

REVISTA DE NEURO - PSIQUIATRIA

Lima, Perú

Marzo-Junio, 1996

T. LIX, Nos. 1-2

Revista de Neuro-Psiquiatría, 59: 3-25, 1996

COMPROMISO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

Por CIRO MAGUIÑA VARGAS^{1,2}, RAUL ACOSTA², EDUARDO GOTUZZO^{1,2},
JUAN CABRERA², PATRICIA CAMPOS², JUAN ECHEVARRIA^{1,2},
DARWIN VIZCARRA², JAIME COK² y JUAN C. FERRUFINO².

RESUMEN

*Se estudió a 68 pacientes en la fase aguda anemizante de la enfermedad de Carrion. El 50% (34/68) de pacientes en la fase aguda eran residentes nativos de zonas endémicas. Los signos más importantes en la fase aguda fueron: palidez (97%), regular a mal estado general (91.2%), hepatomegalia (82%), fiebre (79.1%), regular a mal estado nutricional (75.2%), soplo sistólico (77.9%), ictericia (71.6%) y linfadenomegalia (70.1%). Otros signos destacados en la evolución fueron: edema pretibial (29.4%), mialgias (22%) y derrame pericárdico (16.4%). Los signos neurológicos más importantes fueron: somnolencia (26.4%), fondo de ojo anormal (14.7%), signo de Babinski bilateral (13.2%), convulsiones (10.2%), coma (8.8%), signos meníngeos (8.8%), irritabilidad (6%) y delirio (4.4%). Un 36.7% (25/68) de los pacientes en fase aguda presentó alguna complicación infecciosa, predominando la bacteriana con 8 casos (*Salmonella* no tífica, *Shigella dysenteriae*, *Enterobacter* sp o *Staphylococcus aureus*); le siguió en forma importante la complicación parasitaria con 5 casos de probable reactivación de toxoplasmosis y un caso con *Pneumocystis carinii* (primera vez descrito). Además hubo un caso con histoplasmosis diseminada (primera vez descrito). 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 y dificultad respiratoria. El líquido cefaloraquídeo (LCR) reveló un leve incremento de la pleocitosis, a predominio linfomononuclear; la glucosa estuvo dentro de valores normales y las proteínas levemente*

¹ Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima.

incrementadas; en un paciente con compromiso neurológico, se aisló Bartonella bacilliformis del LCR. Los pacientes con delirio, síndrome cerebeloso, coma y síndrome convulsivo tuvieron mayores porcentajes de letalidad; en cambio, de los pacientes afectados con somnolencia, fondo de ojo anormal y hemiparesia, ninguno falleció. Merece destacar que tres pacientes en coma tratados con corticoides no fallecieron.

SUMMARY

Sixty-eight patients in hemolytic acute fase of Carrion's disease were studied. Fifty percent (34/68) of the patients in acute fase were native residents from endemic zones. The most important signs in acute fase were: pallor (97%), moderate to severe illness (91.2%), hepatomegaly (82%); fever (79.1%), moderate to severe malnutrition (75.2%), systolic murmur (77.9%), jaundice (71.6%), and lymphadenomegaly (70.1%). Other remarkable signs on the evolution were: pretibial edema (29.4%), myalgia (22%), and pericardial effusion (16.4%). The most frequent neurologic signs were: somnolence (26.4%), abnormal fundoscopic examination (14.7%), bilateral Babinsky sign (13.2%), seizures (10.2%), coma (8.8%), meningeal signs (8.8%), irritability (6%) and delirium (4.4%). Twenty-five of the 68 patients (36.7%) in acute fase presented infectious complication, specially by bacteria (8 cases with non-typhic Salmonella, Shigella dysenteriae, Enterobacter sp, or Staphylococcus aureus). The parasitic complications were the next in importance: 5 cases of probable toxoplasmosis reactivation and 1 case with Pneumocystis carinii (reported for first time). In addition, there was a case with disseminated histoplasmosis (reported for first time). Six of the 68 acute patients (8.8%) died, all were older than 14 years; the clinical factors with statistically significant association with lethality were : Delirium, Coma, anasarca and respiratory distress. Cerebrospinal fluid (CSF) showed a mild increment of pleocytosis, specially of linfomononuclear cells; glucose was within normal ranges and proteins were mildly high; Bartonella bacilliformis was identified from the CSF of a patient with neurologic disturbance. The patients with delirium, cerebellar syndrome, coma and seizures had higher lethality rates; however, nobody with somnolence, abnormal fundoscopic examination and hemiparesis died. It is remarkable that three patients with coma treated with corticosteroids did not die.

PALABRAS - CLAVE: Neurobartonellosis, complicación neurológica, bartonellosis.

KEY WORDS: Neurobartonellosis, neurologic complication, bartonellosis.

INTRODUCCION

La enfermedad de Carrion o Verruga Peruana, enfermedad histórica de la medicina peruana, es un proceso infeccioso, no

contagioso, y que fue conocido por culturas precolombinas peruanas, tal como se ha podido determinar en algunos huacos y monolitos, habiéndose aislado también de una momia nazca²².

Las primeras descripciones datan de los cronistas españoles de los siglos XVI y XVII, y de mestizos como GARCILASO DE LA VEGA. GAGO DE VADILLA en 1630¹¹, reporta la primera zona verrucosa del país, ubicada en la provincia de Huaylas (Departamento de Ancash), y atribuye origen hídrico a la enfermedad. A partir de 1870, durante la construcción de los 61 puentes del Ferrocarril del Centro en donde participaron más de 19,500 obreros, 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 personas¹²; en algunos sobrevivientes aparecieron erupciones rojizas dérmicas, proceso que fue llamado "Verruga Peruana". Al proceso febril de gran mortalidad se le llamó "Fiebre de la Oroya", y motivó una polémica en la comunidad científica médica peruana e internacional. Esto impulsó en 1885, a 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.

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 humana¹¹.

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 y patológico. Señala por primera vez el período intercalar (convalecencia), que 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 y rechaza en forma categórica la transmisión de persona a persona²⁹.

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 enfermedad³³.

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 de la epidemia en Colombia en cerca de 40%; HURTADO, PONS & MERINO en 1938 hallaron 48% (16/33) de fallecidos ^{22,33,37,54,59}.

CUADRA, en 1954, en 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 derrame⁷. El mismo autor 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 salmonelósica no solamente aparecía en el período intercalar, sino también en plena fase aguda. Asimismo demostró la gran utilidad del cloranfenicol para curar ambas enfermedades^{7,8}. Con el advenimiento de los antibióticos y otras medidas como las transfusiones sanguí-

neas, la letalidad comenzó a disminuir en forma significativa.

En relación al compromiso neurológico en la enfermedad de Carrión, ALARCO, en 1879, describe la localización cerebral de la noxa, posteriormente CARRIÓN, PARODI, QUIROGA y MENA, realizan publicaciones y describen el hallazgo de "verrugas cerebrales"¹⁶. En 1932, MACKEHENIE, ENCINAS & LASTRES realizan importantes estudios histopatológicos en la neurobartonelosis²¹. En 1969, TRELLES estudió diferentes aspectos de la neurobartonelosis en 9 biopsias de pacientes fallecidos 20 años antes. El último estudio nacional sobre el compromiso neurológico en la Bartonelosis, fue el realizado por ACOSTA en 1988; en este trabajo evaluó el compromiso neurológico en 20 casos afectados en la fase aguda hemática anemizante, señalando que la complicación neurológica (convulsiones, coma), se asocia con mal pronóstico, siendo la letalidad de 60% (6/10) en los que tuvieron coma².

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. Las alturas sobre el nivel del mar donde habita están comprendidas entre los 500 a 3200 metros sobre el nivel del mar¹⁵. Con distribución entre 2 grados de latitud norte a 13 grados de latitud sur, se ha detectado en el norte, en la Provincia de San Ignacio (Cajamarca) y en el Sur hasta San Juan (Huancavelica). Se ha estimado como área con riesgo de transmisión de la Verruga Peruana un total de 144,496 Km² que abarcan parte de los departamentos de Ancash, Lima, Cajamarca, La Libertad, Amazonas y Junín^{4,20,22,42}.

La *Bartonella bacilliformis* (BB) es una bacteria aeróbica gramnegativa, intracelular, cocobacilar y móvil. Requiere de

medios de cultivo especiales, preferentemente que contengan sangre o elementos complementados con agar soya tripticasa o proteosas^{20,22,35,37,41,44,45,51}. La temperatura óptima para cultivo y de desarrollo es de 25°C a 28°C, en estos cultivos se ha visto que el germen posee flagelos unipolares³⁷.

Actualmente, estudios de biología molecular revelan que la *Rochalimae Quintana* y *Henselae*, agentes que causan la angiomasitosis bacilar se parecen antigénicamente a la *Bartonella bacilliformis*²⁰.

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 (incluyendo las complicaciones neurológicas). Es recién en 1954, a partir de los estudios de COLICHÓN y CUADRA entre otros, que se aclaran algunos aspectos de la clínica y de las complicaciones infecciosas en la fase aguda^{1,2,6,7,16,17,22}.

En la Bartonelosis, la complicación del sistema nervioso central, es una de las más importantes, en la presente investigación el compromiso del sistema nervioso central será analizado teniendo en cuenta un enfoque integral de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio, es de seguimiento longitudinal y prospectivo desde 1969 a 1992. Se revisó las historias clínicas de todos los pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia que tuvieron diagnóstico clínico y de laboratorio (frotis y cultivo positivo a *Bartonella bacilliformis*) de Bartonelosis o Enfermedad de Carrión (fase aguda). Toda la información obteni-

da sobre datos generales, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y terapéuticos, fueron recogidos en una ficha *ad hoc*. Las cuales fueron analizadas.

RESULTADOS

Desde 1969 a septiembre 1992 se han estudiado un total de 145 pacientes, 68 en fase aguda hemática y 77 en fase eruptiva. Nosotros estudiaremos sólo a los 68 pacientes agudos en fase aguda anemizante, ya que ninguno de los pacientes con verruga eruptiva presentó algún problema neurológico.

En el estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, detectamos que el 50% (34/68) eran nativos de zonas endémicas de la enfermedad (Ancash, Lima, Cajamarca), lo que incluía a nativos que viven permanentemente en las zonas endémicas. En esta muestra fallecieron 4 pacientes.

Al evaluar el tiempo de enfermedad observamos que la mayoría de los pacientes en fase aguda anemizante, tuvieron un tiempo de enfermedad entre 1-14 días: 47% (32/68) y entre 15-29 días: 33% (48.5%). La distribución según edad de los pacientes se presenta en la tabla 1.

TABLA 1

GRUPOS ETAREOS BARTONELOSIS: 1969-1992

DISTRIBUCION SEGUN GRUPO ETAREO DE LOS CASOS DE BARTONELOSIS (1969 - 1992)

FASE AGUDA

EDAD EN AÑOS	n	%
1 - 4	8	11.7
5 - 9	7	10.2
10 - 14	9	13.2
15 - 19	15	22.0
20 - 24	11	16.1
25 - 29	12	17.6
30 - 35	2	2.9
35 - 39	1	1.4
40 - 45	1	1.4
45 - 49	0	0.0
> 50	2	2.9
TOTAL	68	100.0

TABLA 2
SINTOMAS IMPORTANTES DE LA BARTONELOSIS
EN FASE AGUDA

SINTOMAS	n=68	%
Fiebre	67	98.5
Malestar	67	98.5
Palidez	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

El 35.1% de los pacientes fueron menores de 14 años y el resto adolescentes y adultos jóvenes. En relación a los síntomas predominantes en la fase aguda tenemos lo descrito en la tabla 2.

En relación a los síntomas por aparatos destacan los síntomas gastrointestinales, los osteomioarticulares, los cardiopulmo-

nares y neurológicos. El 12.1% (8/66) de los pacientes en fase aguda no presentaron fiebre ($T^{\circ} > 37.6^{\circ} C$) al momento a lo largo de su hospitalización. En relación a los principales signos clínicos de los pacientes con bartonelosis tenemos lo descrito en la tabla 3.

TABLA 3
SIGNOS CLINICOS DE PACIENTES CON BARTONELOSIS
EN FASE AGUDA (68)

FASE AGUDA

SIGNO	N = 68	%
Palidez	66	97.0
MEG/REG	62	91.2
Hepatomegalia	56	82.0
Fiebre	53	79.1
MEN/REN	50	75.2
Ictericia	48	71.6
Linfoadenomegalia	47	70.1
Edema pretibial	20	29.4
Esplenomegalia	20	29.4
Mialgias	15	22.0
Dolor cervical	9	13.4
Dolor articular	4	6.0

En relación a los signos clínicos, los pacientes agudos presentaron palidez (97%), meg/reg (91.2%), hepatomegalia (82%), fiebre: T° >37.6°C (79.1%), icteri-

cia (71.6%), y linfoadenomegalia (70.1%). Al analizar los signos neurológicos al ingreso y durante la evolución tenemos como hallazgo en la tabla 4.

TABLA 4

SIGNOS SNC BARTONELOSIS FASE AGUDA

SIGNO	AL INGRESO		EVOLUCION			TOTAL	%
	VIV	FALL	VIV	FAL	RET		
Somnolencia	17	0	1	0	0	18	26.4
Fondo de ojo anormal	7	0	2	0	1	10	14.7
Babinsky bilateral	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
Signos meníngeos	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
Temblo reposo	2	0	0	0	0	2	3.0
Hemiparesia	2	0	0	0	0	2	3.0
Crisis cerebelosa	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), destacan la hepatomegalia > 1-4 cm drcd (71.6%), linfadenomegalia generalizada (39.7%), esplenomegalia (29.8%).

Entre los signos cardiopulmonares, los pacientes en fase aguda presentaron 77.9% (53/68) de casos 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 sospechó de bartonelosis, los diagnósticos diferenciales planteados al ingreso de los pacientes fue-

ron: fiebre tifoidea, malaria, brucelosis, hepatitis viral, tuberculosis, leptospirosis, sepsis, infección del tracto urinario y meningitis.

TRATAMIENTO

En relación al tratamiento antibiótico recibido por los pacientes en fase aguda el 62.6% (42/67) recibió sólo cloranfenicol (CAF), el 34.3% (23/67) CAF + otros antibióticos (penicilina, ampicilina, cefalosporina, dicloxacilina, etc). 1.5% (1/67) recibió sólo ampicilina y 1.5% (1/67) norfloxacina.

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

las bartonelas al 8º día. El segundo paciente inició con 90% de parasitismo, recibiendo CAF, al 10º 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 y al 8º 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 siguientes 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 la tabla 5, se presen-

TABLA 5
HEMATOCRITO INICIAL EN 66 CASOS EN FASE AGUDA DE BARTONELOSIS

VALOR HEMATOCRITO	n.	%	VIVOS	FALLECIDOS	p.
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.

tan los diferentes valores del hematocrito inicial en pacientes de fase aguda de bartonelosis.

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 pacientes de fase aguda, los leucocitos iniciales [leu (i)] tuvieron como media 13,429, el rango varió entre 5,000-47,500, el 61.1% (41/67) tuvo leucocitosis, 28.9% (26/67) tuvo fórmula leucocitaria normal y ninguno presentó leucopenia. El 11.9% tuvo leucocitosis (i) mayor de 20,000 gb mm³. En relación a los linfocitos, el 48.5% (33/68) presentó linfocitos dentro de valores normales y sólo el 17.2%

(12/68) presentó linfopenia inicial (<1500); en la evolución, la linfopenia final persistió hasta en 30.9% (21/68).

El ecocardiograma realizado desde octubre 1991 reveló en el 63.60% (7/11) derrame pericárdico, en 27.2% (3/11) fue de grado moderado a severo. La pericardio-centesis 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 paricárdico que estuvo incrementado, sugiriendo el compromiso miopericárdico. La tabla 6 presenta las características del LCR de los pacientes con algún trastorno del SNC.

TABLA 6

**CARACTERÍSTICAS DEL LCR EN BARTONELOSIS
EN 14 PACIENTES DE FASE AGUDA**

CARACTERÍSTICAS	PROMEDIO	RANGO
Presión inicial	20.5	11 - 28
Presión final	16.5	10 - 24
Células	18.6	1 - 113
Gb Linfomonoc.	70%	13 - 100%
Gr	12	0 - 45
Glucosa	75.2	47 - 100
Proteínas	54.3	25 - 110

Gram LCR (+): 1/14: Cocobacilos Gram (-)

Cultivo LCR (+) BB = 1/14

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 distres respiratorio del adulto).

El 21 de marzo de 1987 ingresó un paciente nativo de Ancash, de 20 años de edad, con un tiempo de enfermedad de 14 días que presentaba palidez severa, edema facial y de miembros; ingresó lúcido y orientado con discreto tremor de manos; en la evolución presentó convulsión tónico-clónica que fue controlada con difenilhidantoína, mostrando notable recuperación del estado general. Al cuarto día presenta ataxia cerebelosa progresiva y cuadro meningoencefálico, al quinto día sufre convulsiones tónico-clónicas, "fits" cerebelosos y coma profundo, posteriormente deterioro progresivo con actitud de decorticación y posterior descerebración. Fallece sin recuperar conciencia. La Tomografía axial computarizada reveló edema cerebral y colapso ventricular. En la necropsia, a la macroscopía se observó 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 subependimiario y en el plexo coroideo; las células nerviosas reve-

laron signos progresivos de degeneración edema e isquemia (ver figura 1).

COMPLICACIONES

Un 36.7% (25/68) de los pacientes en fase aguda presentaron complicación infecciosa, las infecciones secundarias, las más importantes fueron las bacterianas (cultivo positivo): 32% (8/25) destacando las salmonelas 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 salmonela no tífica (no tipificada), en otro *Salmonella typhimurium* y *Salmonella typhi* y tres pacientes con Salmonelas no tíficas no tipificadas. Otras bacterias aisladas fueron: *Shigella dysenteriae* (coprocultivo y mielocultivo positivo), *Staphylococcus aureus*, sepsis a *Enterobacter* sp.

Otra infección secundaria fue la asociada a parasitosis. Los casos de toxoplasmosis reactivada fueron un 20% (5/25); 1/5 (20%) falleció por una miocarditis, los otros 4 sobrevivieron, de ellos el primer caso hizo un cuadro de distres respiratorio del adulto severo, al que se le practicó biopsia transbronquial hallándose "nidios" 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 (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. También tuvimos un paciente que debutó con shock séptico, al que se halló

en dos oportunidades la presencia de *Neumocystis carinii*; con un tratamiento adecuado evolucionó favorablemente.

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

Los pacientes complicados con toxoplasmosis, histoplasmosis y shigelosis, fueron pacientes mayores de 14 años. Entre los pacientes con complicaciones infecciosas, el 16% falleció (4/25) todos ellos mayores de 14 años, uno con miocarditis por toxoplasma, otro por sepsis estafilo-

cócica 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.

El 32.3% (22/68) tuvo complicaciones no infecciosas, de ellos, 68.1% (15/22) presentó algún trastorno neurológico, 27.2% (6/22) insuficiencia cardiaca 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 paciente gestante con anasarca, derrame pericárdico, delirio e insuficiencia renal aguda.

LETALIDAD

En la tabla 7 se presenta la mortalidad en relación a los síndromes neurológicos. En

TABLA 7

**LETALIDAD EN BARTONELOSIS SEGUN CUADRO CLINICO DEL 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	0.0
Fondo ojo anormal	10	0.0
Hemiparesia	2	0.0

(*) Algunos pacientes tuvieron 2 o más manifestaciones neurológicas.

Nº F/V = n pacientes fallecidos/vivos.

TABLA 8
FACTORES CLINICOS ASOCIADOS CON MAYOR LETALIDAD
DE LA BARTONELOSIS (FASE AGUDA)

FACTOR	VIVOS	FALL.	RET.	P	OR*	LC	95%
Nativos	34/67	4/5		0.4239	3.9	0.4 -	196.9
Mayor 15 años	13/61	6/6		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	0.8 -	161.9
Fojo 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
Dific. 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

* OR=Odds Ratio (razón de ventaja; análisis univariado)
 LC95% = Límites de confianza exactos al 95%

la tabla 8 se analiza la letalidad en relación con los factores clínicos en la fase aguda. El anasarca, dificultad respiratoria, delirio,

coma, fueron signos clínicos asociados significativamente a la letalidad en bartonelosis aguda.

DISCUSION

De los pacientes afectados por la fase aguda anemizante, detectamos que un 50% (34/68) de los pacientes son nativos que vivían permanentemente en las zonas endémicas, esto coincide con el reporte de ESPINOZA, quién al estudiar niños afectados por la fase aguda de la bartonelosis en el Hospital del Niño de Lima, halló un 31%

de pacientes nativos que hicieron la fase aguda⁹. Nuestro hallazgo no coincide con otros reportes anteriores, así por ejemplo CUADRA⁷ señalaba: “.. Los enfermos atacados de fiebre grave de Carrión o Bartonelosis 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...".

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

En relación al diagnóstico al momento de 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 mayor proporción de pacientes diagnosticada 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 evaluaron al ingreso no plantearon el diagnóstico de bartonellosis. La gestante con anasarca y derrame pericárdico, fue 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 fue 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, cardiopulmonares y osteomioarticular. Los signos en la fase aguda en orden de importancia son: palidez, ictericia, fiebre, hepatomegalia y linfadenomegalia generalizada, lo cual coincide con otras descripciones^{19,20,28,30,33, 37,59}.

En relación a la presencia de fiebre a la admisión, el 12.1% no lo presentó, ello podría deberse a tratamiento antibiótico previo (41.7%) o a 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, ODRIÓZOLA relata casos similares²⁹.

La palidez entre moderada a severa fue un signo que hizo sospechar el diagnóstico de Bartonellosis, en cambio la ictericia con frecuencia ocasionó 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 descritas en trabajos anteriores^{2,9,33}. Pocos pacientes presentaron epistaxis y dos pacientes tuvieron lesiones dérmicas máculo-papulares pequeñas, tipo "roseola", reportada antiguamente⁵⁵.

En relación a la ictericia en la fase aguda, ésta es un signo importante en nuestra serie y coincide con otro trabajo³⁷. En nuestro estudio, hubo tres pacientes con ictericia severa y compromiso neurológico que confundió el diagnóstico de Bartonellosis, incluso uno de los pacientes fue tratado como un coma hepático, otro paciente presentó delirio y asterixis que hizo pensar en encefalopatía hepática; felizmente el hallazgo en el frotis de la *Bartonella bacilliformis* aclaró el diagnóstico.

Compromiso neurológico

En relación al compromiso neurológico, varios autores han descrito casos aislados con complicación neurológica: ALARCO (1879), QUIROGA & MENA (1889), GONZALEZ OLAECHEA (1890), MONGE & MACKEHENIE (1932), MACKEHENIE &

ALZAMORA (1939), MÉNDEZ & ANGLAS (1940), RICKETTS (1942), LASTRES (1945), ROEDENBECK & POLACK (1952), ARANÍBAR (1958), TRELLES (1976) y ACOSTA (1988), entre ellos destacan los trabajos de RICKETTS en 1942², el cual halló un 27% de complicación neurológica en pacientes en fase aguda, y posteriormente el de LASTRES¹⁷ que encontró que la enfermedad de Carrion causaba diversos síntomas que iban desde la cefalea, alteración del estado de conciencia, fotofobia, vértigo, ambliopía, amaurosis y coma.

ACOSTA en 1988, en un importante trabajo retrospectivo encuentra en cuatro Hospitales de Lima (Dos de Mayo, Loayza, del Niño, Cayetano Heredia) un 18% (20/113) de complicación neurológica durante la fase aguda de la bartonelosis. Este autor demostró que la presentación meningoencefálica fue la principal (55%)², mientras nosotros encontramos sólo un 8.8% con esta complicación.

En su serie de 20 pacientes, incluyó 9 pacientes descritos en el presente estudio, encontró que el compromiso del SNC, tenía diversos grados de alteraciones neurológicas, así como diferentes síndromes meníngeos, convulsivo, piramidal, cerebeloso. Al usar la clasificación del Consejo Médico Británico catalogó en el grupo III (pacientes en coma y otro signo focal o difuso) un 50% (10/20) de los pacientes estudiados.

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. El LCR en los pacientes estudiados reveló un leve incremento de la pleocitosis, a pre-

dominio 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 1932² MONGE aisló el primer caso; nuestro paciente es el segundo que se describe 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 cerebral². Ultimamente, SÁNCHEZ⁴⁰, aisló del LCR la *Bartonella bacilliformis*, en una paciente afectada en fase aguda de bartonelosis complicado con neurobartonelosis, glomerulonefritis y anemia hemolítica.

Nosotros observamos un grupo importante de pacientes que presenta somnolencia (26.4%), 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 estrías, exudados, edema de retina (foto), estos hallazgos han sido descritos en otros tipos de anemia severa. En casos agudos de bartonelosis, VÁSQUEZ⁵⁰, CARBONE⁵ han reportado similares hallazgos; otros pacientes presentaron papiledema bilateral,

borramiento de los bordes nasales, papilitis y ambliopía.

El examen del fondo de ojo no fue realizado a la totalidad de los pacientes, probablemente los hallazgos oftalmológicos sean más y pasen inadvertidos por no ser evaluados. Los otros síndromes: piramidal (Babinsky), convulsivo, coma, etc, son similares a otros trabajos nacionales^{1,2,17}. En cuatro niños menores de cinco años se presentó marcada irritabilidad, ninguno de ellos falleció.

En relación al delirio, VALDIZÁN⁴⁹ resalta este hallazgo, en el cual 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, ACOSTA² encontró que los pacientes con mayor compromiso neurológico (coma) tuvieron un tiempo mayor de enfermedad.

En base a los estudios clínico-patológicos TRELLES⁴⁷ dividió la presentación de la neurobartonellosis en dos grupos: meningoencefalitis y encefalitis sola. En la forma meningoencefálica predominan los síndromes meníngeos, convulsiones generalizadas, diversos grados de compromiso de conciencia, signos focales (parálisis de nervios craneales), papiledema, signos motores (hemiplejía o cuadriplejía). En la forma encefálica pura usualmente el paciente presenta estupor o coma, con convulsiones generalizadas, delirio, alucinaciones, parálisis de VI y VII pares craneales.

En relación a la histopatología de la bartonellosis en el SNC se ha descrito que las lesiones más importantes se encuentran en la sustancia gris (lesiones isquémicas neuronales), lesiones en la sustancia blanca (desmielinización), esfacelación y ruptura del epitelio epindemiario, trombos que ocluyen capilares o arteriolas, escasas y

pequeñas microhemorragias difusas^{2,45,46}. También se ha reportado la existencia de granulomas y muy escasamente lesiones gliohistiocitarias con neoformaciones, que por similitud a las lesiones de la fase eruptiva, han sido como "verrucomas". Nódulos glióticos e infiltrado mononuclear perivascular también ha sido reportado⁴⁷. ACOSTA² ha señalado que la anemia severa y la respuesta inflamatoria que ocasionaría la *Bartonella bacilliformis* en el SNC, serían los factores más importantes en el desarrollo de las alteraciones patológicas del SNC.

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 en coma que no recibieron manitol ni corticoides fallecieron. Al parecer el corticoide usado como antiinflamatorio y anti edema cerebral tiene utilidad en el control de estas complicaciones 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 importante⁵².

OTROS ASPECTOS DE LA ENFERMEDAD.

Un signo interesante fue anasarca, ODRIOZOLA menciona un solo caso de edema generalizado en su famoso libro *Maladie de Carrión*²⁹; ACOSTA encontró un 40% de edema generalizado en los pacientes con algún compromiso del SNC², otros trabajos lo mencionan⁹, pero no analizan la causa y su implicancia en la evolución. Tres de los seis fallecidos presentaron anasarca; en los no fallecidos, la complicación se presentó después de la caída de

la fiebre y remitió espontáneamente. Incluso la paciente pediátrica que la padeció, parecía nefrópata, 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*⁵⁴ 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 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 cardíaca 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. La complicación del derrame pericárdico sólo se menciona en autopsias (ODRIOZOLA, CUADRA, WEINMAN) y no en pacientes vivos, tal como hemos documentado en varios de nuestros pacientes.

En relación al tratamiento antibiótico, la mayoría de los pacientes agudos recibió CAF solo o combinado. Evaluado 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 bartonelosis: penicilina, estreptomycin, eritromicina, furandantina, tetraciclina, cloranfenicol²², pero debido a la importancia de la complicación salmonelósica, se ha usado cloranfenicol en forma rutinaria en el tratamiento de la fase aguda desde 1956. Nosotros usamos el cloranfenicol desde el inicio de la admisión de los pacientes, pero a pesar de ello, aislamos algunas salmonelas tíficas y no tíficas, entre otras bacterias. De todos los reportes revisados, sólo CUADRA⁷ en 1954 comunicó cuatro casos de bartonelosis en fase aguda que no respondieron al uso del cloranfenicol y persistieron febriles.

En relación a los hallazgos hematológicos, la mayoría (66.7%) de los pacientes tienen 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 pacientes²².

En los pacientes en fase aguda, la cifra de leucocitos en valores absolutos revela en la 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^{31,35,36}, TOKESHI detectó 77% de leucocitosis⁴⁴; sólo hay dos autores que describen situaciones diferentes, URTEAGA⁴⁸ quién halló leucopenia inicial y NAPANGA que encontró normalidad o leucopenia en pacientes en fase aguda (citado por TOKESHI).

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.

Las complicaciones infecciosas en la bartonelosis han sido descritas en grado variable. Antiguamente se señaló a las infecciones entéricas, bronconeumonía, TBC, y malaria como las más importantes^{6,29,33}. A partir de los trabajos de COLICHÓN y CUADRA en la década de 1950, se aclararon muchas de las infecciones secundarias^{6,7}, pero el análisis atribuyó sólo a las salmonelas la función prioritaria y a las otras infecciones (TBC, disentería, paludismo, bronconeumonía) como fortuitas (ocasionales); así por ejemplo, CUADRA sostenía "... En nuestra opinión, todo proceso infeccioso secundario de carácter general que sobrevenga en un carriónico 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 cloranfenicol, preconizado por los mismos autores.

En las últimas tres décadas, cuando ya se ha usado rutinariamente en la bartonelosis el cloranfenicol, las complicaciones por salmonelas se describen en forma escasa. HINOJOSA²² en 1977, reportó un solo caso (1/21) de fiebre tifoidea; TOKESHI en 1987 reportó un caso con fiebre tifoidea (1/11); ESPINOZA⁹ en 1987, en 39 pacientes pediátricos del Hospital del Niño, no encuentra caso alguno de salmonelosis; ACOSTA² en 1988, estudian-

do 20 casos, sólo reportó un caso de salmonela, MAFTA en 1988,²⁸ no reportó ningún caso complicado con salmonelosis. Nosotros aislamos un reducido número de casos con salmonelas no tíficas.

Estas diferencias en el aislamiento de salmonelas, se pueden deber a variación estacional de los gérmenes, métodos de cultivo variados, tratamiento adecuado por CAF y biotipo predominante en cada localidad y tiempo.

Un hecho interesante en la presente serie, es que se aíslan varias bacterias patógenas (salmonelas tíficas y no tíficas, estafilococo dorado, *shigella dysenteriae*, *enterobacter*) y también se demuestra en forma importante varios pacientes con bartonelosis complicados con toxoplasmosis y un caso de histoplasmosis diseminada^{13,14,22} y uno con neumocistosis.

Tuvimos cinco pacientes que presentaron reactivación de toxoplasmosis, de ellos sólo uno falleció, y ninguno de ellos presentó algún compromiso del SNC por toxoplasmosis. Con la aparición del SIDA, la atención de la toxoplasmosis se deriva al estudio de la reactivación, especialmente a la complicación del sistema nervioso central, en la que la infección por toxoplasma en el paciente con VIH presenta tres patrones: a) encefalopatía difusa con o sin convulsiones, b) meningoencefalitis, c) lesiones de masa (abscesos únicos o múltiples^{10,27,39,53}). El cuadro clínico más frecuente es el de déficit focal; dentro de la signología destaca la afasia, hemiparesia, hemiplejía completa, cefalea, fiebre, convulsiones y cambios del estado mental. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso con localización en el SNC.

La toxoplasmosis representa la causa más común de lesión parenquimal cerebral en pacientes infectados con VIH. Este problema se observa usualmente en individuos con CD4 debajo de 100/mm³.

El tratamiento a base de pirimetamina más sulfamidas y/o clindamicina más ácido fólico por cuatro a seis semanas produce importante mejoría y remisión en un 80% de pacientes, pero la recrudescencia de la infección se ha observado en cerca del 30 al 50% de pacientes tratados, lo que obliga al uso prolongado de medicación antitoxoplasma^{27,39}.

El diagnóstico de toxoplasmosis en huéspedes inmunosuprimidos no es fácil, requiere un alto índice de sospecha. En pacientes con SIDA más toxoplasmosis, las pruebas serológicas son orientadoras, la tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética, son pruebas útiles de alta sospecha (lesiones focales) y la biopsia del cerebro da el diagnóstico definitivo^{10,27}. El riesgo de enfermedad cerebral es cerca del 10% en pacientes con HIV-1 con evidencia serológica de infección previa. Ultimamente el diagnóstico de toxoplasmosis en pacientes con SIDA ha mejorado, sea a través de las mejores técnicas de aislamiento del parásito de la sangre o a través de técnicas como el PCR²⁷.

Sólo uno de nuestros pacientes falleció; él presentó un cuadro severo de dificultad respiratoria del adulto, asociado a miocarditis. Al respecto, la miocarditis por *Toxoplasma gondii*, ha sido descrita como seria y fatal^{13,27,42}. Los otros cuatro pacientes afectados por toxoplasmosis sobrevivieron, dos de ellos cumplieron tratamiento antitoxoplasma con una buena evolución.

Dos de los pacientes se diagnosticaron en forma retrospectiva analizando los sueros guardados en la seroteca, estos no recibieron tratamiento antitoxoplasma, uno de ellos presentó la complicación detectada en la fase de cura de la bartonelosis, siendo el cuadro de fiebre y linfadenomegalia, lo cual se describe más en pacientes inmunocompetentes.

Al analizar el comportamiento de la fiebre con el tratamiento, en los pacientes cuya fiebre baja a las 24 horas de terapia, se encuentra que no presentaban ninguna complicación infecciosa; entre los 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 e histoplasmosis diseminada.

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 fue estudiado a través de cultivos, HBSAG, Elisa para HIV, Bk, que fueron todos negativos; una muestra de esputo dio positividad a *Pneumocystis carinii* por coloración con Giemsa. Una segunda muestra nuevamente dio positividad al mismo germen. Este caso podría tratarse de una neumocistosis 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 SIDA y también los afectados por la bartonelosis²².

Encontramos tres pacientes agudos que presentaron una gingivostomatitis, teniendo dos de ellos evolución favorable; el tercer paciente desarrolló compromiso cerebeloso y muerte.

En los 68 pacientes en fase aguda tuvimos oportunidad de estudiar 5 pacientes

que desarrollaron una reactivación probable de toxoplasmosis. Ninguno de ellos presentó el compromiso a nivel del sistema nervioso central, tal como se observa hoy en día en pacientes afectados con SIDA.

En la era preantibiótica la letalidad causada por la bartonelosis en fase aguda era muy alta. Las cifras llegaban hasta un 91.7%^{25,29,33,57}. 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^{29,33}.

Entre 1938 a 1942, RICKETTS²² estudió 105 enfermos con bartonelosis, 47.6% de los cuales se complicaron con infecciones, tuvo 22% de fallecidos y la causa de muerte en la mayoría se atribuyó a la salmonelosis y en menor número de casos a amebiasis, tuberculosis, neumonía o sepsis.

Con el uso de los antibióticos (especialmente el cloranfenicol), 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; ESPINOZA⁹ reportó 7.7% de letalidad en la población pediátrica; los tres fallecidos tuvieron algún grado de compromiso neurológico. ACOSTA² consignó 30% de letalidad en pacientes bartonelósicos 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 bartonelosis aguda es de 8.8%, la cual no es baja y revela que esta enfermedad sigue siendo un problema serio de salud.

El análisis de los fallecidos, demuestra que existieron determinados factores descubiertos a nivel clínico que influyeron en la mayor letalidad, como son el delirio,

el anasarca, la dificultad respiratoria y el coma; en cambio, la edad, tiempo de enfermedad, las complicaciones infecciosas y no infecciosas, no se asocian a la mayor letalidad. ACOSTA encontró en 20 pacientes afectados por algún daño del SNC, que el síndrome convulsivo, patrón respiratorio anormal y ataxia fueron signos de mal pronóstico en la evolución.

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 y 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 el daño hepatocelular que se traduce por alteraciones significativas en algunas pruebas hepáticas y a nivel clínico con la aparición de anasarca.

La presencia de la bartonelosis 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.

CONCLUSIONES

1. El estudio de la enfermedad de Carrión o bartonelosis humana revela que un 50% (34/68) de los pacientes en fase aguda eran nativos que vivían permanentemente en las zonas endémicas.
2. De los signos clínicos durante la fase aguda, confirmamos los conocidos: palidez severa, ictericia, malestar general, hepatomegalia y linfadenomegalia generalizada, mialgias, lumbalgia y cervi-

- calgia. Destacamos por primera vez en la evolución clínica de los pacientes la presencia de derrame pericárdico, anasarca y la retinopatía hemorrágica.
3. Entre los signos neurológicos, se tuvo en orden de importancia: somnolencia, fondo de ojo anormal, Babinsky bilateral, convulsiones, coma. En menor proporción: delirio, desorientación, hipertensión endocraneana, asterixis, temblor en reposo, hemiparesia y síndrome cerebeloso.
 4. En los pacientes en fase aguda, un 36.7% (25/68) presenta complicación infecciosa, de ellas destacan las infecciones bacterianas (*Salmonelas* no tíficas, *Enterobacter* sp, *Shigella dysenteriae*, *Estafilococo dorado*); toxoplasmosis reactivada; histoplasmosis diseminada y neumocistosis (primera vez descrita).
 5. El líquido cefaloraquídeo en los pacientes estudiados reveló un leve incremento de la pleocitosis, a predominio linfomononuclear, la glucosa estuvo dentro de límites normales y las proteínas levemente incrementadas. Se pudo cultivar la *Bartonella bacilliformis* en uno de los pacientes.
 6. El 8.8% (6/68) de los pacientes agudos falleció; todos ellos mayores de catorce años. Los factores asociados a la letalidad en forma estadísticamente significativa son: coma, delirio, anasarca y dificultad respiratoria.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 68 Patienten mit akuter Carrion's Krankheit untersucht. Die neurologischen Befunde zeigten: Somnolenz (26.4%), Abnorme Augenuntersuchung (14.7%), Babinski beidseits (13.2%), Krampfanfaelle (10.2%), Koma (8.8%), Irritabilität (6%), Delirium (4.4%). Der Liquor cerebri zeigte: leichte Vehrnehmung der pleocitose, insbesondere linfomononucleosen, normale glucose, Vermehrung der Proteine. Mehrere Patienten mit Krampanfällen und Delirium starben. Die Patienten mit Somnolenz, abnormer Augen Untersuchung und Hemiparese lebten alle. Drei Patienten mit Koma, die Cortison bekamen, starben.

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. ALVAREZ H. "Toxoplasmosis: aspectos clínicos, inmunológicos y terapéuticos". Colegio Médico Perú, *Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 1984 : 153-160.- 4. ARRESE J, MAGUIÑA C, PIERARD G. La Verruga Peruana: pasado, presente y futuro. *Piel* 1992, 7 (7): 350-353.- 5. CARBONE A. HARO D. Manifestaciones oftalmológicas en la Enfermedad de Carrión. *Rev Per Oftal*

- 1971, 4 (1): 44-46.- 6. COLICHÓN H. CUADRA M. La Salmonellosis en la Verruga Peruana. *Rev Med Per.* Año XXV. 1954, N° 303:81-99.- 7. CUADRA M. Salmonellosis complication in human Bartonellosis. *Texas Report on Biology and Medicine* 1956, 14:97.
8. CUADRA M. Tratamiento con cloranfenicol de casos de Bartonellosis aguda en período de inicio. *An Fac de Med.* Tomo XL 1957, N° 3: 747-773.- 9. ESPINOZA R. Bartonellosis aguda en niños. Estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Salud del niño, 1976-1985. Tesis Bach Med UPCH, 1987.- 10. FRENKEL J. Toxoplasmosis. *Clin Ped Nort* 1985, 4:953-968.- 11. GARCÍA U. *Historia crítica del sacrificio de Daniel Carrión.* Tes Doct UPCH, 1971.- 12. GARCÍA U, GARCÍA FV. Bartonellosis an immunodepressive disease and the life of Daniel Alcides Carrión. *Am J. Clin Pathol* 1991; 95 (supl 1): 58-66.- 13. GOODWIN R *et al.* Disseminated hystoplasmosis clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980, 59:1.- 14. GOODWIN R. DES PEREZ R Histoplasma capsulatum, En Mandell G, Douglas and Benneth. *Principles and practice of infectious diseases*, Second Edition 1987, 1468-1476.- 15. HERRER A. *Epidemiología de la Verruga Peruana*, 1990.- 16. LASTRES, J. Encefalopatía de la Verruga Peruana. *Anales de la Facultad de Medicina* 1956, 39 (1): 73-104.- 17. LASTRES, J. *Las Neurobartonellosis*, Primera edición, Lima Editora Médica Peruana, 1945.- 18. LUFT BJ, REMINGTON JS. Toxoplasmic encephalitis. *J. Inf.Dis.* 1988, 157(1): 1-5.- 19. LUMBRERAS H. GUERRA H. *Bartonellosis in tropical medicine and medical parasitology*. Lange Medical Publications Bol. California, 1984.- 20. LLANOS A. MAGUIÑA C, WARREL D.A. Bartonellosis. *Textbook of Medicine*, Oxford 1996, Tercera edición, 773-776.- 21. MACKEHENIE D. y ALZAMORA, V. Las lesiones anatómicas del sistema nervioso en la Enfermedad de Carrión. Jornadas Neuropsiquiátricas Panamericanas. II reunión, Lima 1939: 166-185.- 22. MAGUIÑA C. Tesis Doctoral Medicina UPCH, 1993.- 23. MAGUIÑA C, GOTUZZO E. La Enfermedad de Carrión. *Enf Inf Microb Clin* 1988, 6:432-435.- 24. MAGUIÑA C, GOTUZZO E. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. En *Pediatría Menegheloo*. Chile, Cuarta edición 1991, 1: 696-697.- 25. MAGUIÑA C, GOTUZZO E, ALVAREZ H, *et al.* Estudio epidemiológico de 114 pacientes con Enfermedad de Carrión. *Lib Res. V Cong. Panam. Infec.* 1991. - 26. MAGUIÑA C, Nuevos aspectos de la Enfermedad de Carrión. *Rev Medicamentos y Salud Popular* 1995: 3-9.- 27. MAGUIÑA C, GOTUZZO E. Reactivación de Toxoplasmosis en fase aguda de bartonellosis. (En prensa).- 28. MAITA R, LÓPEZ E, MANRIQUE M. Bartonellosis, aspectos clínicos de la fase hemática VI *Cong Nac Med Int.* 1990.- 29. ODRIOZOLA, E. La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana (traducción de versión francesa "Maladie de Carrión" *Edit Rev. Sanidad de Policía*, 1944.- 30. OLIVEROS M. ALVA J, POLANCO R, CALDAS A. Enfermedad de Carrión en el niño. *Rev Hos Niño.* tomo XXIX 1967, N° 109: 19-26.- 31. PATRUCCO R. Estudio de los parámetros inmunológicos en pacientes portadores de la Enfermedad de Carrión. *Diagnóstico* 1983, 12 (4): 138-144.- 32. PINKERTON H. & WEINMAN D. Toxoplasma infection in man. *Arch of Path* 1940, 30:374-392.- 33. REBAGLIATI R. *Texto de Verruga Peruana* Ed. Torres, 1940.- 34. RECAVARREN S, LUMBRERAS H. Pathogenesis of the verruga of Carrión's disease. *Am J Pathol* 1972, 66:461-465.- 35. REYNAFARJE C, RAMOS J. Fisiopatología de la anemia de la Enfermedad de Carrión. *An Fac Med* 1960, 43:501-543.- 36. REYNAFARJE C., RAMOS J. The hemolytic Anemia of Human Bartonellosis. *Blood* 1961, 17 (5): 562-578.- 37. REYNAFARJE C., Enfermedad de Carrión. Breve descripción actualizada y bases para su erradicación. *Act Med Per* 1972, 1 (2): 139-144.- 38. RUIZ J. Toxoplasmosis ocular en niños: Una orientación a la forma congénita en Hospital Cayetano Heredia. Tes Bach. Med UPCH, 1987.- 39. RUSKIN J, REMINGTON J. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Inter Med* 1976, 84: 193 -199.- 40. SÁNCHEZ L, SOLANO L, TORRES E. *et al.* Neurobartonellosis, anemia hemolítica autoinmune y glomerulonefritis como complicaciones de Bartonellosis. *Libro de Resúmenes V Congreso y X Curso Internacional de Medicina Interna*, 1988.- 41. SOLANO L. Investigación de anticuerpos antibartonella en la Enfermedad de Carrión o Bartonellosis humana. *Diagnóstico* 1985, 16 (4): 97 -112.- 42. SOLANO L, CÁCERES A, VIZCARRA H. Verruga Peruana en la

- Provincia de Castrovirreyna. Huancavelica. *Rev Asoc Per Mic* 1987, 2:26-30.- 43. TAKANO-MORÓN J. Enfermedad de Carrion. Estudio morfológico de la fase hemática y del período eruptivo con microscopio electrónico. Tes Doct UNMSM, 1970.- 44. TOKESHI A, RUIZ W. Estudio de 11 casos de Bartonellosis en el Hospital "Hipólito Unanue" V Congreso Nac Med Int 1987, 166-167.- 45. TRELLES J. O. Formas neurológicas de la enfermedad de Carrion. *Rev Neuro-Psiq.* 1969, Nº4.- 46. TRELLES J.O. Neurologic disorders in Peru. En *Tropical Neurological*. J Spillane L (ed) Oxford University: 1973, 387-390.- 47. TRELLES L. *Contribución a la histopatología de la Neurobartonellosis*. Tesis de bachiller, UPCH, 1968.- 48. URTEAGA O. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrion. *Arch Per Pat Clin*, 1948, 2: 375-376.- 49. VALDIZÁN H. El delirio en la enfermedad de Carrion. *Crón Med* 1919, 36: 263-273.- 50. VÁSQUEZ E. Un caso clínico de retinitis hemorrágica en un enfermo verrucoso. *Rev San Mil* 1954, 27 (76): 12-20.- 51. VERONESSI R. *Doencas infecciosas e Parasitarias*. (Capítulo Bartonellosis: Dr Hernán Miranda) Guanabara Koogan. Séptima edición: 1986, 479-486.- 52. WARREL D.A. *et al.* Dexametasona proves deleterious in cerebral malaria. *NEJM* 1982, 306 (6): 313-319.- 53. WESTLAKE PT, WINTER TS. Fatal toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia *NEMJ* 1965, 273-438.- 54. WEINMÁN D. PINKERTON H. Carrion's disease. III experimental production in animals. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937, 37: 594-595.- 55. WEINMAN D. Infectious anemias due to bartonella and related red cell parasites. *Trans Am Phylo Soc* 1944, 33(3): 243-287.- 56. WEISS P. Hacia una concepción de la Verruga Peruana. *An Fac de Med*: 1927, 3-23.- 57. WEISS P. Sobre inmunidad en la Verruga Peruana. *Revista Med Per*. Año XIII. 1941, Nº 148: 109-115.- 58. WEISS P. Verruga Peruana. *Rev Per Derm* 1967 1(1): 9 - 27.