

# Púrpura trombocitopénica y bartonellosis aguda (enfermedad de Carrión) en Huaraz, Perú

## Thrombocytopenic purpura and acute bartonellosis (Carrion's Disease) in Huaraz, Peru

Douglas López-de-Guimaraes<sup>1</sup>, Julio Menacho-López<sup>2</sup>, Rafael Norabuena-Penadillo<sup>3</sup>, Olaf Romero-Solórzano<sup>4</sup>, Ciro Maguña-Vargas<sup>5</sup>

### RESUMEN

Reportamos cuatro casos de bartonellosis aguda (frotis positivo a *Bartonella bacilliformis*) que presentaron como una complicación importante el síndrome de púrpura trombocitopénica, complicación poco descrita para bartonellosis aguda. Los cuatro pacientes estuvieron hospitalizados en el Hospital Víctor Ramos Guardia y todos ellos procedían de la zona endémica de Áncash; tres eran nativos y uno vivía cinco años en el lugar. La edad varió entre 14 y 33 años; el tiempo de enfermedad entre 14 y 30 días; el índice parasitario estuvo entre 2% al 62%. Se presentaron con anemia, fiebre, epistaxis, petequias y púrpura; dos casos hicieron ictericia y hepatoesplenomegalia. La hemoglobina varió entre 5,6 y 9,7 g/dL el recuento de leucocitos entre 6 000 a 46 000/mm<sup>3</sup> y las plaquetas entre 5 000 a 20 000/mm<sup>3</sup>. El test de Coombs directo, células LE y VIH fueron negativos. Dos casos hicieron compromiso mul-

tisistémico con reactantes de fase aguda positivos y estuvieron muy graves, los otros dos casos evolucionaron sin mayores complicaciones y no requirieron transfusión sanguínea. No se detectaron infecciones sobreagregadas. En los tres casos el aspirado reveló una médula ósea hiper celular y con hiperplasia megacariocítica, un caso con hierro medular ausente y otro con síndrome hematófagocítico medular. No hubo fallecidos. En la bartonellosis hemática aguda el compromiso hematológico puede presentarse como síndrome purpúrico y trombocitopenia periférica severa asociado a compromiso inflamatorio multisistémico, pero también puede observarse un curso clínico menos tórpido y con buena evolución.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica, bartonellosis aguda, reporte de caso.

### ABSTRACT

We report four cases of acute bartonellosis (positive blood smear for *Bartonella bacilliformis*), who were present as an important complication, the thrombocytopenic purpura syndrome, a barely described complication for acute bartonellosis. The four cases were hospitalized in the Víctor Ramos Guardia Hospital, and all of them are from the endemic zone of Ancash; three are natives and one live 5 years ago in this place. The range of the age was 14 -33 years; the time of the disease, 14-30 days; the parasitic index, 2%-62%. They presented with anemia, fever, epistaxis, petechiae and purpura; two cases had jaundice and hepatoesplenomegaly. The haemoglobin was between 5,6 and 9,7 g/dL; the leukocyte count was between 6 000 to 46 000/mm<sup>3</sup> and the platelets were between 5 000 to 20 000/mm<sup>3</sup>. The direct Coomb's test, LE cell test and Elisa for HIV were negative. Key words: thrombocytopenic purpura, acute bartonellosis, case report

### INTRODUCCIÓN

La bartonellosis humana o enfermedad de Carrión es una enfermedad infecciosa causada por *Bartonella bacilliformis*, bacteria aeróbica intracelular, pleomórfica, cocobacilar gramnegativa, que se transmite al hombre mediante la picadura de insectos alados hematófagos del género *Lutzomyia*, los que se encuentran distribuidos en las áreas verrucógenas del Perú, Ecuador y Colombia.<sup>1,2</sup>

En el Perú, la bartonellosis humana tiene tres formas clínicas de presentación: la forma hemática aguda, crónica verrucosa y la bacteriemia crónica asintomática<sup>3</sup>.

La forma hemática aguda o enfermedad de Carrión es la única que produce mortalidad; se caracteriza porque luego de un periodo de incubación variable de 7 a 210 días, se presenta con fiebre, anemia severa, cefalea, dolor musculoesquelético, ictericia, astenia, hepatoesplenomegalia y cambios en el estado mental, relacionado a un estado de inmunosupresión transitoria<sup>3-5</sup>. Los pacientes se encuentran bacteriémicos, el parasitismo puede alcanzar el 100% de eritrocitos y con el tratamiento antibiótico, la mayoría evoluciona hacia un proceso de curación donde se resuelve la sintomatología, mejora el estado clínico y desaparece la bacteria del frotis de sangre periférica (forma no complicada).

1. Departamento de Medicina del Hospital 'Víctor Ramos Guardia', Huaraz, Minsa.  
2. Profesor Asociado de la Universidad Santiago Antúnez de Mayolo (USAM), Áncash.  
3. Hematólogo Clínico. Profesor Asociado de la USAM, Áncash.  
4. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital 'Víctor Ramos Guardia', Huaraz.  
5. Profesor Asociado de la USAM, Áncash.  
6. Hospital de Carhuaz. Profesor de la USAM, Áncash.  
7. Médico Infectólogo Tropicalista, Dermatólogo. Profesor Principal UPCH, IMT 'Alexander Von Humboldt' UPCH, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

En 1984, un estudio sobre enfermedad de Carrión, hecho en Huaraz, definió complicación tanto a las derivadas por la misma enfermedad, como a las producidas por infecciones agregadas<sup>6</sup>. En el primer grupo se considera aquel evento que forma parte de la historia natural de la enfermedad y por lo tanto tiene la misma etiología; en el segundo grupo se considera aquella enfermedad que obedece a otra etiología. Algunos pacientes evolucionan en forma tórpida, incluso siendo *Bartonella* negativos en el frotis de sangre periférica, con aparición de nuevos síntomas y signos clínicos que comprometen a diferentes órganos y sistemas corporales (forma complicada). Se observa la presencia de nuevos procesos infecciosos sobreagregados y/o reactivación de infecciones latentes (complicación infecciosa). Otros casos evolucionan a un proceso patológico caracterizado por un estado inflamatorio persistente en el cual no se aislan gérmenes, se afectan diversos órganos de la economía, puede conducir al compromiso multisistémico y falla multiorgánica (complicación no infecciosa).<sup>7-9</sup> Las complicaciones infecciosas y no infecciosas pueden coexistir en un mismo paciente. En la bartonelosis hemática aguda las complicaciones se presentan entre el 49% al 67% de casos; del 33% al 35% son de tipo infeccioso y del 17% al 32% son complicaciones no infecciosas, siendo la letalidad hospitalaria entre 8,8% y 9,2%<sup>7,8</sup>.

Daniel A. Carrión relata en el diario que escribió sobre su enfermedad, la presencia de hemorragias petequiales en la piel; nota que le aparecieron manchitas sanguíneas como picadura de pulga en la nariz, entre las cejas y en la sien derecha durante los días 22 y 24 de setiembre de 1885, y que hacia el día 27 desaparecen poco a poco.<sup>10</sup> Odrizola<sup>11</sup> menciona que en la fiebre grave de Carrión las hemorragias no son escasas, siendo la epistaxis la más frecuente y que puede ser tan abundante como para poner en peligro la vida del paciente; asimismo, observa que las petequias son frecuentes y se les ve en el vientre y en el pecho, con más frecuencia en el cuello, en la cara y en los miembros. Inicialmente se pensó que las petequias se transformaban en pequeñas verrugas y que la epistaxis se producía por la presencia de verrugas en la cavidad nasal<sup>12</sup>. Ricketts señala que fue Malo quien primero distinguió las petequias de la verruga puntiforme de la piel y demostró que los casos con púrpura tienen una trombocitopenia constante<sup>12</sup>. Desde entonces, la púrpura trombocitopénica asociada a bartonelosis hemática aguda ha sido un signo ominoso de la enfermedad, hacía prever un proceso infeccioso grave y de evolución tórpida.

Es esta área endémica, observamos una presentación clínica poco descrita en la fase aguda, un síndrome purpúrico y trombocitopenia, por lo que hicimos un breve reporte inicial sobre el tema<sup>13</sup>. Pero este hecho no es reciente, en 1988 hallamos que el 9,2% (12/121) de casos con Bartonelosis aguda en el Hospital de Huaraz hicieron síndrome purpúrico y en 1997, un estu-

dio hecho en niños del Hospital de Caraz, reportó que el 10,7% (9/84) presentó petequias.<sup>8,14</sup> A nivel de los elementos formes de la sangre, este proceso infeccioso se presenta con anemia hemolítica y reacción leucoeritroblástica en sangre periférica, sin embargo; en la serie megacariocítica el compromiso es menor. El presente reporte se refiere al síndrome purpúrico y trombocitopenia periférica asociado a bartonelosis en su fase hemática aguda, y tiene por objeto mostrar que este compromiso hematológico no significa necesariamente enfermedad grave complicada.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se reportan cuatro casos de bartonelosis aguda asociada a púrpura trombocitopénica observados en el Hospital Víctor Ramos Guardia de Huaraz, Minsa (3 100 m). Este hospital actúa como centro de referencia para toda la zona sierra de Ancash. Los casos reunieron los criterios de bartonelosis aguda confirmada mediante frotis positivo de sangre periférica; además de síndrome purpúrico y trombocitopenia severa. El estudio de médula ósea, que se realizó en tres pacientes, fue hecho por un médico hematólogo. Para una mejor comprensión presentamos un resumen de cada caso estudiado.

### CASO 1

Varón de 26 años de edad, natural de Lima procedente de Carhuaz donde vive hace 5 años, transportista. Refiere hace 30 días dolor osteomuscular en región lumbar y muslos, palidez progresiva, disnea, dolor abdominal, cefalea, postración, fiebre, ictericia y coluria. Tratado en el Hospital de Yungay con ciprofloxacino por tres días, luego lo transfieren a Huaraz el 12-03-98, por síndrome mieloproliferativo. Se le observa somnoliento, pálido, febril, con ictericia de piel y mucosas, petequias en brazos, tórax, paladar blando, subcréptos pulmonares y hepatoesplenomegalia dolorosa. En la evolución hace epistaxis severa, edema de miembros inferiores y sacro, síndrome pleuroparenquimal derecho, hepatoesplenomegalia y ascitis (ecografía), hipoalbuminemia, efusión pericárdica posterior con disfunción sistólica en el límite inferior normal (ecocardiograma). VIH, Coombs directo y células LE negativos. El 14-03-98 se realizó el estudio hematológico que en la sangre periférica muestra anemia leve, bartonelosis cocobacilar 28%, reacción mieloblástica y trombocitopenia severa, médula ósea hiperclular, hiperplasia eritroide y megacariocítica, maduración normal (Figura 1), histiocitosis reactiva con citofagocitosis de hematíes, normoblastos, leucocitos y plaquetas; concluyendo en anemia hemolítica por bartonelosis aguda y trombocitopenia periférica. Recibió tratamiento con transfusión sanguínea (tres unidades), ceftriaxona, cloranfenicol y dexametasona. El 27-03-98 salió de alta y 10 días después acudió a control por consultorio: asintomático. Este caso se diagnosticó como bartonelosis aguda grave complicada, con trombocitopenia severa, anasarca y síndrome ictérico.

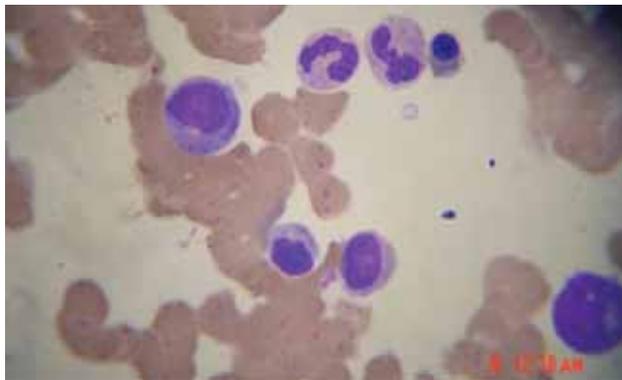


Figura 1. Médula ósea: mielocitos, normoblastos, glóbulos rojos parasitados con *B. bacilliformis*. Aumento x1 500.

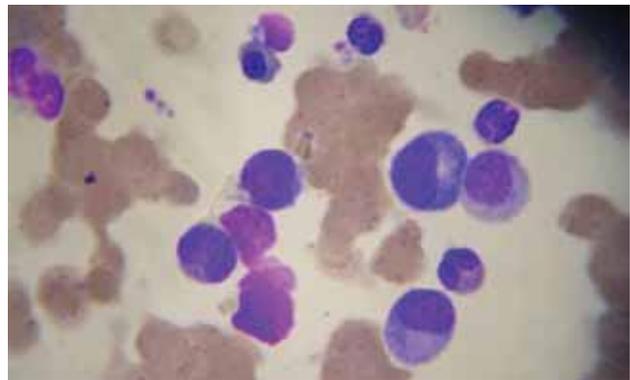


Figura 3. Médula ósea: mielocitos, metamielocitos, polimorfonucleares, normoblastos y glóbulos rojos parasitados con *B. bacilliformis*. Aumento x1 500.

## CASO 2

Mujer de 33 años, natural y procedente de Carhuaz, casada, ama de casa y agricultora, iletrada, quechuahablante. Desde hace 16 días presenta malestar general, fiebre, palidez progresiva y dolor abdominal, fue vista en el Hospital de Carhuaz por bartonelosis aguda (Hemoglobina: 8 g/dL, frotis: positivo para bartonella, IP: 41%), recibió cloranfenicol y penicilina sódica por 12 días, endovenoso, el cuadro clínico mejora; pero desde el 22-01-99 nuevamente se reagudiza, presentado náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso, ictericia y oliguria, la transfieren a Huaraz por Abdomen agudo quirúrgico, Sepsis abdominal (plastrón apendicular vs. perforación tífica) y bartonelosis grave complicada resistente. Mujer alerta, hipotensa, taquicárdica, polipneica, febril, pálida, icterica, deshidratada, edema de miembros inferiores, dolor abdominal difuso moderado, hepatoesplenomegalia y ascitis, petequias en tórax y abdomen.

En la evolución hace epistaxis masiva, hematomas, anasarca, hipoalbuminemia, retención nitrogenada (urea, 81 mg/dL; creatinina, 3 mg/dL), hepatoesplenomegalia y ascitis (ecografía), derrame pericárdico posterior con función sistólica conservada y fracción de eyección en 60% (ecocardiograma), bradicardia sinusal que responde a la atropina, compromiso neurológico (desorientación, rigidez de nuca, hiperreflexia y Babinski derecho), e hipoxemia refractaria persistente (PaO<sub>2</sub>: 55 mmHg). El VIH, Coombs directo y células LE negativos. No se hizo estudio de médula ósea. Se administró sangre (6 unidades), plasma fresco congelado, penicilina, cloranfenicol, ceftriaxona, hidrocortisona, soporte ventilatorio mecánico con ventilador volumétrico y apoyo de enfermería. Salió de alta el 18-02-99. Este fue un caso de bartonelosis aguda grave complicada, con trombocitopenia severa, anasarca, compromiso renal, pulmonar, neurológico y cardiovascular.

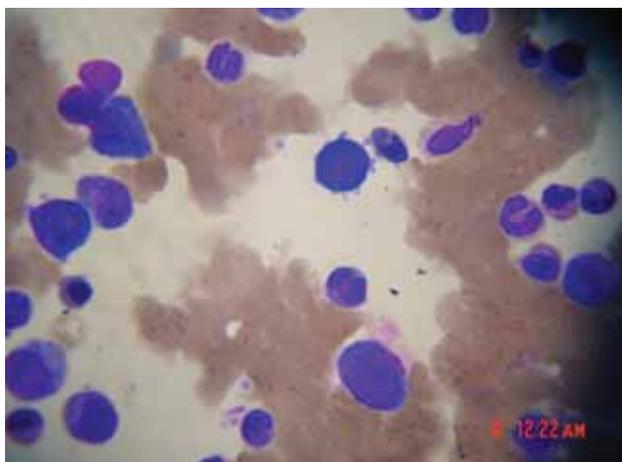


Figura 2. Médula ósea: predominio de serie mieloide, glóbulos rojos parasitados con *B. bacilliformis* (formas cocoide y bacilar). Aumento x1 500.

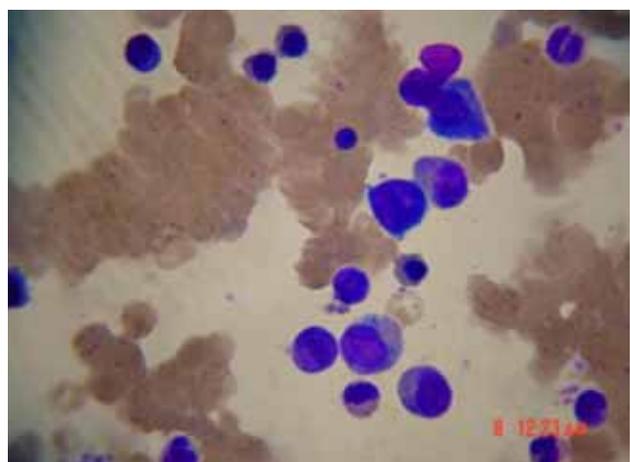


Figura 4. Médula ósea: con predominio de serie mieloide, algunos normoblastos, glóbulos rojos parasitados con *B. bacilliformis*. Aumento x1 500.

### CASO 3

Mujer de 14 años, natural y procedente de Caraz, soltera, estudiante. Refiere hace dos semanas malestar general, cefalea, alza térmica y escalofríos; la madre lo atribuye a resfrío común y le administra dos tabletas de metamizol, con lo que refiere mejoría. Una semana después presenta petequias y hematomas en todo el cuerpo, luego hace epistaxis (aprox. 400 mL), por lo que acude al Hospital de Caraz. Se encontró Hb, 11,7 g/dL; plaquetas, 20 000/mm<sup>3</sup>; frotis negativo para *Bartonella*. Le administran prednisona. Como no mejora, la transfieren a Huaraz el 06-03-03. Se la observa lúcida, pálida, afebril; no edemas ni ictericia, ni adenopatías; lesiones petequiales en brazos, tórax, abdomen, miembros y mucosa oral, hematomas espontáneos; no hepatoesplenomegalia ni sangrado vaginal. Debido a la anemia (Hb, 7,7 g/dL), trombocitopenia severa y frotis negativo para *Bartonella*, se indicó estudio hematológico, dado que no pudo pagar sus exámenes ordenados. Este se realizó el 12-03-03; en sangre periférica se observó *Bartonella cocobacilar* 6%, anemia (Hb, 8,2 g/dL; reticulocitos, 10,2%); IPM, 3,77 y plaquetas, 131 000/mm<sup>3</sup>. La médula ósea fue hiperplásica, con hiperplasia megacariocítica y mieloides y hierro medular ausente (Figuras 2 y 3); se concluyó en trombocitopenia periférica asociada a *Bartonella*, anemia hemolítica por bartonelosis aguda y deficiencia de hierro asociada. Se continúa tratamiento con prednisona: 1,5 mg/kg/día, después se agregó ciprofloxacino; no se hizo transfusión por falta de donante. Salió de alta el 17-03-03, con diagnóstico de bartonelosis aguda asociada a trombocitopenia, sin otra complicación concomitante.

### CASO 4

Varón de 22 años, natural y procedente de Carhuaz, soltero, estudiante. Refiere desde hace 15 días malestar general, sensación de alza térmica y dolores osteomusculares; hace 4 días se agrega epistaxis de moderada intensidad y sangrado de encías; un día después presenta lesiones petequiales en miembros superiores e inferiores, acude al Hospital de Carhuaz de donde es transferido al Hospital de Huaraz, ingresando por Emergencia, el día 3 de julio del 2005. Niega antecedentes de alergias ni discrasias sanguíneas, no exposición a pesticidas, no enfermedades crónicas previas. Estuvo recibiendo prednisona durante dos días en Carhuaz, varón, lúcido, afebril, hemodinámicamente estable, no ictericia, no edemas ni adenopatías. Se observan lesiones petequiales en miembros superiores e inferiores, en paladar blando y equimosis en brazo derecho; no hepatoesplenomegalia. Debido a la anemia (Hb: 8,9 g/dl), trombocitopenia severa (8 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y frotis negativo para *Bartonella*, se indicó estudio hematológico. El estudio se realizó el 6-07-05, se observó en sangre periférica *Bartonella* forma cocoide, 2%; Hb, 9,27 g/dL; reticulocitos en 5,8%; IPM, 2,0 y plaquetas, 5 000/mm<sup>3</sup>. La médula ósea (Figura 4) fue hiperplásica, con hiperplasia megacariocítica leve, serie mieloides con número de células y maduración normal, y

hierro medular presente; concluyendo en trombocitopenia periférica y anemia hemolítica moderada por bartonelosis aguda. Recibió tratamiento con prednisona, ceftriaxona, amoxicilina/ácido clavulánico y no se realizó transfusión sanguínea. Salió de alta el 18-07-05 con Hb, 12,6 g/dL, plaquetas, 400 000/mm<sup>3</sup> y frotis de sangre periférica para *Bartonella*: negativo. Este caso se catalogó como bartonelosis aguda asociada a púrpura trombocitopénica, sin otra complicación concomitante.

### DISCUSIÓN

Ricketts, entre 1938 y 1943, estudió 30 casos de anemia en pacientes con bartonelosis hemática aguda y halló que el 26,7% hizo trombocitopenia con púrpura y hemorragia externa; observó que estas hemorragias eran transitorias y tuvieron una duración no mayor de dos semanas, siendo paralela a la caída en el recuento de plaquetas<sup>12</sup>. En dicho estudio, la letalidad fue 73,3% y en el 6,7% de casos, la muerte se atribuyó a la púrpura trombocitopénica<sup>12</sup>. Luego, en un estudio clínico publicado en 1949, se menciona que la tendencia hemorrágica puede manifestarse con petequias, equimosis, epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis o melena; señalando que en los casos con púrpura hay una trombocitopenia constante<sup>15</sup>. Más recientemente, dos series hechas en Lima reportan trombocitopenia de 7,3% a 20,7% de casos<sup>16,17</sup>. En el Cusco, durante el brote epidémico de 1998, un reporte inicial lo halló en el 19% de casos<sup>18</sup>. En el Callejón de Huaylas, Áncash, se observó trombocitopenia asociada a bartonelosis aguda en 9% al 11% de pacientes<sup>8,14</sup>. Aunque se ha mencionado que anasarca y petequias se asociaron significativamente con mortalidad<sup>7</sup>, y que la trombocitopenia es signo de infección severa<sup>19</sup>; nuestra observación inicial es algo diferente a lo mencionado.

La trombocitopenia es un signo de enfermedad cuya expresión clínica es el síndrome purpúrico<sup>20</sup>. En este trabajo observamos la presencia de síndrome purpúrico y trombocitopenia severa periférica asociado a enfermedad de Carrión en fase hemática aguda, en dos contextos clínicos. Los casos 1 y 2 ocurrieron en presencia de un proceso infeccioso severo que evolucionó a un cuadro clínico de suma gravedad, asociado a compromiso multisistémico inflamatorio con hipoalbuminemia, VSG y PCR elevados. (Tabla 1) En cambio, los casos 3 y 4 no hicieron otra complicación detectable; inicialmente se pensó que se estaba ante un cuadro de púrpura trombocitopénica idiopática, hasta que se tuvo el estudio hematológico que fue diagnóstico; aún sin transfusión sanguínea los pacientes evolucionaron favorablemente. No hubo fallecidos. Es probable que este cuadro clínico dependa principalmente de la buena y adecuada respuesta inmunológica del huésped afectado, ante la injuria bacteriana.

El recuento de leucocitos fue compatible con lo reportado en un estudio previo<sup>8</sup>, es frecuente la leucocitosis (51,9%) y la leucopenia es rara (3%). Al parecer, la intensidad de la anemia, el índice de parasitemia en el frotis y la forma bacteriana predomi-

**Tabla 1.** Púrpura trombocitopénica y bartonelosis aguda en Huaraz: Datos clínicos y de laboratorio.

Datos clínico/laboratorio	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
• Procedencia	Carhuaz	Carhuaz	Caraz	Carhuaz
• Edad (años)/sexo	26/M	33/F	14/F	22/M
• Tiempo de enfermedad (días)	30	16	14	15
• Frotis: índice parasitario	62%	41%	6%	2%
• Forma bartonelósica	Bacilar	Cocobacilar	Cocobacilar	Cocoide
• Fiebre y anemia	Sí	Sí	Sí	Sí
• Epistaxis severa	Sí	Sí	Sí	Sí
• Petequias/ púrpura	Sí	Sí	Sí	Sí
• Presencia de ictericia	Sí	Sí	No	No
• Hepatoesplenomegalia	Sí	Sí	No	No
• Hemoglobina (g/dL)	5,6	9,7	7,7	8,9
• Recuento de leucocitos/mm <sup>3</sup>	46 000	6 000	9 500	20 200
• Recuento de plaquetas/mm <sup>3</sup>	19 000	8 000	20 000	5 000
• Albúmina sérica < 3 g/dL	Sí	Sí	No	No
• Aglutinaciones	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
• VSG (mm/h) (Westergren)	72	50	14	12
• PCR (cualitativo)	+++	+++	No se hizo	Negativo
• Compromiso multisistémico	Sí	Sí	No	No

nante no influyen en el pronóstico. Tal vez, es importante el número de bacterias que se observa en cada eritrocito infectado durante la evolución y la respuesta inmunológica mediada por citoquinas. La anemia es hemolítica y desarrolla en muy corto tiempo. Como respuesta a la mayor destrucción hemática se produce hiperplasia del tejido eritropoyético medular; los eritrocitos pueden ser producidos hasta seis veces mayor de lo normal, por lo que salen a la circulación inmaduros (reticulocitosis), de mayor tamaño que los normales (macrocitosis) y con deficiente cantidad de hemoglobina (hipocromía)<sup>21,22</sup>.

Odrizola, en 1898, menciona haber examinado la médula de los huesos y constatado signos evidentes de proliferación activa de los elementos hemopoyéticos<sup>11</sup>. Carballo, en 1911, estudió la médula ósea y describió una hiperplasia absoluta eritromieloide que caracteriza a la fase hemática aguda<sup>23</sup>. Urteaga, en 1948, reportó 32 pacientes con bartonelosis aguda a quienes practicó 79 punciones esternas; en el estudio de la médula ósea evidenció una hiperplasia absoluta de todos los elementos celulares, con un predominio de la serie eritroblástica sobre la mieloide y linfoide, y que es más intensa cuanto más severa es la anemia<sup>24</sup>. Posteriores trabajos han confirmado que la respuesta de la médula ósea en la bartonelosis aguda muestra hiperplasia medular a predominio de las series eritroide y megacariocítica<sup>16</sup>, tal como se observa en nuestros casos. A nivel medular no hay signos carenciales<sup>24</sup>, entonces la ausencia de hierro medular (Caso 3) se interpreta como un hallazgo independiente de la enfermedad<sup>16</sup>; debe buscarse una causa diferente como anemia ferropénica previa o pérdida aguda por sangrado importante, como parece que fue nuestro caso.

La linfocitosis hemofagocítica en un síndrome raro, se caracteriza por una proliferación sistémica reactiva de histiocitos no neoplásicos por todo el sistema reticuloendotelial<sup>25</sup>. Se le ha asociado con diversas infecciones, neoplasias, drogas, enfermedades autoinmunes y algunas inmunodeficiencias; es un marcador de gravedad y se ha postulado como mecanismo inmunopatológico la excesiva producción de citoquinas Th1 a partir de los linfocitos o monocitos activados<sup>25</sup>. En Huaraz se ha reportado el síndrome hemofagocítico asociado a formas severas de bartonelosis en fase hemática aguda<sup>26</sup>. Este proceso consiste en una histiocitosis reactiva no neoplásica, con fagocitosis de hematíes, normoblastos, leucocitos y plaquetas; fenómeno que es transitorio y reversible con la evolución favorable del proceso infeccioso. Pero se ha mencionado que el porcentaje de esta hemofagocitosis es tanto más acentuada, cuanto más severa e intensa es la anemia<sup>24</sup>. De los tres casos con estudio de la médula ósea, se observó síndrome hemofagocítico sólo en el caso más grave, con compromiso multisistémico (Tabla 2).

El sangrado en la enfermedad infecciosa es un proceso multifactorial que resulta de una combinación de trombocitopenia, consumo de los factores de la coagulación, hiperfibrinólisis local e injuria del endotelio vascular<sup>27</sup>. La trombocitopenia asociada a infección bacteriana sistémica usualmente se debe al incremento en la destrucción periférica de plaquetas, como se revela por la rápida caída del recuento de plaquetas a nivel de sangre periférica y el aumento de megacariocitos en la médula ósea, que en la bartonelosis aguda es hiperactiva y con cambios diseritropoyéticos<sup>28,29</sup>. La etiología de la trombocitopenia asociada a infección bacteriana es múltiple y compleja, puede ser causada por la coagulación intravascular diseminada (CID), la mayoría de pacientes con plaquetas menor de 50 000 / mm, tienen evidencia por el laboratorio de CID; por la destrucción esplénica de las plaquetas recubiertas por complejos inmunes (hasta el 46% de pacientes sépticos tiene IgG adherido a las plaquetas sin evidencia de CID); por la adherencia de las plaquetas a la superficie del endotelio vascular injuriado; por la histiocitosis hemofagocítica que pueden desarrollar los pacientes

**Tabla 2.** Púrpura trombocitopénica y bartonelosis aguda en Huaraz: Estudio del aspirado de la médula ósea.

Estudio médula ósea	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
• Celularidad	Hiper celular	Presente	Hiper celular	Hiper celular
• Megacariocitos	Hiperplasia	Presente	Hiperplasia	Hiperplasia
• Hierro medular	Presente	No se hizo	Ausente	Presente
• Histiocitofagocitosis	Presente	No se hizo	Ausente	Ausente

El aspirado de la médula ósea se hizo en los tres casos a los dos, seis y tres días posterior al ingreso; respectivamente. Sólo en el caso 3, el hierro medular estuvo ausente. En los tres casos estudiados se concluyó en anemia hemolítica por bartonelosis aguda y trombocitopenia periférica.

con sepsis (con fagocitosis de plaquetas, leucocitos y eritrocitos, por los histiocitos de la médula ósea); por la disminución en el tiempo de vida de las plaquetas que se ha demostrado en algunos pacientes sépticos con trombocitopenia; por toxicidad plaquetaria directa a causa del microorganismo, tal como ocurre en la malaria, donde se ha demostrado que las plaquetas humanas contiene plasmodios<sup>27-30</sup>. Si la bartonelosis hemática aguda es una septicemia por gramnegativos, entonces es probable que algunos o todos los mecanismos patogénicos mencionados expliquen la trombocitopenia periférica que se observa en este proceso infeccioso. Es evidente que se necesitan nuevos estudios sobre este problema específico.

En todos los casos se verificó trombocitopenia periférica asociada a una médula ósea reactiva; aunque el test de Coombs directo fue negativo, los pacientes respondieron rápidamente a la administración de corticoides a alta dosis, por un período de tiempo corto. Inicialmente, los pacientes con bartonelosis aguda y púrpura trombocitopénica deben estudiarse por la presencia de CID, observar el curso clínico muy cuidadosamente para averiguar si están en un contexto de compromiso multisistémico o no, y la terapia debe dirigirse contra la infección bartonelósica utilizando los antibióticos del programa. La transfusión de plaquetas puede usarse para controlar el sangrado en casos de trombocitopenia severa, hasta que la terapia antimicrobiana haga efecto. Los casos 1 y 2, recibieron sangre fresca porque en el Hospital de Huaraz no se cuenta con preparados de plaquetas; Los casos 3 y 4 no requirieron transfusión.

Se piensa que la *Bartonella* infecta un nicho primario desconocido, desde donde luego ingresa en oleadas al torrente sanguíneo<sup>31</sup>. Se ha postulado que el nicho primario de la infección bartonelósica podría ser el endotelio vascular; la colonización, invasión y activación endotelial puede inducir el crecimiento tumoral vasoproliferativo (angiogénesis patológica), y activar un fenotipo proinflamatorio mediante activación de los neutrófilos circulantes<sup>32</sup>. La bartonelosis aguda es una infección bacteriémica que cumple con la concepción fisiopatológica actual de la sepsis, definida como un proceso inflamatorio no controlado asociado con inmunosupresión<sup>33</sup>. Es necesario, para el manejo y pronóstico, que los pacientes bartonelósicos bacteriémicos que hacen púrpura trombocitopénica puedan diferenciarse entre los que están bajo un severo compromiso multisistémico y los que tienen un curso clínico menos tórpido y severo, con buena evolución clínica y bacteriológica. Finalmente, se debe estudiar marcadores de respuesta inmune (citoquinas), que permitan predecir la evolución y complicaciones de la forma hemática aguda, de esta histórica y fascinante enfermedad infecciosa peruana. Un estudio preliminar realizado, en Lima (Maguiña), en pacientes en fases aguda y eruptiva ha logrado demostrar, estudiando diversas interleuquinas y citoquinas, que la respuesta en la fase aguda es de tipo Th1, muchos pacientes presentaron elevación de citoquinas muy similar a la que se presenta en la enfermedad meningocócica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walter DH, Guerra H, Maguiña C. Bartonelosis. En: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. Tropical Infectious Diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1999:492-497.
2. Solano M, Solano VL. La enfermedad de Carrión y la biología de *Bartonella bacilliformis*. Rev Per Med Trop 1991; 5:13-18.
3. Laughlin LW. Bartonelosis. En: Strinland GT, ed. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8<sup>th</sup> edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000:394-398.
4. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonelosis. New and old. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:1-22.
5. Patrucco R. Estudio de los parámetros inmunológicos en pacientes portadores de la enfermedad de Carrión (bartonelosis humana). Diagnóstico. 1983;12:138-144.
6. Orrego JL, León-Morán AC. Enfermedad de Carrión en el departamento de Ancash: morbilidad, tratamiento y complicaciones, 1979-1983. Tesis Bachiller en Medicina. La Libertad, UNT, 1984.
7. Maguiña C, García PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonelosis (Carrión's disease) in the modern era. Clin Infect Dis. 2001;33: 772-779.
8. Lopez de Guimaraes D, Ávila FP, Villanueva JP. Enfermedad de Carrión en Huaraz: 131 casos en fase aguda. Libro de Resúmenes del VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, Perú, agosto 1999:115.
9. Lopez de Guimaraes D, Ávila FP, Villanueva JP. Enfermedad de Carrión grave complicada: relevancia del compromiso multisistémico. Libro de Resúmenes del VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, Perú, agosto 1999:027.
10. Medina C, Mestanza E, Arce J, Alcedan M, Miranda R, Montero M, La Verruga Peruana y Daniel A. Carrión. Lima, Imprenta del Estado, 1886:40-42.
11. Odriozola E. La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana. Traducido de la versión Francesa publicada en París, 1898. Lima, Rev San Pólicia, 1945:97.
12. Ricketts WE. *Bartonella bacilliformis* anemia (Oroya Fever): A study of thirty cases. Blood. 1948;3:1025-1048.
13. Lopez de Guimaraes D, Menacho J, Flores J, Romero O. Púrpura trombocitopénica asociada a bartonelosis aguda. Libro de Resúmenes del VIII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, agosto 2003: (Res. 21):28.
14. Vera-Herrera VH. Signos clínicos epidemiológicos de la bartonelosis aguda con y sin complicaciones en niños de zona de elevada incidencia. Tesis Bachiller en Medicina. La Libertad, UNT, 1997.
15. Ricketts WE. Clinical manifestations of Carrión's disease. Arch Intern Med. 1949; 84:751-781.
16. Maguiña-Vargas C. Estudio clínico de 145 casos de bartonelosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: 1969-1992. Tesis Doctoral. Lima, UPCH, 1993.
17. Espinoza-Carrillo RD. Bartonelosis aguda en niños. Estudio retrospectivo en el INSN, 1976-1985. Tesis Bachiller en Medicina. Lima, UPCH, 1987.
18. Montoya M, Maguiña C, Vigo B. Brote epidémico de enfermedad de Carrión en el Valle Sagrado de los Incas (Cusco). Bol Soc Per Med Inter. 1998;11:170-176.
19. George J, Harake M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms: thrombocytopenia associated with infection. Butler E, Lichtman M, y col, eds. Hematology. 5<sup>th</sup> ed. N.York, McGraw-Hill, 1995:1305-1306.
20. Gomez Morales E, Sánchez-Valles E. La trombocitopenia como problema diagnóstico. Temas de Medi Inter (Mex) 1994;2:153-160.
21. Reynafarje CH. Enfermedad de Carrión. Breve descripción actualizada y bases para su erradicación. Acta Med Per. 1972; 1:139-144.
22. Reynafarje CH. La adaptación a las grandes alturas. La Verruga Peruana o enfermedad de Carrión. Perú, Concytec. 1990:261-303.
23. Maguiña Vargas C. Bartonelosis o enfermedad de Carrión. Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Lima, AFA. Editores Importadores, 1998:29.
24. Urteaga OB. Histopatogenia de la anemia en la Verruga Peruana. Arch Per Patol Clin. 1948;2:355-378.
25. Je-Jung Lee, Ik-Joo Chung, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Emerg Infect Dis. 2002; 8: 209-210.
26. Menacho JL, Quispe R, Ferrufino J, y col. Síndrome hemofagocítico asociado a Bartonella. Libro de Resúmenes del III Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, 9 al 12 septiembre de 1993: 76.
27. Van Gorp EMC, Suharti C, Ten Cate H, et al. Infectious diseases and coagulation disorders. J Infect Dis. 1999;180:176-186.
28. Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Nathan DG, Orkin SH, et al, Eds. Hematology of Infancy and Childhood. 6<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Philadelphia, Saunders, 2003:1614.
29. Harlan JM. Thrombocytopenia due to non-immune platelet destruction. Clin In Haematology. 1983;12:39-68.
30. Rees MM, Rodgers GM. Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. En: Greer JP, Foerster J, et al, eds. Clinical Hematology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:1581-1582.
31. Seubert A, Schulein R, Dehio C. Bacterial persistence within erythrocytes: a unique pathogenic strategy of *Bartonella* sp. Int J Med Microbiol. 2002;291:555-560.
32. Dehio C. Bartonella interactions with endothelial cells and erythrocytes. Trends Microbiol. 2001; 9:279-285.
33. Hotchkiss RS, Karlie IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348:138-150.

## CORRESPONDENCIA

Douglas López de Guimaraes: Apartado Postal 75, Huaraz. Tel.: 423048.