

E. Berástegui Jimeno¹
E. Planas Domingo²

Periodontitis periapical sintomática y agranulocitosis por analgésicos

1 Profesora Titular de Patología y
Terapéutica Dental.
2 Profesora Titular de Farmacología.
Facultad de Odontología.
Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Dra. Esther Berástegui Jimeno
Patología y Terapéutica Dental
Facultad de Odontología
Feixa Llarga, s/n. Pabellón de Gobierno
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

RESUMEN

Se presentó un caso de agranulocitosis en una paciente de 62 años, atribuible a ingesta continuada de analgésicos sin prescripción, para tratar el dolor debido a periodontitis periapical sintomática. Se realizó tratamiento de conductos radiculares. Dada la escasa incidencia de agranulocitosis por analgésicos a pesar de la frecuente utilización de los mismos, hemos creído de interés su publicación ya que este efecto indeseable puede ser grave o incluso mortal en algún caso. A pesar de conocerse los efectos indeseables de los analgésicos, la automedicación en los pacientes sigue siendo frecuente. Debido al diagnóstico y al tratamiento precoces de la enfermedad, este caso evolucionó favorablemente hasta la total recuperación de la paciente.

PALABRAS CLAVE

Agranulocitosis; Analgésicos; Efectos indeseables.

ABSTRACT

A clinical case of agranulocytosis in a 62-year old woman caused by continuous consumption of analgesics was presented. These were taken to relieve the pain due to symptomatic periapical periodontitis. Endodontic treatment was performed. In view of the limited number of incidences of agranulocytosis caused by analgesics -in spite of their frequent consumption- we find interesting to publish this case because this undesired effect can be severe or even mortal in some cases. Despite of knowing the undesired effects of analgesics the self-medication is still frequent. Due to the early diagnostic and treatment of the disease the patient has recovered totally.

KEY WORDS

Agranulocytosis; Analgesics; Undesirable effects.

40 INTRODUCCIÓN

La agranulocitosis es una enfermedad grave del sistema leucocitario. Su característica principal es la desaparición casi absoluta de granulocitos en sangre periférica junto a un cuadro infeccioso con fiebre elevada y fenómenos necróticos de las mucosas.

Su frecuencia está bien estudiada estimándose aproximadamente en seis casos por millón de habitantes y año. Predomina en el sexo femenino y afecta más a pacientes entre 40 y 60 años.

Etiopatogenia. En la mayoría de casos la causa es medicamentosa. El primer fármaco que se implicó en la etiología de la agranulocitosis fue la aminopirina dentro de los analgésicos, aunque también puede relacionarse con otros analgésicos como los derivados de las pirazolidinas y del ácido indolacético.

Otros fármacos no analgésicos relacionados con la agranulocitosis son: antibióticos, quimioterápicos, sedantes, hipnóticos, psicofármacos, anticonvulsivantes, tirostáticos, antihistamínicos, antidiabéticos y anticoagulantes.

También en muchos casos es de causa idiopática. Existen dos mecanismos básicos por los que puede producirse agranulocitosis. Uno de ellos es independiente de la dosis (alérgico o inmunológico) desempeñando un papel importante la susceptibilidad individual. El otro es dependiente de la dosis, y el fármaco implicado interfiere en la síntesis proteica o la replicación de las células madre de la granulomonocitopoyesis.

En los casos debidos a un mecanismo dependiente de la dosis o tóxico, se requiere la administración prolongada del fármaco.

Cuadro clínico. Cursa con fiebre de tipo séptico, necrosis de mucosas y granulocitopenia intensa. El estado general del paciente suele estar afectado, pero al tener la respuesta inflamatoria disminuida pueden haber procesos sin formación de pus con cuadro clínico poco relevante.

La existencia de neutropenia (leucopenia inferior a 2×10^9 L con menos del 10% de neutrófilos) hace sospechar, junto con las infecciones, de agranulocitosis.

Diagnóstico diferencial. Debe hacerse con leucopenias (entre $2-4,5 \times 10^9$ leucocitos/L) con cifras de entre 20-50% de neutrófilos.

La presencia de anemia y trombopenia asociadas a la

granulocitopenia, debe hacer sospechar de aplasia medular o leucemia aguda.

Evolución y pronóstico. Si la causa se identifica, al eliminar el fármaco sensibilizante y tratar las infecciones intercurrentes, las agranulocitosis evolucionan bien en dos o tres semanas. No obstante, puede ser una afección grave con cifras de entre el 5-15% de mortalidad debido a complicaciones infecciosas.

Tratamiento. En primer lugar consiste en la supresión de toda medicación y aislar al paciente en un ambiente lo más estéril posible. Si presenta algún proceso infeccioso se realizan cultivos de secreciones orgánicas para identificar el germen causal y realizar tratamiento antibiótico específico.

No hay que olvidar que la supresión del medicamento y prohibir al paciente que vuelva a ingerirlo, así como aquéllos de composición análoga es un aspecto importante de la prevención de episodios posteriores⁽¹⁾.

Debido a la evolución favorable del caso clínico aquí presentado, creemos de interés su conocimiento para prevenir posibles casos posteriores, con peor desenlace.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 62 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, sin hábitos tóxicos ni antecedentes patológicos de interés.

Motivo de la consulta. Ingresó en servicio de urgencias hospitalario por presentar odinofagia intensa de 48 horas de evolución, temperatura 41°C , refiriendo ingesta de metamizol (Nolotil[®]) las últimas tres semanas de forma continuada como analgésico para tratamiento de dolor dental en primer molar superior derecho, sin haber consultado al especialista.

Exploración física. Consciente, orientada, sin signos meníngeos y columna cervical libre. No adenopatías ni visceromegalias. La auscultación cardiorrespiratoria fue normal. Faringe con signos inflamatorios y exudado blanquecino laringo-amigdalario.

Exploraciones complementarias: hemáties $3,98 \times 10^{12}$ L, hg 120 g/L, Hto 0,35 L/L, VCM 88 fL, leucocitos $0,6 \times 10^9$ L (100% linfos), plaquetas 177×10^9 /L. Morfología en sangre periférica: 0C/7S/0E/0B 33 L (/7 linfocitos grandes y granulados/3 linfoplasmocitos) y 1 monocito.



Figura 1. Radiografía periapical preoperatoria de cuadrante superior derecho donde se observa la profundidad de la caries mesial en primer molar superior (1,6), así como imagen radiolúcida a nivel radicular.



Figura 2. Radiografía periapical de la conductometría.

Plaquetas degranuladas y grandes. Mielograma: escasa celularidad global. Ausencia de granulopoyesis.

Ecografía abdominal: poliquistosis renal bilateral. Hígado y bazo normales.

Radiografía de tórax: no condensación.

Al ingreso hospitalario se retira tratamiento de metamizol y se practican cuatro hemocultivos seriados, iniciándose tratamiento con antibiótico de amplio espectro, permaneciendo afebril y con recuperación progresiva de las cifras de leucocitos ($2,42 \times 10^9$ L). A los 5 días, coincidiendo con pico febril de 39°C y administración de paracetamol y salicilatos, presentó una segunda crisis de agranulocitosis (leucocitos $0,72 \times 10^9$ L), por lo que se inició tratamiento con corticoides y G-CSF (Growth-Colony Stimulation Factor), experimentando buena evolución y recuperación de la cifra de leucocitos ($9,5 \times 10^9$ L, seg: $7.115/\text{m}^2$), por lo que se dió de alta después de 3 semanas de ingreso hospitalario y se remitió a control ambulatorio, aconsejando evitar los citados analgésicos.

Diagnóstico: Agranulocitosis por analgésicos.

Historia clínica dental. La paciente acudió al consultorio después de haber sido dada de alta en el hospital, presentando absceso alveolar agudo fluctuante en el 1,6.

Al realizar la historia clínica se constató el inicio de

dolor agudo en el citado molar 6 semanas antes, por lo que la paciente había ingerido de forma continuada durante 3 semanas analgésicos para paliar el dolor hasta su ingreso hospitalario.

En la exploración física se observó caries profunda en el mismo, percusión positiva y vitalidad negativa. La radiografía periapical practicada confirmó la profundidad de la caries mesial, así como ligera imagen radiolúcida periapical (Fig. 1).

Se practicó apertura cameral e incisión mucosa de urgencia con abundante salida de exudado purulento dejando un drenaje de caucho durante 24 horas, y cámara abierta para facilitar la salida del mismo. Se prescribieron antibióticos de amplio espectro durante una semana. Pasada ésta se practicó tratamiento de conductos radiculares del molar (Figs. 2 y 3).

Se realizó la preparación biomecánica mediante técnica escalonada e irrigación con hipoclorito de sodio al 2,5%. Los conductos radiculares fueron obturados con Tubli-Seal (Sybron, Kerr, Romullus, MI, EE.UU.) mediante técnica de condensación lateral (Fig. 4). Se comprobó la permeabilidad de la incisión mucosa para evitar así recidivas inflamatorias post-endodoncia y prescripción de antiinflamatorios y/o analgésicos en lo posible.

El postoperatorio de la paciente fue asintomático y a la semana se pudo realizar el tratamiento reconstructivo postendodóncico del molar con amalgama de plata.

En la actualidad, el estado general de la paciente es



Figura 3. Radiografía periapical de la conometría.



Figura 4. Radiografía periapical que muestra el tratamiento de conductos del primer molar (1,6) finalizado.

totalmente normal y no requiere tratamiento alguno de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El grupo de fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) poseen acciones analgésica, antitérmica y antiinflamatoria, aunque la eficacia relativa de cada una de estas acciones puede ser diferente según el fármaco de que se trate. Dadas estas acciones farmacológicas es muy frecuente la autoprescripción sin control médico para aliviar dolores moderados o para disminuir la fiebre, utilizándose bien solos o en combinación con otros medicamentos del mismo grupo o de grupos distintos. El hecho de que sean tan frecuentemente utilizados unido a su elevada capacidad para provocar efectos indeseables hace que sea conveniente tener presente el riesgo de su utilización.

Actualmente se acepta que la mayoría de las acciones farmacológicas de los AINE son debidas a la inhibición del enzima ciclooxigenasa y, como consecuencia de ello, a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. Estos eicosanoides participan en los mecanismos patogénicos del dolor, la inflamación o la fiebre, pero asimismo intervienen en otros procesos fisiológicos cuya inhibición sería la responsable de varios de sus efectos tóxicos⁽²⁾.

Los efectos indeseables que aparecen con más fre-

cuencia tras la administración de AINE suelen afectar al aparato digestivo, el riñón, órganos hematopoyéticos o bien pueden provocar reacciones de carácter alérgico o pseudo-alérgico. En relación con los efectos indeseables que atañen al aparato digestivo son muy frecuentes los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis o diarrea; pero mucho más preocupante es su capacidad para lesionar la mucosa gástrica induciendo complicaciones de tipo hemorrágico. Laporte y cols.⁽³⁾ han recogido en un estudio caso-control, 875 casos de hemorragia digestiva pudiendo establecer un riesgo «ods ratio» de 7,2 (5,4-9,6) para el ácido acetil salicílico; 7,9 (4,3-14,6) para diclofenac; 4,9 (2,0-12,2) para indometacina; 6,5 (2,2-19,6) para naproxén y 19,1 (8,2-44,3) para piroxicam. Paracetamol, propifenazona y metamizol no incrementan el riesgo de hemorragia.

La mortalidad por hemorragia gástrica se calcula que es del orden de 7,5 casos por millón y año. Aunque no se ha demostrado una relación estricta entre la actividad ulcerógena y el grado de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, no cabe duda de que es un factor importante, como lo demuestra el hecho de que el paracetamol y metamizol, que no inhiben la síntesis de prostaglandina a nivel gástrico, no producen molestias de carácter digestivo.

En cuanto a la nefrotoxicidad de los AINE, se manifiesta por una disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona que depende en buena medida de la presencia de prostaglandinas. Asimis-

mo, el déficit de prostaglandinas conlleva retención de sodio y de agua. El consumo durante largo tiempo de AINE llega a producir una nefropatía intersticial crónica que termina con necrosis papilar e insuficiencia renal de evolución progresiva hacia la insuficiencia renal terminal o a la formación de un carcinoma uroepitelial.

Los AINE pueden provocar reacciones de carácter alérgico o pseudoalérgico. Las primeras implican un mecanismo inmunológico; no obstante, son más frecuentes las pseudoalérgicas en las que, pese a producir el mismo tipo de clínica, no intervienen los mismos mecanismos de producción. En este último tipo de reacciones intervienen factores personales que todavía no se conocen con exactitud junto a la acción inhibitoria de la ciclooxigenasa; al no poder seguir el ácido araquidónico la vía de la ciclooxigenasa, podría originar otro tipo de compuestos biológicamente activos responsables de la aparición de las manifestaciones alérgicas.

Aunque las reacciones de carácter hematológico son infrecuentes, dado el gran uso que se hace de los AINE, aparecen de vez en cuando, por lo que es preciso tenerlas en cuenta. En relación con la acción farmacológica de los AINE pueden aparecer hemorragias por sobredosificación al manifestarse un exceso de actividad antiagregante plaquetaria. También pueden presentarse episodios hemolíticos en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD).

No obstante, la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios: agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y anemia hemolítica. Se ha discutido mucho sobre la incidencia de estos procesos, en especial los inducidos por pirazonas, llegándose a la conclusión, tras la realización de un amplio estudio internacional caso-control, llamado Estudio

Boston⁽¹⁾, que el riesgo de padecer agranulocitosis por metamizol es inferior a 1,1 casos por millón de personas sometidas a una o más exposiciones en la semana precedente al diagnóstico, estimándose la mortalidad en un 10% de los afectados.

En relación a la anemia aplásica, aún siendo menos frecuente que la agranulocitosis, presenta una mortalidad del 50% de los afectados, claramente superior a la de la agranulocitosis, con un riesgo de 2,9 para el ácido acetilsalicílico, 7,2 para diclofenac y llega al 52 para indometacina.

Finalmente, no hay que olvidar que analgésicos considerados como muy seguros, como el paracetamol que no produce lesiones digestivas, está en el origen de muchos casos de insuficiencia hepática de consecuencias mortales; anualmente sólo en Inglaterra y País de Gales se contabilizan más de 160 casos de muerte por sobredosis de paracetamol, según Bray⁽⁵⁾, con especial incidencia en personas que ingieren de forma crónica alcohol o anticonvulsivantes, aunque también intervienen factores genéticos.

En el caso que nos ocupa, la paciente sufrió dos crisis de agranulocitosis inducidas posiblemente en el primer caso por la ingesta de metamizol y en el segundo tras la administración de paracetamol y salicilatos. Puesto que generalmente las respuestas de carácter alérgico se desencadenan frente a una determinada estructura química, cabe pensar en una especial reactividad de la paciente que le conduce a este tipo de respuesta hematológica tras entrar en contacto con diversos grupos de AINE. Ello hace desaconsejable la prescripción de analgésicos de este grupo y en el caso de dolor sería correcta la prescripción de analgésicos de otro tipo; por ejemplo condeína, propoxifeno o, si es necesario, morfina por vía oral en forma retard.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. Vol II. 12ª ed. Barcelona. Doyma, 1992.
- 2 Flórez J. *Farmacología Humana*. 2ª ed. Barcelona. Masson-Salvat, 1992.
- 3 Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991;**37**:85-89.
- 4 Estudio Boston. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986;**256**:17-49-1757.
- 5 Bray GP. Liver failure induced by paracetamol. *British Med J* 1993;157-158.