

Correspondencia

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 84

Hepatitis tífica y hemofagocitosis

CARTA AL EDITOR - La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica causada por la bacteria *Salmonella enterica serovar Typhi* y que se contagia por medio del consumo de agua o alimentos contaminados. Esta infección se considera un problema de salud pública por la morbilidad y mortalidad que causa en el mundo, con mayor impacto en aquellas regiones donde los hábitos higiénicos no están desarrollados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la incidencia global es de 33 millones de casos y que es responsable de 600,000 muertes al año.¹ El cuadro clínico clásico con el que muchos médicos están familiarizados ha cambiado en las regiones donde la enfermedad es endémica, debido a que los pacientes acuden al médico después de haber recibido diferentes tratamientos antibióticos, mismos que pudieran enmascarar los síntomas o modificar el curso clínico de la enfermedad; esta situación no sólo supone un verdadero reto diagnóstico, sino también un aumento en las posibles complicaciones. El objetivo de este reporte breve es informar del caso de una paciente con un cuadro clínico de hepatitis y hemofagocitosis, ambas presentaciones infrecuentes de *Salmonella typhi*.

Se trata de una paciente de 14 años previamente sana, sin antecedentes epidemiológicos de importancia; 16 días previos a su ingreso inicia con cefalea tipo pulsátil en la región frontal, acompañada con evacuaciones disminuidas en consistencia y en número de siete en 24 horas, sin moco o sangre, y fiebre de 39 °C. Al quinto día se agrega ictericia generalizada, coluria y dolor abdominal difuso tipo cólico, que no cede con analgésicos. Acude con médico que prescribe cefalexina, doxiciclina y gentamicina, sin especificar la dosis e intervalos, administrados por cinco días sin mejoría, por lo que se hospitaliza en clínica particular durante 24 horas con diagnóstico de hepatitis viral. Persiste con fiebre, dolor y distensión abdominal, por lo que es referida al Hospital Infantil de México Federico Gómez. A su ingreso, la exploración física muestra los siguientes datos: peso 47 Kg, talla 1,54 cm, 120 latidos/minuto, 48 respiraciones/minuto sin datos de dificultad respiratoria, 110/70 mmHg y temperatura 38.5 °C. Presenta icteri-

cia generalizada, distensión abdominal, hepatomegalia palpable a 3 cm por debajo de borde costal y equimosis en piel de la región del hemiabdomen superior. La citometría hemática muestra anemia (Hb: 7.9 g/dL, Hto: 24.5%), leucopenia (1,600 leucocitos/mm³) con 56% segmentados, 16% bandas, 20% linfocitos y plaquetopenia (23,000/mm³). La química sanguínea es normal (creatinina: 0.5 mg/dL; glicemia 77mg/dL). Las pruebas de función hepática muestran colesterol de 55 mg/dL (VR<200mg/dL) triglicéridos de 241 mg/dL (VR<150mg/dL), colestasis (BT: 11.34mg/dL, BD: 9,3 mg/dL, BI: 1,88 mg/dL), daño hepático celular agudo (AST: 245 U/L, ALT: 241 U/L, FA: 149 U/L, DHL: 505 U/L). Previa toma de cultivos y aspirado de médula ósea (AMO) se inicia manejo con cefotaxima (2 g/día IV, cada 8 horas). Coprocultivos negativos. En el AMO se encuentran histiocitos hemofagocitando plaquetas (**Imagen 1**) y a las 48 horas hay crecimiento de *S. typhi* multisensible en el mielocultivo.

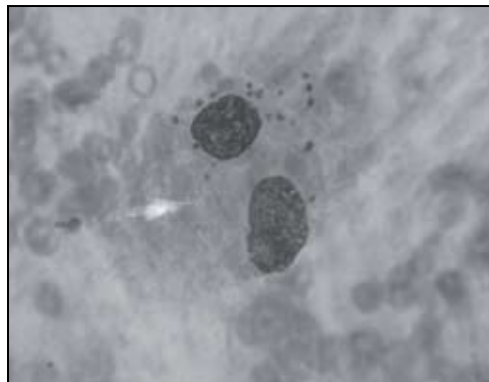


Imagen 1. Fotografía de aspirado de medula ósea con histiocitos hemofagocitando plaquetas.

En México, la fiebre tifoidea continúa siendo un problema de salud pública. Debido a la falta de un sistema de vigilancia que incluya estudio epidemiológico, clínico y microbiológico, no se han logrado establecer intervenciones que disminuyan el desarrollo de la enfermedad. En nuestro medio, con mucha frecuencia el médico hace la notificación de los casos

con base en el diagnóstico clínico y pocas veces se cuenta con estudios microbiológicos necesarios para establecer un diagnóstico certero.² Llama la atención un incremento de 4.89 veces el número de casos notificados por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en el periodo comprendido de 2000 a 2006, aumentando de 7,567 a 37,012 casos notificados.³ En la actualidad nos enfrentamos al aumento gradual de cepas de *S. typhi* multirresistentes a diferentes antibióticos a los que anteriormente eran sensibles, llegando hasta 37% en algunas regiones del mundo.⁴ Esta enfermedad es exclusiva del hombre, se adquiere por el consumo de agua o alimentos, y es a partir del intestino que la bacteria invade la sangre y se multiplica dentro de las células del sistema mononuclear fagocítico, a nivel de las placas de Peyer, hígado, bazo, médula ósea y nódulos linfáticos, donde puede desarrollar complicaciones graves.⁵ La presentación clínica más frecuente es fiebre continua, cefalea, mialgias, escalofríos, pulso lento, anorexia, dolor abdominal, diarrea o constipación, balance nitrogenado negativo y gran ataque al estado general. Con cierta frecuencia los pacientes con fiebre tifoidea pueden tener alteración en las pruebas de función hepática; sin embargo, es extremadamente infrecuente que se manifieste como hepatitis, fiebre sostenida e ictericia. Se estima que la afección tan severa del hígado se presenta en alrededor de 2% de los casos, siendo difícil para el médico inexperto distinguir este

cuadro del producido por un virus, más difícil aún, si se presenta como una hepatitis fulminante.⁶ Es característico en los pacientes con una hepatitis viral que, al iniciar la ictericia, la fiebre desaparezca junto con la sintomatología gastrointestinal; el paciente recupera el apetito y el buen estado general. En el intento de diferenciar entre ambos cuadros clínicos, El-Newihi HM y cols.⁷ comparan las características clínicas y por laboratorio en 27 casos de hepatitis por *S. typhi* con aquellos de etiología viral (**Tabla 1**), y se encuentra que en casos de hepatitis por este agente, la fiebre persiste durante la fase icterica, hay bradicardia relativa (disociación pulso-temperatura), discreta elevación de las aminotransferasas hepáticas y la fosfatasa alcalina en la segunda semana de la enfermedad, datos clínicos que ayudarían al médico a poder hacer un rápido diagnóstico diferencial con una hepatitis viral.⁸

En la fiebre tifoidea las alteraciones hematológicas no son significativas, y se puede observar neutropenia, anemia leve y pocas veces trombocitopenia. Cuando el paciente presenta disminución de las tres líneas celulares en sangre periférica, esta indicado en todos los casos realizar AMO para corroborar la presencia de hemofagocitosis.⁹ Shin BM y cols.¹⁰ encontraron hemofagocitosis secundaria en 25% de los pacientes con mielocultivo positivo para *S. typhi*. Una posible explicación

Tabla 1. Comparación de las características hematológicas y bioquímicas de los casos de hepatitis tífica y viral.^{7,8}

Parámetros	Hepatitis tífica n=27	Hepatitis viral n=27	p
Leucocitos totales/mm ³	7.06±1.0 (2-24)	7.6±0.5 (2-11.9)	NS
Leucocitos <4500 (%)	30%	11%	NS
Bandas <10% (%)	83%	37%	<0.004
Hemoglobina (mg/dL)	12.4±0.4 (8.8-16)	14±0.4 (10.5-17)	<0.002
Plaquetas <100,000/mm ³	26%	4%	<0.06
ALT (U/L)	296±38 (75-788)	3234±454 (313-10,000)	<0.0001
AST (U/L)	535±101 (116-2360)	2834±539 (76-10,000)	<0.0003
DHL (U/L)	1760±367 (385-6390)	960±191 (171-3720)	<0.065
Fosfatasa alcalina (U/L)	500±80 (157-1143)	228±175 (96-477)	<0.004
Bilirrubinas totales (mg/dL)	2.9±0.6 (0.4-13)	9.8±1.6 (0.8-34)	<0.002

NS, no significativo; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica.

Modificado de: El-Newihi HM, et al. *Hepatology* 1996;24:516-519. Shetty AK, et al. *J Trop Pediatr* 1999;45:287-90.

para los escasos reportes de la literatura es que en muchos hospitales no se realiza de forma sistemática el AMO, por lo que existe una subestimación de la frecuencia real, a pesar de ser el sitio de mayor frecuencia de aislamiento de la bacteria (90%). El pronóstico es desfavorable en cerca de 20% de los casos de hepatitis por *S. typhi*.¹¹

La fiebre tifoidea continúa siendo un problema de salud pública global. Es necesario que el médico esté familiarizado con las diferentes formas de presentación clínica, para poder hacer un diagnóstico oportuno e iniciar un tratamiento antibiótico temprano y así permitir disminuir la sintomatología y mejorar el pronóstico.

Dr. Gabriel Cardoso Hernández

Pediatra Infectólogo

Adscrito al Departamento de Infectología

Hospital Infantil de México Federico Gomez.

reveip@yahoo.com.mx

Dra. Esther Roció Barrero Barreto

Residente de Infectología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gomez

Dra. Margarita Nava Frías

Pediatría Infectóloga

Jefa del Departamento de Infectología

Hospital Infantil de México Federico Gomez

Referencias

1. Initiative for Vaccine Research. Typhoid fever. Internet. En línea, disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/index7.html. Consultado el: 23 de agosto de 2007.
2. Zaidi MB, Macías CL, Calva E. Mexican studies on *Salmonella*: epidemiology, vaccines and molecular biology. *Rev Latinoam Microbiol* 2006;48:121-5.
3. Chau TT, Campbell JJ, Galindo CM, et al. Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4315-23.
4. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. Anuarios de morbi-mortalidad 1984-2006/SSA.
5. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ* 2006;333:78-82.
6. Huang DB, DuPont HL. Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enteric* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:341-8.
7. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. *Salmonella hepatitis*: analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;24:516-9.
8. Shetty AK, Mital SR, Bahrainwala AH, Khubchandani RP, Kumta NB. Typhoid hepatitis in children. *J Trop Pediatr* 1999;45:287-90.
9. Valdés V, Ferrer M, Taboada H. Histiocitosis hemofagocítica y aplasia medular en fiebre tifoidea. *Rev Chil Pediatr* 1983;54:335-40.
10. Shin BM, Paik IK, Cho HL. Bone marrow pathology of culture proven typhoid fever. *J Korean Med Sci* 1994;9:57-63.
11. Verdugo P, Rodríguez N, Tordecilla J, et al. Síndrome hemofagocítico secundario en pediatría: experiencia clínica en ocho casos. *Rev Chil Pediatr* 2005;76:397-403.

FE DE ERRATAS:

En la tabla de contenido del número anterior, involuntariamente no se incluyó el nombre de la Dra. Teresita Prado González, Médico Residente de Primer Año en Pediatría Médica del Instituto Nacional de Pediatría. Ofrecemos nuestras disculpas a los autores de este artículo por tan lamentable omisión.