estos medicamentos en un paciente.

El factor estimulante GM-CSF y G-CSF ha venido a cambiar la historia natural de esta enfermedad, su disponibilidad actual permite su uso logrando recuperaciones más tempranas y evolución con infecciones menos graves, disminuyendo notablemente la morbilidad y mortalidad de la Agranulocitosis. Cabe señalar que su uso se aprecia en los últimos 4 años y que previamente se utilizaron con respuesta variable la estimulación con esteroides y la cobertura antimicrobiana amplia. Es así como se identifica también una disminución de la estancia hospitalaria y costos finales.

Un cuadro clínico con fiebre persistente, con pobre respuesta a los antimicrobianos, la presencia de gérmenes oportunistas o neumonías atípicas, así como manifestaciones mucocutáneas como úlceras orales o impetigo deben señalar que el paciente requiere ser valorado con una biometría hemática y tener en mente la posibilidad de la Agranulocitosis.

El abordaje temprano de estos casos con la suspensión inmediata de los medicamentos potencialmente asociados a la agranulocitosis y el rescate con el factor estimulante permitirán cambiar la historia natural de la enfermedad y disminuir notablemente la morbi-mortalidad.

Se insiste que en caso de un paciente con Agranulocitosis se notifique en la Farmacovigilancia activa sobre todo en el caso de moléculas nuevas donde se está evaluando apenas su margen de seguridad. Esto ha sido implementado en los formatos de Cofepris y fomentado por el Consejo de Salud.

Bibliografía.

1. Spain D, Clark T: A case of agranulocytosis occurring during the course of penicillin therapy. *Ann Intern Med* 1946 23:732-733.
2. Nand S., Bayer R., Prinz R: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for the treatment of drug induced agranulocytosis. *Am J Hematol* 1991 37: 267-269.
3. Brna TG: Agranulocytosis from antiarrhythmic agents. *Postgraduate Med* 1991 14: 181-189.
4. Singh N, Yu VL, Miele LA: Beta-lactam antibiotic-induced leukopenia and severe hepatic dysfunction. Risk factors and implications for dosing patients with liver disease. *Am J Med* 1993 94(3): 251-256
5. Rodgers GM, Shuman MA: Acquired cyclic neutropenia: successful treatment with prednisone. *Am J Hematol* 1982 13: 83-89
6. Jonson JP, Kanerud R: case report. Treatment of drug induced agranulocytosis with recombinant GM-CSF *J Internal Med* 1990 228: 517-519
7. Tajiri J, Noguchi S, Marakami T: Antithyroid drug-induced agranulocytosis: the usefulness of routine White blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990 150: 621-624.
8. Brna TG: Symptoms of agranulocytosis include high fever chills, sore throat, malaise, headache and muscular weakness. *Postgraduate Med* 1991: 14: 197-198.
9. Moltz H: Fever: Causes and consequences. *Neuroscience and Biobehavioral Rev* 1993 17: 237-269
10. Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced neutropenia a survey for Stockholm 1973-1978. *Acta Med Scan* 1978 212: 289-292
11. Locatelli F, Pedrazzoli P, Zecca M, Macario R: Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor in cyclic neutropenia *1991 76: 238-239*
12. Pisciotto AV: Drug induced agranulocytosis. Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev* 1990 4:226-237.
13. Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Arch Intern Med* 1989 149: 1036-1040
14. Sugimoto M, Wakabayashi Y, Shiokawa Y. A case of piperacillin induced leucopenia whose CFU-C derived colony was inhibited in vitro by the coexisting addition of drug, serum, and mononuclear cells in Japanese. *Rinsho Ketsueki* 1984 25(2): 197-202.
15. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S.: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special

- reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1086 256: 1749-1757
16. D'Antonio D, Iacome A, Fioritoni G. Patterns of infection in 41 patients with idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Ann Hematol* 1991; 63: 84-88.
 17. Keisu M, Ekman E.; Sulfasalazine associated agranulocytosis in Sweden 1972-1989. Clinical features and estimation of its incidence. *Eur J Clin Pharmacol* 1992. 43: 215-218.
 18. Shapiro S, Issaragrisil S, Kaufman DW: Agranulocytosis in Bangkok Thailand. A predominantly drug induced disease with an unusually low incidence. *Am J Trop Med Hyg* 1992 60: 573-577.
 19. Benichow C, Solal Celigny P: Standardization of definitions and criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Drug Induced blood cytopenias: report of an international consensus meeting. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1991 33: 257-262.
 20. Salama A, Shutz B, Kiefel V, Breithaupt H: Immune-mediated agranulocytosis related to drugs and their metabolites: mode of sensitization and heterogeneity of antibodies. *Br J Haematol* 1989, 72: 127-132
 21. Vincent PC: Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis. *Drugs* 1986. 31: 52-63.
 22. Class H, Abbott PA, Witvliet MD, Amaro JD, Barnes. No direct clinical relevance of the human leukocyte antigen HLA system in clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 1992. 7(suppl 1): 3-6.
 23. Sterkabaum G, Price TH, Kadin ME. Chronic lymphocytosis with neutropenia: Evidence for a novel abnormal T cell population associated with antibody-mediated neutrophil destruction. *Clinical Immunol and Immunopathol*. 1983 27: 110-123.
 24. Stevens C, Peppercorn Ma, Grand RJ. Crohn's disease associated with autoimmune neutropenia. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1991 13: 328-333.
 25. Price CO, Ethnicity and clozapine-induced agranulocytosis. *Clin Pharmacy* 1991 10: 743-744.
 26. Lieberman JA, Yunis J, Egea E: HLA B38 DR4 DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish with schizophrenia. *Arc Gen Psychiatry* 1990 47: 945-948.
 27. Neftel KA, Hauser SP, Muller MR: Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis* 1985 152(1): 90-98
 28. Olaison L, Alestig K. A prospective study of neutropenia induced by high doses of beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1990 25(3): 449-453.

29. Wilson C, Greenhood G, Remington JS: Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin . Lancet 1979 1(8126): 1150
30. Ostlere S, Apthorp GH. Recurrent agranulocytosis following carbimazole and propylthiouracil therapy Br J Clin Pract 1988 42: 474-475.
31. Bottinger LE, Bottinger B.: Incidence and cause of aplastic anemia, haemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia. Acta Med Scand 1981 210: 475-479.
32. Strom BL, Carson JL, Shinnar R, Snyder ES: Descriptive epidemiology of agranulocytosis. Arch Intern Med 1992 512: 1475-1480.
33. Palva IP, Mustala OO: Drug-induced agranulocytosis with special reference to aminophenazone. Acta Med Scand 1970 187: 109-115.

ANEXOS

NOMBRE Vilko Luis Garcia EDAD 39 SEXO M CEDULA 140071 CLASIF
 Dx HEMATO: Agranulocitosis esencial OCUPACION Comercio FECHA I 31 I 1989 RESIDENCIA DE
 MOTIVO INGRESO Fiebre, amigdalitis DIAS HOSP _____ FALLECIO _____ DIA-1 Agr 184

OTROS DIAGNOSTICOS
 1971 - Faringoamigdalitis fiebre 39°C mialgias.
 23 XI 88 = + eolubra hipocolor, ictericia
 + peso 51 kg. } Sinusitis maxilar bilateral

ANTECEDENTES.
 FARMACOS (1 MES PREVIO) LAPSO
 1. Acenacol 4mg 12 dias
 2. Raid nrisond
 3. Aspirina
 4. Gentamicina
 5. amika
 6. Tranquilizante
 7. Cloxacilina 750mg 1d/14d

AL INGRESO: CUADRO CLINICO
 FIEBRE INFECCION FALLA ORGANICA
 TAQUICARDIA seop CHOQUE (HIPOTENSION)
 ULCERAS FARINGEA U ORALES mialgias
 ERITEMA DIFUSO
 DISFAGIA

EVOLUCION. INFECCION SI NO
 1. RESPIRATORIA ALTA. Dia inicio _____ # dias 14 agente _____ dias _____ Dx _____
 2. RESPIRATORIA BAJA. Dia inicio _____ # dias _____ ventilador si no dias _____ Dx _____
 3. CUTANEA. Dia inicio _____ # dias _____ agente _____ Dx _____
 4. DIGESTIVO. Dia inicio XII 90 # dias 1 agente _____ sintomas diarrea fetida
 Dx. _____ agente _____
 5. DISFAGIA. SI NO dia inicio _____ # dias _____ agente _____
 6. URINARIO. CISTITIS dia inicio _____ # dias _____ agente _____
 URETRITIS dia inicio _____ # dias _____ agente _____
 RENAL dia inicio _____ # dias _____ agente _____
 7. SEPTICEMIA. SI NO dia inicio _____ # dias _____ agente _____
 8. NERVIOSO. SI NO dia inicio _____ # dias _____ agente _____ Dx. _____
 9. Mialgias
 10. _____

MANEJO HOSPITALARIO:
 VIII 89 - Colo HP
 GIMCSIF.
 inicio VIII 7 89.
 29 VII 89 - MP5 10A

QUIRURGICOS-HISTOPATOLOGICOS
 FR (-)
 EDNA 9.4%
 antimibocand (-)
 VDRL (-)
 HIV (-)
 Coombs (-)
 Poico 4.3
 VB12 - 491.
 bx Hueso 27 VIII 89 - Mononucleosis
 con 60% de leucocitos monociticos
 en zona blanda. seronegativa.

IMAGEN
 Sinusitis Maxilar.

LABORATORIO

DIA	Hb	Hto	UCM	HGM	CMGM	LEUC	RETI	PLAQ	LINF	MOMO	EOS	BASO	SDGM	BAND	MM	TA	T'	FC	Cr	UREA	TGO	TGP	BT
21/1/89	16.3	46.5				3800	N	50	4				31	8	1100		38°C						
21/1/89	16.2	48				3800	N	53	0				7	0	1100								
16/1/89	16.1	50				4500	N	52	3				12	1	305								
20/1/89	16.1	47				4000	N	50	4				5	0	150								
21/1/89	16.6	47.8				4000	N	52	2				7	1	200								
22/1/89	16.2	49				3800	N	57	0				8	0	231								
23/1/89	16.0	47				3800	N	56	1				7	0	254								
23/1/89	15.6	47				3700	N	57	1				3	0	63								
23/1/89	15.4	46				3700	N	57	0				2	2	65								
23/1/89	15.7	48.5				3800	N	58	2				2	0	52								
23/1/89	15.2	46				4000	N	57	2				7	1	122								
23/1/89	15.8	47				4000	N	50	1				1	1	154								
23/1/89	15.2	47				3800	N	57	0				5	1	152								
23/1/89	16.2	48				3800	N	56	3				12	0	167								
23/1/89	16.0	47				3800	N	56	1				2	0	155								
18/1/89	16	48				3700	N	50	1				3	1	111								
21/1/89	17	49				3700	N	51	0				10	2	37								
22/1/89	15.6	47.2				3700	N	57	1				2	0	35								
23/1/89	15.5	47.2				3700	N	57	1				5	1	35								
23/1/89	15.9	48				3700	N	57	0				5	0	37								
23/1/89	15.2	47				3700	N	57	0				5	1	30								

DIA	K	DNL	GLU	Pa	Tgo	Tgp	Alt	g/b
21/1/89		12.2	107	106	17	13	46	139

OTRAS CONSIDERACIONES.
 Se interno 10/11/89 - 28/11/89.
 Tel 6716803

ANO	FECHA	PRON	NORM	LINF	PLAS	JOU	ADUL	EOS	BASO	BLAS	RET	E/L	ABUN	MEGA	INTERPRETACION.
20/1/89	0	39	46	16	1	3	3	0	2	0	12.5	+	N	agranulocitosis	
21/1/89	0	46	33	8	3	7	0	67					NV	agranulocitosis	
22/1/89	1	42	40	3	3	7	3	0	7				NV	II + 4 agranulocitosis	
23/1/89	4	40	17	22	2										

México, D.F. a 13 de Octubre del 2011.

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LA DIVISION DE ESTUDIOS
DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA U.N.A.M.
P R E S E N T E.

CARTA DE LIBERACION DE TESIS

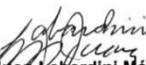
El (los) que suscribe(n) asesor (es) de Tesis de Dr. (a). **FRANCISCO JAVIER MIJANGOS HUESCA**, quién realizó la especialidad de HEMATOLOGIA, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, hace (n) de su conocimiento que efectuó su protocolo de investigación con el título de:

“AGRANULOCITOSIS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INSTITUTO”

Una vez evaluada, constatada y aprobada se acredita que esta investigación es original y auténtica del trabajo individual realizado por el (la) profesionista antes mencionado (a), quien ha cumplido con los requisitos necesarios para su elaboración.

Sin otro particular, me (nos) es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE.


Dr. Juan Lapardini Méndez
Asesor de Tesis