

AGRANULOCITOSIS POR DIPIRONA¹Francisco Falabella, M. D.,² Eduardo de Lima, M. D.² y Jaime Quintero, M. D.²

EXTRACTO

Se presentan 8 casos de agranulocitosis que ocurrieron después del uso de dipirona. Dos pacientes murieron y los otros se recuperaron. Se lleva a cabo una revisión de la literatura y se hace énfasis sobre los efectos secundarios de esta droga y de compuestos similares. Se llama la atención sobre el uso indiscriminado de esta droga.

Las pirazolonas fueron introducidas como agentes analgésicos y antipiréticos a la farmacopea médica en el año de 1884 bajo la forma de antipirina (fenasona) y en 1897 como aminopirina^{1,2}. Posteriormente otro compuesto, la dipirona, se agregó al uso terapéutico. Desde entonces estas drogas se han utilizado ampliamente en el mundo como analgésicos, anti-inflamatorios y antipiréticos.

Wintrobe³ cita a Schultz, quien en 1922 llamó la atención sobre un síndrome de causa desconocida que se presentó en 9 mujeres de edad media, caracterizado por dolor de garganta severo, postración, disminución marcada o aún desaparición completa de los granulocitos en la sangre y rápida sepsis y muerte, al cual denominó agranulocitosis. Aquí, como lo menciona Wintrobe,³ se usará el término "agranulocitosis" en relación con el cuadro clínico agudo y el leucograma característico, mientras que los términos "neutropenia", "granulocitopenia" y "leucopenia" se referían únicamente a los cambios en la sangre.

En esta publicación se presentan 8 casos de agranulocitosis inducidos por dipirona, con 2 muertes, y se llama la atención sobre los problemas que origina el uso de esta droga.

MATERIAL Y METODOS

Durante un período de 5 años se han visto 8 pacientes que presentaron episodios de agranulocitosis relacionados con la ingestión o aplicación parenteral de dipirona de distintas fuentes comerciales.

La edad de los pacientes (Cuadro 1) osciló entre los 9 y 65 años; 7 son del sexo femenino y 1 del sexo masculino. En ninguno de ellos se logró comprobar sepsis previa al episodio de agranulocitosis. En todos la dipirona fue prescrita por médicos en forma sistemática ya sea por vía oral o intramuscular, con fines de analgesia o antipirexia.

El paciente No. 1, recibió dipirona durante 10 días. El

paciente No. 2 la recibió el día antes de su ingreso, en una dosis combinada con antiespasmódico por vía parenteral y su leucograma al ingreso fue de 1150/mm³.

La paciente No. 5 ingirió dipirona 1 día antes de encontrarse el primer leucograma bajo. Ese mismo día una serie de leucogramas mostró los siguientes cambios: (a) 2000 leucocitos/mm³; neutrófilos, 36%; linfocitos, 64%; (b) 600 leucocitos/mm³; neutrófilos, 22%; linfocitos, 68%; hemoglobina 10 gr%; hematocrito, 30%; (c) 1150 leucocitos/mm³; neutrófilos, 48%; linfocitos 52% y (d) 12 horas después 2000 leucocitos/mm³; neutrófilos cayados, 40%, neutrófilos segmentados, 6%, linfocitos, 54%. Esta paciente evolucionó con leucogramas bajos entre 2600/mm³ y 4000/mm³ durante el año y medio siguiente; 2 semanas después del ingreso debido a la anemia y a la recuperación lenta del leucograma, se practicó un mielograma que mostró celularidad disminuída a expensas de las series granulocítica y eritroide con vacuolización citoplasmática en ambas series, y ausencia completa de hemosiderina. La anemia mejoró en forma total con la administración de hierro.

La paciente No. 6 presentó un absceso glúteo después de una inyección de toxoide antitetánico y empezó a recibir dipirona como analgésico, fue hospitalizada días después por un cuadro febril, en mal estado general, con leucograma de 1800/mm³, segmentados neutrófilos, 18%; cayados, 3%; linfocitos, 72%; monocitos, 3%; metamielocitos, 4%, hemoglobina, 7.2 gr%, y hematocrito, 24%. El primer mielograma mostró marcada depresión de la serie granulocítica en relación con mielocitos y metamielocitos y aumento de promielocitos. Con el diagnóstico de septicemia se administró cloramfenicol y mejoró en forma completa de esta complicación. El leucograma 10 días después fue 4250/mm³; neutrófilos, 62%; linfocitos, 28%; monocitos, 10%, un mielograma practicado en esta fecha reveló una médula hiperplasmática sin otras anomalías.

La paciente No. 7, de 60 años, por un estado gripal y febril, recibió dipirona 1 tableta cada 6 horas y dipirona 1 ampolla intramuscular cada 8 horas. Valorada por otro médico 24 horas más tarde la encontró febril, en regular estado general, con tos no productiva y un leucograma de 800/mm³, 100% linfocitos. Se suspendió todo tipo de medicación; una radiografía de tórax reveló bronconeumonía basal bilateral para la cual se prescribió penicilina cristalina. El estado de la enferma mejoró en los días siguientes aunque su leucograma permaneció muy bajo durante 5 días, el 6o. día aumentó y apareció 4% de neutrófilos, continuando su ascenso en los días siguientes hasta la normalidad total.

La paciente No. 8, de 65 años de edad por tener cuadro gripal recibió dipirona intramuscular y una dosis de penicilina procaína; minutos después desarrolló un choque

1. Departamento de Medicina Interna, División de Salud, Universidad del Valle y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna.

Cuadro No. 1

Paciente No.	Edad y sexo	Diagnóstico	Droga	Otras drogas	Manifestaciones clínicas	Leucograma/mm ³ más bajo	Evolución
1. E. G.	40 F.	Lumbalgia	Dipirona oral por 10 días	Tetraciclina	Angina. Ictericia. Sepsis.	200 Linfocitos 6%	Muerte al ingreso.
2 M. T.	61 F.	Cólico renal	Dipirona intramuscular	Metilbromuro de hioscina	Sin manifestaciones de infección	1150 neutrófilos 20% linfocitos 72% monocitos 8%	Recuperación
3 J. C.	25 M	Cólico renal	Dipirona intravenosa e intramuscular en pre y post-operatorio		Angina. Sepsis post-operatoria <i>Klebsiella</i> en orofaringe	50 Linfocitos 100%	Muerte
4 M. H.	9 F	Trauma pie izquierdo	Dipirona oral intermitente por 2 meses	Fenilbutazona. Ampicilina	Angina Sepsis (bacilo piocianico en sangre). Absceso periapendicular	850 linfocitos 94% neutrófilos 5% monocitos 1%	Recuperación
5 E. L.	29 F	Dolor post-legrado	Dipirona oral y una dosis intramuscular	Metilbromuro de hioscina	Fiebre cultivo de cavidad uterina: <i>E. coli.</i>	600 neutrófilos 22% linfocitos 78%	Recuperación
6 F. T.	46 F.	Absceso glúteo por inyección toxoide tetánico	Dipirona oral		Septicemia	1800 neutrófilos 21% linfocitos 72% monocitos 3% cayados 4%	Recuperación
7 R. D.	60 F	Estado gripal	Dipirona intramuscular y oral		Bronconeumonía bilateral	800 linfocitos 100%	Recuperación
8 R. J.	65 F	Estado gripal	Dipirona intramuscular	Penicilina procaína		400 linfocitos 100%	Recuperación

anafiláctico. Un leucograma mostró 400/mm³ con linfocitos 100%. Hubo recuperación completa del leucograma y cuadro febril días después, sin terapia adicional.

Debe tenerse en cuenta que en algunos casos se administraron otras drogas simultáneamente: la paciente No. 1 recibió tetraciclina al tiempo con la dipirona. En las pacientes Nos. 2 y 5 el compuesto de dipirona estaba asociado con metilbromuro de hioscina. El paciente No. 4 recibió dipirona y fenilbutazona durante 2 meses intermitentemente y ampicilina desde 8 días antes de su ingreso. Al consultar al hospital debido a la presencia de fiebre, 40°C de temperatura y dolor de garganta, ya presentaba un leucograma de 859/mm³. No se pudo documentar otro tipo de drogas en el resto de los enfermos.

En cuanto a manifestaciones clínicas simultáneas con leucograma bajo se encontró lo siguiente: los casos 1, 3, 4 y 6 hicieron manifestaciones de sepsis generalizada. Los 2 primeros con leucogramas inferiores a 500/mm³, el siguiente

con cifras entre 500 y 1000/mm³, y el último con 1800/mm³. Dos sujetos presentaron cuadros infecciosos localizados: la paciente No. 5 tuvo un aborto espontáneo por lo cual se practicó legrado; posteriormente recibió dipirona. Al revisar la cavidad uterina, se tomó muestra para cultivo y se aisló *E. coli.* Sus leucogramas fueron de 2000 el primero y de 600/mm³ el segundo. El otro paciente con bronconeumonía bilateral presentó además herpes-varicela y su leucograma fue de 800/mm³. Es de interés mencionar que los 2 pacientes restantes no presentaron manifestaciones de infección ni sistémica ni localizada; se trata del caso No. 2 con un leucograma de 1150/mm³ y del caso No. 8 con un leucograma de 400/mm³. También se debe anotar que de los 8 pacientes solamente 3 presentaron angina al examen físico, los Nos. 1, 3 y 4.

Se practicaron exámenes de médula ósea en 6 de los 8 pacientes. Los hallazgos fueron los siguientes: en los pacientes Nos. 3, 6, 7 y 8 se encontró ausencia casi total de elementos maduros o intermedios de la serie granulocítica,

mielocitos y metamielocitos y aumento de promielocitos. En los pacientes 4 y 5 se apreció disminución de la celularidad también en la serie granulocítica en relación a las formas intermedias como mielocitos, metamielocitos y cayaños, con aumento de promielocitos, y en el caso No. 4 disminución en los elementos de la serie roja. En el caso No. 5 se observó además vacuolización severa en los elementos de las series blanca y roja. En los casos 5 y 7 se practicó médula de control hallándose recuperación completa de la celularidad y de la morfología. En ningún paciente se encontró daño o alteración en la serie megacariocítica.

Dos pacientes fallecieron a corto plazo en estado de sepsis y con leucogramas que disminuyeron progresivamente. Se trata de los casos 1 y 3. En este último el leucograma más bajo antes de su muerte fue de $50/\text{mm}^3$. El resto de enfermos evolucionó hacia la mejoría con recuperación rápida y total del leucograma.

La normalización completa del leucograma, tanto en el recuento total de blancos como en el diferencial tornó año y medio en la paciente No. 5; durante este tiempo no hizo ningún problema séptico localizado o generalizado. La paciente No. 8 tuvo una recuperación completa de su leucograma 4 semanas después.

DISCUSION

En 1933 Madison y Squier⁴, definieron una relación causal entre aminopirina y agranulocitosis, reproduciendo el síndrome con una dosis de prueba en pacientes que habían presentado la afección previamente. En 1935 Kracke y Parker⁵ confirmaron este hecho, con una serie de 172 pacientes de los cuales en 153, la agranulocitosis estuvo relacionada con la administración de aminopirina. Como consecuencia de esta publicación el uso de aminopirina cayó verticalmente en Estados Unidos aún antes de exigirse en el año de 1938 receta médica para su uso.² Desde entonces, sólo se conocieron pocos casos de agranulocitosis en ese país²

El primer caso de agranulocitosis atribuido a la dipirona, un producto similar a la aminopirina fue publicado en 1935⁶. Posteriormente, la administración de 650 mg de dipirona a un voluntario sensible a la aminopirina desencadenó granuocitopenia 8 horas después.⁷ Aunque la venta sin fórmula médica de estos productos fue prohibida en los Estados Unidos desde 1938, varias compañías farmacéuticas aún producen dipirona oral y parenteral en ese país, pero su uso está limitado a indicaciones muy precisas.

En Estados Unidos la "American Association Registry of Adverse Reactions" desde enero de 1957 a diciembre de 1966 comunicó 45 casos de agranulocitosis probables o seguramente debidos a aminopirina y 25 casos en los cuales otra droga pudo haber sido el agente causal. Durante el mismo período se registraron 40 casos de agranulocitosis debidos a la dipirona y otros 22 donde se sospechó que la dipirona pudo haber sido la causa⁸. Más recientemente,

en la literatura se han presentado informes de agranulocitosis en conexión con el uso de aminopirina y sus derivados⁹⁻¹⁴. Ries y Sahud¹⁵ mencionan 4 pacientes que desarrollaron agranulocitosis mientras tomaban hierbas medicinales chinas para la artritis y dolor de espalda. En todos hubo sepsis bacterianas y uno de ellos murió. En estas hierbas medicinales se encontraron cantidades apreciables de aminopirina y fenilbutazona, drogas que no habían sido declaradas.

En la serie de 8 pacientes, que aquí se comenta, 6 presentaron un cuadro infeccioso severo. Los Nos. 1, 3 y 4 tenían angina como manifestación aparente inicial y sepsis. Los enfermos 5, 6 y 7 hicieron infecciones sin angina; el caso No. 5 tuvo fiebre de 40°C con infección intrauterina post aborto demostrado por cultivo de *E. coli*; el caso No. 6 hizo una septicemia y el caso No. 7 una bronconeumonía bilateral. Estos 6 pacientes comprenden el síndrome descrito inicialmente en la introducción como agranulocitosis, en la cual además del cuadro hemático característico se presenta una infección aguda de mayor o menor gravedad con o sin angina en algunos de ellos. La ausencia de infección documentada en 2 de los casos, no implica benignidad clínica. Desde el punto de vista de terminología quedan incluidos como leucopenia y neutropenia severas, pero no hay diferencia en cuanto a pronóstico y gravedad del proceso. Los cuadros clínicos de los pacientes que no presentaron infección no fueron tan graves pero los cuidados deben ser los mismos. Los leucogramas inferiores de $1000/\text{mm}^3$ tienen un alto riesgo de infección a través del tracto respiratorio superior. Los hallazgos de la médula ósea en estos pacientes son similares a los descritos en la literatura: disminución marcada de los precursores de los granulocitos debido posiblemente a su destrucción a través de un mecanismo similar al que se presenta en la sangre periférica: la reacción inmunológica.

Existen en la literatura datos que sugieren que el mecanismo de agranulocitosis se origina en un fenómeno inmunológico. Este mecanismo inmunológico sería inducido únicamente por la droga que produce agranulocitosis. Moeschlin y Wagner¹⁶ describieron en 1952 los resultados de una experiencia en un sujeto sensible a la aminopirina y un receptor humano normal. Se tomó sangre de un paciente sensible a la dipirona 3 horas después de administrarle una dosis de aminopirina, y al transfundir esta sangre el receptor humano normal, se produjo granulocitopenia con neutropenia severa dentro de los 30 minutos siguientes a la infusión. Moeschlin¹⁷ llevó a cabo un experimento *in vitro* en el cual utilizó suero del donante sensible a la aminopirina, y obtuvo aglutinación de los leucocitos tanto en individuos normales como en personas sensibles al medicamento. Se postuló que la droga en cuestión altera los leucocitos y forma complejos con ellos obrando como un hapteno, que es antigénico y por lo tanto induce una respuesta celular específica.³

Las reacciones cruzadas entre dipirona y aminopirina han sido documentadas en la literatura.¹⁸ El hecho que no se haya presentado ningún episodio de agranulocitosis con anterioridad a pesar de la ingestión de compuestos de este

tipo no implica que la administración posterior no desarrolle algún episodio de agranulocitosis en el futuro, aún con dosis pequeñas o únicas. Característicamente, el episodio de agranulocitosis se presenta en forma súbita después de la ingestión de la droga, sin síntomas previos. Las manifestaciones de sepsis iniciadas por angina, se hacen notorias cuando la agranulocitosis es severa.

Practicar pruebas cutáneas con inyecciones intradérmicas con este tipo de compuestos para buscar si el paciente tiene sensibilidad o no a la droga, es una práctica que no se debe llevar a cabo. Dameshek y Colmes,¹⁹ demostraron granulocitopenia marcada después de la administración intradérmica de una pequeñísima cantidad (10 mg) de aminopirina.

Es de interés mencionar otro tipo de granulocitopenia, inducida por fenotiacinas. Este tipo de agranulocitosis se caracteriza por un curso que no es abrupto sino de instauración lenta y secundario a tratamientos prolongados con clorpromazina²⁰. Durante el pico de leucopenia, la médula ósea se encuentra prácticamente desprovista de precursores de los granulocitos lo cual sugiere una aplasia temporal. En el período de recuperación se encuentra una reaparición gradual de ellos, lo cual puede simular una detención en la maduración si se observan primero en este estado clínico. Pisciotta et al.²¹ en 17 pacientes con agranulocitosis asociada a clorpromazina no descubrieron mecanismo inmunológico como causa de este fenómeno, pero estudios posteriores²² demostraron un bloqueo en la síntesis de DNA. El mecanismo de agranulocitosis por este tipo de droga se relaciona con la dosis y el tiempo de administración. Los pacientes que han presentado el fenómeno de agranulocitosis con derivados de la fenotiacina no necesariamente desarrollan nuevamente el episodio en el futuro.^{20,21}

El caso No. 2 desarrolló leucemia linfóide crónica, 5 años después de recuperarse de la agranulocitosis inducida por dipirona, la cual hasta la fecha ha seguido un curso "benigno". Cassileth²³ publicó un caso de granulocitopenia por clorpromazina donde, 18 meses después (de la regresión completa, apareció leucemia aguda de tipo mieloide. Curiosamente este enfermo presentó leucocitosis con monocitosis al principio de la toxicidad, cuando se supone que aparece con leucopenia antes de la recuperación. Desde 1932 se discutió el significado pronóstico favorable de la monocitosis relativa.²⁴ Graf y Tarlov²⁵ publican el primer caso de agranulocitosis asociado a terapia con ampicilina, en el cual informan sobre monohistiocitosis y llaman la atención acerca de este signo, como de buen pronóstico. Citan además los mismos autores varios artículos de casos publicados en la literatura en los cuales, existe esta relación²⁵. Kattlove,²⁶ propone los posibles mecanismos con los cuales se evaluaría el mejor pronóstico atribuido a la monocitosis: primero, porque implica regeneración de la serie mieloide y segundo, el monocito es una célula fagocítica capaz de resistir a la invasión tisular por organismos externos.

Sobre los pacientes de este trabajo y la presencia de monocitosis se puede informar que quienes murieron no presentaron ni monocitos ni neutrófilos segmentados, sola-

mente linfocitos desde el comienzo de la enfermedad hasta su fallecimiento. En el caso No. 2 hubo 2% de monocitos en la fase de leucopenia y agranulocitosis y posteriormente en la fase de recuperación 9% de monocitos. El caso No. 4 mostró 1% de monocitos en el momento de la agranulocitosis y la misma cifra en la recuperación cuando hizo leucocitosis de 28500/mm³. El paciente No. 6 presentaba 3% de monocitos en la fase de agranulocitosis, y 10% en la fase de recuperación con leucograma de 4250/mm³. El caso No. 8 no tuvo monocitos en su primer leucograma de 400/mm³ ni en el segundo del mismo día cuando el leucograma fue de 3000/mm³. Sin embargo, 24 horas después en el leucograma de 3700/mm³ presentaba monocitos, 8%, linfocitos, 80%, y neutrófilos, 12%. Al otro día tuvo 24% de monocitos pero esta cifra se normalizó posteriormente. Aunque los enfermos evolucionaron hacia la mejoría, no es posible sacar conclusión alguna en cuanto a la monocitosis como signo favorable. Solamente se presentó en algunos de los pacientes y no en otros que también se recuperaron por completo de su cuadro clínico.

William Crosby²⁷ en su editorial publicado en los Archives of Internal Medicine hace una revisión interesante bajo el título "Cuántos polimorfonucleares son necesarios?" Observa que la población de leucocitos circulantes no es un reflejo real de la situación en el organismo pues precisamente en ese momento no están en el proceso inflamatorio. Estos granulocitos se originan en la médula y son transportados por la sangre a los sitios donde hay estímulo inflamatorio. Llama la atención sobre su experiencia con un procedimiento sencillo que consiste en tomar pus del paciente y evaluar la función granulocítica buscando granulocitos en las secreciones de este tipo. También se puede obtener un poco de secreción de los ángulos de los párpados temprano en la mañana y buscar polimorfonucleares. Comenta que una masa sólida de granulocitos indica una producción adecuada de polimorfonucleares. El moco de la nariz y del esputo también pueden servir con el mismo fin. Este procedimiento permite tener una idea de la situación tisular pues la presencia de polimorfonucleares en estas secreciones implica un signo de mejor pronóstico que si no se encontraran.

Por último, en este trabajo se recomienda enfáticamente abolir el uso indiscriminado de dipirona en la forma como se emplea y expende en Colombia donde hay muchos productos comerciales que la contienen. Esta droga debe reservarse exclusivamente para situaciones clínicas específicas que requieran su uso, y bajo control médico como puede ser la hipertermia severa que no ceda a otro tipo de medicaciones o maniofras físicas. Sin embargo, vale la pena recordar que todos los casos de agranulocitosis que aquí se informan ocurrieron en pacientes que recibían la droga en forma continuada por prescripción médica.

Una vez que se presenta la agranulocitosis, la administración seguida de la droga no da oportunidad para la recuperación y prontamente se observarán los signos de infección como sucedió en la mayoría de los pacientes. Posiblemente puede

haber casos ocultos de agranulocitosis que no se manifiestan en su máxima expresión porque el paciente recibe la droga en forma esporádica. Sin embargo, es muy difícil obtener datos más adecuados pues al alcance de los médicos no hay información estadística sobre muertes por problemas sépticos. Tampoco hay exámenes de rutina que puedan descubrir este tipo de problema para documentarlo e informarlo como se hace en el presente artículo.

Vale la pena insistir en que no se requieren cantidades grandes de dipirone porque esta sustancia puede producir agranulocitosis con una sola dosis aún mínima. Su uso indiscriminado puede acarrear grave peligro.

SUMMARY

Eight patients who developed agranulocytosis following the use of dipyrone are presented. Two of them died and the others recovered.

A review of the literature is carried and emphasis is made on the untoward effects of this drug and similar compounds.

Caution is emphasized on the indiscriminate use of this drug.

REFERENCIAS

1. Goodman, L. S. y Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. The Macmillan Company, London, Toronto, 1970, p. 334.
2. Huguley, Ch. M. Jr.: Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA* 189: 938-941, 1964.
3. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C. Athens, J. W. y Foerster, J.: Clinical hematology. Lea & Febiger Philadelphia, 1974, pp. 1290-1301.
4. Madison, F. W. y Squier, T. L.: Etiology of primary granulocytopenia. (Agranulocytic Angina). *JAMA* 102: 755-759, 1934. Citado por Huguley 2.
5. Kracke, R. R. y Parker, F. P.: Relationship of drug therapy to agranulocytosis. *JAMA* 105: 960-966, 135. Citado por Huguley 2.
6. Blake, F. C. et al.: Agranulocytic angina. *Yale J Biol Med* 7: 465, 1935. Citado por Huguley 2.
7. Benjamin, J. E. y Biederman, J. B.: Agranulocytic Leukopenia induced by drug related to aminopyrine. *JAMA* 107: 493-494, 1936. Citado por Huguley 2.
8. Dipyrone and aminopyrine for relief of fever. *Med Lett Drugs Ther* 15: 4, 1973.
9. Discombre, G.: Agranulocytosis caused by amidopyrine; avoidable cause of death. *Brit Med J* 1: 1270-1273, 1952.
10. Simpson, R. G.: Amidopyrine and agranulocytosis. *Brit Med J* 5: 1963.
11. Palva, I. P. y Mustala, O. O.: Drug-induced agranulocytosis, with special reference to aminophenazone. I. Adults. *Acta Med Scand* 187: 109-115, 1970.
12. Palva, I. P. y Mustala, O. O.: Drug-induced agranulocytosis. II. The role of medications in a fatal outcome. *Acta Med Scand* 191: 121-124, 1972.
13. Kantero, I., Mustala, O. O. y Palva, I. P.: Drug-induced agranulocytosis with special reference to aminophenazone. IV. Children. *Acta Med Scand* 192: 327-330, 1972.
14. Hauswaldt, C., Hunstein, W., y Perings, E.: Amidopyrine agranulocytosis accompanied by erythroblast depression. A case report with skin-test results. *German Med Monthly* 12: 265-268, 1967.
15. Ries, C. A. y Sahud, M. A.: Agranulocytosis caused by Chinese herbal medicines. Dangers of medications containing aminopyrine and phenylbutazone. *JAMA* 231: 352-355, 1975.
16. Moeschlin, S. y Wagner, K.: Agranulocytosis due to occurrence of leukocytic agglutinins (pyramidon and cold agglutinins). *Acta Haemat* 8: 29-41, 1952. Citado por Huguley 2.
17. Moeschlin, S.: Immunological granulocytopenia and agranulocytosis (clinical aspects). *Sang* 26: 32-51, 1955. Citado por Huguley Charles (2).
18. Thygesen, J.: Medicamentel agranulocytosis *Ugesk Laeg* 124: 146-147, 1962. Citado por Huguley 2.
19. Dameshek, W. y Colmes, A.: Effect of drugs in production of agranulocytosis with particular reference to amidopyrine hypersensitivity. *J Clin Investigation* 15: 85-97, 1936, Citado por Pisciotta 21.
20. Denber, H. C. B.: An unusual case of chlorpromazine agranulocytosis. *Dis Nerv Syst* 31: Supl. 134-139, 1970.
21. Pisciotta, A. V. Ebbe, S., Lennon, E. J., Metzger, G. O. y Madison, F. W.: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives. *Amer J Med* 25: 210-223, 1958.
22. Pisciotta, A. V., Santos, A. S. y Keller, C.: Studies on agranulocytosis. V. Patterns of recovery from drug-induced bone marrow damage. *J Lab Clin Med* 63: 445-458, 1964.
23. Cassileth, P. A.: Monocytosis in chlorpromazine-associated agranulocytosis. Termination in acute leukemia. *Amer J Med* 43: 471-476, 1967.
24. Rosenthal, N.: Leucopenic infectious monocytosis. (Benign form of agranulocytosis): *Libman Anniv Vols* 3: 1003-1027, 1932. *The International Universities Press. Inc.* Citado por Cassileth 23.
25. Agranulocytosis with monohistiocytosis associated with ampicillin therapy. Graf, M. y Tarlov, A.: *Ann Intern Med* 69: 91-95, 1968.
26. Kattlove, H. E.: Whence the monocytes? *Ann Intern Med* 70: 420, 1969.
27. Crosby, W. H.: How many "Polys" are enough? *Arch Intern Med* 123: 722-723, 1969.