

**NO SE PRESTA**

**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA**

ESCUELA DE POSTGRADO "VICTOR ALZAMORA CASTRO"



Estudio clínico de 145 casos de Bartonellosis en el  
Hospital Nacional Cayetano Heredia: 1969 - 1992

**U.P.C.H. BIBLIOTECA**

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA

**CIRO PEREGRINO MAGUIÑA VARGAS**

**LIMA - PERU**

**1993**

Dr Humberto Alvarez Bianchi  
Profesor Principal de Medicina UPCH.  
Asesor de la Tesis.

A mis padres Teófilo Maguiña Cueva y  
María Vargas Alfaro, quienes me  
formaron en forma integral y me  
hicieron querer mi patria y mi pasado  
histórico.

A mis queridos hermanos: Rodolfo,  
Dante, Mirtha, Fátima, y Alejandro  
"Andino" (GEPD)

A Pepe Rospigliosi (compadre y amigo)

A mi querida esposa Sonia Lazo Chong( Mi gran amor  
y compañera) por su gran apoyo y comprensión)

A mis queridos hijos: Pamela, Karín, Deniase y Ciro  
Jonathan

A mi suegro Dr José Lazo Muro

A mi amado pueblo de la región quechua:San Marcos,  
Ancash (PARAISO DE LAS MAGNOLIAS)

### Agradecimientos:

Al Dr Hugo Lumbreras mi recordado maestro, a quién le debo el interés por la medicina tropical

Al Dr Humberto Alvarez, asesor de la tesis por todo su apoyo en mi formación y por su desinteresado apoyo en la presente tesis

Al Dr Eduardo Botuzzo, por su constante y permanente apoyo en la especialidad de Infecciosas y Tropicales y sus valiosas sugerencias a la presente Tesis.

A los miembros del IMT "Alexander Von Humboldt": Dr Humberto Guerra, Dr Carlos Carrillo, Dr Augusto Yi, Dr Raúl León Barúa, Dr Jorge Guerra, Dr Raúl Cantella, Dr Alejandro Llanos, Dr Eduardo Falconí, Dr Pedro Legua, Dr Manuel Guímpfer, Dra Angélica Terashima, Dr Raúl Tello, Dr César Jordán, Dr Herminio Hernández, Dr Jaime Chang, Dra Beatriz Bustamante, Dr Juan Echevarría, Dr Carlos Seas, y demás miembros por su permanente apoyo en mi formación profesional y su contribución a la presente tesis.

A los Drs Amador Carcelén, Armando Silicani y Jose Luis Calderón un agradecimiento especial y sincero por su contribución importante a mi formación profesional.

Al médico Luis Cordero, por el gran apoyo brindado en el procesamiento y análisis de la presente tesis.

A los médicos Fernando Díaz, Miguel Campos Sanchez, Oscar Mujica, por su apoyo y valiosas opiniones en el análisis epidemiológico.

A mi cuñado Ronald Dropeza por su apoyo en la informática

A los médicos Uriel García, Carlos LanFranco, Fernando García, Jorge Arrese, Pablo Campos, Jorge Sánchez, Elizabeth Sánchez, Jorge González, Emilio Crosby, Julio Vidal, Juan Luis Irrivaren, Víctor Ulloa, Juan Cabrera, Patricia Campos, Sixto Recavarrén, Jaime Cok, JC.Ferrufino, César Salinas, Luis Tobaru, Augusto López, Julio Menacho, Walter Moscol, Fidel Broncano, Rúben Espinoza, Pierard G, J Knobloch, Isolde Groll, Arturo Centurión, César Naquira, José Guevara-Duncán, Hugo Vizcarra, Alejandro Colichón, Luis Solano, Guillermo Contreras, Raúl Acosta, Félix Medina, Martín Salazar, Isaias Rolando, Abraham Cáceres por su apoyo y contribución a la tesis.

A los 24 médicos Ex-residentes de Medicina Tropical y a los 4 actuales (médicos: Susana Zurita, John Mac Rae, Alberto Flores, Mario Cornejo) por su contribución a la presente tesis.

A las srtas Palmira Ventosilla, Alida Navarro, Rosario Cariampoma, Olinda Suasnabar, Susana Grigoletto, Leydy Murrugarra, Juana Huerta, Rosa Ruiz, Elvira Bohorquez y Andrés García por su contribución al diagnóstico de los pacientes

Al Sr Afilio Tello por su gran labor en el control de los pacientes y la toma de las muestras.

A la srta Norma Mansilla por su apoyo secretarial

A la srta Margarita Sánchez, bibliotecaria del IMT " XVH " de la UPCH por su paciencia y apoyo bibliográfico, a Paquita Valera de la biblioteca central UPCH por su apoyo.

A los médicos, enfermeras, auxiliares de enfermería, internos y externos del Hospital Nacional Cayetano Heredia que permitieron la presente investigación.

A los pacientes afectados de Bartonellosis, del cuál aprendimos bastante y al que dedicamos la presente tesis.

## INDICE

I.	Introducción	1 - 11
II.	Material y Métodos	12 -16
III.	Resultados	17 - 50
IV.	Discusión	51 - 94
V.	Conclusiones	95 - 96
VI.	Recomendaciones	97
VII.	Bibliografía	98 - 104
VIII.	Anexo	105 - 114



## RESUMEN

El estudio de 145 casos con Bartonellosis (68 en fase aguda y 77 en fase eruptiva), demuestra que un 50% (34/68) de los pacientes en fase aguda eran residentes nativos de zonas endémicas, lo que revela su susceptibilidad a la adquisición de la Bartonellosis.

Lugares principales de adquisición de la Bartonellosis son: 60.6% Ancash, 30.3% Lima, 3.4% Amazonas, 2.7% Cajamarca, 2% Huancavelica (probable nueva zona de bartonellosis)

Los síntomas en la fase aguda en orden de importancia son: fiebre, palidez, hiporexia, decaimiento general, debilidad, postración, cefalea; en los pacientes en fase eruptiva: sangrado de las verrugas, fiebre, malestar general, artralgias.

Signos importantes en los pacientes en fase aguda son: 97% palidez, 91.2% de regular a mal estado general, 82% hepatomegalia, 79.1% fiebre, 75.2% de regular a mal estado nutricional, 77.9% soplo sistólico, 71.6% ictericia, 70.1% linfadenomegalia. Otros signos destacados en la evolución son: 29.4% edema pretibial, 26.4% somnolencia, 22% mialgias, 16.4% derrame pericárdico, 14.7% fondo de ojo anormal (la gran mayoría con retinopatía hemorrágica), 10.2% convulsiones.

Un hallazgo interesante es la positividad en el frotis sanguíneo y el aislamiento de *Bartonella bacilliformis* en la sangre del 13% (2/15) de pacientes en fase eruptiva.

En los pacientes agudos, el promedio del hematocrito inicial ht(i) fue de 17.21%, un 61% presentó leucocitosis inicial y sólo el 17.2% tuvo linfopenia, no se tuvieron casos de leucopenia. El 60% tuvo incremento de bilirrubina total, predominando el incremento de la bilirrubina directa sobre la indirecta.

La serología antibartonella practicada a sólo 21 de los pacientes, tuvo una sensibilidad de 95.2% para Elisa y 100% para Western blot.

Un 36.7% (25/68) de los pacientes en fase aguda presenta complicación infecciosa, predominando la bacteriana con 8 casos, 5 a *Salmonella* no tífica, 1 a *Shigella dysenteriae*, 1 a *Enterobacter* sp, 1 a *Estafilococo aureus*; 2 pacientes con *Salmonella* no tífica tuvieron asociada *Salmonella typhi*. Le siguió en forma importante, la complicación parasitaria con 5 casos de probable reactivación de toxoplasmosis y 1 caso con histoplasmosis diseminada (descrita por primera vez).

Los pacientes en fase aguda que se complican de infecciones especialmente por agentes bacterianos, tienen un incremento estadísticamente significativo de algunas pruebas hepáticas (BD, BI, TGO, TGP).

El 96.5% de los pacientes en fase aguda recibieron tratamiento con cloramfenicol(CAF) únicamente sólo o combinado con otros antibióticos, hubo tres pacientes que no respondieron al tratamiento con CAF (falla terapéutica), lo que plantea estudiar su significancia.

En los pacientes en fase eruptiva, el uso de la rifampicina es de gran utilidad en el control y mejoría de las lesiones eruptivas.

Un 8.8% (6/68) de los pacientes agudos fallecieron, todos fueron mayores de 14 años, los factores clínicos asociados en forma estadísticamente significativa a la letalidad fueron: delirio, coma, anasarca, dificultad respiratoria. De las pruebas de laboratorio que se asociaron en forma estadísticamente significativa a la letalidad fueron: elevación de TGO, TGP, FA, hipoalbuminemia (menos de 2.8 gr/Lt), leucocitosis( mayor de 20,000 gb x mm<sup>3</sup>) e hiponatremia.

Es destacable que un 80% (4/5)de las gestantes en fase aguda se complican :aborto, óbito fetal, sepsis a *Salmonella typhi* y no tífica; la letalidad fué un 40%.

## SUMMARY

One hundred and forty five patients with bartonellosis were studied, 68 in the acute phase and 77 in the eruptive phase. Notably 50% (34/68) of patients in the acute phase were native from endemic areas. This demonstrates the susceptibility of native persons to acquire the disease.

The main places where infection occurred were: Ancash 60.6%, Lima 30.3%, Amazonas 3.4%, Cajamarca 2.7%, Huancavelica 2% (probably a new area with bartonellosis)

Symptoms of the acute phase by importance: fever, pallor, hyporexia, malaise, debility, prostration, headache, etc. In the eruptive phases: bleeding from the warts, fever, malaise, arthralgias, etc.

Important signs during the acute phase were: pallor 97%, moderate to bad general condition 91.2%, hepatomegaly 82%, fever 79.1%, moderate to bad nutritional state 73.2%, systolic murmur 77.9%, jaundice 71.6%, lymphadenomegaly 70.1%. Other important signs during the evolution of the disease were: Lower limb oedema 29.4%, somnolence 26.4%, myalgias 22%, pericardial effusion 16.4%, abnormal fundus 14.7% (hemorrhagic retinopathy), seizures 10.2%.

Interestingly, *Bartonella bacilliformis* was identified in thin blood films, and was isolated in blood cultures in 13% (2/15) of patients in the eruptive phase.

In the acute phase the mean initial haematocrit was 17.21%, 61% of patients had a leucocytosis and only 17.2% had lymphopenia; there were no cases with leucopenia. Total bilirrubin was increased in 60% of the cases, in the majority of cases the conjugated bilirrubin predominated.

Serology for bartonellosis was done in only 21 patients: its sensitivity was 95.2% for Elisa and 100% for Western blot.

Infectious complications during the acute phase occurred in 36.7% (25/68) of the patients. It was predominantly bacterial (8 cases), 5 due to non-typhoidal *Salmonella*, 1 to *Shigella dysenteriae*, 1 to *Enterobacter* sp. and 1 to *Staphylococcus aureus*; 2 patients with non-typhoidal *Salmonella* infection had an associated infection by *S. typhi*. Next were parasitic infections with 5 cases of probably toxoplasmosis reactivation, and finally one case with disseminated histoplasmosis (not previously described).

Patients in the acute phase with bacterial infectious complications has a statistically significant increase in some

liver function tests (direct and indirect bilirubin, SGOT, SGPT)

In the acute phase, 96.5% of patients were treated with chloramphenicol either alone or combined with other antibiotics.

Three patients did not respond to treatment with chloramphenicol (treatment failures); its importance must be assessed.

In the eruptive phase, rifampicin was very useful for the regression of the lesions.

In the acute phase, 8.8% (6/68) of patients died, all were above 14 years old. Clinical factors statistically associated with lethality were: delirium, coma, anasarca, respiratory distress. Laboratory tests statistically associated with lethality were: elevated SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, hypoalbuminemia (less than 2.8 g/Lt), leucocytosis (greater than 20,000 wbc/mm<sup>3</sup>) and hyponatremia.

Pregnant women in the acute phase of the disease had an 80% (4/5) incidence of complications: abortion, intrauterine death, sepsis due to *Salmonella typhi* and non-typhi. Lethality was 40%

## INTRODUCCION

Desde 1979 venimos estudiando la Enfermedad de Carrión, inicialmente durante el Servicio Médico rural, donde observamos numerosas pacientes pediátricas en el distrito de San Marcos ( región de Conchucos) a alturas mayores de los 3,000 m.s.n.m., nunca antes descrita (68, 70). Esta experiencia rural motivadora sirvió posteriormente para realizar otros estudios sobre la Enfermedad de Carrión en la zona endémica del departamento de Ancash, sobre aspectos epidemiológicos, entomológicos, clínicos y serológicos (70, 71, 72, 78) y me permitió estudiar a los pacientes de Bartonellosis que acudian al Hospital Cayetano Heredia.

La Bartonellosis o Enfermedad de Carrión se presenta en algunas regiones del país, en especial en los valles interandinos comprendidos entre 500 a 3200 msnm (68, 71), abarcando los departamentos de Cajamarca, Amazonas, Piura, La Libertad, Ancash, Lima, Huancavelica (108). Se han reportado casos en el valle del Mantaro y áreas de Ayacucho (50). Los departamentos de Ancash, Cajamarca y Lima son los que presentan la mayor cantidad de casos a nivel nacional.

La enfermedad se presenta predominantemente en algunos valles interandinos, donde existen condiciones ecológicas especiales que permiten que el vector *Lutzomyia verrucarum* viva y transmita la enfermedad (21, 44, 52, 87, 96). Las

alturas donde existe están comprendidas entre los 500 a 3200 metros sobre el nivel del mar (68, 71). Entre 2 °C de latitud norte a 13 °C de latitud sur (16, 32), se la ha detectado en el norte, en la Provincia de San Ignacio, Cajamarca (106) y en el Sur hasta San Juan, Huancavelica (107). Se ha estimado como área con riesgo de transmisión de la Verruga Peruana un total de 144,496 km<sup>2</sup> (52) que abarcan parte de los departamentos de Ancash, Lima, Cajamarca, La Libertad, Amazonas, Junín.

En el periodo 1945 -1949 se estimó a nivel Nacional una tasa de prevalencia de 10.3 por 100,000 hb, la que sufrió un descenso hasta un 0.3 por 100,000 hb para 1970 - 1974, a partir de 1975 existió un incremento de notificación llegando a subir en 1978 a 7 por 100,000 hb (104).

En 1992 se observó un incremento importante del número de casos en el departamento de Ancash, detectándose un brote epidémico (82), hasta octubre de 1992 se habían notificado 1149 pacientes con bartonelosis .

La bartonelosis en el humano es transmitida por la picadura de las *Lutzomyia* hembra infectada (*Lutzomyia verrucarum*). Se desconoce hasta la fecha el reservorio de la *Bartonella bacilliformis*. Se ha encontrado en animales de zonas endémicas (gallinas, mulas, perros, burros, pavos,

etc), lesiones sangrantes del tipo verruga (52, 89). Algunos autores han encontrado hemocultivos positivos (2 a 12%) en personas nativas asintomáticas (22); otros en cambio, no han confirmado estos hallazgos (70, 71, 107).

La Bartonella bacilliformis (BB) es una bacteria aeróbica gramnegativa, intracelular, cocobacilar, móvil. Requiere de medios de cultivos especiales, preferentemente que contengan sangre o elementos complementados con agar soya tripticasa, proteasa, (28, 121). Siendo la temperatura óptima de desarrollo 25° C a 28 °C, en estos cultivos se ha visto que el germen posee flagelos unipolares (27).

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la bacteria, Knobloch (55, 56) usando 4 cepas aisladas de hemocultivos diferentes ha identificado seis diferentes antígenos, uno de estos antígenos, el Bb 65 es considerado como el mejor antígeno proteico inmunoreactivo, el cuál ha sido obtenido de el citoplasma de la bacteria, a través de métodos de cromatografía de columna.

En relación a últimos estudios para la detección de anticuerpos contra la Bartonella se han desarrollado nuevas técnicas, Solano usando técnicas de aglutinación demostró anticuerpos antibartonella en pacientes en fase aguda y eruptiva (107). Knobloch usando IFI, HAI, y ELISA (57) ha demostrado sensibilidad positiva en 63% de 107 pacientes

asintomáticos nativos de zonas endémicas, siendo el ELISA el test más sensible.

Otros avances son los realizados por García, F (38) quién ha demostrado que la Bartonella bacilliformis forma las inclusiones de Rocha-Lima, en las células endoteliales de cultivos de venas umbilicales in vitro. Asimismo ha demostrado que extractos de la bacteria (factor angiogénico) estimulan la formación de nuevos vasos en un modelo in vivo (39).

Otros estudios inmunohistoquímicos realizados por Arrese y Pierard (10, 11, 12) han demostrado una "nueva" población celular dérmica, los dendrocitos, que se encuentran en estrecha interrelación anatómica con las células endoteliales, formando parte de la unidad microvascular dérmica. Los dendrocitos podrían jugar un rol fagocitario en infecciones bacterianas como la Verruga Peruana.

#### ASPECTOS HISTORICOS

La enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, enfermedad histórica de la medicina peruana, es un proceso infeccioso, no contagioso, ha sido conocida por culturas precolombinas peruanas, tal como se ha podido determinar en algunos huacos y monolitos (69, 78) habiéndose aislado también de una momia nazca (4).



Las primeras descripciones de que se disponen datan de los cronistas españoles de los siglos XVI y XVII, y de mestizos como Garcilaso de la Vega, llamado el Inca (40, 114, 119). El Dr Gago de Vadilla, en 1630 (96), reporta la primera zona verrucosa del país, ubicada en la provincia de Huaylas (Departamento Ancash), a la que atribuye origen hídrico. A partir de 1870, durante la construcción de los 61 puentes del Ferrocarril del Centro en donde participaron más de 19,500 obreros, allí se produjo una epidemia grave en la cual numerosos trabajadores presentaron un proceso febril agudo anemizante de causa desconocida, que costó la vida a más de 7,000 personas (37, 39, 89, 91, 119), en algunos sobrevivientes aparecieron erupciones rojizas dérmicas que fue llamada Verruga Peruana. A dicho proceso febril de gran mortalidad se la llamó "Fiebre de la Oroya", esta epidemia motivó una gran polémica en la comunidad científica médica peruana e internacional. Esto impulsó en 1885, que el estudiante del sexto año de medicina Daniel Alcides Carrión; natural de Cerro de Pasco, busque profundizar los estudios de este flagelo sin importarle su vida. El probó con la autoinoculación que la Verruga Peruana y la Fiebre de la Oroya eran la misma enfermedad

Salazar en 1858, realiza el primer estudio clínico de la fase eruptiva (89, 119). Posteriormente hay diversos reportes que tratan de explicar a la verruga peruana. En 1872 Espinal de la "Maison de la Santé" sostenía que la

fiebre de la Oroya, era la fiebre antecesora de la erupción de la verruga", para ello cita el caso clínico de un ingeniero norteamericano, que contrajo la fiebre de la Oroya de la que sobrevivió y que a su regreso a los EEUU de Norteamérica presenta una erupción de verrugas. En 1875 Pancorvo presenta el primer trabajo clínico de la fase aguda (89).

El 27 de Agosto de 1895 sucede la inoculación de Daniel Alcides Carrión que con su muerte posterior el 5 de Octubre aclara parte de la clínica de la Bartonellosis humana (37, 89, 91, 103).

En 1899 el profesor Ernesto Odriozola en su libro la "Maladie de Carrión" aporta datos importantes al conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista geográfico, clínico, patológico, etc. Señala por primera vez el periodo intercalar (convalecencia), el cual es el tiempo que sigue a la fase aguda; describe magistralmente la fase aguda a la que llama "fiebre grave de Carrión", las características semiológicas de la enfermedad en sus diferentes presentaciones son detalladas en forma minuciosa, menciona por primera vez el fenómeno de "retrocesión" presentando un paciente que estando en plena fase eruptiva bruscamente retrocede a la fase aguda y fallece. Combate con éxito a autores que señalaban el origen palúdico de la enfermedad de Carrión, rechaza en forma categórica la

transmisión entre persona a persona, de la enfermedad de Carrión (89).

Posteriormente en 1940 Rebagliati realiza otro gran esfuerzo al recopilar todo lo avanzado sobre la enfermedad de Carrión en su libro "Verruga Peruana"; en el campo clínico describe hasta once formas de la enfermedad (96).

En 1905 Barton (13) descubre el agente de la Fiebre de la Oroya, a la que denomina "cuerpos endoglobulares", este hallazgo es corroborado y confirmado por la comisión de la Universidad de Harvard, presidido por el Dr Strong en 1913.

En la era preantibiótica la mortalidad era alta, Kikuth en 1932 halló valores entre 75 a 95 %, Jaramillo (1939) y Patiño (1940) estimaron la mortalidad en la epidemia en Colombia cerca de un 40%; Hurtado, Pons y Merino en 1938 reportaron 48% (16/33) de fallecidos (26, 52)

Jiménez Franco en 1938 reportó 24 fallecidos, siendo las causas: 8 por tbc, 6 por paratíficas, 3 por disenteria, 2 por neumonía, dos por tifoidea, dos por paludismo, 1 por cisticercosis, 1 por bartonelosis pura (26).

En 1940 Alzamora Castro reportó 80% de letalidad (25/31); de los 25 fallecidos, 12 fueron por complicación salmonelósica

Urteaga (118 ) en 1948 reporta 37.5% de letalidad (15/40), la mayoría de los fallecidos, por complicaciones infecciosas.

Aldana (29) en 1949 reporta 24.6% de fallecidos (243/60), siendo las causas: 7 por *Salmonella enteritidis* y los otros : neumonía, tbc, amebiasis, meningitis.

Cuadra, en 1954 de 38 bartonelósicos agudos estudiados, demostró complicación infecciosa exclusivamente por salmonellas en 14 enfermos; 9 curaron y 5 fallecieron. En la autopsia de los fallecidos encontró tuberculosis, pleuresía y pericarditis con derrame (29).

En 1954 Colichón usando medios adecuados aisló en pacientes con fase aguda de bartonelosis, un grupo importante de salmonellas, las especies halladas fueron *Salmonella typhimurium* (la más frecuente), *Salmonella typhi*, *S. typhimurium* variedad *copenhagen*, *Salmonella anatum*, *Salmonella dublin*, *Salmonella Choleraesuis*, *Salmonella newport* y *Salmonella panamá* (23, 25).

Cuadra en 1954 (26, 29) estudiando pacientes en fase aguda, demostró la presencia importante de la Salmonellosis; la frecuencia de infección secundaria por Salmonellas fue alrededor del 40%; encontrando que los bartonelósicos complicados con salmonellosis (no tratados) morían en un

90%; también precisó que la complicación salmonelética no solamente aparecía en el período intercalar, sino también en plena fase aguda. Así mismo demostró la gran utilidad del Cloramfenicol para curar ambas enfermedades. Con el advenimiento de los antibióticos y otras medidas como las transfusiones sanguíneas la letalidad comenzó a disminuir en forma significativa.

En relación a los estudios de inmunidad, en 1976 Weiss(127) comunicó por primera vez que los pacientes en fase aguda presentaban una depresión temporal de la inmunidad, a la que denominó fase de "anergia". Posteriormente en 1980 (92) Patrucco demuestra que existe una supresión inmunológica temporal de la inmunidad celular desde etapas tempranas de la fase aguda. En 1981 Contreras (24) estudiando 18 pacientes en fase aguda, detectó incremento de inmunoglobulinas (Ig M e IgG), no encontrando ninguna inmunodeficiencia humoral.

De los últimos estudios realizados, tenemos el trabajo de Hinojosa de 1977, realizado en Ancash, el cual reporta 21 pacientes agudos hospitalizados, 9 de ellos se complican, tres de los cuales fallecen debido a TBC miliar (53); de Espinoza quien en 1987 estudió en forma retrospectiva 39 pacientes internados en el Hospital del Niño, no encontró ninguna complicación salmonelética, señaló predominio de las infecciones respiratorias (7/17) y tuvo tres

fallecidos( 34); Tokeshi en 1987 del Hospital "Hipólito Unzué" describe 11 pacientes en fase aguda, 2 eran gestantes, una de las cuales tuvo óbito fetal complicado con coagulopatía de consumo y la otra gestante se complicó con fiebre tifoidea presentando posteriormente parto prematuro (112), no tuvo fallecidos.

Acosta en 1988 en un estudio retrospectivo evaluó el compromiso neurológico en 70 casos de fase aguda, señalando que la complicación neurológica (convulsiones, coma, ) se asocian con mal pronóstico, siendo la letalidad de 60% (6/10) en los que tuvieron coma (2).

Todos los trabajos clásicos fueron básicamente descriptivos, muchas de las complicaciones señaladas se basaron en observaciones clínicas, en pruebas bioquímicas ( caso de las salmonellas), en autopsias, en información estadística incompleta o deficiente, etc; de ahí la gran dificultad para entender el problema de las complicaciones secundarias. Es recién en 1954, a partir de los estudios de Colichón, Cuadra entre otros, que se aclaran algunos aspectos de la clínica y de las complicaciones infecciosas en la fase aguda (22, 23, 25, 26, 29).

Por todo lo anteriormente manifestado y deseando conocer el comportamiento clínico de la bartonelosis en las últimas dos décadas decidimos realizar la presente

Investigación, tratando no sólo de describir los hallazgos clínicos y de laboratorio, sino de analizarlos, a fin de evaluar la importancia que tienen en la evolución, en la aparición de complicaciones y en la letalidad.

Para lo cual nos planteamos los siguientes objetivos:

- Analizar los aspectos epidemiológicos .
- Evaluar las características clínicas (fase aguda y eruptiva).
- Evaluar los factores ( clínicos y de laboratorio) que influyen en la presentación de las complicaciones y en la letalidad de los pacientes en fase aguda .

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio , es de seguimiento longitudinal desde 1969 a 1992; a partir de 1979 el autor personalmente evaluó al 87.5% de los pacientes. Se revisó las historias clínicas de todos los pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia que tuvieron diagnóstico de Bartonellosis o Enfermedad de Carrion (fase aguda y eruptiva). Toda la información obtenida sobre datos generales, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, terapéuticos, etc, fueron recogidos en una ficha adhoc.

Los criterios de inclusión para los pacientes en fase aguda son :

1.- Cuadro clínico (Presencia de alguno de los signos) : fiebre, anemia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, mialgia) con hallazgo de Bartonella bacilliformis en frotis de sangre periférica. (Todos tuvieron lámina positiva )

2.-Cultivo positivo de la Bartonella bacilliformis ( Mielocultivo, Hemocultivo) realizado en Medio de Agar de Fases, Ruiz Castañeda, Senneckjie).

Los criterios de inclusión para los pacientes en fase eruptiva verrucosa son:



- 1.- Cuadro clínico : presencia de cualquiera de las tres variedades de lesiones conocidas ( miliar, mular, nodular ) a nivel dérmico y de mucosas.
- 2.- Biopsia de la lesión dérmica ( todos tuvieron cuadro histopatológico de verrucoma ), seis pacientes procedieron del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con el informe anatomopatológico de Verruga Peruana. Alguna de las biopsias fueron conservadas en formol neutro al 10%, para estudios inmunohistoquímicos.

Los sueros de 21 pacientes de ambas fases, fueron analizados por el Dr. Jurgen Knobloch en su Instituto en Tubingen (Alemania) usando antígenos crudos y otros extraídos por él, mediante las técnicas de Elisa, Western blot (55, 54).

#### DEFINICIONES:

De acuerdo a la presencia o no de complicaciones, los pacientes en fase aguda fueron agrupados en:

1. Pacientes no complicados
2. Pacientes con complicaciones no infecciosas :  
 Ineficiencia cardíaca congestiva, retinopatía hemorrágica, edema, trastornos neurológico en los cuales los estudios no demostraron el agente, etc.

3. Pacientes con complicaciones infecciosas (bacteriana, parasitaria, micótica, etc) la que se detectaba a través de estudios serológicos, cultivos específicos, biopsias, etc.

Para las complicaciones infecciosas se aceptó como criterio diagnóstico:

b. En toxoplasmosis: Además del cuadro clínico (Fiebre de origen oscuro, linfadenomegalia), se tomó en cuenta la presencia de títulos con IgM positivos (IFI, Elisa) y títulos de IgG altos (IFI > 1/1024 o en incremento); además la biopsia realizada a nivel pulmonar y miocárdica debería mostrar nidos de *Toxoplasma gondii*. La respuesta terapéutica al tratamiento antitoxoplasma fue un tercer criterio.

a. En infecciones bacterianas (Salmonelosis tífica o no tífica, Estafilococo dorado, Shigella, etc): la demostración de hemocultivos o mielocultivos positivos.

c. En histoplasmosis: la demostración del hongo en hemocultivo y mielocultivo hechas en Agar Sabouraud y la presencia del hongo en las biopsias realizadas (médula ósea, hígado).

d. En TBC Pulmonar o extrapulmonar: la demostración del BK en alguna muestra o secreción( orina, esputo, pleura, etc ), o una biopsia compatible con este diagnóstico. A todos los pacientes se evaluó el

antecedente de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar (no se tuvo ninguno)

- e. Para otras infecciones se aceptó la validez de algunas exámenes auxiliares importantes como la presencia en gota gruesa del *Plasmodium vivax*, o la positividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBSAG).

Para los pacientes en fase eruptiva se establecieron parámetros de la evolución postratamiento:

1. Evolución buena: Disminución de las lesiones con empalidecimiento de las mismas en más de 90%, al mes de tratamiento.
2. Evolución regular: Disminución de las lesiones con empalidecimiento de las mismas en más del 50% al mes de tratamiento.
3. Evolución mala: Persistencia de más del 80% de las lesiones eruptivas y aparición de nuevas lesiones al mes de tratamiento.

## ANÁLISIS DE DATOS:

La información fue registrada en una base de datos con ayuda del programa Foxpro ver 2.0, se realizó verificación manual y pruebas de consistencia para asegurar confiabilidad de la digitación. En el análisis se utilizó la prueba F (Análisis de varianza) para comparar promedios, para las tablas de doble entrada se utilizó el test del chi-cuadrado. En algunas variables para estimar de manera referencial la fuerza de la asociación se determinó el "odds ratio" según método de Mantel y Haenzael. En todos los casos se fijó un nivel de significancia estadística menor de 0.05. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS/PC+ Ver 4.0 en una computadora PC-486.

## RESULTADOS

Desde 1969 a setiembre 1992 se han estudiado un total de 145 pacientes, 68 en fase aguda hemática y 77 en fase eruptiva.

En relación a la procedencia de los pacientes, un 58.8% (85/145) eran nativos de zonas endémicas de la enfermedad. En cambio un 40.7% (59/145) no eran nativos de zonas endémicas.

Del total de los nativos de zonas endémicas, un 50% (34/68) de los de fase aguda, vivían permanentemente en ellas. Asimismo un 48% (37/77) de los pacientes en fase eruptiva vivían permanentemente en las zonas endémicas.

En relación al tiempo de permanencia en zona endémica de los pacientes no nativos, los de fase aguda permanecieron menor tiempo (1 día - 1 mes) : 67.6% ( 23/34), en cambio los de fase eruptiva permanecieron un mayor tiempo (1 mes - 7 mes ) : 55% (22/40) (cuadro N°1)

CUADRO N° 1  
TIEMPO PERMANENCIA ZONA ENDEMICA DE PACIENTES NO NATIVOS  
BARTONELLOSIS FASE AGUDA : 1969 - 1992

TIEMPO	AGUDA (34)	ERUPTIVA (40)	TOTAL
1 - 8 días	14	5	19
15 - 30 días	9	6	15
2 - 3 mes	10	11	21
4 - 6 mes	1	11	12
no dato	0	7	7

$\chi^2 = 12.81$

$p < 0.00034$

De los lugares de procedencia y adquisición ( gráfico N °1) tenemos:

Ancash 60.6% (88/145), Lima 30.3% (44/145), Amazonas 3.4% (5/145), Cajamarca (2.7%), Huancavelica ( 2%), Huánuco (0.68%), La Libertad (0.68%).

De las zonas en Ancash destacan el Callejón de Huaylas: Caraz, Yungay, etc. (24.1%) y la región de Conchucos: Huari, Cabana, Pomabamba, etc. (21.3%).

En el departamento de Lima un 59% (26/44) procedió de las zonas de la región quechua y yunga de la Provincia de Huaral (Huayopampa, Acos, Atavillos, Sunvilca) .

En relación a los meses que acudieron (gráfico N° 2) un 56.5% (82/145) lo hicieron en los meses de marzo a julio . En relación a los años de detección ( gráfico N°3), el 3.4%(5/145) acudieron en el quinquenio 1969 -1973; 8.9% (13/145) en el quinquenio 1974-1978. La gran mayoría 87.5%(127/145) de los pacientes estudiados acudieron a partir de 1979; el 36.5% (53/145) acudió en el quinquenio 1979-1983, 24.8%( 36/145) en el quinquenio 1984-1988; 26.2% (38/145) entre los años 1989-1992. En 1992 (enero-agosto) tuvimos 14 pacientes (9.6%).

Al analizar el periodo de incubación de veinte pacientes no nativos en fase aguda; la media fue de 61 días, la mediana de 55, el rango varió de 10 - 210 días y la desviación standard fue de 45.98.

Al evaluar el tiempo de enfermedad (cuadro N°2)

CUADRO N° 2  
TIEMPO ENFERMEDAD BARTONELLOSIS

TIEMPO DE ENFERMEDAD	FASE AGUDA N=68		FASE ERUPTIVA N=77	
		%		%
1 - 14 días	32	47.0%	2	2.5%
15 - 29 días	33	48.5%	13	16.8%
1 - 2 mes	2	2.9%	30	38.9%
3 mes >	0	0.0%	30	38.9%
no data	1	1.4%	2	2.5%

$\chi^2 = 89.5$

$p = 0.0000001$

Los pacientes en fase aguda tuvieron un menor tiempo de enfermedad (1 - 14 d):47% (32/68), en cambio los eruptivos mayor tiempo enfermedad (1-6 m) :77.8% (60/77).

Los pacientes de sexo masculino predominan en ambas fases, en total se tuvo 62.7% (91/145).

La edad de los pacientes se presenta en el cuadro N°3,

CUADRO N° 3  
GRUPOS ETAREOS BARTONELLOSIS : 1969 -1992

GRUPO ETARIO	FASE AGUDA		FASE ERUPTIVA	
	N°	%	N°	%
1 - 4	8	11.7%	18	23.3%
5 - 9	7	10.2%	10	12.9%
10 - 14	9	13.2%	19	24.6%
15 - 19	15	22.0%	7	9.0%
20 - 24	11	16.1%	8	10.3%
25 - 29	12	17.6%	6	7.8%
30 - 35	2	2.9%	4	5.1%
35 - 39	1	1.4%	2	2.5%
40 - 45	1	1.4%	3	3.9%
45 - 49	0	0.0%	0	0.0%
> 50	2	0.0%	0	0.0%
TOTAL	68	100.0%	77	100.0%
$\chi^2 = 15.53$		$p = 0.0496$		

El 48.9% (71/145) son menores de 14 años, el 40.6% (59/145) comprendidos entre 15 a 29 años. El rango fué 1 año - 60 años.

Los pacientes en fase eruptiva fueron de una menor edad ( $p = 0.049$ ) comparados con los pacientes agudos.



En relación a los síntomas predominantes en la fase aguda (cuadro N°4) tenemos:

CUADRO N° 4  
SINTOMAS IMPORTANTES: BARTONELLOSIS FASE AGUDA

SINTOMAS	N=68	%
Fiebre	67	98.5%
Malestar	67	98.5%
Falidez	65	95.5%
Hiporexia	63	92.6%
Decaimiento	57	83.8%
Debilidad	56	82.3%
Sed Aumentada	51	75.0%
Postración	47	69.1%
Cefalea	47	69.1%
Astenia	42	61.7%
Sudoración	38	55.8%
Dolor Abdominal	31	45.5%
Coluria	28	41.1%
Vómitos	27	39.7%
Ictericia	25	36.7%

En el cuadro N°5 presentamos síntomas por aparatos:

CUADRO N° 5  
SINTOMAS POR SISTEMAS Y APARATOS FASE AGUDA

SINTOMAS	N=68	%
<b>GASTROINTESTINALES</b>		
Dolor Abdominal	31	46.3%
Coluria	28	44.4%
Vómito	27	40.3%
Ictericia	25	38.5%
Diarrea	20	29.9%
Estreñimiento	6	8.9%
<b>TORACO PULMONARES</b>		
Tos	18	26.9%
Dianea	16	23.9%
Palpitaciones	15	22.7%
Dolor Torax	5	7.5%
<b>ESOMA</b>		
Dolor Articular	28	41.2%
Mialgias	18	26.9%
Dolor Cervical	9	13.4%
Dolor Lumbar	6	8.9%
<b>OTROS</b>		
Insomnio	19	27.9%
Edema Pies	9	13.4%
Epistaxis	3	4.4%
Anasarca	3	4.4%
Disuria/polaq	3	4.4%
Erupciones Piel	2	2.9%

Destacan los síntomas gastrointestinales, los osteomiararticulares, los cardiopulmonares, etc.

Los síntomas más importantes de los pacientes en fase eruptiva se presentan en el cuadro N°6.

CUADRO N°6  
SINTOMAS BARTONELLOSIS: FASE ERUPTIVA

SINTOMA	N ° (77)	%
Sangrado de las Verrugas	51	66.2%
Fiebre	44	57.1%
Malestar	41	53.2%
Dolor Articular	36	46.8%
Palidez	33	42.9%
Mialgia	20	26.0%
Cefalea	19	24.7%
Prurito	15	19.5%

Destacan el sangrado de las verrugas, la fiebre, los dolores articulares, mialgias y prurito entre otros.

El 12.1% (8/66) de los pacientes en fase aguda no presentaron fiebre ( $T^{\circ} > 37.6^{\circ}C$ ) en ningún momento a lo largo de su hospitalización.

En relación a los principales signos clínicos de los pacientes con bartonelosis tenemos el presente cuadro N°7.

CUADRO N° 7  
SIGNOS CLINICOS DE 145 PACIENTES CON BARTONELLOSIS  
FASE AGUDA (68) FASE ERUPTIVA (77)

SIGNO	FASE AGUDA		FASE ERUPTIVA		χ <sup>2</sup>	P<
	N=68	%	N=77	%		
Palidez	66	97.0%	36	46.8%	41.4	0.0000
MEG/REG	62	91.2%	5	6.5%	105.0	0.0000
Hepatomegal	56	82.0%	7	9.1%	77.7	0.0000
Fiebre	53	79.1%	27	35.0%	27.9	0.0000
MEN/REN	50	75.2%	6	7.8%	66.8	0.0000
Ictericia	48	71.6%	1	1.3%	78.4	0.0000
Linfadenome.	47	70.1%	22	28.6%	23.1	0.0000
Edema Pret.	20	29.4%	8	7.7%	8.3	0.0039
Esplenome.	20	29.4%	5	6.5%	12.0	0.0005
Mialgias	15	22 %	4	5.2%	7.8	0.0052
Dolor Cerv.	9	13.4%	1	1.3%	6.4	0.0114
Dolor Art.	4	6.0%	16	20.8%	5.4	0.0202
Inf.Derm.	0	0.0%	9	11.7%	8.3	0.0039
Sangrado V.	0	0.0%	5	6.5%	4.48	0.034

p<0.05 = estadísticamente significativo

En relación a los signos clínicos, los pacientes agudos tuvieron palidez (97%), meg/reg (91/2%), hepatomegalia (82%), fiebre: T° > 37.6 (79.1), Ictericia (71.6%), linfadenomegalia (70.1%).

En los eruptivos se tuvo palidez (leve):46.8%, fiebre 35%, linfadenomegalia(28.6%), dolor osteoarticular (20.8%), etc. En el gráfico N°4 se presenta la frecuencia de los signos más importantes en ambas fases.

Al analizar los signos neurológicos al ingreso y durante la evolución (cuadro N ° 8) tenemos

CUADRO N° 8  
SIGNOS SNC BARTONELLOSIS FASE AGUDA

SIGNO	AL INGRESO		EVOLUCION			TOTAL	%
	VIV	FALL	VIV	FAL	RET		
Somnolencia	17	0	1	0	0	18	24.4%
Fofo Anormal	7	0	2	0	1	10	14.7%
Babinsky Bil	8	0	0	1	0	9	13.2%
Convulsiones	3	0	1	2	1	7	10.2%
Coma	2	0	1	2	0	6	8.8%
Big Menin	4	0	2	0	0	6	8.8%
Irritable	4	0	0	0	0	4	5.9%
Delirio	1	0	0	2	0	3	4.4%
Desotep(*)	3	0	0	0	0	3	4.4%
Hte(**)	2	0	1	0	1	3	4.4%
Asterixis	2	0	0	0	0	2	3.0%
Temblor Repos	2	0	0	0	0	2	3.0%
Hemiparesia	2	0	0	0	0	2	3.0%
Crisis Cerebelo.	0	0	0	1	0	2	3.0%

(\*) Desorientado tiempo, espacio y persona.

(\*\*) Hipertensión endocraneana.

Destacan la somnolencia (26.4%), el fondo de ojo anormal (14.7%), babinsky bilateral (13.2%), síndrome convulsivo (10.2%), coma (8.8%), signos meníngeos (8.8%), etc. La irritabilidad marcada y la hemiparesia se presentó en niños menores de cinco años.

En relación al compromiso de otros órganos : Sistema fagocítico mononuclear (RES), en el cuadro N°9

CUADRO N° 9  
SIGNOS RES BARTONELLOSIS FASE AGUDA

SIGNO	N°	%
LINFOADENOMEGALIA		
Generalizada	25/67	39.7%
Cervical	18/67	28.6%
Axilar	2/67	3.2%
Inguinal	2/67	3.2%
HEPATOMEGALIA		
1 - 4 cm drcd	48/67	71.6%
5 cm drcd	8/67	11.9%
ESPLENOMEGALIA	20/67	29.8%

Destacan la hepatomegalia > 1-4 cmdrcd (71.6%), linfadenomegalia generalizada (39.7%), esplenomegalia (29.8%).

### SIGNOS CARDIOPULMONARES.

De los signos cardiopulmonares los pacientes en fase aguda, 77.9% (53/68) tuvieron soplo sistólico en grado variable, 56.7%(38/67) taquicardia, 17.9% (12/67) crepitantes, 11.9% (8/67) ritmo de galope, 16.4% (11/67) derrame pericárdico .

En relación al diagnóstico diferencial al ingreso en los pacientes de fase aguda, en un 11.9% (8/67) no se sospecha de bartonelosis, los diagnósticos diferenciales planteados al ingreso de los pacientes fueron: fiebre tifoidea, malaria, brucelosis, hepatitis viral, tuberculosis, leptospirosis, sepsis, infección del tracto urinario, meningitis, etc.

Debido a la anemia severa se plantearon diagnósticos como: neoplasia hematológica, anemia hemolítica, anemia aplásica.

En relación a los días de diagnóstico (frotis + en sangre) en la fase aguda un 63.2% (43/68) fue realizado en el primer día, un 25% (17/68) en el segundo día, un 4.4% (3/68) al tercer día, el resto lo hicieron al 4(1.4%), 8(1.4%), 10 (1.4%), 11(1.4%) día respectivamente.

### FASE ERUPTIVA

En relación a los tipos de lesiones dérmicas fueron: miliar 68.8%(53/77), nodular 57.1%(44/77), mular 49.4% (38/77). La localización predominante fué en miembros inferiores (31%) y

superiores (27%), se tuvo localización en mucosa( ocular, nasal, bucal) 3% ( ver gráfico N°7).

Se hospitalizaron 13% (10/77) de los pacientes en fase eruptiva debido a lesiones múltiples.

#### GESTACION Y BARTONELLOSIS

De los pacientes con bartonelosis el 4.8% (8/145) fueron gestantes, 5 en fase aguda y 3 en fase eruptiva, de las cinco gestantes en fase aguda, dos fallecieron, la primera con 28 semanas de gestación con cuadro séptico en la que se aisló salmonella no tífica (hemocultivo) y la segunda con 24 semanas de gestación que presentó óbito fetal más anasarca, derrame pericárdico, delirio, coma e insuficiencia renal aguda, no detectandose infección secundaria.

De las tres gestantes que sobrevivieron, la primera presentó aborto y posteriormente se complicó con fiebre tifoidea (hemocultivo positivo) y con salmonellosis por *Salmonella typhimurium* (mielocultivo), además tuvo colecistitis probablemente por salmonellosis y artritis séptica de cadera por estafilococo dorado . La segunda de 37 semanas presentó óbito fetal, fué sometida a legrado puerperal y se complicó con infección del tracto urinario a *Escherichia coli*, evolucionando favorablemente. La tercera gestante ingreso con severa somnolencia y marcada palidez, posteriormente se



complicó con hepatitis b postransfusional; en su control su hijo nació normal.

De las tres gestantes que acudieron con lesiones eruptivas, la primera presentó numerosas lesiones eruptivas, que comprometió casi toda la piel de su cuerpo e incluso en mucosa oral y conjuntival; su hijo nació normal, la segunda gestante con lesiones mulares y miliares fue también tratada y seguida, su hijo nació normal, esta paciente tuvo hemocultivo positivo de *Bartonella bacilliformis* en medio de Agar de Fases, la tercera gestante con lesión eruptiva evolucionó favorablemente con la terapia antibiótica y su hijo nació normal.

#### TRATAMIENTO

En relación al tratamiento antibiótico recibido por los pacientes en fase aguda, un 42.6% (42/67) recibió sólo cloramfenicol, un 34.3% (23/67) CAF + otros antibióticos (penicilina, ampicilina, cefalosporina, dicloxacilina, etc), 1.5%(1/67) recibió sólo ampicilina y 1.5% (1/67) norfloxacin.

En tres pacientes ( 4.6%) no hubo buena respuesta al cloramfenicol, el primer paciente inició con 80% de parasitismo de en glóbulos rojos, recibe cloroamfenicol, al 10° día persistía febril y el parasitismo continuaba con 30%, el cambio a penicilina produjo caída de la fiebre y

desaparición de las bartonellas al 8 día, el segundo paciente inició con 90% de parasitismo, recibiendo CAF, al 10 día persistía febril con 80% de parasitismo, se le administró penicilina y cayó el parasitismo al 4º día, la fiebre persistió hasta 40 días, este paciente desarrolló un cuadro compatible con el síndrome de fiebre de origen oscuro y linfadenomegalia y los estudios serológicos demostraron que tenía una probable toxoplasmosis reactivada, el tercer paciente inició con 90% de parasitismo, recibe CAF al 8 día persistía con 60% de parasitismo, se cambia a penicilina y la fiebre persistía y el parasitismo bajó a 30%, finalmente se le administró cotrimoxazol cayendo la fiebre en las 48 horas con posterior negativización al tercer día.

Entre otros tratamientos un 64.1% (43/67) recibió transfusión sanguínea, de ellos el 35.8% recibió sangre total y 28.3% paquete globular.

En relación al tratamiento en la fase eruptiva, el uso de la rifampicina (oral) fue superior a la estreptomycinina (uso intramuscular) en el control de las lesiones eruptivas (anexo N°2)

#### LABORATORIO

En relación al tipo de Bartonella observada en los frotices sanguíneos: 36.8%(25/68) fueron cocobacilares, 33.8% (23/68) formas bacilares, 14.2% (11/68) formas cocoides, y en 13.2 % (9/68) no hay dato preciso.

Del 80.5% de hemocultivos realizados en los pacientes en la fase aguda (anexo 3), se aisló 18.5% (10/34) bacterias patógenas; en dos pacientes se aisló salmonellas no typhi asociada con *Salmonella typhi*.

En medios de cultivos (hemocultivo y mielocultivo) para aislar *Bartonella bacilliformis*, se aisló en un 71.4% (25/35).

En relación a las pruebas hematológicas de los pacientes en fase aguda tenemos en el anexo N°4 los principales hallazgos.

En el cuadro N°11 se presenta los diferentes valores del hematocrito inicial en pacientes de fase aguda de Bartonellosis.

CUADRO N° 11  
HEMATOCRITO INICIAL EN 66 CASOS  
FASE AGUDA BARTONELLOSIS

VALOR HEMATOCRITO	N°	%	VIVOS	FALLECIDOS	Psig.
6 - 9	4	6.01%	4	0	ns
10 - 19	40	60.6%	36	4	ns
20 - 29	17	25.8%	15	2	ns
30 - 38	5	7.56%	5	0	ns
no dato	2		2	0	

ns= no estadísticamente significativo.

En los pacientes en fase aguda, la media del hematocrito inicial (ht (i)) fue de 17.21, rango (entre 6 - 38), el 66.7% (44/66) tuvo hematocrito inicial entre 6 - 19 (considerados como de anemia severa), el 25.8% (17/66) tuvo ht(i) entre 20 - 29.1.

En los de fase aguda, los leucocitos iniciales (leu (i)) tuvieron como media 13,429, el rango varió entre 5,000 - 47,500, un 41.1% (41/67) tuvo leucocitosis, 28.9% (26/67)

tuvo fórmula leucocitaria normal y ninguno presentó leucopenia. Un 11.9% tuvo leucocitosis (1) mayor de 20,000 gb x mm<sup>3</sup>. En relación a los linfocitos un 48.5% (33/68) presentó linfocitos dentro de valores normales y sólo un 17.2% (12/68) presentó linfopenia inicial (< 1500 ), en la evolución la linfopenia final persistió hasta un 30.9% (21/68) ( anexo N°4 )

En cambio en los de fase eruptiva sólo un 18.1%(6/33) tuvo leucocitosis(1) hasta un máximo de 15, 000 gb x mm<sup>3</sup>. El 81.8% tuvo formula leucocitaria en rango normal.

En los pacientes agudos un 73.5% (50/68) tuvo plaquetas dentro de límites normales, 7.3% (5/67) tuvo plaquetas menor de 150,000, en 19.1% no se realizó ,

El estudio de lámina periférica reveló: anisocitosis (33.8%), hipocromia (26.5%), macrocitosis (20.6%), microcitosis (17.6%), poiquilocitosis (19.1%), policromatofilia (25%), normocromia (38.2%), punteado basófilo (13.2%), cuerpos Howell Jolly (13.2%), granulaciones tóxicas (10.2%), vacuolización neutrófilos (2.9%), hipersegmentación de neutrófilos (2.9%).

En relación al porcentaje de parasitismo de los glóbulos rojos por las bartonellas, tenemos : 10.3%(100%) 14.7% (90%), 7.4% (80%), 8.8% 50%, 8.8% (30%), etc.

En relación al % de parasitismo inicial de las bartonellas en los glóbulos rojos y los días de negativización, en el gráfico N° 5 observamos que a mayor parasitismo mayor demora en negativizarse (coeficiente de correlación  $r = 0.4798$ ), con  $p < 0.001$ . (estadísticamente significativo)

Un 94.4% (17/18) de los pacientes en fase aguda tuvo Coombs (-).

El estudio de Médula ósea practicado a 24 pacientes agudos en fase aguda (anexo N°5) reveló una médula reactiva con predominio de la serie eritroide y megacariocítica y presencia de hierro médular (79.1%)

El análisis de las pruebas hepáticas (anexo 6), revela que un 60% (33/55) presenta valores aumentados en la bilirubina total, los rangos variaron entre 1.6 - 25.6, en 54.5% (18/33) se detectó predominio de la bilirrubina directa (rango 0.3 - 18), en 45.4% (15/33) fué a predominio de la bilirrubina indirecta (rango 0.51-5.8), en 28.5% (16/56) se observó aumento de la TGO, en 25% (14/56) el aumento fue de la TGP, en 28.3.3% (15/53) se encontró aumento de fosfatasa alcalina.

Al evaluar la edad con la albúmina tenemos el cuadro N°12

CUADRO N°12  
EDAD VS ALBUMINA FASE AGUDA

EDAD	N°	Media Alb.	Ds	p
< 14 añ.	11	3.4	0.39	(*)
> 14 añ.	36	3.0	0.46	

(\*) = 0.014 (estadísticamente significativa)

Los menores de 14 años en comparación con los mayores de 14 años) tuvieron niveles mayores de albúmina, los cuales fueron estadísticamente significativos.

Las otras pruebas (BT, RD, Bi, TGO, TGP, FAL, Ht (i), Leuc (i), no guardaron correlación estadística con la edad en los pacientes

Otras pruebas realizadas incluyen, las aglutinaciones de Vidal en placa para salmonellas y brucelosis, se tuvo: tífico 0(-) = 69.3% (34/49), tífico 0(1/40) = 4.1% (3/49), tífico 0(1/80) = 6.1% (3/49), tífico 0(1/160) = 10.6% (5/49), tífico 0(1/320) = 4.08% (2/49).

Se practicaron 40 radiografías de tórax, de ellas un 37.5% (15/40) fue catalogada como normal, en 30% (12/40) cardiomegalia, en 5% (2/40) derrame pleural, en 5% (2/40) edema pulmonar ( correlaciona con la clínica probablemente de causa no cardiogénico).

El ecocardiograma realizado desde octubre 1991 reveló en un 63.60% (7/11) derrame pericárdico, en 27.2% (3/11) fue de grado moderado a severo. La pericardiocentesis practicada a dos de ellos ( 500 y 700 cc respectivamente) reveló líquido amarillo citrino, los cultivos fueron negativos y las características correspondieron a un líquido tipo exudado con glucosa normal; en un paciente se realizó CPK

(creatinfosfokinasa) del líquido pericárdico que estuvo incrementado, sugiriendo el compromiso miopericárdico.

El control ecocardiográfico posterior reveló desaparición del derrame en 9/10 pacientes, sólo la paciente gestante fallecida, fué sometida a biopsia pericárdica cuyo estudio reveló un proceso inflamatorio inespecífico.

Uno de los pacientes que presentó derrame severo, y que tuvo serología positiva para toxoplasmosis fue sometido a terapia antitoxoplasma, respondiendo con buena evolución.

En el cuadro N °13 presentamos las características del LCR de los pacientes con algún trastorno del SNC.

CUADRO N °13  
CARACTERÍSTICAS LCR BARTONELLOSIS EN  
14 PACIENTES DE  
FASE AGUDA SNC

CARACTERÍSTICA	PROMEDIO	RANGO
Presión Inicial	20.5	11 - 28
Presión Final	16.5	10 - 24
Células	18.6	1 - 113
Gb Linfomono	70%	13 - 100%
Gr	12	0 - 45
Glucosa	75.2	47 - 100
Proteínas	54.3	25 - 110

GRAM LCR (+): 1/14 = COCIBACTIOS GRAM (-)

CULTIVO LCR (+) BB = 1/14



En el cuadro N°14 presentamos los análisis realizados en 21 sueros de pacientes con Bartonellosis.

CUADRO N°14  
ELISA Y WESTERN BLOT EN BARTONELLOSIS  
FASE AGUDA Y ERUPTIVA (21 CASOS)

Serolog.	Western Blot		Ig ELISA ( anticuerpos unds.)	
	reacti	Bb	Elisa Bb antig	Bb 65
	total	65	crudo	Ag
Fase aguda(68)	9/9	3/9	8/9	7/9
Fase eruptiva (77)	12/12	2/12	12/12	10/12
Total	21(100%)	5/21(23.8%)	20/21(95.2%)	17/21(80.9%)

Se demuestra que el método de Elisa cuando analizó toda la fracción de la *Bartonella bacilliformis*, tuvo alta positividad 95.2% (20/21), al usarse la fracción Bb65 la positividad llegó a un 80.9% (17/21), en cambio al usarse el Western Blot, el 100% de las muestras fueron positivas, pero al usarse la fracción Bb65 sólo un 23.8% reaccionó en forma positiva.

## ESTUDIOS PATOLÓGICOS

En relación a los hallazgos anatomopatológicos: se estudiaron siete biopsias de ganglios (cervicales) en fase aguda (al momento de la biopsia existía bacteremia del germen), cuatro demostraron hiperplasia reactiva predominando el patrón sinusoidal, 1 tuvo patrón folicular y sinusoidal y otros dos patrón predominantemente folicular; en una de las biopsias se aisló *Bartonella bacilliformis*. En algunas biopsias ganglionares se observó gran congestión vascular con hiperplasia de capilares en muchas áreas.

De las tres biopsias hepáticas realizadas, en dos de ellas se halló hiperplasia de las células de Kupffer (grado moderado a severo) y la otra patrón predominante de colestasis intracelular. En el paciente con histoplasmosis diseminada se encontró lesión granulomatosa a nivel hepático; dentro de ella numerosas levaduras de *Histoplasma capsulatum* situadas dentro de células macrofágicas (foto N°1).

Se realizaron tres biopsias de tejido pulmonar, una de ellas en un paciente con compromiso pulmonar severo, al que se le realizó biopsia transbronquial, encontrándose presencia de quistes de *Toxoplasma gondii*; en otra biopsia pulmonar, la del paciente fallecido con miocarditis por *Toxoplasma gondii*, se encontró infiltrado inflamatorio

crónico de grado severo con congestión vascular que ensancha los septos alveolares (neumonía intersticial); la tercera biopsia pulmonar reveló daño alveolar difuso con presencia de membranas hialinas en grado moderado, edema intraalveolar y en los septos alveolares ( hallazgo frecuente en el síndrome de distress respiratorio del adulto).

En un paciente que falleció; la necropsia a la macroscopía evidenció un cerebro con edema y congestión complicado con hernia transtentorial y de las amígdalas cerebelosas; la histopatología reveló reacción inflamatoria perivascular, presencia de nódulos glióticos en meninges, en el parénquima subependimario y en el plexo coroideo; las células nerviosas revelaron signos progresivos de degeneración edema e isquemia.

La biopsia miocárdica de un paciente fallecido reveló edema leve a nivel interfascicular, inflamación crónica focal a nivel intersticial (linfocitos, histiocitos y algunos polimorfonucleares) y presencia de un pseudoquiste de *Toxoplasma gondii* (Anexo 1Foto N°2). La biopsia pericárdica practicada a la gestante fallecida reveló inflamación crónica inespecífica.

## EVOLUCION

El comportamiento de la curva febril en los pacientes en fase aguda se presenta en el siguiente cuadro N°15

CUADRO N ° 15  
CURVA FEBRIL EN 53 PACIENTES  
BARTONELLOSIS FASE AGUDA

TIEMPO DE CAIDA FIEBRE	N°	NO FIEB POSTER	FIEB POST	MEDIA DIAS F	CAUSA DE FIEBRE
24 HORAS	18	18	0	0	NINGUNA
48 HORAS	17	9	8	7.5	(*)
72 HORAS	18	10	8		(**)

a 40 DIAS

$$X^2 = 4.129$$

P < 0.0132. prueba estadísticamente significativa.

(\*) :Causa de Fiebre posterior : Sepsis enterobacter, Neumonía, Sepsis no definida, PIG, Salmonellosis Typhica, Gingivoestomatitis, Síndrome convulsivo.

(\*\*):Causa de Fiebre posterior: Toxoplasmosis (2), Histoplasmosis, Sepsis, Salmonellosis por S.enteritidis, Fiebre origen Oscuro, Recaída de Bartonellosis, Reacción Adversa Medicamentos.

#### COMPLICACIONES

Un 36.7% (25/68) de los pacientes en fase aguda presentaron complicación infecciosa, la que se observa en el gráfico N° 6.

De las infecciones secundarias, las más importante fueron las bacterianas (cultivo positivo): 32% (8/25) destacando las salmonellas no tíficas (5/8). Hubo dos casos de probable sepsis bacteriana en los que no se pudo

aislar el agente etiológico. En una se demostró *Salmonella enteritidis* más otra salmonella no tífica (no tipificada), en otro *Salmonella typhimurium* y *Salmonella typhi* y tres pacientes con Salmonellas no tíficas no tipificadas. Otras bacterias aisladas fueron: *Shigella dysenteriae* (coprocultivo y microcultivo positivo) (1), *Staphylococcus aureus* (1), sepsis a *Enterobacter* sp. (1).

Otra infección secundaria fue la asociada a parasitosis: Los casos de toxoplasmosis reactivada fueron un 20% (5/25), en el anexo N°7 se hace un resumen de los 5 casos; 1/5 (20%) falleció por una miocarditis (foto N°2). Los otros 4 sobrevivieron, de ellos el primer caso hizo un cuadro de distress respiratorio del adulto severo, al que se le practicó biopsia transbronquial hallándose nidos de *Toxoplasma gondii*, este paciente presentó fiebre de origen oscuro, la terapia antitoxoplasma logró una evolución favorable. El quinto paciente desarrolló derrame pericárdico severo y tuvo títulos (+) de IgM y títulos crecientes de IgG, por lo que fue sometido a terapia antitoxoplasma con buena evolución del cuadro complicado.

Se tuvo por primera vez un caso 4% (1/25) de histoplasmosis diseminada, la cual se detectó a través de biopsia hepática y cultivo en médula ósea y hemocultivo, el caso clínico se presenta al final de los resultados.

Otras infecciones encontradas fueron : 3 con gingivostomatitis probablemente de tipo viral, 2 con infección del tracto urinario, 2 con bronquitis, 2 con neumonía, 1 con malaria por *Plasmodium vivax*, 1 con hepatitis b postransfusional.

La mayor parte de las complicaciones infecciosas fueron por un sólo agente, salvo los casos de gingivostomatitis, infección del tracto urinario y neumopatía que se presentaron en forma coexistente a otras infecciones.

Hubo un paciente con bartonelosis en fase aguda (mielocultivo positivo) que fue tratado con cloramfenicol, con una buena evolución; posteriormente desarrolló un proceso infeccioso general sin presencia de bartonella en el frotis sanguíneo; al procesarse los cultivos se demostró nuevamente a la *Bartonella bacilliformis*, (mielocultivo y hemocultivo), esto motivó tratarlo con penicilina, aparentemente se trataría de una probable recaída de la enfermedad.

En el grupo menor de 14 años, la complicación infecciosa fué de un 20%:(3/25): sepsis a *Enterobacter*(1), *Salmonella enteritidis* + *Salmonella* sp (1), *Salmonella* sp + *Salmonella typhi* (1), bronquitis (2), neumonía (1). Los complicados con toxoplasmosis, histoplasmosis y shigellosis, fueron pacientes mayores de 14 años, de los pacientes con

complicaciones infecciosas, un 16% fallecieron (4/25) todos ellos mayores de 14 años, uno con miocarditis por toxoplasma, otro por sepsis estafilocócica complicado con coagulopatía de consumo (CID) e insuficiencia renal aguda; la tercera paciente, gestante con sepsis a *Salmonella* no typhi (la única) y el cuarto con sepsis de causa no definida complicado con encefalopatía y dificultad respiratoria.

Un 32.3% (22/68) tuvieron complicaciones no infecciosas, de ellos, 68.1% (15/22) presentó algún trastorno neurológico, 27.2% (6/22) insuficiencia cardíaca congestiva, 13.6% (3/22) derrame pericárdico. El 9.09% (2/22) de los pacientes de este grupo fallecieron, un paciente en coma con compromiso cerebeloso y la otra la gestante con anasarca, derrame pericárdico, delirio e insuficiencia renal aguda.

El 30.8% (21/68) de los pacientes no presentó ninguna complicación.

En el cuadro N° 16 analizaremos comparativamente la complicación por salmonellas no tíficas en relación a las pruebas hepáticas.

CUADRO N°16  
SALMONELLOSIS NO TÍFICA Y PRUEBAS  
HEPATICAS FASE AGUDA BARTONELLOSIS

VALDRES	SALMONELLA NO TÍFICA	NO SALMONELLAS	(f)	f'
BIL.TOT(N°)	(5)	(50)	12.58	0.0007
Media	7.41	2.02		(*)
Ds	7.73	2.75		
Bil.D(N°)	(4)	(51)	10.55	0.002
Media	4.85	1.36		(*)
Ds	5.42	1.66		
Bil.I(N°)	(4)	(51)	14.83	0.0003
Media	4.70	1.30		(*)
Ds	4.97	1.25		
TGO (N°)	(4)	(52)	0.21	0.6457
Media	109.2	67.98		
Ds	97.41	175.41		
TGP (N°)	(4)	(52)	1.70	0.18
Media	136	59		
Ds	154.6	108.69		
FALCA (N°)	(4)	(49)	4.04	0.04
Media	184.2	87.2		(*)
Ds	50.3	94.7		
Albumina(N°)	(4)	(42)	0.62	0.43
Media	2.90	3.09		
Ds	0.25	0.47		

(\*) = estadísticamente significativa análisis de varianza.

p < 0.005 = estadísticamente significativa

FALCA: Fosfatasa alcalina.

TGO: Transaminasa glutámica oxalacética

TGP: Transaminasa glutámica Pirúvica



La presencia de salmonellas no tíficas se asoció en forma significativa con elevación de BT, BI, RD, FA y no en la TGO, TGP y Albúmina.

### LETALIDAD

En el cuadro N° 17 presentamos la mortalidad en relación a los síndromes neurológicos.

CUADRO N° 17  
LETALIDAD EN BARTONELLOSIS SEGUN  
CUADRO CLINICO SNC FASE AGUDA

SIGNOS SNC (*)	N° F/V	%
Delirio	2/3	66.6%
Síndrome Cerebeloso	1/2	50%
Coma	2/5	40%
Síndrome Convulsivo	2/7	28.5%
Babinsky Bilateral	1/9	11.1%
Somnolencia	18	0%
Fondo Anormal	10	0%
Hemiparesia	2	0%

N° F/V = N° pacientes fallecidos/vivos  
(\*) algunos pacientes tuvieron  
n 2 o más manifestaciones neurológicas  
FOJO: Fondo de ojo anormal.

En el Cuadro N°18 se analizan la letalidad con los factores clínicos en la fase Aguda.

CUADRO N° 18  
FACTORES CLINICOS ASOCIADOS CON MAYOR LETALIDAD  
BARTONELLOSIS FASE AGUDA

FACTOR	VIVOS	FALL	RET	P	DR*	LC 95%
Nativos	34/67	4/5		0.4239	3.9	0.4 - 176.9
Mayor 15 años	13/61	4/6		0.0003	indeterminado	
Somnolencia	18/67	0/6		0.3328	0.0	0.0 - 2.6
Coma	3/62	2/5	1	0.0462	13.1	0.4 - 161.9
Fofo anormal	10/60	0/5	1	0.7883	0.0	0.0 - 6.3
ICC	11/62	2/5		0.5333	3.1	0.2 - 29.9
CID	0/62	2/5		0.0002	indeterminado	
Anasarca	3/63	3/5		0.0007	30.0	2.2 - 432.9
Dificultad respiratoria.	3/62	3/5		0.0008	29.5	2.2 - 425.8
Oliguria	0/63	2/5	1	0.0000	indeterminado	
Gestación	0/14	2/5		0.0148	indeterminado	
Delirio	1/64	2/3		0.0000	126.0	2.8 - 7519.4

\* DR=Odds Ratio ( razón de ventaja; análisis univariado)

LC95 %=Límites de confianza exactos al 95%.

El anasarca, dificultad respiratoria, delirio, coma, fueron signos clínicos asociados significativamente a la letalidad en bartonelosis aguda.

En el cuadro N°19 se evalúa los factores de laboratorio y la letalidad.

CUADRO N°19  
FACTORES DE LABORATORIO ASOCIADOS CON LETALIDAD  
BARTONELLOSIS FASE AGUDA

FACTOR	VIVOS	FALL	X <sup>2</sup>	P
VALOR ALBUMINA				
ALBU <2.8 (g/LT)	9	4		(*)
ALBU >2.9 (g/L)	32	1		
LEUCOCITI >20,000	3/63	2/5	4.06	0.0438(*)
HIPONATREMIA (Na+ < 125 mEq/L)	2/62	2/5	5.56	0.0183(*)

(\*) P = estadísticamente significativo

Los valores de albúmina (<2/8 g/Lt) , leucocitosis persistente y hiponatremia fueron estadísticamente significativos en los fallecidos.

En el cuadro N°20 se evalúa algunos valores de las pruebas hepáticas en relación a la letalidad.

CUADRO N° 20  
VALOR PROMEDIO DE ALGUNAS PRUEBAS HEPATICAS EN  
RELACION LA LETALIDAD DURANTE  
LA FASE AGUDA DE LA BARTONELLOSIS

PRUEBA	(N°)	VIVOS(N°)	FALLECIDOS(N°)	P Sig.
BIL.TOTAL	(55)	3.60 (50)	3.90 (5)	ns.
BIL.DIRECTA	(55)	1.90 (50)	2.20 (5)	ns
BIL.INDIRECTA	(55)	1.70 (50)	1.60 (5)	ns
TGO	(56)	49.00(51)	330.00(5)	0.0004 (*)
TGP	(56)	52.00(51)	207.00(5)	0.0026 (*)
FA	(53)	83.00(48)	183.00(5)	0.02 (*)
ALBUMINA	(46)	3.10 (41)	2.40 (5)	0.0066 (*)

NS = no estadísticamente significativo

(\*) = prueba estadísticamente significativa.

TGO : Transaminasa glutámico oxalacética

TGP: Transaminasa glutámico Pirúvica

FA: Fosfatasa Alcalina.

Se observa que la elevación de la TGO, TGP, FA, hipoalbuminemia

Fue estadísticamente significativo en los pacientes fallecidos.

El tiempo de enfermedad no guardó correlación con la presencia o no de complicaciones.

El hematocrito inicial y final, ni el tiempo de enfermedad no guardarón correlación con la letalidad.

Asimismo las complicaciones infecciosas como salmonelosis no tífica, infección por toxoplasmosis, no guardaron correlación con la letalidad.

#### CASO CLINICO DE BARTONELLOSIS Y HISTOPLASMOSIS DISEMINADA

Paciente de 19 años, nacido y residente de Cahana (Ancash) y procedente de Tocache (Tingo María). De ocupación agricultor, ingresó el 21/11/91 con tiempo de enfermedad de 14 días, inicia con lumbalgia intensa, cefalea global, dolores osteomusculares generalizados, fiebre no cuantificada, sudoración, malestar general, palidez progresiva, astenia, adinamia; luego se agrega disnea a medianos y pequeños esfuerzos, vértigo y pérdida de conocimiento en tres ocasiones. Viaja a Tocache 1 semana antes de su ingreso al Hospital, donde diagnostican "fiebre tifoidea", recibiendo cloramfenicol por tres días; al no mejorar decide acudir a Lima, donde lo evalúan y hospitalizan. El apetito disminuido, sed aumentada, sudoración aumentada, peso disminuido.

Al examen clínico se encontró PA :105/65, FC :100, FR:20, T°39 °C , Mal estado general, Regular estado nutricional, hidratado, agudamente enfermo, con palidez severa de piel y mucosas, ictericia leve, linfadenomegalia cervical posterior, tórax y pulmón normal, hepatomegalia de 3 cm dc dc, Traube ocupado, fondo de ojo: hemorragias retinianas con

algunos infiltrados blanquecinos. Análisis: ht 20% IfM 0.7, RET :7.3%, GR: 5600 , 0 bastones y linfocitos 17%, las pruebas hepáticas al inicio fueron normales para luego incrementarse la fosfatasa alcalina y las bilirrubinas, manteniéndose normales las transaminasas. Frotis sanguíneo fue positivo a bartonella (<10%), (-) *Elasmodium vivax*, Elisa HIV (-), IFI toxoplasma (-), Elisa CMV (-), hemocultivo (Medio comunes) x4 (-), mielocultivo #1 (-).

En 3 hemocultivos y 1 mielocultivo en Agar Saboraud se aisló *Histoplasma capsulatum*, en la biopsia hepática y en un coágulo de médula ósea se encontró granulomas con presencia del *Histoplasma capsulatum*.

El paciente recibió seis transfusiones de paquetes globulares y cloramfenicol oral por catorce días, mejorando levemente las molestias iniciales, pero persistió febril, al incrementarse la fosfatasa alcalina en forma importante se le practicó biopsia hepática, en la cual se evidenció las levaduras compatibles de *H. capsulatum*, por ello recibió tratamiento con itraconazol a la dosis de 200 mg por día, con lo cual la fiebre empieza a disminuir así como las otras molestias.

## DISCUSION

### ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Los casos atendidos en el Hospital Cayetano Heredia han sido en su gran mayoría procedentes de los departamentos de Ancash y Lima. En Ancash, el Callejón de Huaylas y la región de Conchucos son las áreas donde adquirieron la enfermedad el mayor número de pacientes. En Lima destaca la sierra de Huaral y de Matucana.

El Departamento de Ancash ha tenido las tasas de incidencia más altas en las últimas décadas, así entre 1975-1979 la tasa estimada fué de 48.4 por 100,000 hb. y de 19.6 por 100,000 hb. para 1980-1984. Para 1992 la tasa de incidencia de 106.7 por 100,000 hb, llegando en algunas áreas (Caraz, Yungay) a una cifra tan alta como 305.60 por 100,000 hab (82).

Tuvimos ocasión de atender en 1985, cuatro pacientes procedentes del departamento de Huancavelica (San Juan de Castrovirreyña, Huachos) todos ellos en fase eruptiva. Rebagliati (96) y Herrero (92) no habían considerado dicha zona, como endémica de la enfermedad. Solano y Cáceres (108) reportaron la existencia de esta nueva zona, habiéndose encontrado al vector de la bartonelosis (Lutzomyia verrucarum) y que probablemente revele la extensión de la bartonelosis a esta nueva área.

Clásicamente se ha descrito que los pobladores, especialmente los niños nativos de las zonas endémicas padecen la enfermedad, siendo en ellos la fase eruptiva la más frecuente (52, 60, 89, 94); Herrer ha planteado que los niños nativos, presentan lesiones eruptivas benignas y autolimitadas ( 52). En cambio se ha descrito que los foráneos de dichas zonas, tienen más chance de desarrollar la fase aguda, tal como sucedió en la epidemia de 1870, en nuestro estudio del total de 68 pacientes en fase aguda, un 40% son foráneos de zonas endémicas.

En cambio un grupo importante de pacientes( 50%) que hicieron la fase aguda, son nativos que viven permanentemente en las zonas endémicas, inclusive cuatro de ellos fallecieron. Esto coincide con el reporte de Espinoza, quién halló un 31% de pacientes nativos que hicieron la fase aguda (34). Nuestro hallazgo no coincide con otros reportes anteriores, así por ejemplo Cuadra (26) señalaba : " ...Los enfermos atacados de Fiebre grave de Carrión o Bartonellosis aguda que vienen a los Hospitales no han nacido en zonas verrucógenas; ellos han nacido y crecido en lugares donde no existe esta enfermedad. En un momento dado, por diversos motivos, visitan las zonas verrucógenas y adquieren la Bartonellosis y secundariamente se desarrolla la Salmonellosis...." más adelante, afirmaba "...en cambio eran los foráneos los más susceptibles y los que desarrollaban las formas más graves..".



Ante el incremento de casos en gente nativa joven de la Bartonellosis, Herrero (52) ha postulado, que al encontrarse las antiguas localidades verrucógenas libres del insecto, ha dado lugar a la formación paulatina y creciente de una población humana susceptible a la infección bartonellosica.

En relación a los meses de adquisición (21, 110), se conoce que la época lluviosa de noviembre a marzo favorece la multiplicación de lutzomias (*Lutzomyia verrucarum*), la cuál corresponde a los meses de verano, posterior a ella uno debería esperar casos de Bartonellosis. Susuki (110) describe en Ancash que la mayoría de los casos nuevos de Bartonellosis fueron vistos entre abril a junio, muy similar a lo encontrado en nuestra serie, donde el mayor número de pacientes acudió entre marzo a julio. Los datos epidemiológicos obtenidos en la presente investigación, no reflejan la verdadera situación de la enfermedad en las zonas endémicas, de ahí las limitaciones para un mejor análisis epidemiológico. En el caso de los pacientes en fase aguda, estos acuden habitualmente a los establecimientos de salud, al ser afectados por la enfermedad; en cambio los pacientes en fase eruptiva, habitualmente no acuden a los puestos de salud, ya que estos consideran como "benigna" la fase eruptiva.

El periodo de incubación clásicamente ha sido considerado de 21 días a partir de la experiencia de Carrión

y así se la sigue considerando en muchos textos nacionales (52, 94) e internacionales (64, 67, 121, 127).

En lo revisado no hemos encontrado ningún trabajo anterior acerca del período de incubación de la fase aguda en Bartonellosis; en la presente investigación realizada a 20 pacientes no nativos, destacamos que la media del período de incubación es de dos meses (rango : 10 días - 210 días); muy diferente a lo sostenido anteriormente; se requieren de otros estudios complementarios para definir mejor el tiempo de incubación.

#### ASPECTOS CLINICOS

Dentro del análisis realizado, el tiempo de enfermedad en los pacientes en fase aguda, no guarda correlación con el hematocrito inicial, ni con las complicaciones y tampoco con la letalidad.

El sexo masculino es el predominante en ambas fases y coincide con otras publicaciones (33, 34, 60)

En relación al diagnóstico a la admisión, en muchos pacientes el cuadro clínico fue confundido con otras entidades (Coma hepático, leucemia, sepsis, leptospirosis, meningitis, anemia aplásica, etc), lo que demoró en algunos pacientes el diagnóstico de bartonellosis, no obstante la

mayoría fueron diagnosticado por frotis sanguíneo en las primeras 48 horas.

En tres pacientes fallecidos (dos gestantes y el paciente con severo compromiso neurológico) los médicos que los evaluarón al ingreso no plantearon el diagnóstico de Bartonellosis. La gestante con anasarca y derrame pericárdico, fué vista dos días antes en dos hospitales de Lima y no diagnosticaron Bartonellosis, a pesar del alto parasitismo que tenía la bartonella en los glóbulos rojos, incluso fué sometida a diversas pruebas hematológicas descartándose neoplasia hematológica.

Los síntomas de la fase aguda son diversos, destacando los de un proceso infeccioso general (hiporexia, astenia, cefalea, palidez), neurológicos, gastrointestinales, del sistema reticuloendotelial, cardio-pulmonares y osteomioarticular.

Los signos en la fase aguda en orden de importancia son: palidez, ictericia, fiebre, hepatomegalia y linfadenomegalia generalizada, coincidente con otras descripciones (24, 25, 28, 33, 34, 53, 76, 90, 118).

En relación a la presencia de fiebre a la admisión, un 12.1% no la presentó, ello podría deberse a tratamiento antibiótico previo (41.7%) o que estaban al final de la fase

hemática o en la fase intercalar. Los dos pacientes que tuvieron a la admisión hipotermia (35.5°C) y fiebre alta (40.3°C) fallecieron, Odriozola relata casos similares (89).

La palidez entre moderada a severa fué un signo que hizo sospechar el diagnóstico de Bartonellosis (foto N°3), en cambio la ictericia con frecuencia ocasiono confusión en el diagnóstico.

Mialgias, dolor intenso a nivel cervical, lumbalgia y dolores osteomioarticulares son hallazgos clínicos que a veces confundieron los diagnósticos diferenciales, dichas molestias ya han sido reportadas en trabajos anteriores (2, 34, 60, 74, 76). Pocos pacientes presentaron epistaxis y dos pacientes tuvieron lesiones dérmicas maculo papulares pequeñas, tipo "roseola", reportada antiguamente (126).

En relación a la ictericia en la fase aguda, ésta es un signo importante en nuestra serie y coincidente con otros trabajos (2, 24, 35, 41, 58, 118), en nuestra trabajo, hubo tres pacientes con ictericia severa y compromiso neurológico que confundió el diagnóstico de Bartonellosis, incluso uno de los pacientes fué tratado como coma hepático, otro paciente presento delirio y asterixis que hizo pensar en encefalopatía hepática, felizmente el hallazgo en el frotis de la Bartonella bacilliformis aclaró el diagnóstico.

Hurtado, Pons y Merino en 1938 notaron hiperbilirrubinemia en la mayoría de los pacientes agudos estudiados (29), no precisando el tipo de bilirrubina predominante.

En 1948 Urteaga (118) estudiando 40 pacientes en fase aguda describió incrementos de las bilirrubinas (directa e indirecta); precisando que, en los pacientes, donde predominaba el incremento de la bilirrubina directa, tenían un mayor número de complicaciones.

En 1959 Gastelumendi (41) en 8 pacientes de fase aguda, detectó 4 con elevación de bilirrubinas, a predominio de la directa.

En 1961 Reynafarje (100) al medir las bilirrubinas en diez pacientes en fase aguda encuentra el 60% con valores anormales, compartiendo niveles elevados tanto para la fracción directa como la indirecta.

En nuestro estudio el análisis de las pruebas hepáticas revela un compromiso importante en un gran porcentaje de los pacientes en fase aguda, el 60% de los pacientes en fase aguda tuvieron valores aumentados de las bilirrubinas, predominando ligeramente la elevación de la bilirrubina directa sobre la indirecta.

Cuadra en 1954 (26, 29) estudiando 13 pacientes complicados con salmonellosis, constató ictericia en 6 y luego comenta : "... Podemos deducir de todo lo observado una enseñanza aplicable a la práctica clínica. El incremento de la bilirrubina directa, en fase hemática ó posteriormente por encima de los valores de la indirecta, debe hacernos pensar en una complicación salmonelósica..".( anexo N°1)

Lo referido por Cuadra es parcialmente cierto, en la presente serie, los pacientes complicados con salmonellas no tíficas, no sólo tienen incremento de la bilirrubina directa, sino también incremento de otras pruebas como la bilirrubina indirecta y la fosfatasa alcalina.

Asimismo el análisis hecho para el conjunto de las bacterias halladas en las complicaciones infecciosas (salmonellas, estafilococo, enterobacter, shigella) revela, que estas tienen en forma significativa un incremento de las bilirrubinas (directa e indirecta) y de las transaminasas (TGO, TGP). La presencia de salmonellas (mayor número de bacterias aisladas) probablemente influye en el incremento de dichas pruebas ( anexo N°8)

#### COMPROMISO NEUROLOGICO

En relación al compromiso neurológico, existen varios estudios nacionales, de ellos destacan los trabajos de

Lastres (61), quien señaló que la enfermedad de Carrión causaba diversos síntomas que iban desde la cefalea, alteración del estado de conciencia, fotofobia, vértigo, ambliopía, amaurosis, coma, etc, la presentación meningoencefálica ha sido referida como la de mayor frecuencia (1, 2, 61), nosotros encontramos un 8.8%.

De los signos neurológicos, hemos tenido de diversa presentación, destacando la somnolencia y el fondo de ojo anormal, los cuales se asociaron a una buena evolución; estos signos fueron probablemente secundarios a fenómenos hipóxicos. En cambio los otros signos: delirio, coma, convulsiones, se asociaron a una mayor letalidad, tal como demostró Acosta (2). El LCR en los pacientes estudiados reveló un leve incremento de la pleocitosis, a predominio linfomononuclear, la glucosa estuvo dentro de valores normales y las proteínas estuvieron levemente incrementadas, en algunos pacientes con cervicalgia, el LCR fue normal, planteándose la posibilidad de meningismo.

Se pudo aislar del LCR, la Bartonella bacilliformis, en 1932 (2) Monge aisló el primer caso; nuestro paciente es el segundo que se reporta en la literatura nacional. La importancia de este hallazgo radica en que la Bartonella podría causar daño directo al cerebro y a otros órganos y explicar parte de los hallazgos neurológicos y no

atribuirlos sólo debido a la anemia severa e hipoxia cerebral (114).

Acosta (2) en su serie de 20 pacientes de cuatro Hospitales de Lima, incluye 9 pacientes reportados en el presente estudio, encontró que el compromiso del SNC, tenía diversos grados de alteraciones neurológicas, así como diferentes síndromes meníngeos, convulsivo, piramidal, cerebeloso. Nosotros observamos un grupo importante de pacientes que presenta somnolencia (24.4%), de ellos ninguno falleció, este signo se debería a la anemia severa que presentaron la mayoría de los casos agudos; todos ellos se recuperaron; al respecto Acosta detecta que los pacientes con somnolencia tuvieron menor hematocrito inicial, en cambio los que desarrollaron coma tuvieron mayor hematocrito inicial, nosotros encontramos hallazgos similares, pero no tuvieron significancia estadística.

Tuvimos diez pacientes con diversas alteraciones del fondo de ojo, siete de ellos presentaron la llamada "retinopatía hemorrágica", que se caracteriza por la presencia de hemorragias en flama o en estrias, exudados, edema de retina, estos hallazgos han sido descritos en otros tipos de anemia severa. En casos agudos de Bartonellosis, Vásquez(120), Carbone (19) han reportado similares hallazgos; otros pacientes presentaron papiledema bilateral, borramiento de los bordes nasales, etc.



El examen del fondo de ojo no fué realizado a la totalidad de los pacientes, probablemente los hallazgos oftalmológicos sean más y pasen inadvertidos por no ser evaluados. Los otros síndromes: piramidal (babinaky), convulsivo, coma, etc, son similares a otros trabajos nacionales (1, 2, 61, 113, 114).

En cuatro niños menores de cinco años se presentó marcada irritabilidad, ninguno de ellos falleció.

En relación al delirio, Valdizán (117) resalta este hallazgo, en el cuál existe excitación psicomotriz y alucinaciones visuales, tres pacientes presentaron excitación psicomotriz, dos de ellos fallecieron.

En relación al tiempo de enfermedad y el compromiso neurológico, Acosta (2) encontró que los pacientes con mayor compromiso neurológico (coma) tuvieron un tiempo mayor de enfermedad.

En los pacientes con compromiso neurológico de esta serie, el uso de corticoides probablemente ha sido beneficioso en tres que tuvieron coma, los cuales no fallecieron, otros dos pacientes con coma que no recibieron manitol ni corticoides fallecieron; al parecer el corticoide como antiinflamatorio y antiedema cerebral tiene utilidad en el control de la enfermedad; esto a diferencia de la malaria

cerebral causada por Plasmodium falciparum donde el uso de los corticoides prolonga el estadio del coma y no existe edema cerebral en forma importante (2, 120).

#### OTROS SIGNOS IMPORTANTES

Un signo interesante fué el anasarca. Odriozola menciona un sólo caso de edema generalizado en su famoso libro " Maladie de Carrión " (88), Acosta encontró un 40% de edema generalizado en los pacientes con algún compromiso del SNC (2), otros trabajos lo mencionan (34, 60, 93), pero no analizan la causa y su implicancia en la evolución; tres de los seis fallecidos presentaron anasarca; en los no fallecidos el anasarca se presentó después de la caída de la fiebre y remitió espontáneamente. Inclusive la paciente pediátrica que la padeció, parecía nefropata, el anasarca se presentó a pesar de tener un nivel de proteínas y albúmina dentro del rango normal. Por lo tanto si bien el anasarca se puede explicar debido a la hipoproteïnemia e hipoalbuminemia, también se puede atribuir al daño endovascular que causa la Bartonella bacilliformis (118, 126) o podría ser por daño secundario a nivel renal. El anasarca constituye en un factor asociado a una mayor letalidad en los pacientes en fase aguda.

En nuestra serie los exámenes de orina y creatinina en la casi totalidad de los pacientes agudos son normales; tuvimos dos pacientes con leucocituria (urocultivos

positivos), dos con hematuria microscópica y tres con albuminuria que no llegó al rango de síndrome nefrótico, últimamente Maita ha reportado en pacientes adultos con bartonellosis aguda hasta un 35% de hematuria microscópica (84), cifra alta que llama la atención. Anteriormente hay reportes de compromiso renal que han llegado a causar insuficiencia renal aguda y muerte ( 2, 33, 34, 90, 91, 126). Nosotros tratamos tres casos de Insuficiencia renal aguda, dos de ellos fallecieron.

#### COMPROMISO CARDIOPULMONAR

En relación a los signos cardiopulmonares, el soplo sistólico y la taquicardia fueron los más frecuentes, el galope encontrado en una pequeña proporción (11.9%) coincidió con la complicación de Insuficiencia cardiaca congestiva.

El derrame pericárdico detectado a partir de 1991, en el que de rutina se realizó ecocardiogramas a todos los pacientes, nos ha permitido conocer mejor esta complicación, este signo merece destacarse y analizarse, ha sido poco descrito. La complicación del derrame pericárdico solo se menciona en autopsias (Odrizola, Cuadra, Weinman) y no en pacientes vivos, tal como hemos documentado en varios de nuestros pacientes.

De los cinco pacientes fallecidos, sólo a la gestante se le practicó el ecocardiograma bidimensional, que reveló gran derrame pericárdico el que luego presentó características de emudado.

Díaz comunica 2 fallecidos de 32 casos agudos, uno por insuficiencia cardíaca más sobrehidratación e insuficiencia renal y otro caso por anemia aguda y convulsiones (33).

Pérez Aranibar en 1957 al estudiar las alteraciones cardiovasculares en la Verruga Peruana en 10 casos agudos, no menciona nada sobre el derrame pericárdico (94).

Peralta en 1972 reportó un caso de fase aguda que hizo un cuadro severo de cardiomegalia e insuficiencia cardíaca con edema pulmonar y anasarca, la radiografía del corazón presentó un doble contorno en el perfil derecho que sugirió derrame pericárdico (93).

El último paciente de nuestra serie con derrame pericárdico fue toda una enseñanza, ya que inicialmente se presentó como insuficiencia cardíaca congestiva siendo tratada y compensada, estando clínicamente estable sólo presentaba ingurgitación yugular, su electrocardiograma no revelaba los hallazgos clásicos de pericarditis, en la tarde de ese día, como parte del protocolo se le hizo ecocardiograma y con gran sorpresa se detectó derrame

pericárdico severo, siendo sometido a punción pericárdica, obteniéndose un líquido amarillo citrino a tensión, extrayéndose más de 700 cc de líquido pericárdico. Este paciente se le detectó serología (+) IgM e IgG (1/1024) para Toxoplasma gondii, por lo que se le trató evolucionando favorablemente; el derrame pericárdico fue disminuyendo paulatinamente. Los cultivos del líquido pericárdico para bacterias, hongos y Bk fueron negativos, este paciente tuvo riesgo de desarrollar taponamiento cardíaco severo, de no haberse realizado el ecocardiograma.

El haber detectado en los pacientes estudiados un 63.5 % con derrame pericárdico (leve a severo) en fase aguda de bartonelosis, nos lleva a tratar de aclarar la causa de ello; podría tratarse de la consecuencia del daño endovascular que produce la bartonella, o como resultado de las complicaciones infecciosas secundarias (daño por toxoplasma por ejemplo). En el paciente fallecido con miocarditis toxoplasmósica este último agente es el causante probable del derrame.

#### FASE ERUPTIVA

77 pacientes con lesiones eruptivas, en su mayoría son preescolares y escolares y tienen como localización predominante de las verrugas los miembros inferiores y superiores en forma similar a otros trabajos (33, 60, 77, 79, 89, 90, 96); otras localizaciones importantes se da a

nivel de la mucosa conjuntival, oral y nasal; Odriozola reportó pacientes con verruga en laringe y a nivel rectal (89). Los tipos de verruga cutánea son: miliar, nodular y mular respectivamente; la mayoría de los pacientes tuvieron diferentes tipos y un 10%, numerosas lesiones que abarcaron gran parte de la superficie corporal. En algunos pacientes las lesiones eruptivas se confundieron con tumores cutáneos, por ello acudieron al Instituto de Enfermedades Neoplásicas; uno de los pacientes tuvo previamente a la erupción un cuadro de poliartalgias que hizo pensar en enfermedad reumática. La gran mayoría acudió al Hospital debido a molestias generales, sangrado de las verrugas, infección dérmica sobreagradada, artralgias y prurito, la evaluación clínica realizada en los pacientes eruptivos detecta presencia de fiebre, anemia leve, hepatomegalia, dolores sistema osteomioarticular, linfadenomegalia, piodermitis; lo que nos señala que dicha fase no sólo tiene signos cutáneos, sino que ellos se acompañan de compromiso de otros órganos, ello puede explicar porque algunos pacientes en fase eruptiva presentan hemocultivos positivos.

Las lesiones cutáneas de la verruga peruana se pueden confundir con diversas enfermedades dérmicas como: granuloma piógeno, hemangioma, sarcoma de Kaposi, fibrosarcoma, sarcoma epiteloide, carcinoma de glándulas sudoríparas, linfoma cutáneo, melanoma juvenil (tumor de spitz), fase histiote de la hanseniasis, angiomatosis bacilar (9, 39).

Las Bartonellas bacilliformis se localizan en el intersticio del verrucoma y luego son fagocitadas por las células endoteliales (66, 97, 98, 111), estudios últimos usando técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos mono y policlonales han permitido conocer la composición celular del verrucoma. La lesión eruptiva está compuesta por la mezcla de dos poblaciones celulares: Células endoteliales y dendrocitos dérmicos, estos últimos al igual que las células endoteliales probablemente participan en la eliminación de las bacterias (10, 11).

Estudios de morfometría y de citofluorometría han demostrado que la verruga peruana es una hiperplasia pleomorfa y diploide (12).

#### BARTONELLOSIS Y GESTACION

De los 68 pacientes en fase aguda se tuvo 5 gestantes, dos de las cuales fallecen, lo que da una letalidad alta. La primera gestante presentó sepsis y infección por salmonella no typhica y la segunda, una primigesta de 16 años, hizo un cuadro severo de anasarca con derrame pericárdico, óbito fetal, convulsiones, delirio y muerte.

Las otras tres gestantes que no fallecieron, se complicaron, la primera abortó y posteriormente tuvo fiebre tifoidea por Salmonella typhimurium. La segunda presentó óbito fetal a las 37 semanas de gestación, sometida a

legrado puerperal hizo una complicación de ITII a *Escherichia Coli*. La tercera gestante, que ingresó con somnolencia severa, se recuperó con transfusiones sanguíneas y posteriormente presentó hepatitis post transfusional tipo B, esta paciente fue la única gestante con un hijo normal al nacimiento (controlada hasta 6 meses posparto).

Tuvimos otras tres gestantes que acudieron en la fase eruptiva de Bartonellosis. La primera gestante con pocas lesiones, fue atendida al sexto mes de gestación; tuvo hemocultivo positivo a *Bartonella bacilliformis* sin anemia; ella fue tratada con rifampicina oral y las lesiones eruptivas cedieron, su hijo nació normal. La segunda gestante de 28 semanas presentó múltiples y diversas lesiones verrucosas (miliar, nodular, mular) e incluso en mucosas (nasal, conjuntival), fue tratada con rifampicina con hizo buena evolución; su hijo nació normal (controlado hasta dos años). La tercera gestante con escasas lesiones eruptivas no tuvo control posterior.

De las publicaciones sobre Bartonellosis y gestación, la casi totalidad de publicaciones nacionales, se han referido a la probable transmisión transplacentaria de la Bartonellosis; así, Salazar (89) en 1858 fue el primero en comunicar una madre atacada de verrugas, que murió después de dar a luz un niño en el que apreció pocos días después de su nacimiento dicha afección e igualmente murió.



Posteriormente Malpartida(19), comunicó el caso de una gestante de siete meses, que tuvo fase aguda de bartonelosis, dando a luz un niño en parto prematuro, dicho niño presentó fase aguda de Bartonellosis, a los 14 días de nacido, falleció a las 48 horas (84).

Krumdieck comunicó en 1929, una gestante de seis meses con fase eruptiva, cuyo hijo nació sano (60); esto es similar a lo observado por nosotros en dos gestantes que padecieron lesiones eruptivas.

En 1937 Colareta describió otro caso clínico de una gestante que viajó a Ancash con 8.5 meses de gestación, adquiriendo la fase aguda de bartonelosis, lo que le produjo parto prematuro, a los 19 días el lactante desarrolló cuadro febril anemizante con presencia de Bartonella bacilliformis en sangre y falleció (112).

Ultimamente en 1987 Tokeshi describió dos pacientes gestantes complicadas, una de 18 semanas de gestación complicado con fiebre tifoidea, la cual tuvo parto prematuro, la segunda gestante de 32 semanas con óbito fetal que hizo coagulopatía de consumo (CJD) e insuficiencia renal aguda ( 112).

En Huaraz durante el brote epidémico de junio 1992, observamos una primigesta fallecida por Bartonellosis en

fase aguda; evaluamos otra gestante de 23 semanas que presentó óbito fetal, anasarca y Cid grave; lo que motivó su traslado a Lima (82). Finalmente en setiembre de 1992 en el Hospital A. Loayza, evaluamos otra gestante con Bartonellosis que presentaba óbito fetal y severo compromiso hepático.

De todas las gestantes estudiadas no hemos tenido ningún caso de transmisión transplacentaria o congénita, como anteriormente se describía, en cambio si hemos detectado un alto número de complicaciones y una alta letalidad en las pacientes afectadas por la fase aguda de la Bartonellosis, por ello postulamos, que cuando se presenta la fase aguda de la Enfermedad de Carrion durante la gestación, aparecen complicaciones como aborto, óbito fetal, parto prematuro, sepsis y muerte.

Otro hecho a comentar es la complicación salmonellicia en dos de las gestantes en fase aguda, la primera con doble infección salmonellicia ( typhi y typhimurium) lo que le causó aborto y colecistitis y la segunda complicada con salmonellosis no typhica y cuadro séptico, falleciendo posteriormente. En la serie de Cuadra y Colichón (23, 26) no se describió gestantes con salmonellosis, nuestros hallazgos coinciden con los de Tokeshi, quien encontró en una de sus dos gestantes complicación con *Salmonella typhi* (112).

En cambio, en las gestantes con lesiones eruptivas de Bartonellosis, la evolución fue benigna y no observamos transmisión de madre a feto, tal como se describía antiguamente.

#### TRATAMIENTO FASE AGUDA

En relación al tratamiento antibiótico, la gran mayoría de los pacientes agudos recibió Cloramfenicol(CAF) sólo o combinado. Evaluando el tratamiento observamos tres pacientes que a pesar de recibir CAF, persistieron febriles y con alto parasitismo de la bacteria en los glóbulos rojos ; ello hizo sospechar una falla del CAF por "resistencia " de la bacteria al antibiótico mencionado, lo que obligó al cambio por otro antibiótico. En dos pacientes se usó penicilina, con lo que el parasitismo del germen en los glóbulos rojos se negativizó ; el tercer paciente también recibió penicilina pero hubo demora en controlar la bartonelosis y se cambió a un tercer medicamento: el cotrimoxazol, con el cual hubo mejor resultado en controlar la enfermedad. Estos tres casos podrían traducir una "resistencia " de la Bartonella bacilliformis al CAF, lamentablemente no se pudo realizar estudios microbiológicos de sensibilidad antibiótica de estas bacterias.. Antiguamente se estudió y se usó varios antibióticos para tratar la Bartonellosis: Penicilina, estreptomina, eritromicina, furandantina, tetraciclina, cloramfenicol (20, 26, 29, 63, 115, 116, 117), pero debido a la

importancia de la complicación salmonelósica, se ha usado cloramfenicol en forma rutinaria en el tratamiento de la fase aguda desde 1956. No todos usamos el cloramfenicol desde el inicio de la admisión de los pacientes, pero a pesar de ello, aislamos algunas salmonellas tíficas y no tíficas, entre otras bacterias. De todos los reportes revisados, sólo Cuadra (27) en 1954 comunicó cuatro casos de bartonelosis en fase aguda que no respondieron al uso del cloramfenicol y persistieron febriles.

Hasta la fecha no se tiene conocimiento de la existencia de cepas de *Bartonella bacilliformis* "resistentes". Los tres casos que no respondieron al tratamiento con cloramfenicol, deben ser motivo de alerta y obligen investigar la causa de dicha "resistencia", procurando siempre el aislamiento de la bacteria.

Tuvimos ocasión de tratar un paciente en fase aguda complicado con shigellosis, el cuál recibió norfloxacina, el cual tuvo una evolución favorable. Las quinolonas son antibióticos con efectos terapéuticos sobre muchos microorganismos, en especial enterobacterias; de ahí los buenos resultados obtenidos en este paciente complicado. Solano y Guevara Duncán (108) estudiando in vitro algunas cepas de *Bartonella bacilliformis* demostraron buena acción de la norfloxacina sobre dicha bacteria.

### TRATAMIENTO FASE ERUPTIVA

Clásicamente el tratamiento usado en la fase eruptiva ha sido la estreptomomicina (STM) a dosis de 15 a 20 mgx día x Kg x 10 días (3, 20, 61), el uso de la estreptomomicina crea dificultades por su uso parenteral y las limitaciones que produce en los niños la terapia intramuscular. Por tal motivo el Dr. Lumbreras sugirió y uso la Rifampicina( RFP) como un antibiótico bactericida, que se concentra bien a nivel intracelular (66, 73), el estudio realizado usando Rifampicina a la dosis de 10 mgx kg x día en los niños, o de 600mg al día en los adultos, ha demostrado que la Rifampicina logra rápida disminución del tamaño de las verrugas con empaldecimiento y control de la verruga en menor tiempo, siendo la diferencia estadísticamente significativa al compararla con la Estreptomomicina, hubo algunos pacientes tratados con rifampicina que no respondieron, lo que motivó el uso combinado de otros antibióticos ( eritromicina más sulfas).(73 )

Otros antibióticos usados en la fase aguda de la Bartonellosis como el cloramfenicol y la penicilina no disminuyen ni previenen la aparición del brote verrucoso, ni son útiles en su tratamiento, de los pacientes agudos tuvimos ocasión de seguir a tres tratados con cloramfenicol; los cuales luego de algunos meses desarrollaron lesiones eruptivas en grado diverso (Foto N°4).

En 1959 Carrasco (20) había sostenido que el uso del cloramfenicol, penicilina, etc; en pacientes en fase aguda de Bartonellosis, evitaba la aparición posterior del brote verrucoso; nuestros hallazgos no concuerdan con ello.

#### PERSISTENCIA DE LA BARTONELLA BACILLIFORMIS

Tuvimos un paciente de 24 años con siete días de enfermedad con cuadro clínico de bartonellosis en fase aguda cuyo hemocultivo y mielocultivo demostraron Bartonella bacilliformis. Este paciente fué tratado con cloramfenicol y la fiebre cayó al tercer día, el parasitismo del germen en los glóbulos rojos se negativizó al 8 día. Estando ya asintomático y en condiciones de alta, desarrolló un nuevo episodio febril; el frotis de este segundo episodio fué negativo a bartonella y Plasmodium y los cultivos (Hemo y mielocultivo) nuevamente aislaron Bartonella bacilliformis, se le indicó penicilina lo que controló la fiebre finalmente salió de alta compensado; este caso clínico de recaída, sería el segundo caso reportado en la literatura reciente; el primero fué reportado por Cuadra en 1954 (30), su paciente recibió 6 gramos de CAF, lo que controló el cuadro clínico y la parasitemia pero al 25avo día tuvo un nuevo episodio febril; se cultivo nuevamente Bartonella bacilliformis y el frotis fue también (+) a BB, se le dió nuevamente cloramfenicol y se curó la enfermedad.

La persistencia de la Bartonella bacilliformis en sangre, podría ser similar a otras infecciones como la Salmonella typhi, donde hasta un 10% de los pacientes tratados adecuadamente desarrollan recaída en los dos próximos primeros meses. La causa verdadera de la recaída ó persistencia no es conocida en la bartonelosis.

Otro aspecto interesante fué lo hallado en los pacientes eruptivos; en 2/15 estudiados se pudo observarse en el frotis sanguíneo la presencia de la bacteria. El primer paciente fué una gestante con escasas lesiones eruptivas y el segundo una paciente pediátrica con múltiples lesiones eruptivas, el cultivo en la gestante realizado en la fase eruptiva, fué positivo a Bartonella bacilliformis.

Esto nos indica, que es posible durante la fase eruptiva; aislar de la sangre el germen de la Bartonelosis, sin observarse nuevamente el parasitismo de los hematíes .

Entre 1930 - 1950 Mattistini (52), Weinman (125), Hurtado (52), Herrer (51) han encontrado entre 2% a 9% de cultivos positivos en pacientes nativos de zonas endémicas. Esto ha llevado a algunos médicos a plantear que el ser humano pudiera actuar como un reservorio de la Bartonelosis

En 1972 Calichón (22) estudiando 50 personas asintomáticos del Callejón de Huaylas encontró seis

positivos, uno de ellos tenía el antecedente de haber padecido lesiones eruptivas.

En 1977 Hinojosa estudiando más de 2000 frotices de personas asintomáticos (la mayoría escolares) del Callejón de Huaylas, encontró un 14% de positividad a Bartonella bacilliformis (53).

Nosotros en 1983 (70, 71) estudiando en la región de Conchucos (San Marcos, Huari), 23 pacientes escolares con antecedente de verruga peruana y 30 escolares sin antecedente de verruga peruana, no hallamos frotis ni cultivo positivo de Bartonella bacilliformis. coincidentemente en 1984 Solano (107) en 25 pacientes eruptivos no aisló ni tuvo frotis positivo a Bartonella bacilliformis, en cambio las aglutinaciones para bartonella (con antígeno crudo total) fueron positivas hasta un 60% con mayores valores de (1/80 a 1/320).

En 1987 Espinoza y Maguiña (80) en Caraz estudiamos 11 pacientes asintomáticos con antecedente de verruga, a quienes se les realizó hemocultivos en dos momentos distintos, no aislándose bacteria alguna.

Herrer en 1990 (52) ha postulado que muchos de los aislamientos obtenidos de pacientes asintomáticos de las zonas endémicas, correspondan en realidad a bacteremias



transitorias, (no visibles por frotis) con lo cual coincidimos.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

### HALLAZGOS HEMATOLÓGICOS

En relación a los hallazgos hematológicos, la gran mayoría (66.7%) de los pacientes tiene anemia severa (hematocrito menor de 20), el grado de anemia no se correlacionó ni con la edad, ni con el tiempo de enfermedad, ni con las complicaciones y no influyó en la mortalidad de los pacientes (18, 86).

En los pacientes en fase eruptiva también se tiene menores grados de anemia, un 75% con anemia leve (hematocrito > 30), un 9.4% con anemia moderada (ht < 30); esto sugiere que los pacientes eruptivos también padecen un cuadro sistémico, si bien de grado leve, es importante tenerlo en cuenta.

En los pacientes en fase aguda, la cifra de leucocitos en valores absolutos revela en la gran mayoría, leucocitosis importante con desviación izquierda, en 12% las cifras son altas (> 20,000). Destacamos el no haber tenido casos de leucopenia. Estos hallazgos son similares a otros (26, 33, 34, 90, 112, 118), Tokeshi detectó 77% de leucocitosis, sólo hay dos autores, Urteaga (118) quién encontró

leucopenia inicial y Napanga que encontró normalidad o leucopenia en pacientes en fase aguda (citado por Takeshi).

En relación a los linfocitos, los datos tomados inicialmente son dentro del rango normal, sólo un 17.2% presentó linfocitos menores de 1,500 (linfopenia) que evolucionaron a una mayor linfopenia .

Los otros elementos sanguíneos : eósinófilos, basófilos están dentro de los rangos normales, observándose una mayor tendencia a la monocitosis.

En relación a otros hallazgos hematológicos llama la atención los Índice de Producción medular (IPM) elevados ( La media fué de 3.38) que, difiere de lo reportado por Espinoza en 1987 (34) que, encontró en la población pediátrica un 50% (9/18) con un IPM <2. Una explicación postulada en 1913 por Arce (7) planteaba la existencia de un efecto tóxico medular dependiente del proceso bartonellosico. En la presente investigación el haber detectado un IPM elevado en grado moderado, pudiera postularse que el efecto depresor de la Bartonella bacilliformis sobre los precursores medulares no es tan importante. Se ha descrito que en anemias severas, el IPM se encuentra por encima de 3, tal como ha sucedido en nuestro estudio (18, 86).

Los reticulocitos muy elevados, coinciden con otros trabajos (2, 86, 112, 118).

La presencia de normoblastos, con IFM altas indicaría una demanda elevada de eritrocitos en sangre periférica, a su vez esto indicaría una respuesta medular elevada.

En relación a los hallazgos en sangre periférica tenemos documentado alteraciones en el tamaño y la forma tal como lo describirón Monge, Hurtado, Merino, Urteaga (101, 118).

En algunos glóbulos blancos se encuentra hipersegmentación de neutrófilos, que es una alteración morfológica precoz sea por defecto de vitamina B12 o falta de ácido fólico. En este caso creemos puede tratarse de falta de ácido fólico, que se consume en procesos hemolíticos como la fase aguda de la Bartonelosis.

El haber documentado en la mayoría de los pacientes el fenómeno de Coombs(-) tiene que interpretarse como la ausencia de anticuerpos incompletos contra glóbulos rojos, alejándose la posibilidad de un fenómeno inmune como causa de la hemólisis (86). Reynafarje en 1961 estudió 15 pacientes con bartonelosis (10 agudos y 5 eruptivos) todos ellos tuvieron Coombs negativos, así como los test para aglutininas frías y hemolisinas (99, 100).

El estudio de médula ósea practicado a 24 pacientes en fase aguda revela que una gran mayoría presenta respuesta de hiperplasia medular, a predominio de las series eritroide y megacariocítica, tal como ha sido descrito (76, 101, 110), sólo tres pacientes tuvieron ausencia de hierro medular, ello debe interpretarse como un hallazgo independiente de la enfermedad, posiblemente corresponda a pacientes con anemia ferropénica previa.

#### ESTUDIOS SEROLOGICOS

En relación a los últimos estudios serológicos, Solano usando extractos totales de Bartonella encontró una buena respuesta en pacientes eruptivos y en agudos, hallando un 60 % de positividad en pacientes asintomáticos de zonas endémicas (107).

Posteriormente Knobloch usando técnicas más desarrolladas: HI, Elisa e IF, demostró la gran utilidad que tienen (56). El antígeno crudo de la Bartonella bacilliformis puede tener reacción cruzada con Chlamydia psittaci, pero la fracción Bb65 (obtenida por Knobloch) no tiene reacción cruzada; de ahí que el alto porcentaje (80.9% con Elisa) tenido en nuestros sueros, hace útil dicha prueba.

En relación a la prueba del Western Blot, se sabe de su gran especificidad, en nuestros pacientes dió 100% de

positividad tanto en los pacientes agudos como en los eruptivos.

Cuando se usó la fracción Bb65 la positividad disminuyó, esto probablemente sea debido a que la prueba no detecta otras fracciones antigénicas de la Bartonella bacilliformis.

#### HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS:

En los siete ganglios estudiados, predomina en cinco el diagnóstico de hiperplasia reactiva con patrón sinusoidal; ello se explica debido a que los sinusoides ganglionares contienen células del sistema macrófago monocito (63), que son los encargados de la defensa contra microorganismos intracelulares.

Urteaga en 1948, estudiando 16 biopsias ganglionares de pacientes en fase aguda, describió desaparición de la estructura folicular linfoide y reemplazo por una "neoformación retículo sinusoidal" (118)

En otro estudio prospectivo realizado en 1988 en el país, por De Franceschi, en 159 pacientes con linfadenomegalia, se encontró hiperplasia reactiva a predominio del patrón sinusoidal en otras infecciones intracelulares como Tuberculosis, Brucella y en otras

enfermedades no infecciosas como Enfermedad de Still, Les.  
(32 )

En relación al compromiso hepático, Strong (126) encontró áreas de necrosis cerca a la vena hepática. Aldana en 1929 también reportó zonas de necrosis en el hígado (96).

Weinman en 1939 comentó que a veces la hepatomegalia de los pacientes bartonellósicos, al examen macroscópico es de apariencia normal, pero al estudio microscópico presenta lesiones "conspicuas"; señaló la presencia de células de Kupffer, conteniendo glóbulos rojos, glóbulos blancos y bartonellas, tal como tuvimos oportunidad de apreciar en las biopsias hepáticas de nuestros pacientes (6, 96, 126).

Urteaga (118 ) en 1948 estudió 16 biopsias hepáticas de pacientes en fase aguda, describiendo en el hígado (al igual que en el bazo y ganglio), una hiperplasia difusa retículo endotelial, la que según él, estaba orientada a la eritrofagocitosis de la bartonella presente en los glóbulos rojos afectados.

En algunas de las biopsias hepáticas, hemos encontrado fenómenos de colestasis moderada y de hiperplasia de las células de Kupffer, coincidentemente con los trabajos anteriores (6, 96, 118, 129). Creemos que es necesario estudiar más a profundidad las alteraciones

histopatológicas a nivel hepático de la Bartonellosis y su correlación con el cuadro clínico. Hemos visto que un grupo importante de pacientes presenta cuadros histológicos y de laboratorio que traducen diversos grados de compromiso de las células hepáticas (hepatocelular, colestásico, granulomatoso, reactivo, etc).

En 1959 Gastelumendi estudiando 8 pacientes en fase aguda encontró prolongación del tiempo de protombina en ocho pacientes y hiperbilirrubinemia en 6 (predominio directo), postulando que la hipoprotobinemia observada en los enfermos de Bartonellosis, se deba a una alteración del parénquima hepático( 41).

Parece ser que además de lo mencionado por Cuadra, el incremento de la fracción de la bilirrubina directa, también puede ser debido a otros agentes infecciosos y no sólo por la salmonellosis.

#### ANALISIS DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las complicaciones infecciosas en la bartonellosis han sido descritas en grado variable, antiguamente se señaló a las infecciones entéricas, bronconeumonía, tbc, malaria como las más importantes (7, 13, 23, 26, 52, 88, 96, 123). A partir de los trabajos de Colichón y Cuadra en la década de 1950, se aclararon muchas de las infecciones secundarias (25, 26, 29); pero el análisis atribuyó sólo a las

salmonellas el rol prioritario (26) y a las otras infecciones (tbc, disenteria, paludismo, bronconeumonía) como fortuitas( ocasionales); así por ejemplo Cuadra sostenía: "...". En nuestra opinión todo proceso infeccioso secundario de caracter general que sobrevenga en un niño debe ser mirado como de naturaleza salmonelósica.." más adelante afirmaba ..."Pensamos que las complicaciones salmonelósicas son las únicas a tomarse en la práctica, siendo las de etiología distante excepcionales o sin importancia práctica..." . Es por ello que durante varias décadas, muchos médicos al evaluar a los enfermos con bartonelosis complicadas, sólo pensaban en las complicaciones salmonelósicas y daban tratamiento con cloramfenicol, preconizado por los mismos autores.

En las últimas tres décadas cuando ya se usa rutinariamente en la Bartonellosis el cloramfenicol, las complicaciones por salmonellas, se reportan en forma escasa. Hinojosa (53) en 1977 reportó un solo caso (1/21) de fiebre tifoidea; Takeshi(112) en 1987 reportó un caso con fiebre tifoidea (1/11); Espinoza (34) en 1987 en 39 pacientes pediátricos del Hospital del Niño no encuentra ningún caso de salmonellosis; Acosta (2) en 1988 estudiando 20 casos sólo reportó un caso de salmonella, Maíta en 1988 (83) no reportó ningún caso complicado con salmonellosis. Nosotros aislamos un reducido número de casos con salmonellas no tíficas .



Estas diferencias en el aislamiento de salmonellas, se pueden deber a diversas causas entre las cuales se pueden considerar: variación estacional de los gérmenes, métodos de cultivo variados, tratamiento adecuado por CAF, biotipo predominante en cada localidad y tiempo, etc.

Tuvimos dos pacientes que tuvieron infección concomitante de salmonellas no tíficas más salmonella tífica (una paciente pediátrica y otra adulta). La adulta presentó colecistitis aguda y posteriormente desarrolló artritis séptica de cadera izquierda, causada por estafilococo dorado y la paciente pediátrica tuvo una artralgia reactiva. Estas infecciones concomitantes de salmonellas no tíficas y tíficas ya han sido reportadas (26) .

Un hecho interesante en la presente serie, es que se aíslan varias bacterias patógenas ( salmonellas tíficas y no tíficas, estafilococo dorado, shigella dysenteriae, enterobacter) y también se demuestra en forma importante varios pacientes con Bartonellosis complicados con toxoplasmosis y un caso de histoplasmosis diseminada.

Al analizar el comportamiento de la fiebre con el tratamiento, en los pacientes cuya fiebre baja a las 24 horas de terapia, no presentaban ninguna complicación infecciosa; muchos pacientes cuya fiebre decae en las primeras 48 horas, algunos presentan posteriormente un

proceso febril, el que se asoció con complicaciones infecciosas; al demorarse mayor tiempo en caer la fiebre, las complicaciones infecciosas continuaron apareciendo, tal como sucede con algunos de los casos de toxoplasmosis, histoplasmosis diseminada.

Al analizar en las pruebas hepáticas las complicaciones infecciosas, se observa, que la media de las pruebas de BD, Bi y fosfatasa alcalina estuvieron más altas en forma estadísticamente significativa en los pacientes que tuvieron como complicación las salmonelosis no tíficas.

Otras complicaciones intercurrentes son, la de una paciente con Bartonellosis que al final de la evolución tuvo malaria a *Plasmodium vivax*, esta asociación ha sido ya descrita anteriormente (87, 96), otra paciente gestante que recibió una transfusión sanguínea, desarrolló una hepatitis tipo b, que tuvo una evolución favorable tanto para la madre como el niño.

Uno de los pacientes presentó shock séptico en la fase aguda. Debido a la gravedad clínica y al tener un título positivo IGG (+) 1/64 para *Toxoplasma gondii*, le administraron tratamiento antitoxoplasma (Clindamicina más pirimetamina). Estando en fase de recuperación desarrolló un proceso febril que fué estudiado a través de cultivos, HBSAG, Elisa para HIV, Bk, que fueron todos negativos; una

muestra de esputo dió positividad a *Pneumocystis carinii* por coloración con Giemsa. Una segunda muestra nuevamente dió positividad al mismo germen. Este caso podría tratarse de una Neumocystosis y sería el primero en reportarse; el tratamiento recibido también cubre este microorganismo y habría tenido algún efecto terapéutico. Este agente se asocia en forma importante como complicación oportunista en hospederos inmunosuprimidos, como son los pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida y también los afectados por la Bartonellosis (128, 129).

Se tuvo dos pacientes que evolucionaron favorablemente al tratamiento, pero continuaron con persistencia de la fiebre, los estudios para aclarar este episodio febril fueron negativos y la fiebre fué cayendo sola. Este proceso infeccioso de causa no definida podría tratarse de algún virus (citomegalovirus por ejemplo) u otra agente no determinado.

En los menores de 14 años se tuvo complicaciones del tracto respiratorio (bronquitis, neumonía), que coincide con otras publicaciones (33, 34, 48, 53, 76, 90).

Llama la atención no tener pacientes complicados con Tuberculosis, como anteriormente se ha descrito (7, 26, 89, 96). La mayoría de esas descripciones son de autopsias y no por aislamiento del bacilo tuberculoso de pacientes, por

ello creemos que actualmente la complicación tuberculosa en los pacientes con Bartonellosis es menos frecuente. De los últimos trabajos sólo Hinojosa (53) reportó tres casos con TBC miliar; dichos pacientes tenían TBC pulmonar antes de padecer la bartonellosis.

Encontramos tres pacientes agudos que presentan una gingivostomatitis, siendo en dos de ellos, de evolución favorable, el tercer paciente desarrolló compromiso cerebeloso y muerte.

#### TOXOPLASMOSIS

En los 68 pacientes en fase aguda tuvimos oportunidad de estudiar 5 pacientes que desarrollaron una reactivación probable de toxoplasmosis.

La toxoplasmosis tiene una alta prevalencia en gran parte del Mundo (5, 35, 36, 42, 59).

La infección es usualmente asintomática, subclínica o causa solamente síntomas moderados no específicos.

En el Perú, la infección por toxoplasma es importante, la prevalencia global se ha estimado en un 38% (65). La Selva y Costa peruana son los sitios donde se ha reportado la mayor prevalencia, así los trabajos de diversos autores

para la Selva han variado entre 47% a 84%, para la Costa entre 42% a 44% y para la Sierra de un 0 a 44% (4, 17, 65).

Pinkerton y Weinman (95) en 1940 presentan el primer caso de toxoplasmosis humana en el Perú. Se trató de un paciente de 22 años internado en el Hospital "2 de Mayo" en fase aguda de Bartonellosis que falleció, a la necropsia se identificó *Toxoplasma* en células cardíacas, células de Kupffer y células mesenquimales de los septos alveolares.

Desde 1970 varios autores han reportado un incremento de toxoplasmosis diseminada en pacientes inmunosuprimidos, o con severas enfermedades, transplantados (especialmente cardíacos). En estos pacientes los síntomas más frecuentes han sido de Fiebre de Origen Oscuro, desorientación, miocarditis, neumonía intersticial, fiebre que no responde a antibióticos, etc (42, 64).

Gleason en 1974 reportó cinco pacientes: dos con neoplasia, uno con lupus eritematoso diseminado, un transplantado renal y otro con anemia hemolítica autoinmune, todos fallecieron; a la necropsia encontraron en la mayoría de ellos, una toxoplasmosis diseminada que comprometió el cerebro, pulmón y corazón. En el miocardio se detectó focos de necrosis miocárdico e inflamación de grado severo, a nivel pulmonar neumonía intersticial con presencia de membranas hialinas y engrosamiento de septos

alveolares (42), hallazgos que también encontramos en un paciente nuestro, fallecido de miocarditis por *Toxoplasma gondii*.

El diagnóstico de toxoplasmosis en huéspedes inmunosuprimidos no es fácil, requiere un alto índice de sospecha. Para el diagnóstico de enfermedad activa, se ha señalado un incremento entre 4 a 8 veces de los anteriores títulos serológicos, o títulos incrementados en presencia de cuadro clínico o demostración de anticuerpos antitoxoplasma IgM (35, 102, 103,). Otros autores indican que títulos Ig G  $>1/1000$  son considerados títulos de infección activa (5, 35, 36, 57, 102). En 1980 el paciente con toxoplasmosis pulmonar fue el primer paciente diagnosticado en vida de toxoplasmosis reactivada más bartonelosis aguda (54). Este paciente con fiebre de origen oscuro, tuvo título para toxoplasmosis (Ig G) de 1/64,000 (el más alto de todos los estudiados), la respuesta al tratamiento antitoxoplasma fue espectacular, con caída de la fiebre y mejora del compromiso pulmonar severo que presentó desde el inicio.

Sólo un paciente falleció; él presentó un cuadro severo de distress respiratorio del adulto asociado a miocarditis; al respecto, la miocarditis por *Toxoplasma gondii*, ha sido descrita como seria y fatal (121). Los otros cuatro pacientes afectados por toxoplasmosis sobrevivieron, dos de

ellos cumplieron tratamiento antitoxoplama con una buena evolución.

De todos los pacientes complicados con toxoplasmosis, cuatro fueron hombres y sólo una paciente mujer.

### HISTOPLASMOSIS

En relación al paciente complicado con histoplasmosis diseminada. El paciente enfermó con la bartonelosis en Ancash y posteriormente adquirió la enfermedad de histoplasmosis al viajar a la zona endémica de Tingo María (Selva), estando en este momento ya en la fase febril de la bartonelosis, el cuadro clínico de esta complicación por histoplasma fué de fiebre prolongada (sin tener bartonellas en sangre), hace compromiso hepático, habiéndose aislado de la sangre y médula ósea el *Histoplasma capsulatum*. En 1990 Bustamante (15) describió por primera vez en el Perú un caso de histoplasmosis diseminada en un paciente que residió también en la selva central, y que padeció SIDA. Este paciente falleció luego de una evolución tórpida.

Como se sabe la Histoplasmosis, conocida antiguamente como Enfermedad de Darling quien la describió en 1905, es una enfermedad ligada al trastorno de la inmunidad celular (46). En Perú Weiss publicó algunos casos de enfermedades respiratorias ligados a la histoplasmosis, bautizándolas como la "Fiebre de Tingo María" (130). En 1955 se realizan

varios estudios con histoplasmina y estudios radiológicos que revelaron la presencia de la enfermedad en Tingo María, Pucallpa, Iquitos. En los últimos años se ha reportado la presencia de la histoplasmosis en el valle del río Santiago y en el valle de Palcazú (15, 31).

En 1981 al aparecer el SIDA la forma clínica de histoplasmosis diseminada, se ha reportado en forma importante en los últimos años en los EE.UU. la mortalidad a sido alta llegando en algunas series hasta el 100% (45, 46, 47).

#### LETALIDAD

En la era preantibiótica la letalidad causada por la Bartonellosis en fase aguda era muy alta. Las cifras llegaban hasta un 91.7% (26, 52, 89, 96). Las causas de la mortalidad se atribuyeron a la misma enfermedad o a las complicaciones infecciosas, en cambio la mortalidad en la fase eruptiva ha sido excepcional (89, 122).

Entre 1938 a 1942 Ricketts (26) estudió 105 enfermos con bartonellosis, 47.4% de los cuales se complicaron de infecciones, tuvo 22% de fallecidos, la causa de muerte en la mayoría se atribuyó a la salmonellosis y en menor número de casos a amebiasis, tuberculosis, neumonía, sepsis, etc.



Con el uso de los antibióticos (especialmente el cloramfenicol) la letalidad empezó a disminuir en forma importante. Hinojosa en 1977 reportó en Ancash un 14% de letalidad, siendo la causa del fallecimiento TBC miliar; Espinoza (34) reportó 7.7% de letalidad en la población pediátrica; los tres fallecidos tuvieron algún grado de compromiso neurológico. Acosta (2) reportó 30% de letalidad en pacientes bartonellósicos con compromiso neurológico, siendo la letalidad más alta (60%) en los pacientes que presentaron coma.

En el presente estudio, la letalidad en los pacientes con Bartonellosis aguda es de 8.8%, la cuál no es baja y revela que esta enfermedad sigue siendo un problema serio de salud.

El análisis de los fallecidos (83), demuestra que existieron determinados factores descubiertos a nivel clínico que influyeron en la mayor letalidad, como son el delirio, el anasarca, la dificultad respiratoria, el coma; en cambio, la edad, tiempo de enfermedad, las complicaciones infecciosas y no infecciosas, etc no se asocia a la mayor letalidad.

El análisis de las pruebas de laboratorio, nos revela, que la leucocitosis persistentemente alta, la hiponatremia, la hipoproteïnemia (<2.8 gr/Lt), la alteración de las

pruebas hepáticas (elevación de la TGO, TGP, FA), se asocia a una mayor letalidad; en cambio, el hematocrito inicial, la fórmula leucocitaria inicial, la elevación de las bilirrubinas no se asocia a mayor letalidad.

En este estudio la letalidad en los pacientes en fase aguda se asocia en forma importante al daño hepatocelular que se traduce por alteraciones significativas en algunas pruebas hepáticas y a nivel clínico con la aparición de la anasarca.

En nuestro estudio todos los fallecidos fueron pacientes mayores de 14 años.

La presencia de la Bartonellosis en su fase aguda, durante la gestación, creemos que influye de alguna manera a una mayor letalidad. En nuestra serie la letalidad de gestantes es alta (40%), pero no fue estadísticamente significativa.

No tuvimos ningún paciente fallecido en fase eruptiva, Odriozola describió un caso ("retrocesión"), que teniendo lesiones eruptivas, retrocedió bruscamente a la fase aguda y luego falleció (89); Cachay en 1981 señaló haber observado la muerte de un lactante a causa de hemorragias extensas (48).

## CONCLUSIONES

1.- El estudio de 145 casos con Bartonellosis revela que 50%(34/68) de los pacientes en fase aguda eran nativos que viven permanentemente en las zonas endémicas, lo que demuestra que muchos nativos del Callejón de Huaylas y de Conchucos (Ancash) y de la sierra de Huaral (Lima) son actualmente susceptibles a adquirir la fase aguda de la enfermedad.

2.- El período de incubación encontrado en 20 pacientes no nativos en fase aguda, revela una media de 61 días (rango 10 -210 días), que es mayor a los 21 días (sostenido anteriormente a partir de la inoculación de D.A Carrión).

3.- De los signos clínicos durante la fase aguda, confirmamos los conocidos: palidez severa, ictericia, malestar general, hepatomegalia y linfadenomegalia generalizada.

Otros signos hallados en forma frecuente son: Compromiso neurológico (somnolencia, convulsiones, coma, signos de irritación meníngea, síndrome cerebeloso); mialgias, lumbalgia y cervicalgia.

Destacamos por primera vez en la evolución clínica de los pacientes la presencia de derrame pericárdico, anasarca y la retinopatía hemorrágica.

- 4.- En los pacientes en fase aguda, un 36.7% (25/68) presenta complicación infecciosa, de ellas destacan las infecciones bacterianas (Salmonellas no tíficas, tíficas, *Enterobacter* sp, *Shigella dysenteriae*, *Estafilococo dorado*); toxoplasmosis, histoplasmosis diseminada (por primera vez descrita) .
- 5.- En los pacientes en fase eruptiva el uso de la rifampicina es de mayor eficacia que la estreptomicina en la mejoría y control de las lesiones eruptivas.
- 6.- Un 8.8% (6/68) de los pacientes agudos fallecieron; todos ellos mayores de catorce años. Los factores asociados a la letalidad en forma estadísticamente significativa son: coma, delirio, anasarca, dificultad respiratoria, elevación de TGO, TGP, FA, hipoalbuminemia (menos de 2.8 gr/Lt), leucocitosis persistente ( mayor de 20,000 gb x mm<sup>3</sup>) e hiponatremia.

Postulamos que cuando se presenta la fase aguda de la Bartonelosis durante la gestación, aparecen complicaciones como aborto, óbito fetal, parto prematuro y muerte.

## RECOMENDACIONES

- Continuar con los estudios clínicos epidemiológicos en la Bartonellosis, en especial en las áreas endémicas del país, a través de estudios prospectivos y longitudinales, a fin de evaluar la verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad.
  
- Profundizar los estudios histopatológicos con el fin de aclarar aspectos desconocidos de la enfermedad, como por ejemplo: ¿ Donde se localiza la *Bartonella bacilliformis*, una vez pasada la fase aguda ?
  
- Investigar la eficacia y seguridad de nuevos antimicrobianos (cotrimoxazol, quinolonas, nuevos macrólidos) en la Bartonellosis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abalán Y. Contribución al estudio de las manifestaciones neurológicas en la Enfermedad de Carrión. III Congreso Nacional y VII Curso Internacional de Medicina Interna, 1984.
2. Acosta R. El compromiso neurológico en la Enfermedad de Carrión. Estudio de 20 casos en fase anémica. Tes Bach Med UPCH, 1988.
3. Aldana L. La Estreptomocina en la Enfermedad de Carrión. Arch Per de Patol y Clín 1948, 2: 323
4. Allison MJ, Pezzia A, Gerszten E, Mendoza D. A Case of Carrion's disease associated with human sacrifice from the Huari culture of Southern Perú. Am J Phys Anthropol 1985, 41:295 - 300
5. Alvarez H. Toxoplasmosis: aspectos clínicos, inmunológicos y terapéuticos. Libro Colegio Médico Perú, Enfermedades Infecciosas y Tropicales 1984 :153 -160
6. Anderson W, Kissans J. Pathology Textbook Sétima edición 1977, 1:534 - 537
7. Arce J. Algunas consideraciones sobre las infecciones bacterianas que complican y agravan la fiebre grave de Carrión. La Crónica médica año XXXI 1913, N° 600:501 - 520
8. Arce J. Algunas consideraciones sobre la hematología clínica de la fiebre grave de Carrión. La Crónica Médica. Año XXX 1913, N° 597:430 -437
9. Arias Stella J, Lieberman PH, García Cáceres U, et al. Verruga Peruana mimicking malignant neoplasms. Am Dermatopathol 1987, 9 :279 -291
10. Arrese Estrada J, Pierard G. Factor XIII a positive dendrocytes and the dermal microvascular. Unit Dermat 1990, 180:51-53
11. Arrese Estrada J, Maguila C, Pierard G. La Verruga Peruana: pasado, presente y futuro .Piel 1992, 7 (7):330-333
12. Arrese Estrada J, Greimers R, Maguila C, Pierard G. Nuclear Planimetry and DNA Flow cytometry of Verruga Peruana Analytical and Quantitative Cytology and Histology 1992, 14(4) :354 -357
13. Barton A. El germen patógeno de la enfermedad de Carrión. Tes Bach Med UNMSM. La Crónica Médica. Año XVIII 1901, N° 301:193 - 201
14. Bravo F. Prevalencia de Toxoplasmosis en la localidad de Pichanaki. Tes Bach UPCH. Lima, 1982.
15. Bustamante R, Seah C. Histoplasmosis diseminada en Sida: Reporte de un caso. Rev Med Her 1991, 1(1):51 - 52
16. Cáceres A. Limite meridional de *Lutzomyia verrucarum* Townsend, 1913 en la cuenca del pacífico. Diagnóstico 1985, 15 (2) 42- 44

17. Cantella R, Colichón A, López J, Ku A, et al. Toxoplasmosis in Perú studied by indirect fluorescent antibody technique. Trop and Geogr Med 1974, 26:204 -209
18. Caravedo J. Anemia severa en pacientes pediátricos. Tes Bach Med UPCH, 1985.
19. Carbone A, Haro D. Manifestaciones oftalmológicas en la Enfermedad de Carrión. Rev Per Oftal 1971, 4(1):44 - 46
20. Carrasco V. Tratamiento de la Verruga peruana. Rev Vie Méd 1957, 8(1):142- 432
21. Castillo F , Delgado A. Particularidades ecológicas de la enfermedad de Carrión. Acta Médica Peruana 1982, (1-2):70 - 73
22. Colichón H. Bartonella bacilliformis en la sangre periférica de los pobladores de las zonas verrucogénas del Perú. Rev Per de Med Trop 1972, 1 (1 ):19 -21
23. Colichón H, Berrocal A. La Salmonellosis en el Perú y la complicación secundaria de la Bartonellosis humana o Enfermedad de Carrión. An de la Fac Med. Tomo XLI 1958, (4):685 - 702
24. Contreras G. Enfermedad de Carrión, Determinación de inmunoglobulinas( fase hemática y histiote). Tes Doct UNMSM 1981.
25. Colichón H, Cuadra M. La Salmonellosis en la Verruga Peruana. Rev Med Per. Año XXV. 1954, N°303:81-99
26. Cuadra M. La complicación Salmonelósica en la Bartonellosis aguda. Rev Med Per. Año XXV. 1954, N°307:253 -323.
27. Cuadra M, Takano J. The relationship of Bartonella bacilliformis in the red blod cells as revealed by electron microscopy. Blood 1969, 33:708 -712
28. Cuadra M. El diagnóstico en la Enfermedad de Carrión. Rev Vie Méd. 1957, 8 (1): 4044- 421
29. Cuadra M. Salmonellosis complication in human Bartonellosis. Texas Report on Biology and Medicine 1956, 14:97
30. Cuadra M. Tratamiento con cloramfenicol de casos de Bartonellosis aguda en periodo de inicio. An de la Fac de Med. Tomo XL 1957, N°3 :747 -773
31. Chang J, Balvin G, Zavaleta A, Gracia R. Encuesta seroepidemiológica de Toxoplasmosis humana en 4 comunidades de la Selva Central del Perú. IV Jorn Cien Est UPCH 1986, :294
32. De Francesch I. Linfadenopatía periférica como problema diagnóstico y el rol de la biopsia de ganglio periférico. Estudio prospectivo en 159 pacientes. Hospital Cayetano Heredia. Tes Bach Med UPCH 1991.
33. Díaz C , Ortiz F , Murga H. Bartonellosis o Enfermedad de Carrión. Rev Hosp Niño tomo XXIII 1977, Vol 23:115-124, 1977
34. Espinoza R. Bartonellosis aguda en niños. Estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Salud del niño, 1976 -1985. Tes Bach Med UPCH, 1987.
35. Frenkel J. Toxoplasmosis. Clin Ped Nort 1989. 4:953 - 968

36. Fulton J. Evaluation of Immunofluorescent and direct agglutination methods for detection of specific toxoplasma antibodies. *Brit Med J* 1964, 2 :1173 -1175.
37. García U. Historia crítica del sacrificio de Daniel Carrión. Tes Doct UPCH, 1971.
38. García F. Bartonella bacilliformis stimulates endothelial cells in vitro and is angiogenic in vivo. *Am Jour Pathol* 1990, 134:1125 -1134
39. García-Cáceres U, García FV. Bartonellosis An immunodepressive disease and the life of Daniel Alirides Carrión. *Am J Clin Pathol* 1991; 95 (supl 1):58 -66.
40. Garcilazo de la Vega Inca. Comentarios Reales de los Incas. Libro Cuarto. Serie histórica 5. Lima UNMSM( 1960, 2:187
41. Gastelumendi R, Burstein M, Carrillo C. Determinación del complejo protombinico en la fase hemática de la Enfermedad de Carrión. *An Fac Med UNMSM* 1957, año 3-B
42. Gleason TH, Halin W. Disseminated toxoplasmosis in the compromised host. *Arch Inter Med* 1987. 134:1059 -1962
43. Gray B, Angulo A, Thornton S, et al. An epidemic of Oroya fever in the peruvian andes. *Ame. J. Trop. Med. Hyg.* 1990, 42(3):215 - 221
44. Gómez M. Epidemiología de la Enfermedad de Carrión en las provincias de Yauyos y Cañete. *La Crónica Médica de Lima.* Año XXX. 1913, N°587: 193 - 197
45. Goodwin R et al. Disseminated histoplasmosis clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980, 59:1
46. Goodwin R, Des Perez R. Histoplasma capsulatum in Mandell G, Douglas and Benneth. Principles and practice of infectious diseases, second edition 1987, 1468 - 1476
47. Graybill J. Histoplasmosis and Aids. *Journal of Inf Dis* 1988, 1583:623 -626
48. Hernandez H. Bartonellosis en niños. XII Congreso Peruano de Pediatría. Arequipa, 1982.
49. Herrera A, Blancas F. Estudios sobre la Enfermedad de Carrión en el valle interandino del Mantaro I. Observaciones entomológicas. *Rev de Med Exper* 1940, 18 ( 1 -2); 27 -39
50. Herrera A. Estudios sobre la Enfermedad de Carrión en el valle interandino del Mantaro II. Incidencia de la infección bartonellótica en la población humana. *Rev de Med Exper* 1940, 18 (1 -2): 47 -57
51. Herrera A, Urteaga O. Observaciones sobre la Verruga en el departamento de Cajamarca. I. Hemocultivos. *Rev de Med Exper* 1943. 2 :348 -353
52. Herrera A. Libro Epidemiología de la Verruga Peruana, 1990
53. Hinojosa W. Estudio clínico epidemiológico sobre 76 casos de Bartonellosis en el Callejon de Huaylas. Informe Socigra, 1977.
54. Irrivarén J, Carcelén A, Gotuzzo E. Toxoplasmosis en Bartonellosis XIV Congreso de IPC y Tórax. Arequipa, 1981, 189



55. Knobloch J, Schwiber M. Eb65, An major immunoreactive protein of Bartonella bacilliformis. Am J Trop Med Hyg 1990, 43(4):373 -379
56. Knobloch J. Analysis and preparation of Bartonella bacilliformis antigens. Am J Trop Med Hyg 1988, 39:173 -178
57. Knobloch J, Solano I, Alvarez O, Delgado E. Antibodies to Bartonella bacilliformis as determined by fluorescence antibody test, indirect haemagglutination and ELISA. Trop Med Par 1985, 36:183 - 185
58. Koepke J, Koepke JA. Reticulocytes. Clinical laboratory. Haematology, 1986, 8:169 -179
59. Krick J, Remington J. Current concept in parasitology toxoplasmosis in the adult. NEJM 1978, 298 (10):550 - 553
60. Krundieck C. La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana en el niño. An de la Fac de Med. Tomo XXXII 1949, N° 4:227 -304
61. Lastres J. Las Neurobartonellosis, 1er ed, Lima, Editora Médica Peruana, 1945.
62. Larrea P. Los antibióticos en la bartonemia humana. Arch Per Pat y Clí 1958, 19(1): 1-41
63. Lehrer R, Territo M, Golde D y col. UCLA conference. Monocitos y Macrophagos: Functions and disease Ann Intern Med 1978, 88:78 - 89
64. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. The Jour of Inf dis 1988, 157(1):1 - 5
65. Lumbreras H. Contribución al conocimiento de la toxoplasmosis en sus diferentes aspectos. Rev Vie Med. 1971, 22(1): 1 -11
66. Lumbreras H., Guerra H. Bartonellosis in tropical medicine and medical parasitology. Lange Medical Publications Bol. California, 1984
67. Llanos Cuentas, E. Warrel D.A. bartonellosis Internal Medicine Oxford University Press 1985, 5375 -5375
68. Maguiña C. Estudio de 23 casos de Bartonellosis humana en San Marcos, Ancash. Diagnóstico 1981, 7 (6):257 -266
69. Maguiña C, Maguiña T. Presencia de la Verruga Peruana en la cultura Huaylas. Diagnóstico 1984, 10 (8):82 - 86
70. Maguiña C, Pérez E. La Enfermedad de Carrión y Leishmaniasis andina en la región de Conchucos, departamento de Ancash. Diagnóstico 1985, 16 (1): 3 -12
71. Maguiña C. Estudio de Bartonellosis en San Marcos 1983 Tesis de especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales UPCH 1985
72. Maguiña C. Estudio electroforético en suero de 16 pacientes portadores de Bartonellosis humana en fase eruptiva. Diagnóstico 1986, 17 (4):88 - 90
73. Maguiña C, Lumbreras H. Uso de rifampicina vs estreptomycin en la fase verrucosa de la enfermedad de Carrión. VI Jornada científica UPCH, 1986
74. Maguiña C, Lumbreras H, Botuzzo E, Irrivaren J, Crosby J. Estudio clínico y de laboratorio de pacientes con

- fase aguda de Enfermedad de Carrión.HGBCH 1969 -1985. IV Jornadas Científicas.I Jorn Cient Est UPCH. 1986.
75. Maguiña C. Estudio epidemiológico de la Enfermedad de Carrión en el HGBCH.IV Jornadas Científicas UPCH. 1986.
76. Maguiña C, Lumbreras H, Gotuzzo E, Crosby E, Iruvares J. Clinical and laboratory study of patients with acute phase of Carrion's disease in the Hospital Base Cayetano Heredia between 1967 -1987.Rio de Janeiro: International Congress for Infection Diseases 1988, 63
77. Maguiña C, Gotuzzo E. La Enfermedad de Carrión.Enf Inf Microb Clin. España 1988, 6:432 -435
78. Maguiña C, Maguiña T, Arrasca E, Pierard G. La Verruga Peruana Chez Les Huaylas. Rev Eur Dermat 1970, 2(1):594 -596
79. Maguiña C, Gotuzzo E. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. Libro Pediatría Meneghelon.Chile. Cuarta edición 1991, 1 :676 -697
80. Maguiña C, Gotuzzo E, Alvarez H, Ulloa V, Menacho J. Estudio epidemiológico de 114 pacientes con Enfermedad de Carrión.Lib Res V Congre Panam Infec 1991.
81. Maguiña C, Espinoza R, Ventosilla P, Carrillo C.Estudio de portadores asintomáticos en Caraz a través de Hemocultivos seriados.(en prensa)
82. Maguiña C, López A, Falconi E, Llano A, Menacho J, Moscol W, Broncano F, Salazar J. Brote epidémico de Bartonellosis en Callejón de Huaylas junio 1992 ( en prensa).
83. Mahta CR, Patel NR, Gray R.Exact Confidence Limits.J Am Stat Assoc 1985, 967-973
84. Maita R, López E, Manrique M.Bartonellosis, aspectos clínicos de la fase hemática VI Cong Nac Med Int, 1990.
85. Malpartida A. Embarazo y Enfermedad de Carrión. La Reforma Médica 1937, N° 272:967 -971
86. Miranda P. Anemia hemolítica inmune en el Hospital General Base Cayetano heredia. Tesis Bach Med UPCH. 1984.
87. Neyra J, Sipan F.Estudio entomológico y transmisión de la verruga en el departamento de Ancash.Act Med Per 1973, 2(2):149 - 153
88. Naquira F, Cornejo A, Naquira C, etc.Estudio serológico de la Toxoplasmosis en el Perú,Rev Per Med Trop 1972, 1(1) :28 -32
89. Odrinzola, E.La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana.(traducción de versión francesa "Maladie de Carrion" Edit Rev sanidad de Policía, 1944
90. Oliveros M, Alva J, Polanco R, Caldas A. Enfermedad de Carrión en el niño. Rev Nos Niño,tomo XXIX 1967. N°109:19--26
91. Pamo O. Daniel A. Carrion: a cien años de su muerte.Diagnóstico 1986, 18 (4):106 -122
92. Patrucco R.Estudio de los parámetros inmunológicos en pacientes portadores de la Enfermedad de Carrión.Diagnóstico 1983, 12 (4):138 -144

93. Peralta A, Diaggioni O, et al. Complicación secundaria cardiovascular en un caso de Bartonellosis humana. Arch Per Pat Clin 1972, 26( 4):93 -103
94. Pérez Aranibar E. Alteraciones cardio-vasculares en la Verruga Peruana. Rev Vie Med. 1937, 8 (1) :393 -403.
95. Finkerton H and Weinman D. Toxoplasma infection in man. Arch of Path 1940, 30:374 -392
96. Rebagliati R. Texto de Verruga Peruana. Ed. Torren, 1940
97. Recavarren B. Contribución al estudio de la patogenia del verrucoma en la Enfermedad de Carrión. Tes Doct UPCH, 1971
98. Recavarren B, Lumbreras H. Pathogenesis of the verruga of Carrion's disease Am J Pathol 1972, 66:461 -465
99. Reynafarje C, Ramos J. Filotiopatología de la anemia de la Enfermedad de Carrión. An de la Fac de Med 1960, 43:501 - 543
100. Reynafarje C, Ramos J. The hemolytic Anemia of Human Bartonellosis. Blood 1961, 17 (5):562-578
101. Reynafarje C. Enfermedad de Carrión. Breve descripción actualizada y bases para su erradicación. Act Med Per 1972, 1(2):139 -144
102. Ruiz J. Toxoplasmosis ocular en niños: Una orientación a la forma congénita. Hospital Cayetano Heredia. Tes Bach. Med. UPCH, 1987
103. Ruskin J, Remington J. Toxoplasmosis in the compromised host. Ann. Inter Med 1976, 84: 173 - 179
104. Sánchez P. Algunos aspectos epidemiológicos de la Enfermedad de Carrión. Rev Per Epid 1986, 1(1): 7 - 15
105. Schultz MB: A history of bartonellosis ( Carrion's disease). Am J Trop Med Hyg 1968, 17:503 -515
106. Solano L, Ruirco C, Alarcón J, Luna A, Chumbe W. Situación epidemiológica de la bartonellosis humana en San Ignacio Cajamarca. Bol INT/UNMSM 1983, 2(2): 1- 4
107. Solano L. Investigación de anticuerpos antibartonella en la Enfermedad de Carrión o Bartonellosis humana. Diagnóstico 1985, 16 (4):97 -112
108. Solano M , Buevara JM, Valencia E. Mínima Concentración bactericida de 7 antimicrobianos contra Bartonella bacilliformis. Libro Resum I Cong Per Enf Inf Trop 1987, : 27
109. Solano L, Cáceres A, Vizcarra H. Verruga Peruana en el Provincia de Castrovirreyna. Huancavelica. Rev Anuc Per Mic 1987, 2:26 - 30
110. Susuki L. Algunos aspectos epidemiológicos y ecológicos de la verruga peruana en Ancash. I Congreso Regional de Medicina, Trujillo, 1979
111. Takano-Morón J. Enfermedad de Carrión. Estudio morfológico de la fase hemática y del período eruptivo con el microscopio electrónico. Tes Doct UNMSM, 1979.
112. Tokeshi A, Ruiz W. Estudio de 11 casos de Bartonellosis en el Hospital "Hipólito Unzué " Y Congreso Nac Med Int 1987, :166 -167
113. Trelles J. Formas neurológicas de la enfermedad de Carrión. Rev de Neurops 1969, N °4

114. Trelles JO. Neurologic disorders in Perú. Tropical neurological. J Spillane L (ed) Oxford University :1973, 387 - 390
- 115.- Urteaga O, Zegarra N, Larrea P. Tratamiento de la Verruga Peruana con Iloicitina. Arch Per Pat Clin, 1953 (7):54-67
- 116.- Urteaga O, Calderón J, Larrea P. El Furadantín en la Verruga Peruana. Arch Per Pat Clin, 1954 (9):235 - 245.
117. Urteaga O, Calderón J. Ciclo biológico de reproducción de la Bartonella bacilliformis en los tejidos de los pacientes de Verruga Peruana. Arch Per Pat Clin 1965;19:1-84
118. Urteaga O. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrion. Arch Per Pat Clin, 1948,2:375-376.
119. Valdizán H. Apuntes para la historia de la Verruga Peruana. An de la Fac de Med 1925, B :34 -44
120. Vásquez E. Un caso clínico de retinitis hemorrágica en un enfermo verrucoso. Rev San Mil 1954, 27(76):12 -20
121. Veronessi R. Downcan infecciosas e Parasitarias: (Capítulo Bartonellosis : Dr Hernán Miranda) Guanahara Kogan. Septima edición: 1986, 479-486.
122. Vizcarra H. Evolución de los métodos de aislamiento de la Bartonella bacilliformis. Bol Asoc Per Microb 1976, 1(1):15 -17
123. Warrel D. A. et al. Dexametasone proves deleterious in cerebral malaria. NEJM 1982, 306 (6):313 -317
124. Westlake FT, Winter Is. Fatal toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia. NEMJ 1965, 273:438
125. Weinman D, Pinkerton H. Carrion's disease. III experimental production in animals. Proc Soc Exp Biol Med 1937, 37:594 -595
126. Weinman D. Infectious anemias due to bartonella and related red cell parasites. Trans Am Phylo Soc 1944. 33(3):243- 287
127. Weiss P. Hacia una concepción de la Verruga Peruana. An de la Fac de Med: 1927, 3 - 23
128. Weiss P. Sobre inmunidad en la Verruga Peruanas. Revista Med Per. Año XIII. 1941, N°148:109 -115
129. Weiss P. Verruga Peruana. Rev Per Derm 1967 1(1):9 -27
130. Weiss P. "Fiebre de Tingo Maria Folleto Curso Medicina tropical 1989, : 56 58 UNMSM

ANEXO N°1 : RESUMEN DE TRABAJOS DE BARTONELLOSIS DESDE  
1949 a 1988( FASE AGUDA)

N ° pacientes	vivos	complicados	fallecidos	Referencia
243	183	20 (datos incompletos)	40	Aldana, L 1949 (26)
13	8	salmonellosis no tífica(12) y tífica(1)	8	Colichan 1954 (24)
50	42	no dato	8	Krumdriek 1949(59) (Pediatria)
13	5	Salmonellosis no tífica(12) y tífica(1)	7	Cuadra (26) 1954
25	23	3 Salmonellosis(1)	2 (*)	Olivero H(89) 1967(Pediatria) (*) RIF por IRA y Neumonia
32	30	8 Shigellosis(1) Tifoidea(j)	2(*)	Díaz, L.(33) 1977(Pediatria) (*) RIF :: ICC, Convuls.
21	18	7 Tifoidea(1) TBC miliar(3)	3(*)	Hinojosa, W(52) 1977 (*)TBC miliar)
39	36	16 FIG (6) neumonia(4) Sepsis (1)	3(*)	Espinoza, R(34) 1987(Pediatria) (*) Por daño SNC
11	11	5 shigella(1) tifoidea(1)	0	Takeuchi, A(111) 1987. (H. Unanue)
20	14	20 Complicación SNC FIG (6) neumonia(3) salmonell(1)	6(*)	Acosta, (2) 1988 (*)Coma

ANEXO N°2.

TERAPIA VS EVOLUCION FASE ERUPTIVA  
BARTONELLOSIS.

TERAPIA	EVOLUCION		
	BUENA	REGULAR	MALA
RIFAMPICINA	37 (80.4%)	7 (15.2%)	2 (4.3%)
STM	5 (55.6%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)

P = 0.02091

estadísticamente significativo.

ANEXO N° 3 : CULTIVOS BARTONELLOSIS FASE AGUDA

HEMOCULTIVOS (MEDIOS COMUNES) : \* 10/54 (18.5%) :  
 Salmonella No Typhi (3), Salmonella typhi (2), Salmonella  
 Thyphimurium (1), Salmonella enteritidis (1), Shigella  
 Dysenteriae (1), Enterobacter sp (1), Entafilococ dorado 1).

HEMOCULTIVOS (+) a 25/38 (71.4%)

BARTONELLA ( Medios: Agar de fases, Rutz Castañeda, Seneckis)

**ANEXO N° 4**  
**FORMULA SANGUINEA**  
**VALORES BARTONELLOSIS FASE AGUDA**

VALOR	N°	MEDIA	RANGO	DS
HT(I)	67	17.21	6 - 38	7.19
HT(F)	67	28.6	13 - 40	5.09
LEUCD(I)	67	13,429	5000-47500	7370.3
BAST (I)	67	1117.8	8700	1231.7
GEG(I)	67	7757.2	2016 - 21,375	4015.1
EGH(I)	67	185.2	0 - 95	231.4
BASD(I)	67	100.6	0 - 5360	654.8
MCIN(I)	67	503.7	0 - 1900	480.5
LINF(I)	67	3448.8	504 - 14,250	2632.7
LEUC(F)	67	10,837	4000 - 33500	4921.3
LINF(F)	67	2361.3	1 - 10,608	2401
RET(I)	50	18.2	0.6 - 90	18.27
RET(F)	50	12.7	1 - 39	10.5
IPM (I)	47	3.38	0.5 - 13.6	3.1
IPM(F)	47	4.5	1 - 12	2.92
NORM(I)	44	8.9	1 - 40	8.68
NORM(F)	21	12.9	1 - 80	18.4

ANEXO N°5 HALLAZGOS MEDULA OSEA  
EN 24 PACIENTES  
BARTONELLOSIAS FASE AGUDA

HALLAZGOS	N°	%
Hiperpl. S. Eritroide	18/24	75.0%
Hiperpl. S. Megacarioc	15/24	62.5%
Hiperpl. S. Mieloide	5/24	20.8%
Fierro + Presente	19/24	79.1%
Fierro - Ausente	3/24	12.5%
Cellul Plasma Normales	10/24	41.6%
Diseritropoyesis	7/24	29.1%
Histiocitofagocitosis	3/24	12.5%
Granulomas	1/24	4.1%



**ANEXO N°6: PRUEBAS HEPATICAS FASE AGUDA  
EN 56 CASOS BARTONELLOSIS**

PRUEBA	N°	MEDIA	RANGO	VALOR NORMAL
BILI.TOT (mg/dl)	55	3.5	0.6 - 21	1 mg/dl.
BILI.IND (mg/dl)	55	1.6	0.5 - 11.5	
BILI. DI (mg/dl)	55	1.9	0.3 - 16	
TGO (U/L)	56	73.9	9 - 1230	2- 46 (U/L)
TGP ( U/L)	56	63.5	6 - 576	3- 50 (U/L)
FA (muI/ml)	53	94.0	3 - 497	(* )69-160 muI/ml
PRT (gr/Lt)	46	5.9	4 - 9.2	6 - 8 gr/Lt
ALBUM (gr/)	46	3.09	2 - 4.2	

(\* ) niños 65 - 645.

## ANEXO N°7

## COMPLICACION POR TOXOPLASMOSIS REACTIVADA EN CINCO PACIENTES EN FASE AGUDA BARTONELLOSIS

Fecha HCL	Edad sexo	Serologia(+) toxoplasma IgG(+)	IgM (+)	Tratamiento	Evolución.
<b>1 Paciente: (LBL)</b>					
3/79	23/F				
274072		4/79: 1/256		CAF.	Vivo
		8/79: 1/1024		Penicilina	
	Marañón (Huánuco)	9/79: 1/4096			
		11/79: 1/16			
Clínica: Fiebre origen oscuro, Bx Hígado: Hepatitis focal					
Rx torax: Neumonitis focal, Hipergamaglobulinemia.					
<b>2) Paciente: (IM)</b>					
8/80	29/M				
308159		7/8/80: 1/256	1/16	CAF, AMP	Vivo
		13/8/80: 1/1024	1/32		
		25/8/80: 1/4096	1/64	Keflex	
		9/80: 1/64,000	1/64	Ribostamicina	
	Huaral (Lima)			Pirimetamina + CTX	
Clínica: Fiebre origen oscuro, EAPNC Bx Pulmón: Quistes Toxoplasma					
<b>3 Paciente ( CDM)</b>					
3/81	24/M				
322516		3/81: 1/64		AMPICILINA	
		6/4/81: 1/2048			
		15/4/81: 1/4096			
		7/81: 1/128			
Chachapoyas ( Amazonas)					
Clínica: Proceso infeccioso general, Linfadenomegalia, Rx Tórax: Neumonitis					
<b>4 Paciente ( JB)</b>					
6/91	28/M				
		6/91:	Elisa(+)	CAF, CLINDA	Falleció
			IgM títulos	Ceftriaxone	
			altos		
Ancash ( Sierra Chimbote)					
Clínica: Proceso Infeccioso general, Distres Respiratorio del adulto.					
Bx Miocárdica: Edema interfascicular y pseudoquistes de Toxoplasma gondii, Bx pulmón: neumonía intersticial ( ensanchamiento septos alveolares)					

Fecha	Edad	Serologia(+)	Toxoplasma	Tratamiento	Evolución
HCL	Sexo	Ig G	Ig M		
Lugar					
Clínica					

5 Paciente (VZ)

8/9 26/M

7B204

13/8/92:	1/1024	1/64	CAF	Vivo
20/8/92:	1/512	1/32	Pirimetamina	
26/9/92:	1/64	1/16	Clindamicina	

Ancash( Sierra Santa)

Clínica: Insuficiencia cardiaca congestiva, Derrame pericárdico severo, Derrame pleural

CAF: Cloramfenicol

AMP: Ampicilina

CTX: Cotrimoxazol

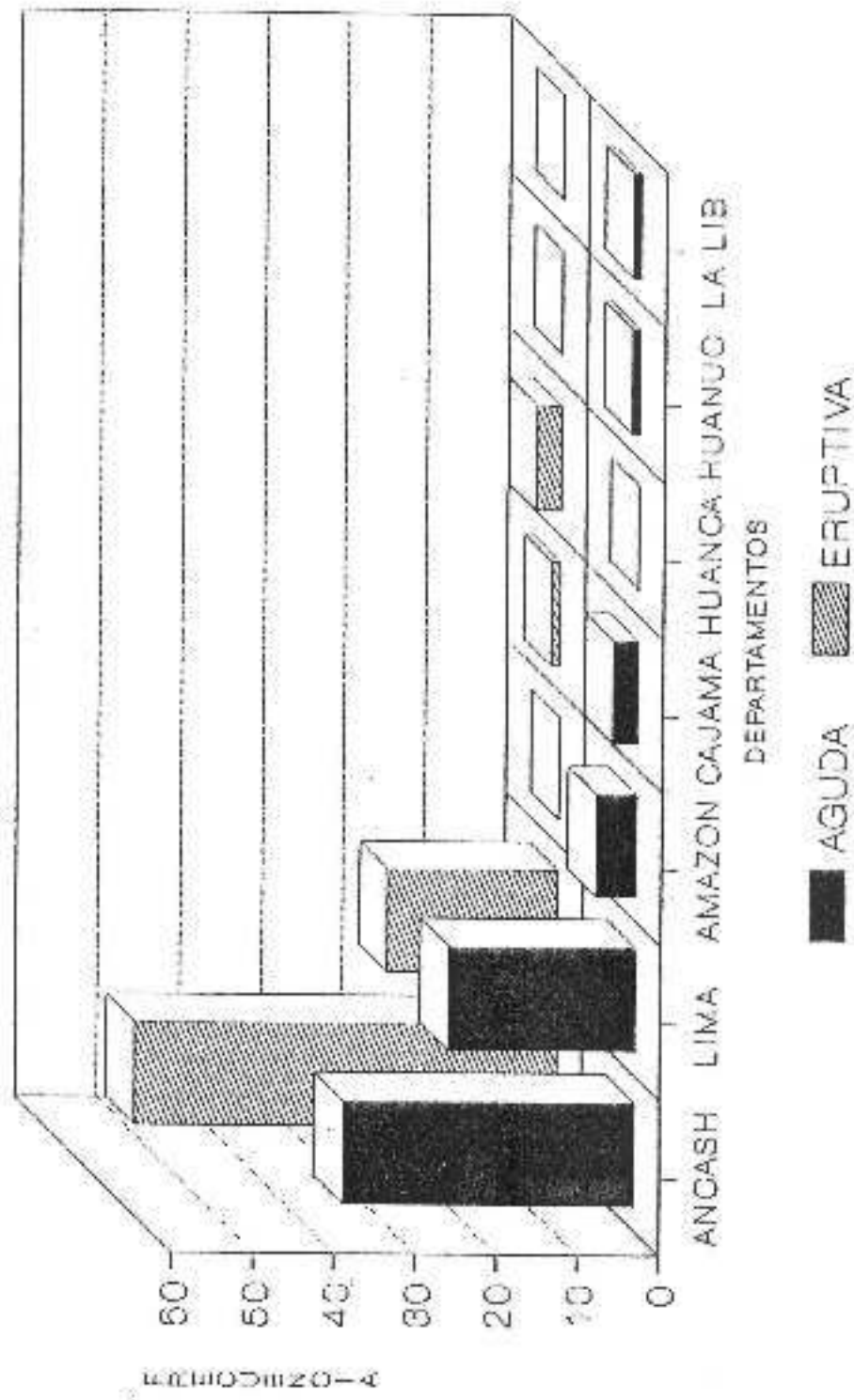
EAPNC = Edema agudo Pulmonar no cardiogénico.

ANEXO N°8  
COMPARACION DE ALGUNOS VALORES BIOQUIMICOS CON LA  
PRESENCIA DE BACTERIAS EN LOS PACIENTES COMPLICADOS  
INFECTADOS EN BARTONELLOSIS FASE AGUDA

VALORES(N°)	no bacteria	si bacteria	p	χ <sup>2</sup>
Bit.T (55)				
Media	2.02	7.62	0.003	14.38
Ds	2.79	9.14	(*)	
Bil. D(55)				
Media	1.36	5.16	0.001	
Ds	1.67	6.59	(*)	12.21
Bil. I( 55)				
Media	1.34	3.53	0.004	
Ds	1.27	4.17	(*)	8.96
FAL (53)				
Media	89.06	132.5		
Ds	96.23	76.94	0.25	1.27
Album(44)				
Media	3.11	3.02		
Ds	0.45	0.59	0.65	0.2082
TGO (56)				
Media	45.8	248.4	0.001(*)	11.07
Ds	54.6	416.6		
TGP (56)				
Media	51.40	152		
Ds	91.58	180.26	0.016(*)	6.07
Hto (i)(67)				
Media	17.31	16.77		
Ds	7.50	5.06	0.83	0.04
Leu(i)(67)				
Media	12572	17294		
Ds	6177	12544	0.07	3.30

(\*) p < 0.05 = estadísticamente significativa

GRAFICO Nº 1  
 LUGAR DE ADQUISICION BARTONELLOSIS  
 HOSPITAL CAYETANO HEREDIA: 1969-1992



**GRAFICO N° 2 BARTONELLOSIS POR  
FRECUECIA POR MES DE ATENCION  
HNCH 1969-1992**

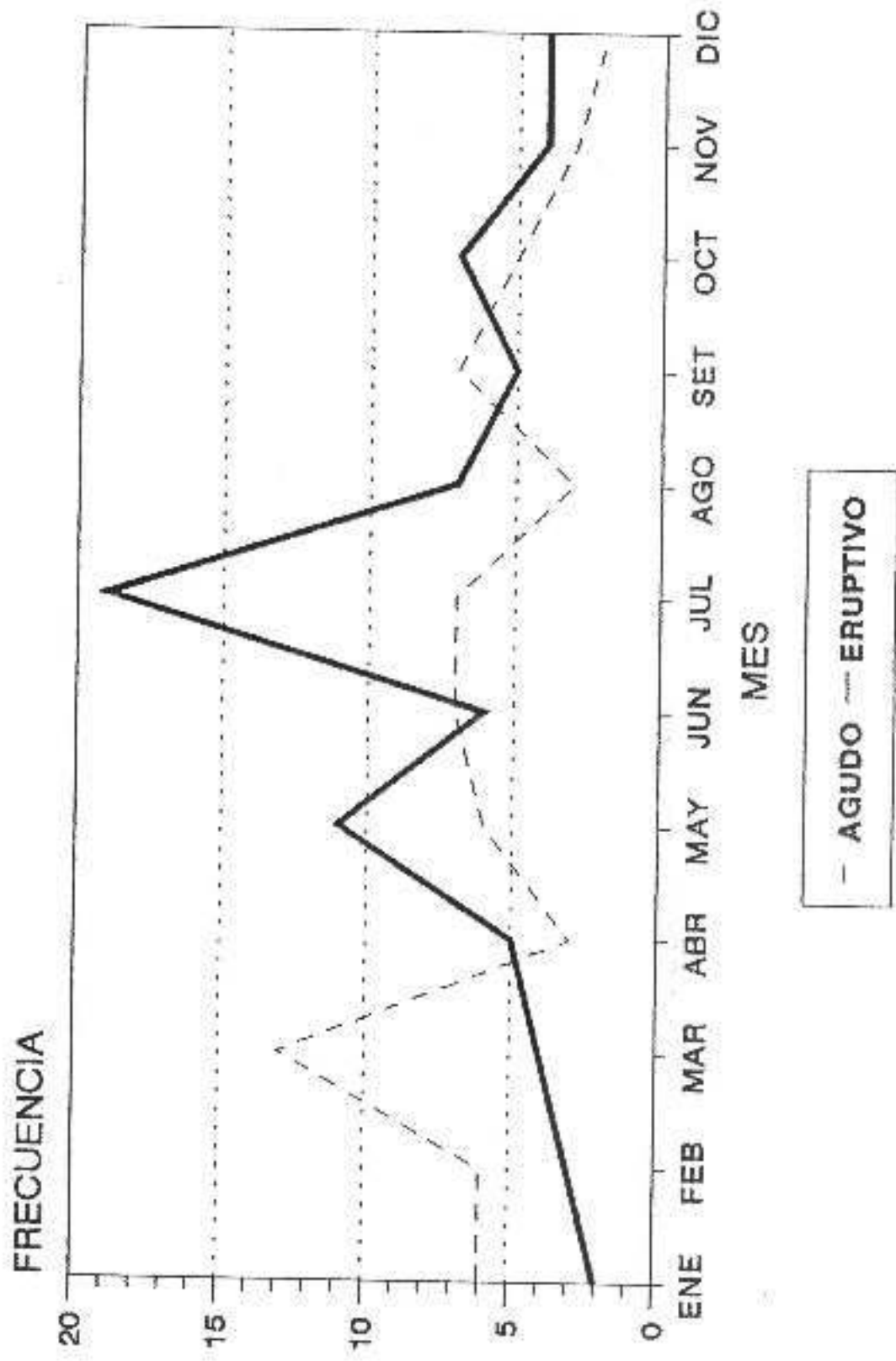


GRAFICO N 3 BARTONELLOSIS :1969 - 1992  
 FRECUENCIA SEGUN AÑO DE ATENCION

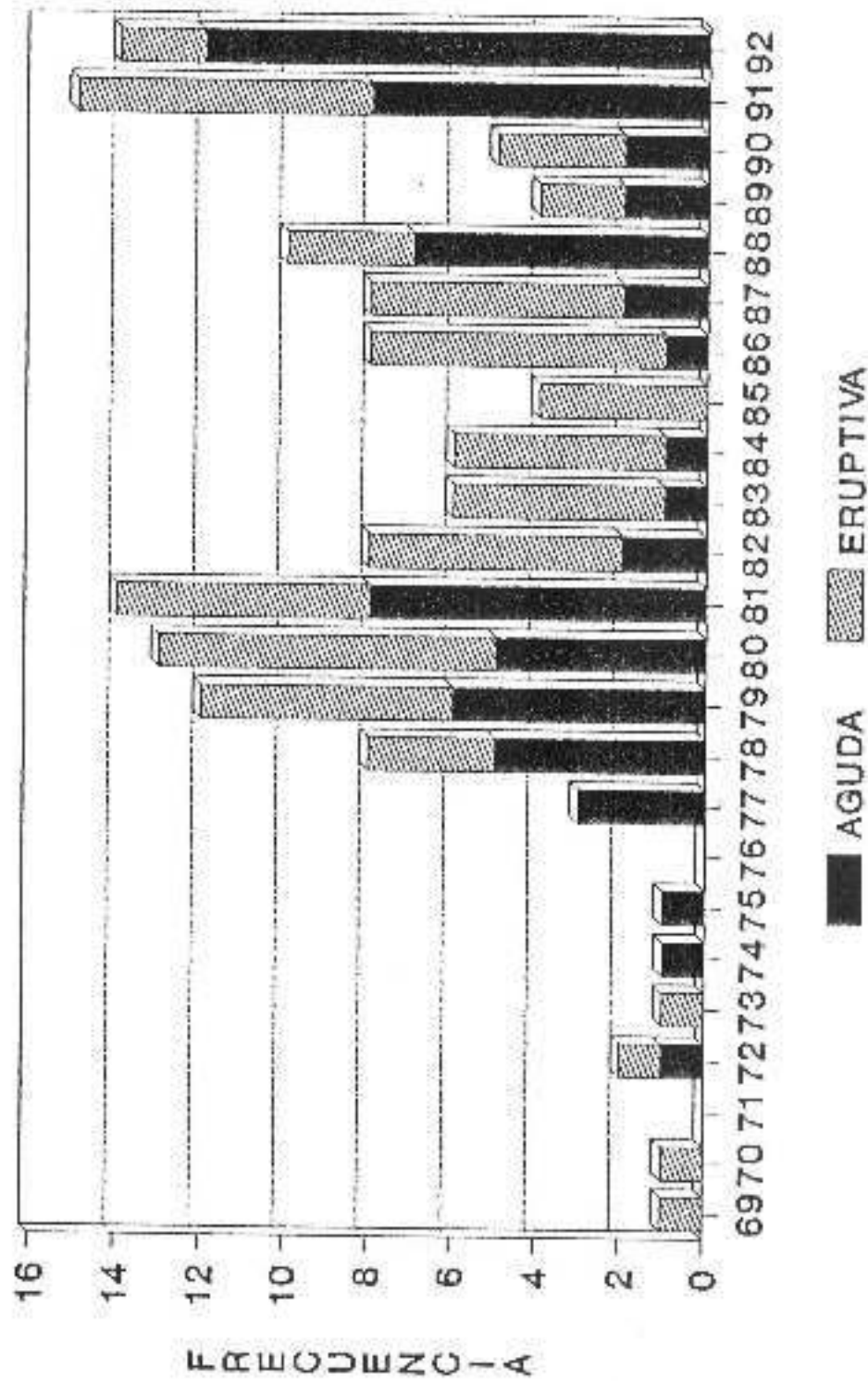


GRAFICO N° 4  
 BARTONELLOSIS: SIGNOS CLINICOS  
 HOSPITAL CAYETANO HEREDIA:1969 - 1992

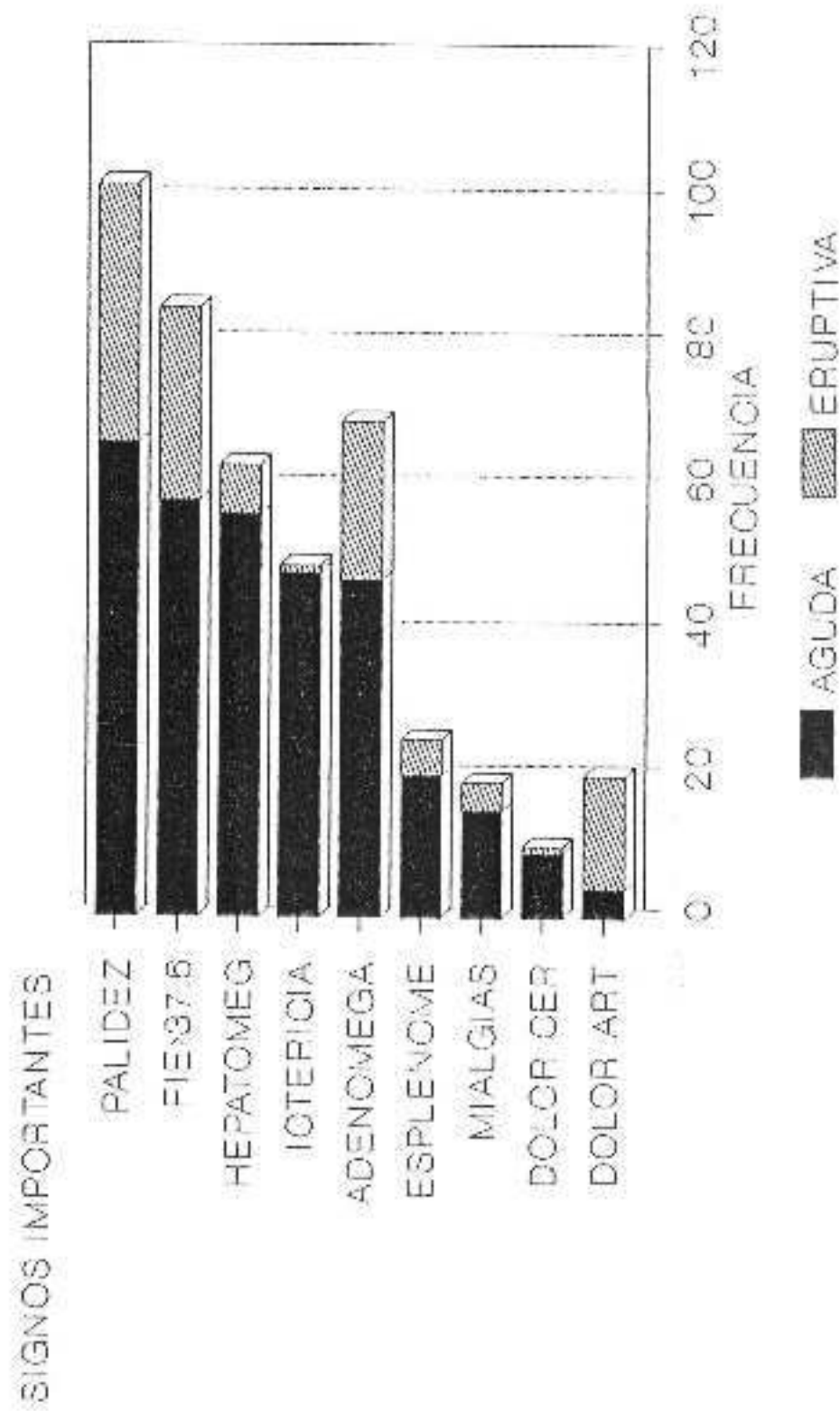
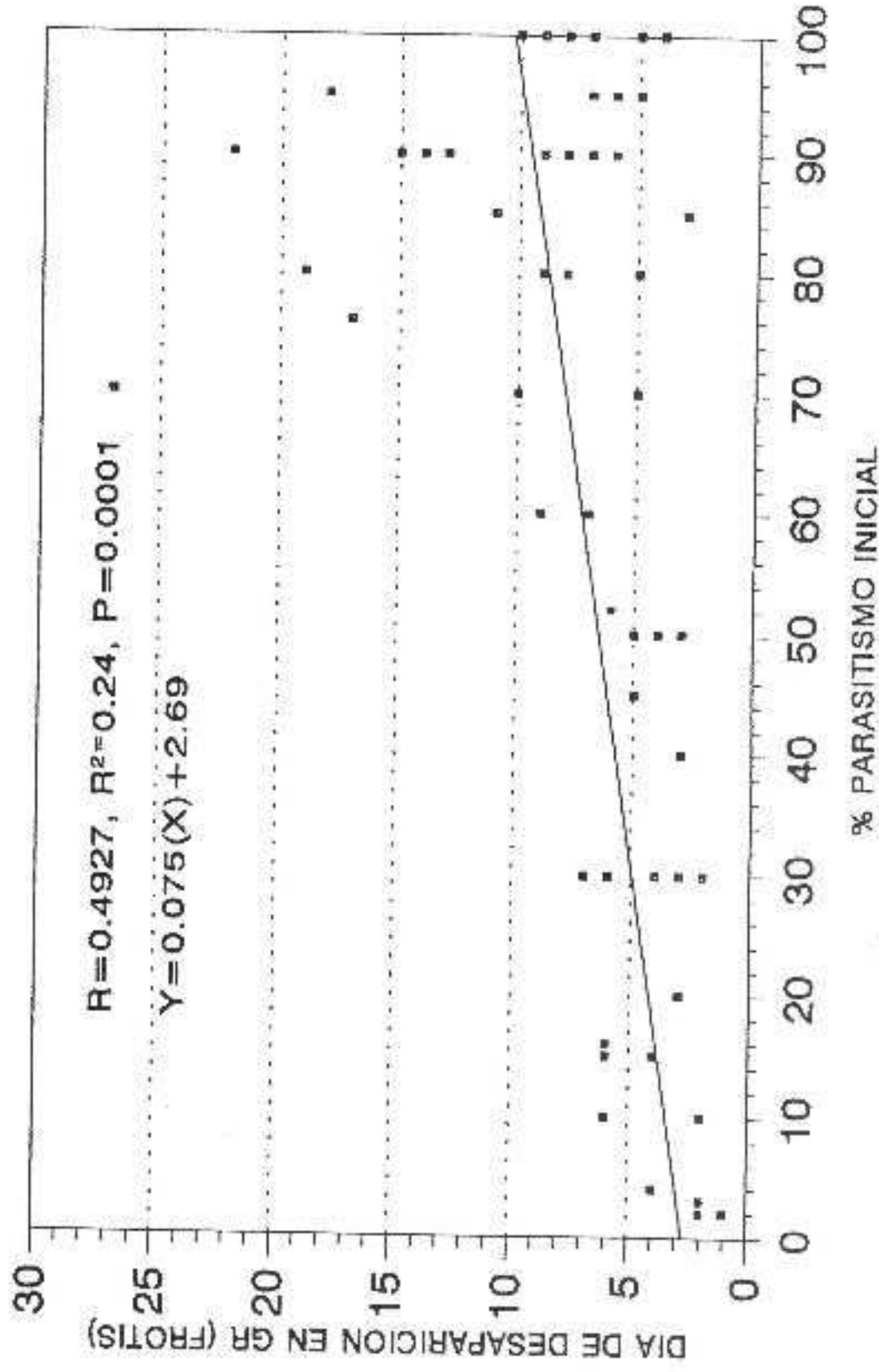
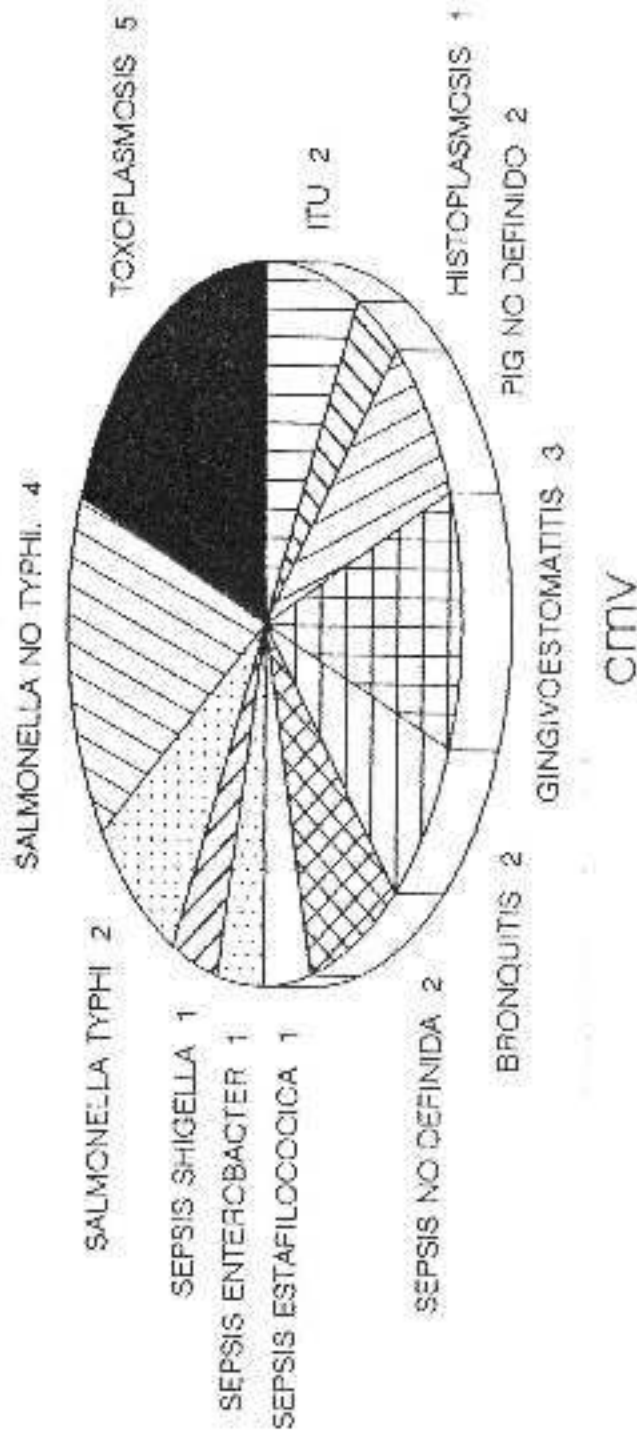




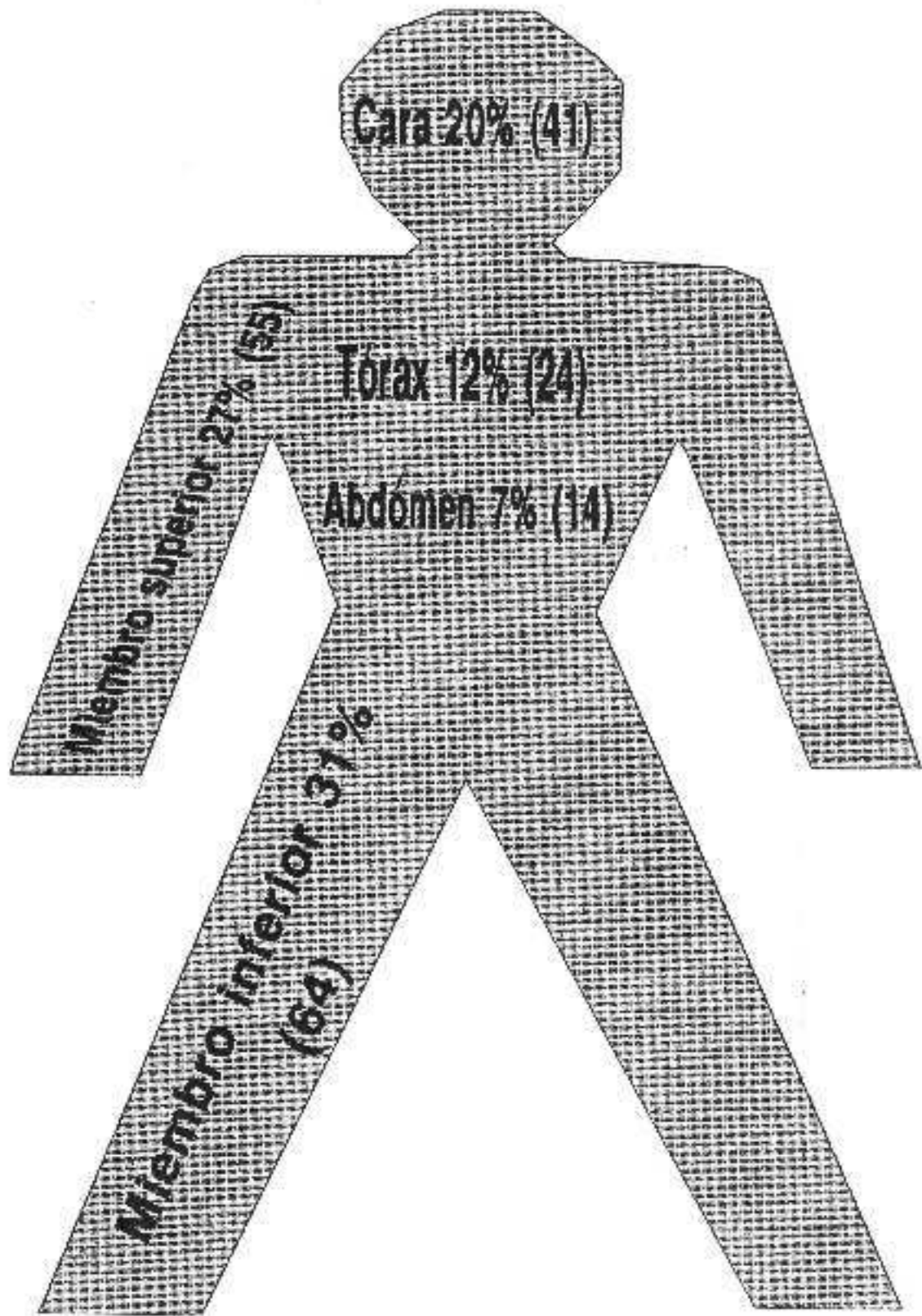
GRAFICO N°5  
BARTONELLOSIS: FASE AGUDA 1969-1992  
DIA DE NEGATIVIZACION VS. PARASITISMO INICIAL



# GRAFICO N° 6 BARTONELLOSIS FASE AGUDA: COMPLICACIONES INFECCIOSAS



**Verruga peruana. Localización de lesiones.  
Hospital Nacional Cayetano Heredia. 1969-1992.**



**Gráfico N° 7**

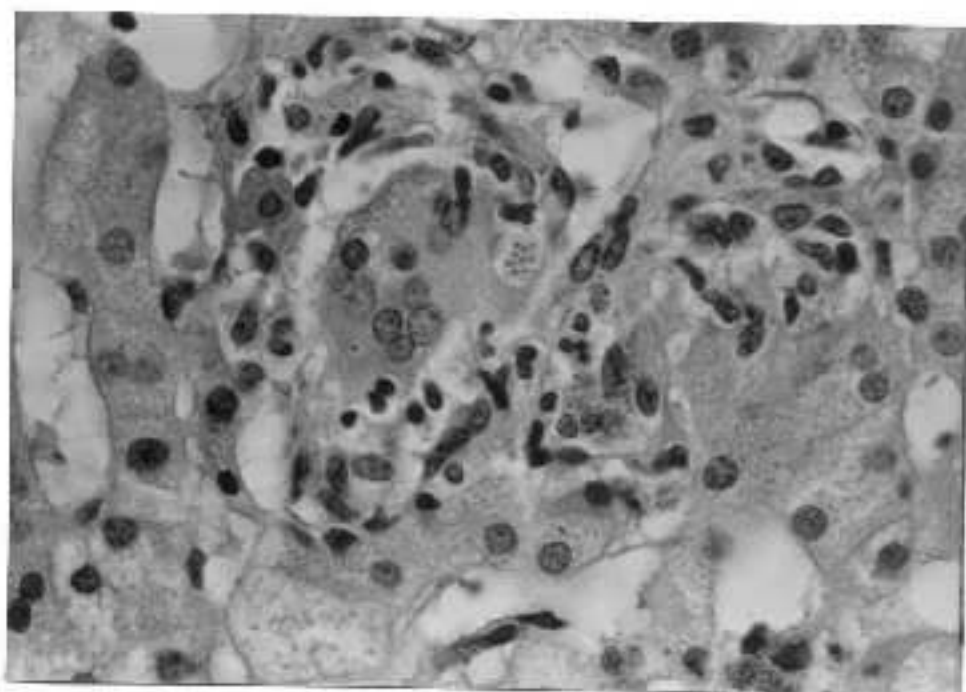


Foto N°1: Biopsia hepática: Se aprecia dentro de un granuloma la presencia de levaduras de Histoplasma capsulatum.

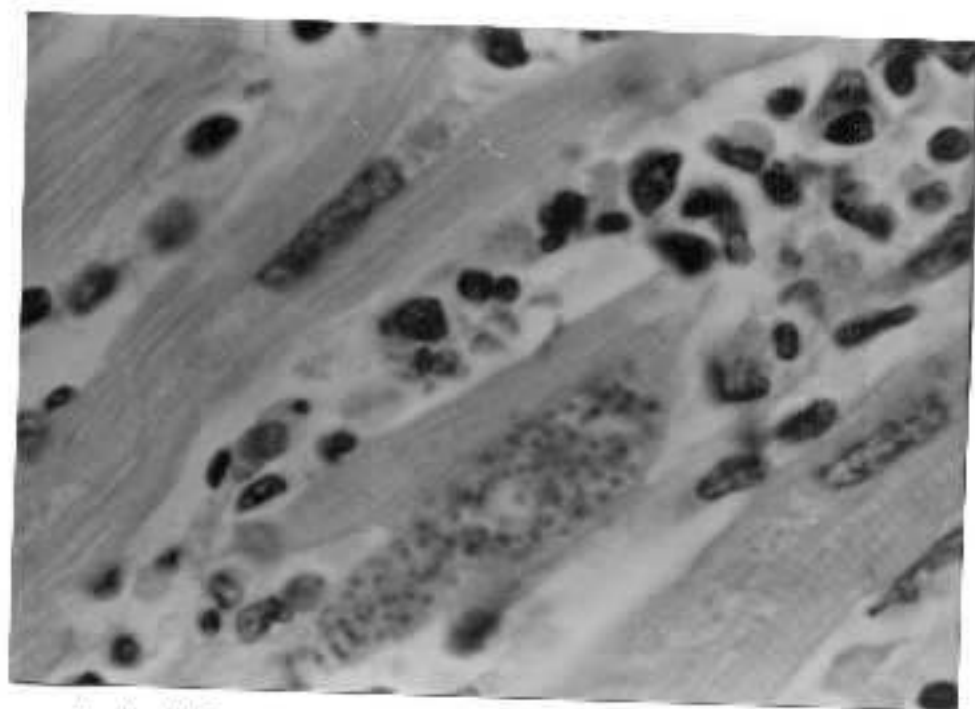


Foto N°2: Biopsia miocárdica: Edema leve a nivel interfascicular, con inflamación crónica y presencia de un pseudoquistes de Toxoplasma gondii.

FOTO N° 3:

PACIENTE CON ANEMIA SEVERA : FASE AGUDA DE  
BARTONELLOSIS O ENFERMEDAD DE CARRION.



FOTO N° 4

PACIENTE CON BARTONELLOSIS: FASE ERUPTIVA SEVERA  
CON MULTIPLES LESIONES MILIARES MULARES Y NODULARES

