

01421  
125



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
NEUTROPENIA CÍCLICA**

**T E S I S A  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CIRUJANA DENTISTA  
P R E S E N T A**

**MARÍA ELENA GARCÍA JIMÉNEZ**

**DIRECTOR: C.D. RICARDO DEL PALACIO TORRES**



México, D.F.

*Adelberto*  
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Mayo, 2003

A



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.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	
1 SANGRE	1
2 CONCEPTO DE NEUTROPENIA	7
2.1 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	10
2.2 CAUSAS	12
2.3 MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA	14
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	15
2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	16
2.6 CLASIFICACIÓN DE NEUTROPENIA	18
2.7 NEUTROPENIA CÍCLICA	20
2.7.1 CONCEPTO	20
2.7.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	21
2.7.3 ETIOLOGÍA DE NEUTROPENIA CÍCLICA	23
2.7.4 PATOGENIA DE LA NEUTROPENIA CÍCLICA	24
2.7.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE NEUTROPENIA CÍCLICA	25
3 CARACTERÍSTICAS BUCALES DE NEUTROPENIA CÍCLICA	26
3.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL INFANTIL	26
3.1.2 GINGIVITIS	31
3.1.3 GINGIVITIS ÚLCERONECROTIZANTE AGUDA	33
3.1.4 ULCERACIÓN AFTOSA RECIDIVANTE	34
3.1.5 EXFOLIACIÓN PREMATURA DE LOS DIENTES DE LA PRIMERA DENTICIÓN	39
3.1.6 CANDIDIASIS	42
3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PRUEBAS DE LABORATORIO	45

B

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**3.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO Y BUCAL EN EL NIÑO  
CON NEUTROPENIA CÍCLICA**

**48**

**CONCLUSIONES**

**50**

**BIBLIOGRAFÍA**

**51**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **INTRODUCCIÓN**

El presente trabajo expone los principios básicos encontrados en la literatura acerca de la Neutropenia Cíclica la cual es una manifestación de tipo sistémico inmunológico y que consiste en una alteración en el número de neutrófilos circulantes periféricos, que trae como consecuencia manifestaciones tanto sistémicas como bucales que caracterizan a ésta enfermedad .El objetivo de este trabajo es enfocarnos a describir tanto a la neutropenia cíclica así como las manifestaciones bucales que pueden presentarse en los pacientes pediátricos.

El trabajo se encuentra dividido en tres apartados principales, el primero de los cuales revisa los diferentes conceptos de sangre y células hemáticas donde nos enfocaremos a los leucocitos y de éstos a los neutrófilos.El segundo apartado involucra los diferentes conceptos de neutropenia, etiologías, así como la clasificación de ésta. Por último, en el tercer apartado nos enfocaremos a realizar una revisión de las manifestaciones bucales presentes en pacientes pediátricos con Neutropenia Cíclica así como su diagnóstico y tratamiento de cada una de las manifestaciones bucales presentes en estos pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1 SANGRE

Los elementos celulares de la sangre eritrocitos, leucocitos y plaquetas están suspendidos en el plasma. El volumen total normal de sangre circulante es aproximadamente del 8% del peso corporal( 5600ml. En un varón de 70Kg.) donde cerca del 55% de este volumen es plasma.<sup>1</sup>

## MÉDULA ÓSEA

En el adulto los eritrocitos muchos leucocitos y plaquetas se forman en la médula ósea. En el feto las células sanguíneas también se forman en el hígado y en el bazo. En los niños las células sanguíneas son producidas activamente en las cavidades medulares de todos los huesos. Hacia los 20 años de edad las cavidades medulares de los huesos largos, con excepción de la parte superior del húmero y del fémur se han vuelto inactivas. La médula celular activa se llama médula roja; la médula inactiva , que está infiltrada con grasa, se llama médula amarilla.<sup>2</sup>

La médula ósea es en realidad uno de los órganos más grandes del cuerpo, también es uno de los más activos .Normalmente 75% de las células en la médula ósea pertenecen a la serie mieloide productora de leucocitos, y sólo 25% son eritrocitos en maduración.<sup>3</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

1 Ganong William F. "Fisiología Médica" Editorial. El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1996.Pag.571

2 Ib...Pag.571

3 Ib...Pag.571

## LEUCOCITOS

Los leucocitos se forman en la médula ósea, a partir de células madre parcialmente diferenciadas. Los neutrófilos y monocitos derivan de un precursor común de la serie mieloide. Las células mononucleares derivadas de linfoblastos se diferencian en subclases T y B. Las células madre linfoides residen en la médula, los ganglios linfáticos y el bazo. Los factores que afectan a la médula ósea pueden tener efecto deletéreo sobre la histogénesis de los leucocitos. Múltiples agentes químicos y citotóxicos inhiben la mitosis de los precursores leucocitarios.<sup>4</sup>

Cuando las células madres leucocitarias desaparecen a causa de otros procesos patológicos disminuye el número de leucocitos circulantes. Además, otros procesos de etiología desconocida pueden complicar la maduración leucocitaria. Por el contrario, existen una serie de respuestas proliferativas leucocitarias que aumentan el número de leucocitos circulantes. Entre estas se encuentran tanto los trastornos inflamatorios como las neoplasias de los leucocitos.<sup>5</sup>

---

4 Sapp "Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea", 1996. Edit. Harcourt. Pag.387

5 Ganong, Op. cit....Pag.571

El indicador más usado en los trastornos leucocitarios es el recuento de leucocitos. El recuento normal en el recién nacido es de 15 a 30,000, en la etapa de lactantes escolares es de 4500 a 9000 por milímetro cúbico en sangre. Los leucocitos más abundantes son los neutrófilos seguidos por los linfocitos ; la disminución del número de leucocitos se conoce como leucopenia.<sup>6</sup>

## GRANÚLOCITOS

Dentro del grupo de los granulocitos se encuentran los neutrófilos que buscan, ingieren y matan bacterias, por lo que se llaman la primer línea de defensa del cuerpo contra infecciones bacterianas.<sup>7</sup>

La vida media promedio de los neutrófilos en la circulación es de 6 horas ;por tanto para mantener el número sanguíneo circulante normal es necesario producir más de 100 000 millones de neutrófilos por día. Muchos de los neutrófilos penetran a los tejidos son atraídos a la superficie endotelial por selectina y ruedan a lo largo de esta superficie. Se fijan luego a moléculas de adhesión de neutrófilos de la familia de la integrina a continuación se insinúan a través de las paredes de los capilares entre las células endoteliales en un proceso llamado diapedésis. Muchos de los que abandonan la circulación penetran en el tubo digestivo y se pierden del cuerpo.<sup>8</sup>

---

6 Sapp Op Cit....Pag.389

7 Ib....Pag.389

8 Ganong Op. cit....Pag. 572-574

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La invasión del cuerpo por bacterias desencadena la respuesta inflamatoria . Los productos bacterianos interactúan con factores del plasma y células para producir agentes que atraen neutrófilos al área infectada (quimiotaxia). Otros factores del plasma actúan sobre la bacteria para hacerla "sabrosa" para los fagocitos (opsonización). Las principales opsoninas que recubren las bacterias son inmunoglobulinas de la clase IgG y proteínas del complemento. Las bacterias recubiertas se fijan entonces a receptores sobre la membrana celular de los neutrófilos esto desencadena a través de respuestas mediadas por proteína G aumento en la actividad motora de la célula (exocitosis).<sup>9</sup>

El aumento en la actividad motora conduce a la fagocitosis por medio de ésta los gránulos de los neutrófilos vacían su contenido en las vacuolas fagocíticas que contienen a las bacterias y, hasta cierto grado , al espacio intersticial( desgranulación). Los gránulos contienen varias proteasas además de antibióticos antimicrobianos llamados defensinas . Además, es activada la enzima fija a la membrana celular oxidasa de NADPH, con la producción de metabolitos de oxígeno tóxicos. La combinación de los metabolitos de oxígeno tóxicos y las enzimas proteolíticas de los gránulos hacen que el neutrófilo sea una máquina muy efectiva para matar. La activación de la oxidasa de NADPH se asocia con un aumento brusco en la captación de O<sub>2</sub> y metabolismo en el neutrófilo.<sup>10</sup>

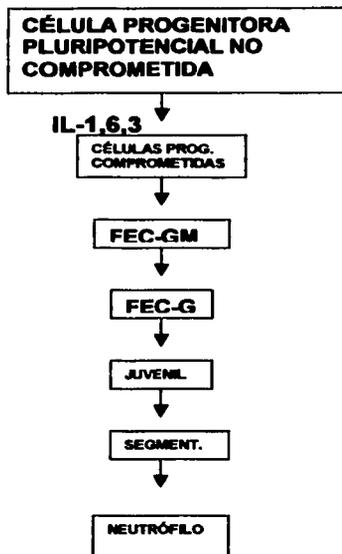
Los neutrófilos también liberan tromboxanos que son agentes vasoconstrictores y agregadores de plaquetas, leucotrienos que aumentan la permeabilidad vascular y atraen a otros neutrófilos al sitio y otras prostaglandinas que ejercen un efecto antiinflamatorio moderado.<sup>11</sup>

---

9 Genorg Op. cit....Pag. 572-574

10 Ib....Pag.572-574

11 Ib....Pag. 572-574



## FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS

La producción de leucocitos y eritrocitos está regulada con gran precisión en los individuos sanos y la producción de granulocitos aumenta en forma rápida y marcada en las infecciones. La proliferación y maduración de las células que penetran en la sangre desde la médula ósea son reguladas por factores de crecimiento glucoproteínicos u hormonas que hacen que las células proliferen o maduren en una o más de las líneas celulares comprometidas.<sup>12</sup>

Los factores estimulantes de colonias (FEC) hacen que las células progenitoras simples apropiadas proliferen en agar blando, formando colonias en este medio de cultivo. Los factores que estimulan la producción de células progenitoras comprometidas incluyen al FEC de granulocitos- macrófagos (FEC-GM), FEC-granulocitos y FEC de macrófagos(FEC-M). Las interleucinas IL-1 e IL-5, seguidas por IL-3 actúan en secuencia para convertir células progenitoras pluripotenciales no comprometidas en células progenitoras pluripotenciales comprometidas.<sup>13</sup>

Tanto los FEC como las interleucinas tienen una acción predominante además de que activan y sostienen a células sanguíneas maduras; en su mayor parte actúan de manera local en la médula ósea.<sup>14</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

13 Genong'Op. cit...Pag. 576

14 Ib....Pag. 576

## 2 CONCEPTOS DE NEUTROPENIA

Para Rafael Fernández-Delgado, Joaquín Donat en su estudio de "Neutropenias Congénitas y Adquiridas" Se define como Neutropenia aquellas situaciones en las que el recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica es inferior a los 1500/mm<sup>3</sup>, aunque esta cifra se admite como estándar algunos autores sugieren que entre los 2 y los 12 meses de edad, el límite es de 1000/mm<sup>3</sup>.<sup>15</sup>

Para Robert Berkow en su libro "The Merck Manual of Medical Information" La Neutropenia la define como una anomalía en el número de neutrófilos en la sangre.<sup>16</sup>

Asimismo para M-Strassburgs/G. Knolle en su libro "Mucosa oral Atlas a color de Enfermedades" Define a la neutropenia como una granulocitopenia tóxica que se desarrolla a largo plazo y transcurre clínicamente con lentitud. A causa de la defensa reducida del organismo y los correspondientes síntomas generales.<sup>17</sup>

Para J. Claude Bennett en su libro "Cecil Tratado de Medicina Interna" Define que la Neutropenia denota la cifra de neutrófilos periféricos menor de 2.0x10<sup>9</sup>, en virtud de que el límite normal en personas de raza negra o judíos sea un poco más baja, la Neutropenia en estas poblaciones se define por una cifra menor de 1.5x10<sup>9</sup>L.<sup>18</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

15 Fernández Delgado Rafael, Donat Joaquín. Neutropenias congénitas y Adquiridas <http://www.vnipl.mx/publicaciones/boletin/temas/neutropenia.htm>

16 M.D.Berkow Robert "The Merck Manual Of Medical Information", Editorial Home Edition 1997 Pag.761

17 Strassburgs M./Knolle G. "Mucosa Oral Atlas a color de Enfermedades" 3a Editorial Edición Marben. Pag. 503

18 Bennet J- Claude "Cecil Tratado de Medicina Interna", 20 edición, Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Pag.1036

De la misma manera para William A. Sodeman en su libro " Fisiopatología Clínica de Sodeman, Mecanismos de Producción de los Síntomas" La neutropenia es la disminución de la concentración normal de neutrófilos sanguíneos que puede ser producida por una disminución en la producción de neutrófilos, aumento de la demanda en la presencia de aumento insuficiente de la producción por una médula de funcionamiento normal o subnormal.<sup>19</sup>

Para Raymond L. Braham en su libro "Odontología Pediátrica" La Neutropenia la define como una reducción en el número de neutrófilos circulantes los cuales pueden predisponer a enfermedades bucales como gingivitis, periodontitis y pérdida prematura de los dientes.<sup>20</sup>

Para Krupp en su libro "Diagnóstico Clínico y Tratamiento" Define que la neutropenia se presenta debido a que la cuenta de neutrófilos disminuye a menos de 1,500/ $\mu$ l Sin embargo, en personas de raza negra y otros grupos específicos de población pueden tener normalmente cuentas de neutrófilos tan bajas como de 1.200/ $\mu$ l, donde el peligro de infección en estos pacientes se relaciona con la neutropenia debido a que estos pacientes son cada vez más vulnerables a infecciones por bacterias gram positivas, gram negativas y por hongos como Candida y aspergillus.<sup>21</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

19 Sodeman William A. "Fisiopatología Clínica de Sodeman. Mecanismos de Producción de los Síntomas" Nueva Editorial Interamericana 1998. Pag. 615

20 Raymond L. Braham "Odontología Pediátrica. Editorial Médico Panamericana. Pag. 531

21 Krupp "Diagnóstico Clínico y Tratamiento" Editorial. El Manual Moderno 1998. S. A. de C. V. Pag. 352

De tal manera para Louis F. Rose en su libro "Medicina interna en Odontología" Define a la neutropenia como la disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de  $1.800/\text{mm}^3$  salvo que en algunas personas de raza negra donde pueden presentar valores de  $1.200$  a  $1.500/\text{mm}^3$ .<sup>22</sup>

Para Lynch-Brightman-Greenberg en su libro "Medicina Bucal De Burket" Definen a la Neutropenia como un sinónimo de granulocitopenia ,debido a que hay una disminución en los granulocitos y esto se debe principalmente a la reducción de neutrófilos donde el problema obvio en pacientes neutropénicos es un aumento de la susceptibilidad a infecciones. De ésta manera refieren que cuando existe una neutropenia leve hay presentes de  $1\ 000/\text{mm}^3$  a  $2\ 000/\text{mm}^3$  moderada si son de  $500/\text{mm}^3$  a  $1\ 000/\text{mm}^3$  y grave si se hallan en sangre periférica menos de  $500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ .<sup>23</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

22 Rose Louis F. "Medicina Interna en Odontología", Tomo I Editorial Salvat 1991. Pag.390

23 Lynch-Brightman-Greenberg "Medicina Bucal De Burket" 9ª edición, Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Pag. 516

## 2.1 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los múltiples tipos fisiopatológicos de la neutropenia se describen mejor en el contexto de la cinética normal de los neutrófilos. Esta descripción simplifica el diagnóstico y los métodos terapéuticos en pacientes con neutropenia. Los neutrófilos se originan en el fondo común de las células precursoras medulares a través de divisiones seriadas y etapas sincrónicas de maduración. El componente de la médula ósea de la vida de los neutrófilos consiste en un fondo mitótico común y un fondo de depósito común, en que este último contiene células que ya no se dividen. Después de permanecer unos días en la médula ósea los neutrófilos son liberados y circulan libremente sólo durante unas horas antes de llegar al espacio extravascular en busca de partículas que fagocitar y destruir. Por razones desconocidas la mitad de los neutrófilos en la sangre periférica se "marginan" a lo largo del endotelio y en consecuencia no se incluyen en el recuento leucocitario. Por lo tanto, el contenido real de los neutrófilos en sangre periférica constituido por los fondos comunes circulantes y marginado suele ser el doble del que indica la cuenta de neutrófilos.<sup>24</sup>

La Neutropenia igual que la anemia no es una enfermedad sino signo de un trastorno subyacente que tiene una gama amplia de causas. La disminución en la producción de neutrófilos se relaciona con deficiencias de la vitamina B12. Ciertas infecciones disminuyen el número de neutrófilos en sangre circulante por un incremento de migración a los tejidos, secuestro o efecto tóxico directo de los microorganismos y sus toxinas en la médula ósea.<sup>25</sup>

Infecciones virales como el virus de la hepatitis A, de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) y de Epstein-Barr, Enfermedades que causan secuestro de neutrófilos como el lupus eritematoso sistémico y síndrome de Felty, aunque la causa más común en la neutropenia es debido a una reacción farmacológica.<sup>26</sup>

24 Bennet op cit., Pag.1036.

25 Ib...Pag.1036.

26 Lynch-Brightman-Greenberg, Op cit., Pag. 516

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Con base en estas consideraciones es posible establecer una clasificación etiológica simple de la neutropenia a partir del modelo de tres compartimientos: 1) medular, 2) el de sangre periférica, 3) el extravascular o 4) las combinaciones de los compartimientos anteriores.<sup>27</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.2 CAUSAS

Las causas por las cuales puede presentarse una neutropenia se dividen en causas hereditarias y adquiridas. Entre ellas las causas más frecuentes son las iatrogénicas por la amplia utilización de tratamientos citotóxicos e inmunosupresores para tumores malignos. Para poderlas clasificar se dividieron de la siguiente manera:

### 1. Disminución de la producción:

#### Inducidas por fármacos

Debido a la disminución en la producción de células progenitoras de crecimiento rápido en la médula ósea por citotóxicos y antibióticos como el trimetropin-sulfametoxazol, esto dependerá de la dosis y la administración continuada del fármaco. Otra forma por la cual se puede presentar una neutropenia sería que un fármaco sensibilizara a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios, este tipo de neutropenia suele observarse tras 7 días de administración del fármaco.<sup>28</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

28 Fiebre y Neutropenia <http://www.factoria.de/diego.org/fibro/BoD/>. A pesar de ser una página apócrifa por no contar con autor, si se respalda en una bibliografía

## **Enfermedades Hematológicas**

Neutropenia cíclica ideopática, anemia aplásica ,trastornos genéticos infantiles, leucemias, linfomas etc.

### **Déficit nutricional**

Vitamina B12, folato (especialmente en alcohólicos) .

### **Infecciones**

Tuberculosis, fiebre tifoidea ,sarampión hepatitis vírica, SIDA.

### **2.Destrucción Periférica:**

Anticuerpos antineutrófilos.

Procesos inmunitarios:

Síndrome de Felty, artritis reumatoide, lupus eritematoso<sup>29</sup>

### **3.Acumulación Periférica:**

Infección bacteriana masiva(Endotoxemia aguda):

Hemodiálisis .

Derivación Cardiopulmonar.<sup>29</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.3 MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIÓN EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

Proceden en su mayoría de la piel y de las mucosas del propio paciente .Se trata de microorganismos pertenecientes a la flora normal o ingeridos con los alimentos. o transportados por el personal que atiende al paciente.<sup>30</sup>

La frecuencia de los distintos microorganismos puede variar en función del empleo de pautas de descontaminación intestinal, de las medidas de aislamiento utilizadas y de la epidemiología particular de cada centro hospitalario.

Las bacterias causantes de infección en el paciente neutropénico son:<sup>31</sup>

Tinción de Gram	Frecuentes (>5%)	Menos Frecuentes(<5%)	Excepcionales(<1%)
Grampositivas (60-70%)	Estaf. coagulasa Staphilococcus aureus Estreptococos Grupo viridans.	Streptococcus Enterococcus spp Estreptococos Grupo A Coorynebacterium spp Clostridium difficile Clostridium spp	Bacilus cereus Listeria Monocitogenes Otros
Gramnegativas	Escherichia coli Klebsiella sp Pseudomonas aeruginosa	Otras enterobacterias Capnocytophaga sp Haemophilus influenzae Bacteroides sp Fusobacterium sp	Aeromonas sp BGN no Fermentadores Legionella sp Eikenella corrodens Leptotrichia bucalis

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

30 Fiebre y Neutropenia. Art. cit.

31 Ib.

## 2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No existen signos específicos de neutropenia las manifestaciones son las de las infecciones que originan y generalmente depende de la gravedad, la duración y la causa de la neutropenia.<sup>32</sup> La disminución del número de neutrófilos comporta un riesgo incrementado de infecciones bacterianas y micóticas. Este riesgo es mayor cuanto menor sea el número de neutrófilos.<sup>33</sup>

También se relaciona con la duración de la neutropenia como ya se había mencionado por lo que hay un riesgo más elevado de infecciones micóticas, esto se presenta más cuando la neutropenia tiene una duración mayor a 20 días. Del mismo modo se reconoce que el aumento del número de monocitos supone un mecanismo defensivo compensador que hace disminuir el riesgo infeccioso.<sup>34</sup>

La localización de las infecciones es variable siendo las más frecuentes la piel, el área otomolaringológica, la boca y el aparato respiratorio.<sup>35</sup>

La sintomatología puede estar mediatizada por la ausencia de componente inflamatorio con escasa localización, ausencia de pus y evolución necrosante de las lesiones infecciosas. Los hallazgos más frecuentes son: estomatitis con enfermedad periodontal, fiebre, úlceras dolorosas en boca y área perirectal, celulitis, abscesos superficiales y profundos, neumonía y septicemia.<sup>36</sup>

---

32 El manual de Mack, 6ª Edición 1989, Editorial Ediciones Doyma. Pag. 1307

33 Ib...Pag.1307

34 Ib...Pag.1307

35 Ib...Pag.1307

36 Fernández Delgado Art. cl.

## 2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En muchas ocasiones la Neutropenia es un hallazgo aislado bien tolerado y que desaparece en el curso de pocos días ligado habitualmente a un proceso infeccioso. En estos casos no requiere exploraciones complementarias muy especializadas.<sup>37</sup>

En otras ocasiones sin embargo, persiste o aparece aislada como responsable de la sintomatología infecciosa del niño. En estas situaciones requiere una evaluación precisa y medidas terapéuticas.<sup>38</sup> Debe sospecharse una neutropenia cuando un paciente se presenta con fiebre, escalofríos y úlceras mucosas u otras evidencias de infección grave y un recuento de neutrófilos reducido. Debe efectuarse recuento y fórmulas leucocitarias de forma repetida para determinar si la neutropenia es aguda o crónica.<sup>39</sup> Una anamnesis y exploración clínica correctas nos pueden permitir una aproximación certera al diagnóstico etiológico, objetivando la presencia de malformaciones congénitas, hepatoesplenomegalia, adenopatías, signos subjetivos de alteraciones de otras estirpes celulares, infecciones, etc. En todo caso, nos deben servir para evaluar la duración de la neutropenia teniendo en cuenta el comienzo de la sintomatología infecciosa, el carácter permanente o intermitente de la neutropenia y la presencia de medicamentos capaces de generar disminución del número de neutrófilos. En ausencia de características claras y si no se trata de situaciones de carácter urgente; puede ser recomendable un periodo de observación bajo vigilancia estrecha de algunas semanas, objetivando la evolución de la patología infecciosa y los cambios en el recuento de los neutrófilos.<sup>40</sup>

---

37 Fernández Delgado. Art. cit

38 Ib...

39 El manual de Merck. Op cit... Pag. 1307

40 Fernández Delgado Art cit

Por tanto la valoración diagnóstica de la neutropenia se dirige primero a determinar la gravedad del trastorno y después a establecer si el paciente tiene fiebre, sepsis o ambas. Los casos con sepsis o neutropenia grave requieren tratamiento a la mayor brevedad con antibióticos intravenosos después de cultivos apropiados, pero sin aguardar a los resultados. Una vez que se ha resuelto el principal problema inicial, puede proseguirse con el resto de la valoración diagnóstica: 1) identificar cualquier medicamento o toxina posible a la que pueda haberse expuesto el paciente, 2) determinar si es posible la cronicidad de la neutropenia, 3) precisar si han ocurrido infecciones recurrentes, 4) identificar alguna enfermedad sistémica subyacente que pudiera ser la causa, 5) examinar las cifras y morfología de las células sanguíneas y de la médula ósea esto último para determinar la explicación fisiopatológica más probable. Ello es importante como causa probable.<sup>41</sup>

Asimismo, se puede establecer el diagnóstico mediante estudios hemáticos periféricos aislados o múltiples, específicamente de leucócitos y recuentos diferenciales. El uso de antibióticos además de la estabilización del cuadro hemático es esencial para poder realizar un tratamiento adecuado.<sup>42</sup>

---

41 Bennet op cit. Pag. 1047  
42 Raymond op.cit... Pag. 531

## 2.6 CLASIFICACIÓN DE NEUTROPENIAS

Son diversas las variedades que existen en cuanto a las formas de Neutropenias, éstas se clasifican dependiendo de sus defectos cinéticos y sus causas, por lo que a continuación se describirán los diferentes tipos de éstas.

### DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN:

#### Congénita.

- Herencia dominante, reducción de la producción por las células madre.
- Herencia recesiva (síndrome de Kostmann): aumento de la producción a partir de las células madre ,pero muerte celular o paro de la maduración, más allá de la etapa promielocítica.
- Cíclica: variación cíclica de la producción a partir de células madre, de modo que los neutrófilos sanguíneos entran en "ciclo" desde el nivel normal  $\pm$  hasta el nivel cero cada 21 días, y también lo hacen otras células hematopoyéticas mieloides.

#### Inducida por fármacos:

- Terapéutica citotóxica o exposición accidental :todas las células en división o incluso las células madre en reposo se pueden lesionar ,morir o ambas cosas.
- Idiosincrásica: algún paciente desarrolla neutropenia ( a menudo grave) que es causada por pérdida de los precursores de los neutrófilos a dosis que carecen de efecto en la mayor parte de los pacientes.

#### Acompañada de otras enfermedades:

- Anemias Agudas
- Deficiencia de Vitamina B<sub>12</sub> y folato :el número de precursores Neutrófilos en la médula está aumentado en realidad ,pero mueren dentro de ella(hemopoyesis ineficaz).<sup>43</sup>

## **AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN O PÉRDIDA DE NEUTRÓFILOS EN LA SANGRE :**

### **Mediado de manera Inmunitaria.**

- Ideopática: Anticuerpo, antineutrófilo, por lo general IgG, que cubre al neutrófilo de modo que lo fagocitan los macrófagos.

Neonata(transitorio)madre sensibilizada contra los neutrófilos del feto por un embarazo previo o por la recepción de productos sanguíneos ,y en ella el anticuerpo resultante cruza la placenta.

### **Inducido por fármacos:**

- De tipo hapténico : el fármaco actúa como antígeno e induce un anticuerpo que reacciona de manera cruzada con los neutrófilos. Pasajero accidental: el anticuerpo se dirige contra el fármaco pero éste se fija al neutrófilo de modo que el anticuerpo también lo afecta.

### **Relacionado con otras enfermedades:**

- Síndrome de Felty(artritis reumatoide con neutropenia y esplenomegalia)se desarrolla anticuerpo de modo que pueda reaccionar también con los precursores medulares lo mismo que con los neutrófilos sanguíneos, por lo que la producción es muy variable.
- Infección piógena grave.

### **Seudoneutropenia**

- Cambio desde la reserva circulante hacia la reserva marginal sin cambios en el número total de neutrófilos sanguíneos.
- Liberación reducida desde la médula(son normales o están incrementados la producción y el tamaño de la reserva de almacenamiento).
- Enfermedades congénitas en las cuales el neutrófilo maduro parece funcionalmente anormal, llamado"mielocatexis" y "síndrome de leucocitos perezosos"(esto último se ha informado como enfermedad adquirida).<sup>44</sup>

## 2.7 NEUTROPENIA CÍCLICA

### 2.7.1 CONCEPTO

Neutropenia Cíclica (sinónimo de Agranulocitosis Cíclica).<sup>45</sup> Es una alteración la cual es un trastorno raro secundario a una insuficiencia periódica de las células madre de la médula ósea debido a una anomalía en la regulación de células precursoras de ésta última o un inhibidor de los neutrófilos liberados de monocitos. Una tercera parte de los casos se hereda con carácter autosómico dominante y dos tercios surgen de manera espontánea durante los primeros años de vida.<sup>46</sup> Se manifiesta como reducción cíclica grave de neutrófilos de la sangre y médula ósea, con un ciclo promedio o periodicidad de 21<sup>47</sup> a 30 días con una fase neutropénica de cuatro a cinco días de duración, por lo demás, el resto del tiempo el número de neutrófilos circulantes es normal.<sup>48</sup> Después de un periodo de cinco a ocho días el número de neutrófilos aumenta aún cuando se mantiene siempre algo por debajo de lo normal.<sup>49</sup>

Su etiología no es conocida, algunos investigadores han sugerido el papel de los factores hormonales y alérgicos en la etiología de la enfermedad pero no existen pruebas seguras de que éste sea el caso,<sup>50</sup> no se excluye que exista una predisposición hereditaria y se cree posible que haya como se mencionó una relación con oscilaciones en el nivel de las hormonas sexuales.<sup>51</sup> Es posible que el trastorno empiece en la infancia o bien se manifieste en cualquier edad.<sup>52</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

45 Strassburg-MKnolle op cit. .Pag. 503

46 Lynch-Brightman-Greenberg op cit. Pag. 517

47 Regezi Joseph A. "Patología Bucal 2" Edición, Editorial Interamericana Mc Graw Hill 1995 .Pag. 80

48 Joseph Op cit...Pag80

49 Pindburg J. J. "Atlas de enfermedades de la mucosa oral 5" Edición, Editorial Ediciones científicas y técnicas, S.A. de C.V., Masson-Salvat medicina. Pag. 150

50 Shafer "Tratado de Patología Bucal", Editorial Interamericana 1997. Pag. 765

51 Strassburg-MKnolle op cit. .Pag.. 504

52 Pindburg op cit.. Pag. 150

## 2.7.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Antiguamente esta afección provocaba la muerte a lactantes y a niños con edades tempranas debido a que no se tenían referencias acerca de éste trastorno. En 1949 se comunicó que algunos casos de neutropenia siguen un curso cíclico o periódico.<sup>53</sup>

La neutropenia Cíclica determinada observada en los perros de pastor gris, proporcionan una oportunidad para probar los factores que estimulan la granulopoyesis en cultivo por el significado que tienen en vivo(Dales y Cols.1971).Los estudios de la AEC de la orina durante los ciclos de neutropenia revelan que los niveles son altos en el punto más bajo del recuento de leucocitos periféricos, y bajos durante la fase de recuperación. No obstante, se ha demostrado recientemente que el defecto en los perros de pastor gris puede ser transferido a receptores normales por medio del trasplante de médula ósea(Dale Y Graw, 1974).Este experimento constituye una prueba evidente a favor del punto de vista de que el defecto genéticamente determinado puede ser explicado como una anomalía de la función reguladora de la granulopoyesis. Por consiguiente, los cambios observados en la orina son demostrativos de una función reguladora in vivo de la AEC. La neutropenia Cíclica humana también ha sido examinada.Desgraciadamente, en los estudios de Mangalik y Robinson(1973) y de Guerry y Cols(1974) se usaron células de ratón para precisar los cambios en los factores urinarios estimuladores de colonias .Como se dijo anteriormente, los datos derivados de pruebas que utilizaban células de ratón no pueden ser interpretadas con seguridad. Greenberg y Shirier (1973) han observado niveles cíclicos de neutrófilos.<sup>54</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

53 Lichtman Marshall A. Clinica Hematológica. Anomalías en granulocitos y monocitos. Vol.13, no.3, Editorial Saerlat, 1977. Pag. 47-48

54 Lichtman. Ib....Pag.47-48

Encontraron niveles normales de progenitores y cifras normales de células en síntesis de DNA en los picos del recuento de neutrófilos, mientras que en el punto más bajo ambos parámetros estaban muy aumentados. No obstante, no se comunicaron mediciones de células productoras de AEC o de la AEC de éste paciente. Este interesante trastorno ha sido estudiado extensamente y es probable que se le conozca mejor que cualquier otra neutropenia debido al modelos de animales en perros pastor gris (Dales y Cols, 1972).<sup>55</sup>

En la mayoría de los pacientes los síntomas empezaron a edad temprana y consiste en tres a diez días de indisposición, fiebre, infección ligera ( frecuente estomatitis y úlceras orales) que recidivan aproximadamente en tres semanas durante los intervalos sintomáticos, el recuento de neutrófilos sanguíneos es bajo, el recuento de leucocitos totales puede fluctuar también o permanecer prácticamente constante, consistiendo la diferencia en los monocitos, linfocitos y eosinófilos (Page y Good, 1957, Rutledge, Hanson-Pross y Thayer, 1930). Los estudios medulares en diversos puntos del ciclo han demostrado que los precursores de granulocitos desaparecen antes del inicio de la neutropenia y reaparecen durante la fase neutropénica sanguínea, después de esto, el recuento de los neutrófilos sanguíneos empieza a elevarse (Meuret y Fliedner, 1970; Page y Good, 1937).<sup>56</sup>

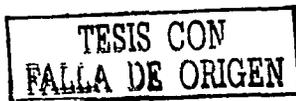
Esta secuencia de acontecimientos sugiere que la causa es un fallo periódico de la producción de neutrófilos; hipótesis sostenida por el hecho de no poder encontrar anticuerpos leucocitarios en el suero o porque se produce una neutropenia o los síntomas de la misma en personas transfundidas con suero del paciente (Page y Good, 1957). Como resultado de los estudios en el modelo perro pastor gris, se ha reconocido que los linfocitos, los monocitos, los eosinófilos, reticulocitos y plaquetas también fluctúan periódicamente (Dale, Alling y Wolf, 1972).<sup>57</sup>

---

55 Lichtman op cit.. Pag.. 47

56 Ib...Pag.47

57 Ib...Pag.47



### 2.7.3 ETIOLOGÍA DE NEUTROPENIA CÍCLICA

A causa del déficit de granulocitos que faltan casi completamente en la sangre periférica, se originan infecciones poco después de nacer que determinan en adelante el prototipo clínico y el curso patológico.<sup>58</sup>

Los estudios familiares abogan por la existencia de patrón hereditario en un tercio de los casos de neutropenia cíclica, probablemente con carácter autosómico dominante. Puesto que en otros casos la transmisión hereditaria parece indemostrable, posiblemente se trate de una condición heterogénea que en ocasiones puede asociarse a otras enfermedades hematológicas.<sup>59</sup>

La neutropenia suele asociarse a monocitosis. En algunos enfermos puede observarse un fenómeno cíclico en el resto de las células de sangre periférica ( linfocitos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y reticulocitos ) coincidente o alternante con la neutropenia.<sup>60</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

58 Strassburg-M/knoke op cit... Pag. 504

59 Ib...Pag.504

60 Fernández Delgado Art. cit.

## 2.7.4 PATOGENIA DE LA NEUTROPENIA CÍCLICA

La médula ósea muestra al inicio de la neutropenia un incremento rápido de promielocitos y mielocitos, seguido de una elevación de las formas maduras metamielocitos y segmentados. Sin embargo, 10-14 días después del inicio de la neutropenia, solamente se observan formas maduras con una ausencia casi completa de los precursores más jóvenes.<sup>61</sup>

Aunque no se conoce la patogenia exacta de esta alteración se han sugerido como posibilidades la presencia de un defecto de la célula tronco para responder a los reguladores de la hematopoyesis, la alteración en la regulación humoral o celular de la proliferación hematopoyética o la acumulación periódica de algún inhibidor de la proliferación de células hematopoyéticas.<sup>62</sup>

---

61 Fernández Delgado Art. cit.  
62 Ib....

## 2.7.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUTROPENIA CÍCLICA

Este tipo de de neutropenia se puede presentar a cualquier edad, aunque se ha informado que la mayor parte de los casos ocurren en lactantes o en niños pequeños.<sup>63</sup> Los niños con neutropenia cíclica sufren de infecciones repetidas del tracto respiratorio generalmente de origen bacteriano.<sup>64</sup> Los síntomas son similares al de una agranulocitosis característica, excepto ,que por lo regular son más moderados. Los pacientes manifiestan fiebre, malestar, dolor de garganta, estomatitis y linfadenopatía regional, así como dolor de cabeza, artritis, infección cutánea y conjuntivitis.<sup>65</sup>

La gravedad de las infecciones depende del grado de neutropenia. Algunos pacientes con neutropenia periódica grave tiene pocas infecciones debido a un incremento compensador de los monocitos que actúan como fagocitos para evitar que se disemine la infección bacteriana; con menor frecuencia, los enfermos presentan infecciones pulmonares y de vías urinarias y úlceras rectales y vaginales.<sup>66</sup>

La esperanza de vida es buena en quienes se vigila de manera cuidadosa .En pacientes con neutropenia cíclica se han descrito casos de amiloidosis que se piensa se deben a la estimulación antigénica elevada repetida durante episodios neutropénicos.<sup>67</sup>

---

63 Shafer op cit... Pag. 765  
64 Sapp. Op cit... Pag.390  
65 Shafer op cit.... Pag. 765  
66 Ib....Pag.765  
67 Lynch op cit.. Pag. 518

### 3 CARACTERÍSTICAS BUCALES DE NEUTROPENIA CÍCLICA

Son comunes las lesiones de la boca y puede ser la manifestación clínica principal de la enfermedad. Las dos más frecuentes son úlceras de la mucosa bucal y la afección periodontal.<sup>68</sup> El paciente con esta enfermedad muestra una gingivitis leve a severa, algunas veces estomatitis con ulceración, lo cual corresponde al periodo de la neutropenia y se debe a una invasión bacteriana, fundamentalmente proveniente del surco gingival, en ausencia de un mecanismo de defensa. Con el regreso de los neutrófilos a la normalidad la encía asume un aspecto clínico casi normal.<sup>69</sup>

#### 3.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL INFANTIL

Aunque la gingivitis es relativamente frecuente en niños, la periodontitis con pérdida de hueso alveolar suele ser una manifestación subyacente grave.<sup>70</sup>

La pérdida de inserción con deterioro de hueso alveolar, exposición de las superficies radiculares, movilidad dentaria y pérdida dental rara vez se registra excepto en casos de enfermedades sistémicas como lo es la neutropenia cíclica.<sup>71</sup> La inflamación gingival puede ser grave, también puede existir la presencia de edema y retracción.<sup>72</sup>

La periodontitis se asocia a una flora bacteriana característica que incluye *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* y *Campylobacter sputigena*.<sup>73</sup>

68 Lynch-Brightman-Greenberg op cit... Pag. 519

69 Shafer op cit. Pag. 766

70 Ib...Pag.766

71 Pinkham J. R. "Odontología Pediátrica", Interamericana 1991.Pag.299

72 Cameron A. "Manual de Odontología Pediátrica", Harcourt 1997.Pag.167

73 Griffen Ann L. "Clínicas Pediátricas de Norteamérica Salud Bucal" 5-2000, Mc Graw Hill Interamericana: Pag. 1028

Se cree que la presencia de estas bacterias guarda relación con una membra de las resistencias del huésped ,específicamente con una neutropenia .<sup>74</sup>

La periodontitis que se presenta en la neutropenia cíclica aparece durante o inmediatamente después de la aparición de los dientes de la primera dentición.Aunque la enfermedad haya sido diagnosticada en edades más tardías.<sup>75</sup>

La enfermedad ocurre de forma generalizada donde las características que va a presentar el periodonto son la presencia de inflamaciones rojas, agudas, con hemorragia espontánea y proliferación de la encía acompañada de retracción gingival. Con el tiempo la destrucción del hueso alveolar y la resorción de la raíz son extremadamente rápidos y en algunos pacientes los dientes de la primera dentición, se pierden a la edad de dos a tres años(fig. 1).<sup>76</sup>



Fig.1periodontitis. Cameron A. "Manual de Odontología Pediátrica",Harcourt 1997

74 Griffen Ann L. Op. ct. Pag. 1028  
75 Cameron A. Op. ct.... Pag.167  
76 lb.... Pag.167

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En estudios que se han realizado han dado la posibilidad de que pueda existir después de la periodontitis que se presenta, un desarrollo sano y normal de la dentición permanente, aunque no se puede predecir con exactitud que curso seguirá la enfermedad en un paciente específico.<sup>77</sup>

Un defecto en los leucocitos de circulación periférica podría ser un dato en común en estos pacientes pues hasta la fecha todos los enfermos que han sido examinados a este respecto han mostrado neutrófilos defectuosos, tal como ha sido determinado in vitro por estudios de quimiotaxis y fagocitosis.<sup>78</sup>

En los pacientes estudiados por Page y Bowen , dos de ellos que tenían severas anomalías en los neutrófilos, padecían periodontitis severa que afectaba a toda su dentición y además sufrían también diversas infecciones recurrentes ,que en algunos casos llegaron a poner en peligro su vida.<sup>79</sup>

Se han detectado anomalías en la adherencia de leucocitos polimorfonucleares y mononucleares en niños con periodontitis grave generalizada. Como es anormal la glucoproteína de la superficie celular que media la adherencia de los leucocitos a las superficies, estas células no pueden salir de los vasos sanguíneos. De esta forma, estos niños son privados de sus defensas primarias contra la infección.<sup>80</sup>

---

77 Griffen Ann L. Op. cit. Pag. 1028

78 Ib...Pag. 1028

79 Ib., Pag. 1028

80 Ib... Pag. 1028

En las radiografías intrabucales muestran pérdida de moderada a intensa del hueso alveolar superficial ,debido a la gingivitis cíclica repetida que avanza hasta periodontitis(fig.2).<sup>81</sup>



Fig. 2 severa destrucción periodontal en niño ."Color Atlas Of Clinical oral Pathology"-Brad

La evidencia existente indica que la periodontitis tiende a aparecer por familias. En algunos casos una clara historia de infecciones recurrentes y pérdida temprana de los dientes se puede observar a través de generaciones.<sup>82</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

81 Griffen. Op cit...Pag. 1028

82 Shafer op cit...Pag 786

Los neutrófilos normales se adhieren a las superficies a través de un grupo de glucoproteínas que están en la superficie celular, estas glucoproteínas son anormales en los niños que cursan con una periodontitis causada por la neutropenia cíclica.<sup>83</sup>

El cuadro de periodontitis por el que cursan estos pacientes es muy complejo, debido a la consecuencia que trae consigo la alteración en el número de neutrófilos periféricos en sangre, es por eso que muchos de estos pacientes se les tiene que tratar mediante la extracción de los dientes de la primera dentición para tratar de revertir el problema.<sup>84</sup>

---

83 Griffen Ann L. Op. cit. Pag. 1028

84 Ib... Pag. 1028

### 3.1.2 GINGIVITIS

Como se mencionó la gingivitis es una de las manifestaciones que se presenta dentro de la Neutropenia cíclica , esta puede presentarse de manera leve o severa dependiendo del curso de la enfermedad; se puede presentar de forma localizada, aunque existen reportes de que la gingivitis también se puede presentar de forma generalizada, ocasionando una alteración grave a nivel de los tejidos periodontales(fig.3)(65).



Fig. 3 Gingivitis localizada, "Atlas de enfermedades de la mucosa oral" ,J.J: Pindborg

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La inflamación gingival puede ser grave también puede existir la presencia de edema y retracción, esto va a depender de el estadio en que se encuentre el paciente.(fig. 4).<sup>86</sup>



Fig.4 gingivitis, "Color Atlas of Clinical oral Pathology," Brad

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.1.3 GINGIVITIS ÚLCERONECROSANTE AGUDA

La gingivitis úlcero-necrotizante aguda ( GUNA ) es una infección gingival rápidamente destructiva de etiología compleja. Se caracteriza clínicamente por necrosis de la papila interdental, sangrado espontáneo, dolor y halitosis. En caso de ausencia de tratamiento, puede extenderse lateral y apicalmente (durante la aparición de sucesivas recidivas) y transformarse en una periodontitis úlcero-necrotizante aguda ( PUNA ) con destrucción del soporte óseo dental.<sup>87</sup>

La característica diferencial con respecto a otras entidades patológicas periodontales le viene atribuida por tener lugar en un huésped que presenta alteradas sus resistencias frente a las entidades bacterianas patógenicas. Existe una situación inmunitaria comprometida de forma temporal que facilita la invasión bacteriana y la manifestación de la enfermedad.<sup>88</sup>

Todas aquellas enfermedades sistémicas que cursen con depresión del sistema inmunitario pueden favorecer la aparición de GUNA como lo es la neutropenia cíclica.<sup>89</sup>

Se caracteriza por la ausencia de signos prodrómicos con aparición súbita que cursa con dolor, inflamación y sangrado gingival. El signo principal de la GUNA considerado mayoritariamente como signo patognomónico de la enfermedad es la ulceración y necrosis de las pápilas interdetales con la aparición de cráteres gingivales.<sup>90</sup>

---

87 Gingivitis úlcero-necrotizante aguda, una urgencia de origen gingival <http://www.informad.es>. A pesar de ser una página apócrifa por no contar con autor, sí se respalda en una bibliografía

88 Ib....

89 Ib...

90 Ib....

### 3.1.4 ULCERACIÓN AFTOSA RECIDIVANTE

Además de observarse la enfermedad periodontal prematura en niños y adolescentes, también se observan a los pocos días de la fase neutropénica la presencia de ulceraciones de tipo oral (aftoso) que dura entre dos y tres días, las cuales se pueden localizar tanto en mucosa fija como móvil (fig.5 y 6).<sup>91</sup>



Fig.5



Fig.6

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fig.5 y 6 Neutropenia Cíclica, Presencia de aftas.\* Atlas de enfermedades de la mucosa oral. ,J.J: Pindborg

Las aftas constituyen la alteración bucal mas frecuente. Aparecen como una erosión de bordes eritematosos y centro blanquecino de 3 a 5 mm. de diámetro preferentemente en las caras internas de las mejillas , labios, paladar blando y piso de la boca(fig.7).<sup>92</sup>



Fig. 7Úlcera irregular en mucosa labial." Atlas de enfermedades de la mucosa oral", J.J. Pinborg

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Durante la fase aguda de tres o cuatro días pueden llegar a ser muy dolorosas, interfiriendo con la alimentación o con el habla (fig.8).<sup>93</sup>



Fig. 8 Afta severa Ceccotti Luis Eduardo "Clínica estomatológica, SIDA, cáncer y otras infecciones", Médica panamericana 1993. P194

Estas aftas se observan en lesiones poco numerosas, no dolorosas, en carillos, labios y encías con un aspecto redondeado, de fondo necrótico, pero que hace saliente de la superficie de la mucosa (fig. 9).<sup>94</sup>



Fig.9 (afta severa) Ceccotti Luis Eduardo "Clínica estomatológica, SIDA, cáncer y otras infecciones", Médica panamericana 1993. P194

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

93 Clínica de Neutropenia Cíclica en boca, presencia de aftas debido a herpes simple\* <http://www.infomed.es/amudanes/articulos.pdf>. A pesar de ser una página apócrifa por no contar con autor, se respalda en una bibliografía.

94 Ceccotti Luis Eduardo "Clínica estomatológica SIDA, cáncer y otras infecciones", Médica panamericana 1993. Pag. 193

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con episodios de fiebres presentan estomatitis aftosa recurrente , estos episodios como ya se describió son frecuentes en este tipo de neutropenia . Durante los episodios neutropénicos, los pacientes desarrollan mucositis con estomatitis aftosa recurrente donde la fiebre es la causa de que se de esta manifestación. Las aftas recurrentes se presentan como ulceraciones no queratinizadas en mucosa oral donde incluye la mucosa labial, mucosa bucal, paladar blando y por debajo de la lengua. Se manifiesta como aftas menores de un tamaño de 5 mm. Aproximadamente con una duración de 10 a 14 días o aftas mayores de más de 5mm. Que desaparecen de dos a cuatro semanas,un tipo poco común o raro de aftas son las aftas de tipo herpetiformes pero este grupo de aftas se pueden curar de siete a diez días.<sup>95</sup>

Las úlceras aftosas herpetiformes no son debidas a la causa de el virus del herpes simples; sino por otro tipo de agente microbiano.<sup>96</sup>

Muchos de los estudios realizados en Gran Bretaña sugieren que la ulceración aftosa recidivante guarda relación con estados de deficiencia nutricional, por lo que es muy importante un estudio hematológico, donde existen algunas pruebas de que este trastorno es hereditario, siendo mayor la incidencia de úlceras en los niños cuando ambos padres sufren de ulceraciones aftosas recidivantes.<sup>97</sup>

---

95 Clínica de Neutropenia Cíclica en boca, presencia de aftas debido a herpes simple. Art. cit.

96 Periodic fever,aphthous stomatitis, pharyngitis,adenitis: a clinical review of a new syndrome, Current opinion in Pediatrics 12(3) 2000 jun, Pag. 255

97 Cameron A. Op. cit.... Pag. 152

En una revisión clínica que se hizo en 1987 por Marshall describió un nuevo síndrome de fiebres periódicas en niños, donde las manifestaciones que se presentaban tenían una recurrencia de 2 a 12 semanas, estos niños que eran originarios de los estados de Tennessee, Alabama, y el norte de California, presentaban características muy especiales durante estos estadios febriles.<sup>98</sup>

Debido a las características que presentaban los pacientes que estudió ,notó que ellos cada vez que presentaban un cuadro febril estas características eran constantes ,por lo que llamó a estas "síndrome de estomatitis aftoso", el cual es muy común que se presente durante los episodios neutropénicos debido a la disminución en el número de neutrófilos y las fiebre recuerentes que se presentan.<sup>99</sup>

Dentro de las manifestaciones que se presentan son lesiones en mucosa, paladar blando y piso de boca, donde se pueden presentar aftas menores que van de los 10 a 14 días o aftas mayores que van de las 2 a 4 semanas ,donde el 70% de los pacientes con cuadro neutropénico presentan estas lesiones.<sup>100</sup>

Fue hasta 1999 cuando ya se describió como tal a este síndrome, y fue cuando se publicó una revisión de 94 pacientes donde se describieron las características ya mencionadas.<sup>101</sup>

---

98 Feder Henry M.,M.D. Periodic fever Anthrhus stomatitis pharyngitis adenitis a clinical review of a new syndrome. Current opinion in Pediatric,2000, 12:253-256

99 Ib...

100 Ib....

101 Ib....



### 3.1.5 EXFOLIACIÓN PREMATURA DE LOS DIENTES DE LA PRIMERA DENTICIÓN

La pérdida de dientes primarios es un signo diagnóstico importante. La mayoría de los trastornos que provocan una exfoliación prematura son muy graves y es necesario investigar a todo niño que se presenta con una pérdida inexplicada de dientes. Los dientes pueden perderse debido a alteraciones metabólicas, a enfermedad periodontal grave, a pérdida de soporte del hueso alveolar o autolesiones.<sup>102</sup>

En niños de edad preescolar se pierde con frecuencia el soporte óseo alveolar, lo cual origina movilidad prematura de dientes y pérdida de las piezas dentales. (fig. 10).<sup>103</sup>



Fig. 10 Periodontitis, migración y cicatrización," Patología de la cavidad oral en niños y adolescentes-Laakaris"

102 Cameron A. Op. cit... Pag. 165

103 Griffen .Op cit...Pag. 1028

El trastorno de deficiencia de adherencia de leucocitos comienza dentro de la boca con la erupción de los dientes primarios. Se caracteriza por inflamación gingival grave, pérdida ósea rápida alrededor de casi todos los dientes, movilidad y pérdida de los dientes, por lo que se debe de tener una adecuada atención en estos pacientes. ( fig. 11).<sup>104</sup>



Fig.11 Exfoliación temprana del 1molar temporal, "Patología de la cavidad oral en niños y adolescentes- Laskaris"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la foto que se presenta se muestra una inflamación gingival masiva la cual va acompañada de la pérdida de dientes en un niño que presenta neutropenia cíclica(fig. 12).<sup>105</sup>



Fig.12 gingivitis masiva,acompañada de pérdida de dientes primarios"Manual de Odontologia Pediátrica",Harcourt 1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.1.6 CANDIDIASIS

Existe una probabilidad de que se presenten infecciones producidas por candida en pacientes con neutropenia debido al uso de medicamento empíricos para controlar la fiebre que aparece o persiste durante la fase de recuperación.<sup>106</sup>

El uso de medicamentos como la anfotericina B es posiblemente el medicamento que más se asocia a la correlación que existe entre la colonización de candida y el desarrollo invasivo de candidiasis.<sup>107</sup>

Las puertas de entrada y las localizaciones más frecuentes de las infecciones durante un periodo de neutropenia son los pulmones ,los catéteres venosos , la región periodontal, la mucosa orofaríngea, el tercio inferior del esófago, colon , región perianal y los lugares de punción cutánea;<sup>108</sup> donde la invasión de la candidiasis se puede considerar que se presenta en alguna de estas zonas.<sup>109</sup>

La Candida albicans pertenece a uno de los 8 grupos de hongos, donde esta es la más prevalente en el interior de la cavidad oral, tiene lugar en la superficie de la mucosa , donde adopta varias formas clínicas.<sup>110</sup>

La candidiasis que es el término con el cual se le conoce abarca las formas clínicas de la infección por miembros del género de candida , es el prototipo clásico de una infección oportunista . Se trata de un microorganismo comensal de la cavidad oral que se convierte en patógeno cuando existen los factores predisponentes apropiados , como son los trastornos inmunológicos donde abarca como se mencionó a la neutropenia.<sup>111</sup>

106 Fiebre y Neutropenia ,Op.cit...

107 Martino,P. Prospective study of candida colonization Use of Empiric Amphotericin B and Development of Invasive Mycosis in Neutropenic Patients. Eur.J.Clin microbiol.Infect. Dis,October1994 vol.13 no.10.Pag.797-98

108 Ib....Pag.797-98

109 Sapp Op.cit....Pag.390

110 Ib....Pag.390

111 Ib....P.390

La forma de presentación más frecuente de la candidiasis infantil es el afta o muguet. Forma placas blanquecinas que al desprenderse dejan al descubierto una base hemorrágica. En los niños mayores el afta afecta a niños inmunocomprometidos con antibióticos de amplio espectro o por esteroides.<sup>112</sup>

En un 50% se presentan *Candida albicans* como un comensal normal y los cultivos no suelen ser muy útiles. Si la citología exfoliativa demuestra la presencia de hifas se confirma la infección ,aunque el cuadro clínico suele ser diagnóstico.<sup>113</sup>

En un estudio que se realizó acerca de la colonización de *Candida* debido al uso empírico de la anfotericina B, observaron que hubo un desarrollo invasivo de micosis en pacientes comprometidos con neutropenia. En pacientes con alteraciones hematológicas que presentan neutropenia, es más probable que se presenten infecciones por hongos y que estas sean invasivas ,el pronóstico de esta enfermedad es pobre y su diagnóstico es difícil de obtenerlo.La terapia empírica que se recomienda es a base de anfotericina B,ya que este medicamento se utiliza cuando los pacientes presentan fiebres prolongadas, donde el medicamento actúa como antibiótico de amplio espectro, se sugiere que el uso de este fármaco promueve el desarrollo de la colonización por *Candida* subsecuente a una ocurrencia invasiva de candidiasis. En el estudio que realizaron lo que pretendieron investigar fue la existencia de la correlación en el desarrollo de la colonización de los diferentes tipos de *Candida* spp. Los cuales desarrollaron una invasión de candidiasis mediante el uso empírico de la anfotericina B. Se evaluaron pacientes con multicolonización por *Candida* spp.,se evaluó el uso de la efectividad de la propylactina intravenosa (fluconazol) como prevención terapéutica del uso de la anfotericina B en la ocurrencia de infecciones invasivas.<sup>114</sup>

---

112 Cameron A. Op. cit.... Pag.150

113 Ib....Pag.150

114 Martino,P.Art. cit...Pag.797-801.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para el estudio utilizaron las técnicas de doble-ciego, placebo-control, y la comparación de un estudio al azar del uso del placebo de fluconazol intravenoso.<sup>115</sup>

La candidiasis invasiva es una micosis que se da durante los episodios de fiebre persistente que se repite por días ,frecuente en la neutropenia cíclica debido a los cuadros repetidos de fiebre, y el uso de terapias mediante antibióticos de amplio espectro.<sup>116</sup>

Los resultados que obtuvieron del estudio fue que la especie que más se presentó en los diferentes sitios de la cavidad oral utilizando el uso de la anfotericina B, fue la Candida albicans y que el uso de este medicamento provoca la invasión de candidiasis.<sup>117</sup>

Por lo que se concluyó que pacientes con neutropenia presentan una multicolonización de Candida albicans y que el uso profiláctico del fluconazol, puede ayudar a prevenir este tipo de invasión.<sup>118</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

115 Martino,P.Art. cit...Pag.797-801.

116 ib.....Pag.797-801

117 ib.....Pag.797-801

118 ib.....Pag.797-801

### 3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de sospecha en pacientes con episodios cíclicos de estomatitis y faringitis requiere la realización de recuentos de leucocitos y neutrófilos dos veces por semana durante seis semanas para poder confirmar el diagnóstico.<sup>119</sup>

La valoración diagnóstica dependerá y del cuadro clínico que se suscite. El estudio de individuos con un recuento de neutrófilos menor a las cifras mencionadas obviamente debe ser muy rápido. Una vez que se determina la gravedad, deben examinarse con cuidado la hematocitometría y el frotis de sangre periférica.<sup>120</sup>

El recuento leucocitario total puede disminuir a 3000 células por centímetro cúbico durante cinco días de cada mes, fuera de dicho periodo el número de leucocitos se acerca a cifras normales aunque se halla levemente bajo.<sup>121</sup> Por tanto se requiere de una serie de tres cuentas totales y diferenciales de leucocitos semanales durante cuatro a seis semanas.<sup>122</sup>

Además de estos estudios de laboratorio también se pueden realizar un examen microscópico del frotis sanguíneo con especial referencia a la morfología leucocitaria, una prueba de las reacciones de fosfatasa alcalina y peroxidasa, para detectar anomalías de la granulación de los neutrófilos, una prueba de anticuerpos para excluir una enfermedad autoinmune sistémica, un aspirado o biopsia medular para excluir aplasia medular global, parada madurativa de la línea granulocítica, mielodisplasia, megaloblastosis o presencia de infiltración leucémica. Así como también se puede realizar una prueba de estimulación de los neutrófilos hidrocortisona, adrenalina, raramente indicadas que permiten excluir alteración en la distribución de los neutrófilos.<sup>123</sup>

---

119 Fernández Delgado Art. cit

120 Ib...

121 Sapp op. cit., P 390

122 Lynch-Brightman-Greenberg. Op. cit., P 519

123 Fernández Delgado Art. cit

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO Y BUCAL EN EL NIÑO CON NEUTROPENIA CÍCLICA

No hay un tratamiento definitivo, el reconocimiento temprano de las infecciones es importante en el tratamiento, así como el uso adecuado de antibióticos.<sup>124</sup> En infecciones graves el uso de recibir factores estimulantes de colonias de granulocitos-monocitarias recombinantes puede ayudar al control de la enfermedad<sup>125</sup>, esto mediante el uso terapéutico de las citoquinas las cuales son mediadores fundamentales de la comunicación intercelular que aparecen como un nuevo grupo terapéutico.<sup>126</sup> En defectos de la hematopoyesis como lo es la neutropenia cíclica, se utiliza el GM-CSF y el G-CSF, estas son sustancias aprobadas por la FDA que se encuentran a disposición de los médicos. La facilidad de acceso al G-CSF y GM-CSF humano recombinante para uso médico ha dado por resultado que se les utilice de manera general e inadecuada, aunque existen indicaciones muy claras para el empleo de estas sustancias.<sup>127</sup>

Al igual que cualquier sustancia terapéutica novedosa, GM-CSF y G-CSF gozan de una máxima popularidad por lo que su uso debe ser controlado.<sup>128</sup> Otro tratamiento sería ya en afecciones más graves de la neutropenia cíclica sería el trasplante de médula ósea que puede revertir la anomalía inmunológica y curar definitivamente al paciente.<sup>129</sup> Antes de considerar seriamente la posibilidad de un trasplante, es necesario valorar la duración y gravedad de la neutropenia, determinar que la insuficiencia medular es una causa primaria y descartar la insuficiencia medular inmunológica.<sup>130</sup>

---

124 Regezi op. cit. P 81.

125 Sapp op cit...P 390

126 Citoquinas <http://www.en.colombia.com/eletria8392/avances.htm>. A pesar de ser una página epócrifa por no contar con autor, si se respalda en una bibliografía

127 Ib...

128 Bennet op cit... Pag. 1049

129 Ib...Pag. 1049

130 Citoquinas ,Art. Cit

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En lo que se refiere al tratamiento de las lesiones bucales el tratamiento de la periodontitis en niños se comienza idealmente con medidas para prevenir la pérdida ósea periodontal requiere el diagnóstico por parte de los médicos de los niños afectados y la referencia temprana al dentista. Aunque el trastorno predispone a los niños a gingivitis y a periodontitis, la progresión de la pérdida ósea es causada por la respuesta del organismo a la placa subgingival patógena. Por tanto, las medidas de higiene bucal son escrupulosas, en enjuagues con antibióticos, limpieza profesional frecuente de los dientes y antibioticoterapia dirigida; retrasan o detiene la pérdida ósea periodontal. El antibiótico más adecuado para el tratamiento de los niños con periodontitis es determinado por una muestra microbiana del surco gingival. Las bacterias habituales que se hallan en las grietas subgingivales de los niños con periodontitis incluye valores altos de prevotella intermedia, Actinobacillos, Actinomycetenicomitans, por lo que es importante la erradicación o el control de estos periodontopatógenos con antibioticoterapia apropiada de la periodontitis, donde es necesaria la repetición periódica de esta antibioticoterapia.<sup>131</sup>

Para la presencia de aftas se recomienda para uso local una solución de tetraciclina en 5ml de agua, para realizar enjuagues cuatro veces por día, después de las comidas por cinco días. También se propusieron corticoides en ungüento o pastillas para disolver en la boca, como el Oralsone.<sup>132</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

131 Griffen. Op cit. P1028  
132 Ceccotti. Op. Cit. P193

Por tanto un tratamiento sintomático a base de enjuagues bucales como es el uso del gluconato de clorhexidina al 0.2%, la tetraciclina como ya se mencionó, el uso de clorhidrato de bencidamina al 1.2% conocido como (Diffiam), el uso de Benadril más Mucaïne y xilocaína viscosa. Esteroides tópicos como son el Kenalog en Orabase y pulverizador de Becotide. Estos sólo en los casos más graves de ulceración aftosa mayor.<sup>133</sup>

Aunque los cambios observados son inespecíficos, la biopsia es una técnica importante para destacar otras causas de ulceración oral.<sup>134</sup>

Al igual que en cualquier otra ulceración oral, es necesario el tratamiento sintomático con analgésicos y enjuagues antisépticos. No se deben administrar enjuagues bucales con tetraciclinas a niños menores de ocho años para evitar la pigmentación dental.<sup>135</sup>

Para tratar la candidiasis que se pudiera presentar se utiliza una medicación antifúngica durante ocho semanas. La mayoría de los tratamientos antifúngicos fracasan debido a que el paciente no cumple el tratamiento o el médico no da las instrucciones adecuadas. El uso de nistatina en comprimidos o pomada, Anfotericina B, por vía oral o endovenosa, aunque se ha probado que este produce una mayor colonización de candida, el uso de Fluconazol oral (100mg/día) en caso de que exista candidiasis orofaríngea.<sup>136</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

133 Cameron A. Op. cit. Pag.153

134 Ib.....Pag. 153

135 Ib.....Pag.153

136 Ib.....Pag.150

Estimar rápidamente la gravedad de la situación ayudará a que el paciente presente un mejor pronóstico en una neutropenia. Con infección moderada se puede plantear antibioticoterapia oral y vigilancia ambulatoria estrecha. En caso de una neutropenia grave con situación infecciosa progresiva, está indicada la hospitalización acompañada de antibioticoterapia empírica adecuada.<sup>137</sup>

Además de una higiene personal estricta con cuidados especiales en boca y piel (colutorios, baño con jabones antisépticos), los niños con neutropenia duradera pueden beneficiarse de la administración de Co-Trimoxazol, a dosis de 5mg/Kg/d de Trimetopim, a días alternos.<sup>138</sup>

Por tanto un tratamiento preventivo precoz, la asistencia odontológica durante todas las fases del ciclo, el uso de los diferentes fármacos antimicóticos, antibióticos y antisépticos para controlar las infecciones que se presentan, así como la realización de extracciones electivas de los dientes de la primera dentición, pueden ayudar a poder mejorar el estado de salud del paciente que cursa con esta alteración.<sup>139</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

137 Fernández Delgado Art. cit  
138 Ib...  
139 Martino, P. Art. cit...Pag.797-801.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

Dentro de las principales funciones para el profesional dedicado al área de la salud bucal es el poder afrontar problemas clínicos específicos para que así de esta manera pueda realizar un mejor diagnóstico ante cualquier hallazgo clínico que detecte.

Aunque algunas alteraciones orales se manifiestan solas las lesiones pueden ser a menudo un signo de un trastorno médico más complejo, y es por tal motivo que el odontólogo debe de estar capacitado para poder afrontar este tipo de tratamientos.

En la revisión literaria que se realizó acerca de las manifestaciones bucales que se presentan dentro de la neutropenia cíclica podemos decir que es poca la información odontológica que se refiera a este tema ,ya que la información con la que se contó para la elaboración de la presente revisión está basada más en aspectos médicos que odontológicos, a pesar de que para poder identificar este trastorno es básico el conocer las manifestaciones en boca.

Por lo que concluimos podemos decir que se deben de realizar mayores estudios acerca de las manifestaciones bucales que se presentan no sólo en la neutropenia cíclica sino en todas las enfermedades que traigan consigo alteraciones presentes en cavidad oral, y que es importante que el profesional dedicado al estudio de ésta área pueda tener acceso a esta información para que esté mejor capacitado para su manejo y atención.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- Bennett, J.Claude, M.D. Tratado de Medicina Interna. Cecil, 2ª Edición. Mc Graw Hill Interamericana, 1036-1049pp.
- Berkow, Robert, M.D. The Merck Manual of Medical Information Home Edition Publication Merck Research Laboratories Division of Merck & Co. inc, White house station, N.J. 1997, 761-763pp.
- Cameron, Angus C. Manual de odontología Pediátrica. Harcourt 1997. 143-178pp.
- Cecoott, Eduardo Luis. Clínica Estomatológica. SIDA. Cáncer y otras infecciones. Médica, panamericana 1996, 193pp.
- Echeverría, García José Javier, El Manual De Odontología. Masson, S.A. Salvat, 1994. 231pp.
- Feder, Henry M. Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical Review of a new syndrome. Current Opinion in Pediatrics, 12(3)2000, jun, 253-256pp.
- Ganon, William F, M.D. Fisiología Médica. El Manual Moderno, S.A. de C.V., 1996, 752-75pp.
- Griffen Ann L., D.D.S., M.S. Clínicas pediátricas de Norteamérica. Salud Bucal, vol. 5 Mc Graw Hill Interamericana, impr. 2000, 1179-1180.
- Guba, Susan C. Granulocyte colony-stimulating Factor (G-CSF) production and G-CSF receptor structure in patients with congenital neutropenia. Blood vol. 83, No. 6, 1994, 1486-92pp.
- Ham, Arthur W. Tratado de Histología. Interamericana 1982, 238pp.
- Jazmín, Jean R., D.C.D. Local treatment of minor aphthous ulceration in children Journal of Dentistry for children January-february 1993, 27-28pp.
- Krupp, Diagnóstico Clínico y tratamiento. El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1992, 352-353pp.
- Laskaris, George, D.D.S., Color Atlas of Oral Diseases. Georg thieme medical publishers, inc, N.J. 1994, 228-30pp.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Laskaris, George, D.D.S. Patologías de la cavidad Bucal en niños y adolescentes. Actualidades médico odontológicas latinoamericana, C.A., Caracas, Venezuela, 19pp.
- Lawrence, M. Tierney. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. El Manual moderno, 1998, 130-31pp.
- Lynch, Malcolm. Medicina Bucal de Burket. Diagnóstico y Tratamiento. Mc Graw Hill 1996, 516-19pp.
- Majeed, H.A. Differential Diagnosis of fever of unknown origin in Children. Current opinion in R. Haematology 12(5)2000 sep, 439-44pp.
- Marcolongo, Renzo. Neutropenia: G-CSF therapy restores neutrophil count but – Does not influence superoxide anion and cytokine release by neutrophils. British Journal of Haematology, (89)1995, 277-81pp.
- Martino, P. Prospective study of candida colonization. use of empiric amphotericin B Development of invasive Mycosis in Neutropenic Patients. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis, vol. 13, no. 10. October 1994, 797-804pp.
- Neville, Brad W. Color Atlas of Clinical Oral Pathology. 321pp.
- Pindburg, J.J. Atlas de enfermedades de la Mucosa Oral. 5ª edición, Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Masson Salvat Medicina, 150-53pp.
- Pinkham, J.R. Odontología Pediátrica. Interamericana 1991, 299pp.
- Raymond, L. Braham. Odontología Pediátrica. Médico Panamericana, Argentina 1984, 530-31pp.
- Regezi, Joseph A., D.D.S. Patología Bucal. 2ª edición, Interamericana, Mc Graw Hill, R-17, 80-81pp.
- Rose, Louis F. Medicina Interna en Odontología. Tomo I, Salvat 1991, 388-90pp.
- Rozman, Ciri. Compendio de Medicina Interna. Harcourt Bracc 1997, 531pp.
- San's, Stephen I. Clinicas Odontológicas de Norteamérica Diagnóstico Físico y de Laboratorio. Interamericana 1994, 176pp.
- Schmitz, Stephan. The effect of continuous G-CSF application in human cyclic neutropenic amodel analysis. British Journal of Haematology, vol 90, 1995, 41-47pp.
- Shafer. Tratado de Patología Bucal. Interamericana 1997, 765-67pp.

Sapp, J. Philip, D.D.S., M.S. Patología Oral y maxilofacial Contemporánea, Harcourt, 1997, 390pp.

Sodeman, William A. JR, M.D., F.A., C.P Fisiología Clínica de Sodeman Mecanismos de Producción de los Síntomas, Nueva Editorial Interamericana 1998, 617-21pp.

Strassburg, M. Mucosa Oral Atlas a Color de Enfermedades, 3ª edición, Marban, 503-504.

Wood, Liff H. J. Hematología Clínica, El Manual Moderno, 1997, 130-32pp.

**Páginas web:**

Aftas: Etiopatogenia y tratamiento, <http://www.infomed.es>

Artículo de Bioquímica, <http://www.orbita.starmedica.com>

Citoquinas, <http://www.encolombia.com>

Enfermedades Hereditarias "Neutropenia Cíclica", <http://www.cofu.es>.

Fiebre y Neutropenia, <http://www.factorseriesgo.org>

Guía para el diagnóstico de leucopenia y neutropenia <http://www.intermedicina.com>

Neutropenia Cíclica, <http://www.mipediatra.com.mx>

Neutropenia Cíclica, <http://www.pediatriaaldia.com>

Neutropenias congénitas y adquiridas, <http://www.vanl.mx>

Neutropenia Febril, <http://www.escuela.med.puc.com>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN