

# Púrpura trombocitopénica y bartonelosis aguda en Huaraz

**Autores:**

**Douglas López de Guimaraes**

Departamento de Medicina del Hospital "Víctor Ramos Guardia" de Huaraz – MINSA.  
Profesor Asociado de la Universidad "Santiago Antunez de Mayolo", Ancash.

**Julio Menacho López**

Hematólogo Clínico. Profesor Asociado de la Universidad  
"Santiago Antunez de Mayolo", Ancash.

**Rafael Norabuena Penadillo**

Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Víctor Ramos Guardia" de Huaraz.  
Profesor Asociado de la Universidad "Santiago Antunez de Mayolo", Ancash.

**Olaf Romero Solórzano**

Hospital de Carhuaz. Profesor de la Universidad "Santiago Antunez de Mayolo", Ancash.



## Resumen

**Objetivo:** Estudiar parte del compromiso hematológico de la Enfermedad de Carrión que se observa del 9% al 11% en el Callejón de Huaylas–Ancash.

**Métodos:** Se reportan cuatro casos de bartonelosis aguda asociada a púrpura trombocitopénica observados en el Hospital "VRG" de Huaraz. Los casos se confirmaron mediante el frotis positivo para *Bartonella* en sangre periférica. El estudio de médula ósea, que se hizo en tres casos, lo realizó un hematólogo calificado.

**Resultados:** Los cuatro casos estudiados procedían de la zona endémica; 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 y 62%. Se presentaron con anemia, fiebre, epistaxis, petequias y púrpura; dos casos hicieron ictericia y hepatoesplenomegalia. La Hb varió entre 5,6 y 9,7 g/dl; el recuento de leucocitos entre 6000 a 46 000/mm<sup>3</sup> y las plaquetas entre 5000 a 20 000/mm<sup>3</sup>. El Test de Coombs directo, células L.E. y VIH fueron negativos. Dos casos hicieron compromiso multisistémico 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 hiperclular y con hiperplasia megacariocítica, un caso con hierro médular ausente y otro con síndrome hematofagocítico médular. No hubo fallecidos.

**Conclusión:** En la bartonelosis 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 claves:** Bartonelosis aguda, púrpura, trombocitopenia.

## Introducción

La bartonelosis 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 bartonelosis 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, bartonelosis aguda o enfermedad de Carrión en fase aguda 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>(3,4,5)</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).

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* negativo 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 la cual no se aíslan gérmenes, se afectan diversos órganos de la economía, puede conducir al compromiso multisistémico y falla multiorgánica (complicación no infecciosa)<sup>(7,8,9)</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 desaparecieron poco a poco<sup>(10)</sup>. Odriozola<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.

También en nuestro medio durante el ejercicio de la práctica médica diaria, observamos una presentación clínica de la enfermedad de Carrión en fase aguda asociada a 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 estudio 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 leucoeritoblástica 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.

## Pacientes y métodos

Se reportan cuatro casos de Bartonelosis aguda asociada a púrpura trombocitopénica observados en el Hospital "Víctor Ramos Guardia" de Huaraz-MINSA (3100 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 hematólogo clínico calificado. 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, subcréptitos 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 L.E. 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, 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), ceftriaxone, cloranfenicol, dexametasona, soporte médico y de enfermería. El 27-03-98 salió de alta y diez días después acudió a control por consultorio: asintomático. Este caso se catalogó como bartonelosis

aguda grave complicada, con trombocitopenia severa, anasarca y síndrome icterico.

**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 (Hb:8g/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, 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 Babinsky derecho), e hipoxemia refractaria persistente (PaO<sub>2</sub>:55 mmHg). VIH, Coombs directo y células L.E. negativos. No se hizo estudio de médula ósea. Se administró sangre (6 unidades),

plasma fresco congelado, penicilina, cloranfenicol y 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.

**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 antalgina (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 donde le realizan 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 le observa lúcida, pálida, afebril, no edemas, no ictericia, no adenopatías, lesiones petequiales en brazos, tórax, abdomen, miembros y mucosa oral, hematomas espontáneos; no hepatoesplenomegalia, no 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 en 10,2%, I.P.M.: 3,77 y plaquetas en 131 000 / mm<sup>3</sup>. La médula ósea fue hiper celular, hiperplasia megacariocítica y mieloides

Tabla 1

**Púrpura trombocitopénica y bartonelosis aguda en Huaraz: Algunos datos clínicos y de laboratorio**

| DATOS CLÍNICOS / 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  | 6000        | 9500        | 20 200  |
| Recuento de plaquetas/ mm <sup>3</sup>  | 19 000  | 8000        | 20 000      | 5000    |
| Albúmina sérica menor 3 g/dl            | sí      | sí          | no          | no      |
| Aglutinaciones                          | neg.    | neg.        | neg.        | neg.    |
| V.S.G. mm/h (Westg.)                    | 72      | 50          | 14          | 12      |
| P.C.R. (cualitativo)                    | +++     | +++         | No se hizo  | neg.    |
| Compromiso multisistémico               | sí      | sí          | no          | no      |

Tabla 2

## Púrpura trombocitopénica y bartonelosis aguda en Huaraz: Estudio del aspirado de la médula ósea

| ESTUDIO MÉDULA OSEA   | CASO 1       | CASO 2     | CASO 3       | CASO 4       |
|-----------------------|--------------|------------|--------------|--------------|
| Celularidad           | Hipercelular | No se hizo | Hipercelular | Hipercelular |
| Megacariocitos        | Hiperplasia  | -----      | Hiperplasia  | Hiperplasia  |
| Hierro médular        | Presente     | -----      | Ausente      | Presente     |
| Histiocitofagocitosis | Presente     | -----      | Ausente      | Ausente      |

con hierro médular ausente; concluyendo 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 pudo transfundir porque no hizo el depósito. Salió de alta el 17-03-03. Este caso se catalogó como 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 03 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 (8000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) y frotis negativo para *Bartonella*, se indicó estudio hematológico. Este se realizó el 06-07-05, observándose en sangre periférica *Bartonella* forma cocoide 2%, Hb: 9,27 g/dl, reticulocitos en 5,8%, IPM: 2,0 y plaquetas en 5000/mm<sup>3</sup>. La médula ósea fue hipercelular, hiperplasia megacariocítica leve, serie mieloide con número de células y maduración normal, y hierro médular presente; concluyendo en trombocitopenia periférica y anemia hemolítica moderada por bartonelosis aguda. Recibió tratamiento con prednisona, ceftriaxone, amoxicilina/ácido clavulánico y no se realizó transfusión sanguínea. Salió de alta el 18-07-05 con Hb:12,6 g/dl, plaquetas en 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.

El aspirado de la médula ósea se hizo en los tres casos a los dos, seis y tres días posterior al ingreso; respec-

tivamente. Sólo en el caso 3, el hierro médular estuvo ausente. En los tres casos estudiados se concluyó en anemia hemolítica por bartonelosis aguda y trombocitopenia periférica.

## Discusión

Ricketts, entre 1938 a 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>. Datos más recientes muestran que en dos series hechas en Lima, se reportó trombocitopenia de un 7,3% al 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-Ancash, 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 estábamos ante un cuadro de púrpura trombocitopénica idiopática, hasta que tuvimos el estudio hematológico que fue diagnóstico; aun 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 lesión bacteriana.

El recuento de leucocitos estuvo dentro del rango reportado en un estudio previo<sup>(8)</sup>, es frecuente la leucocitosis (51,9%) y la leucopenia es rara (3,1%). Al parecer la intensidad de la anemia, el índice de parasitemia en el frotis y la forma bacteriana predominante, no influyen sobre el pronóstico; tal vez es importante el número de bacterias que se observan en cada eritrocito infectado durante la evolución y la respuesta inmunológica mediada por citocinas. La anemia es de tipo hemolítico y se desarrolla en muy corto tiempo; como respuesta a la mayor destrucción hemática se produce hiperplasia del tejido eritropoyético de la médula ósea, el esfuerzo en la producción de eritrocitos puede ser hasta seis veces mayor de lo normal, por lo que los glóbulos rojos salen al torrente circulatorio 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, constatando signos evidentes de proliferación activa de los elementos hemopoyéticos<sup>(11)</sup>. Se ha señalado que Carballo en 1911 estudió la médula ósea y describió una hiperplasia absoluta eritromielóide 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 mielóide y linfóide, 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 observamos 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 reticulo-endotelial<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 citocinas 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 y daño 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<sup>3</sup>, 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 dañado; por la histiocitosis hemofagocítica que pueden desarrollar los pacientes 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 plasmidios<sup>(27, 28, 29, 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 corto período de tiempo. Inicialmente, los pacientes con bartonelosis aguda y púrpura trombocitopénica deben estudiarse por la presencia de CID, observar el curso clínico muy cuidadosamente para tratar de 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. En nuestro medio andino no contamos con preparados de plaquetas; cuando es necesario usamos sangre fresca (casos 1 y 2) y en otros pacientes no es necesario la transfusión (casos 3 y 4).

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 (citocinas), que permitan predecir la evolución y complicaciones de la forma hemática aguda, de esta histórica y fascinante enfermedad infecciosa peruana.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. WALKER DH, GUERRA H, MAGUIÑA C. Bartonellosis. 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. Bartonellosis. En STRICKLAND GT, ed. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. 8th edition. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000: 394-398.
4. MAGUIÑA C, GOTUZZO E. Bartonellosis. 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 (Bartonellosis Humana). Diagnóstico 1983;12:138-144.
6. ORREGO PUELLES JL, LEON MORAN AC. Enfermedad de Carrión en el Departamento de Ancash: morbi-mortalidad, tratamiento y complicaciones, 1979 – 1983. Tesis Bachiller en Medicina. La Libertad, U.N.T., 1984.
7. MAGUIÑA C, GARCIA PJ, GOTUZZO E, CORDERO L, SPACH DH. Bartonellosis (Carrión's Disease) in the Modern Era. Clin Infect Dis 2001; 33: 772 – 779.
8. LOPEZ DE GUIMARAES D, AVILA 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, 27 al 30 de Agosto de 1999: 115.
9. LOPEZ DE GUIMARAES D, AVILA 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, 27 de Agosto de 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 ó Verruga Peruana. Traducido de la versión Francesa publicada en París, 1898. Lima, Revista de la Sanidad de Policía, 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 Bartonellosis aguda. Libro de Resúmenes del VIII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, 28 al 31 de Agosto del 2003: Res. 21, Pág. 28.
14. VERA HERRERA VH. Signos clínicos epidemiológicos de la Bartonellosis aguda con y sin complicaciones en niños de zona de elevada incidencia. Tesis Bachiller en Medicina. La Libertad, U. N. T., 1997.
15. RICKETTS WE. Clinical manifestations of Carrión's Disease. Arch Intern Med 1949; 84: 751- 781.
16. MAGUIÑA VARGAS CP. Estudio clínico de 145 casos de Bartonellosis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: 1969 – 1992. Tesis Doctoral. Lima, U.P.C.H., 1993.
17. ESPINOZA CAÑRILLO RD. Bartonellosis Aguda en Niños. Estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Salud del Niño, 1976 – 1985. Tesis Bachiller en Medicina. Lima, U.P.C.H. 1987.
18. MONTOYA M, MAGUIÑA C, VIGO B, Y COL. Brote epidémico de Enfermedad de Carrión en el Valle Sagrado de los Incas (Cuzco). Boletín Soc Per Med Interna 1998; 11: 170 – 176.
19. GEORGE JN, EL – HARAKE M. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by nonimmunologic mechanisms: trombocitopenia associated with infection En BUTLER E, LICHTMAN MA, COLLIER BS, KIPPS TJ, eds. Williams Hematology. 5th edition. New York, McGraw-Hill, 1995: 1305-1306.
20. GOMEZ MORALES E, SANCHEZ VALLES E. La trombocitopenia como problema diagnóstico. Temas de Medicina Interna (Mex) 1994; 2:153-160.
21. REYNAFARJE CH. Enfermedad de Carrión. Breve descripción actualizada y bases para su erradicación. Acta Médica Peruana 1972; 1:139-144.
22. REYNAFARJE CH. La Adaptación a las Grandes Alturas. La Verruga Peruana ó Enfermedad de Carrión. Perú, CONCYTEC, 1990: 261-303.
23. MAGUIÑA VARGAS C. Bartonellosis ó Enfermedad de Carrión. Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Lima, A.F.A. Editores Importadores, 1998: 29.
24. URTEAGA OB. Histo-Patogenia de la anemia en la Verruga Peruana. Arch Peruanos Patología y Clínica 1948; 2: 355-378.
25. JE-JUNG LEE, IK-JOO CHUNG, DONGH-HYEON SHIN, 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, 09 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, GINSBURG D, LOOK AT, Eds. Nathan And Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Vol. 2. Philadelphia, Saunders, 2003: 1614.
29. HARLAN JM. Thrombocytopenia due to non-immune platelet destruction. Clin. In Haematology. Feb. 1983;12:39-68.
30. REES MM, RODGERS GM. Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. En Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Vol. 2. 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, KARL IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003; 348: 138 – 150.