

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**"HALLAZGOS EN MEDULA OSEA EN FIEBRE TIFOIDEA"**

(ESTUDIO PROSPECTIVO EN 100 PACIENTES CON SOSPECHA DE FIEBRE TIFOIDEA  
REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT, DEL  
MES DE JULIO DE 1984 AL MES DE ENERO DE 1985)

**Victor Manuel Lara Palencia**

## INDICE

- 1) Introducción
- 2) Definición y Análisis
- 3) Revisión Bibliográfica
- 4) Material y Metodos
- 5) Resultados
- 6) Análisis y Discusión de Resultados
- 7) Conclusiones
- 8) Recomendaciones
- 9) Resumen
- 10) Referencias Bibliográficas

## INTRODUCCION

Muchos autores han reportado gran número de complicaciones hematológicas, tales como leucopenia, trombocitopenia, coagulación intravascular y otras asociadas a la infección sistémica por *S. Typhi*; pero muy pocos de ellos han tratado de dilucidar si existió alteración significativa en la médula ósea que explicara las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Observaciones hechas por Macías en aspirados de médula ósea de dos pacientes con fiebre tifoidea sugieren que la eritrofagocitosis puede ser observada a este nivel durante la fase aguda de la enfermedad y que este hallazgo puede ser utilizado como índice diagnóstico, así como lo es cuando se observa en las biopsias de las placas de Peyer e hígado. (17,20).

El tratamiento temprano de los enfermos con fiebre tifoidea (F.T.), ha demostrado que disminuya la morbi-mortalidad por la enfermedad. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser muy bizarras o prestarse a confusión con muchos problemas infecciosos, de tal manera que el clínico se ve muchas veces con la urgencia de iniciar un tratamiento sin la confirmación por cultivos de una infección por *S. Typhi*, y por esta razón necesita suficientes elementos de juicio sustenten tal diagnóstico.

Con el fin de tener un elemento de juicio más, decidimos estudiar la médula ósea (M.O.) de 100 pacientes que se presentaron a la emergencia del Hospital Roosevelt y tuvieron impresión clínica de F.T., haciendo énfasis en la

la búsqueda de fagocitosis por células reticulares del mismo tejido hematológico y establecer la relación exacta de su presencia con la enfermedad y evolución de la misma.

Al final buscamos que pacientes realmente tuvieron F.T. comprobada por mielo, hemo u otro cultivo positivo para *S. Typhi* y comparamos los resultados de estos pacientes con los de aquellos cuyo problema no había sido F.T.

### DEFINICION Y ANALISIS

La fiebre tifoidea es una enfermedad infecto-contagiosa con alta incidencia en nuestro medio. En general se caracteriza por fiebre, cefalea, tos, dolor abdominal, postración, esplenomegalia y leucopenia, constituyendo el ejemplo clásico de las salmonelosis. (2, 15, 22, 24, 26).

Debido al curso natural de la enfermedad, ésta es capaz de diseminar bacterias por todo el organismo y uno de los órganos blanco es la médula ósea en donde puede producir cuadros de hipoplasia medular transitoria de origen infeccioso, la cual se manifiesta a nivel de sangre periférica como granulocitopenia marcada y diversos grados de trombocitopenia, lo que clínicamente se observa como complicaciones de tipo hemorrágico. (2, 3, 8, 9, 11, 22, 24, 26).

Espinoza reportó que el 8.9 % de los pacientes presentaron hipoplasia medular. Pero no informa si observó alguna alteración específica en morfología de los elementos celulares de médula ósea. (8).

Por lo anterior nos hemos propuesto determinar si en realidad existe alguna alteración de tipo morfológico en las células de médula ósea de pacientes con fiebre tifoidea y las cuales sean comunes o características de la enfermedad. Así también determinaremos la importancia que como índice de diagnóstico puede tener el observar células reticulares o histiocitos que presenten fagocitosis intracriminada de los elementos celulares de la MO. y que han sido descritas por nosotros en dos pacientes durante la fase aguda de la F.T. por lo que les dio el nombre de "Células Tíficas" (CT). (17).

Estudiamos la MO. de 100 pacientes que a su ingreso tuvieron impresión clínica de F.T. Se estudió cada uno de los frotis de MO. determinándose la fórmula diferencial y la presencia o ausencia de las CT. Al tener recopilada esta información se procedió a establecer el diagnóstico bacteriológico de cada paciente y la severidad de la enfermedad de acuerdo a la evolución clínica.

Por último procedimos a dar tratamiento estadístico con  $\chi^2$ , MacNeman y T de Student a los datos que así lo permitan y a hacer una descripción de los que no.

#### REVISION BIBLIOGRAFICA

Como se ha mencionado anteriormente la F.T. es una enfermedad capaz de alterar las funciones de todo el organismo por lo que sus manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. A nivel de la sangre periférica se manifiesta con leucopenia, trombocitopenia y disminución de los valores de hematocrito y/o hemoglobina (3, 11, 14, 15, 18, 23). Mientras que en la MO. se han descrito en casos severos problemas de hipoplasia medular transitoria (8, 11).

Diferentes teorías en relación a la patogénesis de estas alteraciones han sido enunciadas tales como la de Hornick, quien reportó que la administración endovenosa de endotoxina purificada de *S. Typhi* a voluntarios sanos era capaz de desencadenar cuadros de cefalea, mialgias, fiebre, anorexia, náuseas, trombocitopenia y leucopenia de la misma manera que se observa en la F.T. Pero al ir incrementado la dosis de endotoxina los pacientes desarrollaron tolerancia

a la misma; se procedió a administrar *S. Typhi* por vía oral a estos voluntarios, los cuales en su totalidad desarrollaron F.T. sin que se haya observado prolongación en el tiempo de incubación ni atenuación en la severidad de la enfermedad (15).

Butler durante su estudio pudo observar que la tolerancia a la endotoxina inducida por la administración progresiva de la misma no mitiga la intensidad de la fiebre ni de la toxemia de la tifoidea, ya que determinó que durante la enfermedad la endotoxina no es liberada al torrente sanguíneo en cantidades significativas que puedan explicar las manifestaciones ya descritas. Aparentemente fragmentos de los lipopolisacáridos de la endotoxina actúan a nivel del hígado y del bazo induciendo a un número sustancial de macrófagos y polimorfonucleares a liberar pirógenos endógenos al torrente sanguíneo. Postula también que debido a la hiperreactividad que los pacientes con F.T. experimentan hacia los fragmentos de lipopolisacáridos, la presencia de estos en el torrente sanguíneo podrían exacerbar transitoriamente los síntomas de la enfermedad (3).

Para explicar la trombocitopenia que se observa en pacientes con F.T. durante el tratamiento con clorafenicol se ha postulado que este inhibiría la proteína que induce la síntesis plaquetaria (18, 23).

Otros autores consideran que la trombocitopenia observada durante la fase aguda de la F.T. se debe a una disminución en la producción de plaquetas por la MO. o bien por un incremento en el nivel de destrucción de las mismas por el bazo el cual puede estar agrandado (3). Lo primero se podría relacionar con lo ob-



servado por Allen (1969) y Gétaz (1977), quienes reportaron un aumento de las formas jóvenes de megacariocitos en la MO. de dos pacientes con F.T. (1, 11).

Salcedo en una revisión de 3036 casos de F.T. no reporta haberse detectado trombocitopenia (21); mientras que en el estudio de 400 casos realizado por Destaing y Grangaud's el 11 % de los pacientes presentaron manifestaciones purpúricas y hemorrágicas asociadas a trombocitopenia (6); Espinoza en su revisión de 782 casos reporta que en el 8.9 % de los pacientes se observó hipoplasia medular reversible (8).

También han sido descritas alteraciones a nivel de los factores de coagulación tales como: prolongación en los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, hipofibrinogenemia, deficiencia de los factores VII y X de prekalicreina. Estas alteraciones juntamente con la trombocitopenia se han postulado como causa de las complicaciones hemorrágicas; es preciso aclarar que las alteraciones de estos factores se han observado en pacientes que desarrollaron como complicación hepatitis tifoídica (1, 3, 9, 14, 18).

Los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que se infectan con *S. Typhi* pueden desencadenar un cuadro de anemia hemolítica; sin embargo, Fonollosa reporta el caso de un niño de 11 años que desarrolló anemia hemolítica durante el curso de una infección por *S. Typhi* encontrándosele valores enzimáticos eritrocíticos entre límites normales (10, 13).

Macías reportó haber observado en los frotis de aspirados de MO. de dos pacientes con F.T., durante la fase aguda de la enfermedad, lo que él llamó

"Células Tíficas". Las que se caracterizan por una proliferación de histiocitos con formación de granulomas e hiperfagocitosis de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y células plasmáticas (17). Este tipo de células han sido descritas en biopsias de placas de Peyer principalmente, hígado y bazo ocasionalmente y muy rara vez en las de MO. de pacientes con F.T. Se ha postulado que el observar la eritrofagocitosis en las biopsias anteriormente mencionadas, es el detalle microscópico que casi asegura que la lesión ha sido producida por salmonella probablemente *Typhi* (20).

Sin embargo el observar eritrofagocitosis en la MO. es considerado como criterio diagnóstico de la histiocitosis maligna (5). Y también se observa en el síndrome hemo-fagocítico asociado a virus principalmente los de Epstein-Barr, arbovirus y el causante de la rubeola (29, 17). La eritrofagocitosis se ha reportado también en la MO. de casos aislados de brucelosis, leucemia, linfomas y tuberculosis miliar (5).

## MATERIAL Y METODOS

En promedio ingresan a los servicios de encamamiento de medicina ocho pacientes mensualmente con diagnóstico de F.T., comprobado por bacteriología; calculamos que en seis meses tendríamos una muestra significativa para propósito del estudio.

Se decidió tomar a todo paciente que consultara a los servicios de emergencia y/o consulta externa del Hospital Roosevelt y cuyo cuadro clínico orientara a un proceso de F.T. Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes que referían

haber recibido antibióticos previo a su consulta, debido a que está descrito que en pacientes con F.T. que no han sido tratados los cultivos de sangre y MO. tienen una efectividad para poder aislar la *S. Typhi* de aproximadamente el 80 y 90 % respectivamente; estos porcentajes se ven reducidos a casi la mitad en pacientes que han recibido antibióticos antes de obtener las muestras para cultivos (12).

A cada uno de los pacientes se les realizó:

- a. Hematocrito, recuento de glóbulos blancos y frotis de sangre periférica directo.
- b. Mielocultivo.
- c. Estudio de MO. por aspiración.

Las muestras para cultivo fueron recolectadas en infusión de cerebro-cora-zón y procesadas en el laboratorio de microbiología en donde se procedió de la siguiente forma: al presentar turbidez el caldo de recolección se procedía a hacer una siembra en agar sangre, si se observaba crecimiento de colonias gram negativas se procedía a resembrarlas en un medio selectivo. A las colonias que crecían en este medio se les investigaba movilidad y reacción positiva a la Trehalosa para luego hacer una identificación serológica de la salmonella aislada (16).

Tanto los frotis de sangre periférica y MO. fueron teñidos con coloración de Wright y estudiados por el hematólogo del hospital. Quien realizó una evaluación cualitativa de plaquetas, recuento y diferencial de glóbulos blancos y determinación de alguna otra anomalía en el primero. En el frotis de MO. primeramente

se hacía una estimación global de la celularidad, megacariocitos y células tíficas con el objetivo seco débil de un microscopio de luz. Luego con el objetivo de inmersión se procedía a verificar el hallazgo de las células tíficas, realizar la fórmula diferencial y detectar alguna otra anomalía.

En el momento de realizar el estudio de los frotis de sangre periférica y MO. el hematólogo desconocía el cuadro clínico, evolución y diagnóstico bacteriológico del paciente. Esto se estableció hasta finalizar el estudio en los 100 pacientes.

Al revisar los cultivos de los 100 pacientes nos encontramos con que en los de cincuenta pacientes se había aislado *S. Typhi*, mientras que los cultivos de los cincuenta restantes fueron negativos para dicho microorganismo; con esto quedaron establecidos los grupos de estudio y control. A continuación se revisaron todas las papeletas, de donde se recolectaron los siguientes datos: número de días transcurridos entre el inicio de los síntomas y la consulta, referencia de sangrado microscópico, evidencia de sangrado microscópico, complicaciones y evolución. De las papeletas de los pacientes del grupo control, se recolectó además el diagnóstico y/o impresión clínica de egreso.

Con toda la información ya recolectada en la hoja hematológica se procedió a establecer que hallazgos debían ser presentados en una forma descriptiva y a cuales se les podría dar tratamiento estadístico. Aplicamos  $\chi^2$  para establecer la significancia estadística que tiene el observar las CT. durante la fase aguda de la F.T.; aplicamos la fórmula de MacNernan para establecer en una fo-

indirecta si existe relación entre la hematuria y la presencia de CT. y finalmente T de Student para establecer si hay alguna relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el apareamiento de las CT. en la MO.

### RESULTADOS

El mielocultivo sigue siendo el estudio bacteriológico más importante para el diagnóstico de la F.T. lo que nuevamente queda demostrado con los siguientes resultados:

Cultivo	No.	Positivos	Porcentaje
Médula Osea	50	42	84 %
Sangre	50	7	14 %
Heces	4	1	25 %

En MO. se observó aumento de la celularidad global en cinco pacientes y solamente en uno se presentó hipoplasia ligera. Los megacariocitos sin alteraciones morfológicas apreciables se observaron aumentados en 10 pacientes, de los cuales solamente cuatro manifestaron trombocitopenia en el frote de sangre periférica y solo uno de estos cuatro desarrolló lesiones purpúricas.

Pudimos establecer la presencia de las CT. en 41 pacientes (82 %) del grupo estudiado. La toma de las muestras de estos pacientes se realizó a los  $8 \pm 2.2$  días de haberse iniciado la sintomatología de la enfermedad. Mientras que las muestras de los 9 pacientes (18 %) en quienes no se evidenciaron las C.T. se tomaron a los  $4 \pm 0.86$  días de haberse iniciado los síntomas ( $p=0.0005$ ).

En 27 pacientes (54 %) del grupo de estudio, se presentó alguna evidencia de sangrado de severidad variable; con mayor frecuencia se observó hematuria microscópica la cual se manifestó en 19 pacientes (70.4 %), de los cuales 17 (63 %) tenían C.T. en su MO. Solo a uno de estos 19 pacientes se le catalogó la hematuria como secundaria a una nefritis tífica. En 14 pacientes (58 %) se detectó hemorragia del tubo digestivo distal; epistaxis en 6 pacientes (22 %); tres pacientes tuvieron perforación del ileon distal, uno desarrolló síndrome de coagulación intravascular diseminado falleciendo en shock séptico; un paciente tuvo concomitantemente hemoparasitismo por plasmodium Vivax; dos cuadros de F.T. comprobada por cultivos se presentaron en un mismo paciente con intervalo de 3 meses entre ambos.

Del grupo control, 17 pacientes (34 %) egresaron con impresión clínica de F.T.; de éstos, 6 tuvieron CT. en su MO., tomándose las muestras a los  $7 \pm 1$  días después de iniciada la enfermedad.

El resto de pacientes del grupo control tuvieron las siguientes impresiones

clínicas de egreso:

Dx y/o IC egreso	# de Ptes.
Viremia	14
Bronconeumonía	4
Amebiasis	3 (2 intestinal y 1 absceso hepático)
Tuberculosis	2
Endocarditis bacteriana	2
Paludismo por Vivax	2
Hepatitis B	1
Meningitis	1



Dx y/o IC egreso # de Ptes.

Sepsis a E. Coli	1
Infección urinaria	1
Giardiasis	1
Hemorragia gastrointes- tinal superior	1

Los valores promedio de la fórmula diferencial en la MO. de pacientes con F.T. comparados con los valores normales que da Wintrobe (25):

Serie Celular	Valores Normales	Valores de Ptes. con F.T.
Eritriblastos	18.4 - 33.8 (25.6)	11.42 - 24.58 (18)
Linfocitos	11.1 - 23.2 (16.2)	9.16 - 18.84 (14)
Mieloide Joven	10.5 - 21.3 (16.9)	16.61 - 29.39 (23)
Mieloide Adulta	25.1 - 51.9 (35.7)	26.81 - 41.19 (34)
Plasmáticas	0.4 - 3.9 (1.3)	1.13 - 4.87 (3)
Eosinófilos	1.2 - 5.3 (3.1)	0.43 - 5.57 (3)
Reticulares	0 - 0.4 (0.1)	0.28 - 3.72 (2)
Basófilos	0 - 0.2 (0.1)	0 - 0.14 (0.07)
Blastos	0 - 0.2 (0.1)	0 - 0.4 (0.2)

La única diferencia observada aunque no estadísticamente significativa fue un leve aumento de la serie mieloide joven (mieloblasto, promielocito y mielocito) y células reticulares y plasmáticas. También se observó disminución en la serie eritroide.

#### ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La susceptibilidad del mielocultivo para aislar la *S. Typhi* que ha sido descrita hasta en un 90 %, es ratificada por nuestro estudio ya que el diagnóstico bacteriológico se confirmó así en el 84 % de los pacientes. El hemocultivo fue positivo solo en el 14 % y el coprocultivo en el 2 %; estos valores son similares a los reportados por Gilman en un estudio realizado en México en donde

él postula que la baja susceptibilidad del hemocultivo en áreas endémicas de F.T. se debe principalmente al uso indiscriminado de antibióticos (12).

Espinoza ha reportado hipoplasia medular en un 8.9 % de pacientes con F.T.; en contraste con esto nosotros solo observamos este hallazgo en un paciente, quien sin embargo guardaba una relación normal entre las series celulares (8).

El hallazgo de megacariocitos aumentados en un total de 10 pacientes de los cuales solo cuatro manifestaron trombocitopenia en la sangre periférica y de éstos cuatro, solo uno desarrolló manifestaciones purpúricas, no concuerda con lo reportado por Destaing (1965), Allen (1969) y Gétaz (1977) ya que ellos observaron que los pacientes que presentan trombocitopenia en sangre periférica, presentan aumento del número de megacariocitos en la MO. (1, 6, 11). Esta diferencia es fácilmente explicable ya que ellos utilizaron recuento plaquetario para determinar la trombocitopenia y nosotros solo lo hicimos en una forma cualitativa en el frotis de sangre periférica.

La comparación de los valores promedios de las fórmulas diferenciales de los pacientes con F.T. con los valores normales que da Wintrobe nos revelan hipoplasia ligera de la serie roja y un discreto aumento en los valores de la serie mieloide joven, células plasmáticas y células reticulares (25).

La célula reticular normal se caracteriza por su gran tamaño, núcleo irregular, cromatina laxa, nucleolos ocasionales, citoplasma grisáceo abundante y granulación basófila gruesa.

Las "Células Tíficas" son células reticulares que presentan alteraciones morfológicas que se inician con lo que nosotros llamamos célula reticular estimulada

la cual se caracteriza por su gran tamaño, núcleo redondo, cromatina fina, nucleolos ocasionales, citoplasma azul-grisáceo y espumoso, granulación fina y vacuolas, para luego presentar en forma progresiva, trombofagocitosis, eritrofagocitosis, leucofagocitosis y por último fagocitosis de células plasmáticas. Este orden guarda relación con la severidad de la enfermedad puesto que en pacientes con un curso normal de la misma, se observa principalmente células reticulares estimuladas y trombo-eritrofagocitosis, y en pacientes con complicaciones severas, tales como perforación intestinal o shock séptico, se puede observar fagocitosis indiscriminada y severa.

Es importante hacer notar que lo que nosotros observamos difiere ligeramente de lo reportado por Macías; en los frotis de MO. pudimos observar las CT. en la periferia del conglomerado celular y casi siempre en forma aislada mientras que él las describe formando granulomas (17).

Mallory en 1898 describió en la biopsia de un folículo linfóide intestinal acumulaciones de macrófagos de aspecto hinchado, redondos a ovalados con citoplasma abundante en donde a menudo contenían bacterias, restos celulares y eritrocitos. La eritrofagocitosis observada en biopsias de placas de Peyer, hígado y bazo, es el detalle microscópico principal que casi afirma que la lesión es causada por una salmonella, probablemente Typhi (20). Este tipo de lesiones muy rara vez se describe en biopsias de MO.; sin embargo en nuestro estudio con frotis de aspirados de MO. detectamos las CT. en 41 de los 50 pacientes en estudio ( $p=0.0005$ ) lo que nos hace postular que la presencia de estas células es sumamente sugestiva

de infección por *S. Typhi* y puede ser tomado en cuenta como una ayuda diagnóstica precoz en pacientes con F.T.

La fisiopatología de estas alteraciones en la actividad fagocítica de las células reticulares aun no se ha dilucidado con certeza. Gill en sus experimentos in vitro con eritrocitos y macrófagos peritoneales de ratón junto con *S. Typhimurium* estableció que al exponer simultáneamente los eritrocitos de ratón y las bacterias a los macrófagos se producía inhibición de la actividad fagocítica de éstos. En otro experimento en el cual expuso ante macrófagos eritrocitos heterólogos y anti-cuerpos de eritrocitos homólogos demostró que la acción bactericida de los primeros era inhibida. Volviendo al primer experimento estableció también que si los macrófagos habían ingerido eritrocitos previo a la exposición con la bacteria y eritrocitos, la acción fagocítica no era inhibida lo que hace suponer que existe competencia entre los eritrocitos y las bacterias por los sitios fagocíticos del macrófago. Una reacción similar se da con el segundo experimento lo que sugiere que la acción bactericida de los macrófagos es depletada temporalmente por la ingestión de eritrocitos, pero su recuperación es rápida. Además hace notar que la susceptibilidad del ratón a las infecciones por *S. Typhimurium* aumenta cuando la bacteria y los eritrocitos opsonizados son expuestos simultáneamente a las células del sistema reticuloendotelial (13).

Recordamos como llega a penetrar la *S. Typhi* en el organismo: es ingerida por la boca, llega al intestino en donde es fagocitada por el tejido linfoidal de la mucosa, principalmente en el ileón, entra en los pequeños linfáticos, llega

hasta los ganglios mesentericos, hígado y bazo en donde dentro de las células mononucleares, se multiplican en un período de tiempo inversamente proporcional al número de microorganismos infectantes. Luego de esto pasa al torrente sanguíneo produciendo así la bacteremia, que da inicio a la sintomatología clínica de la enfermedad (2, 22, 26).

Puede ser posible que durante el tiempo que la salmonella se reproduce a nivel de las células mononucleares del sistema reticuloendotelial (ganglios, hígado, bazo y MO.), estas elaboren algún tipo de memoria capaz de reconocer los antígenos de la pared celular de la misma. Si estos antígenos tienen una estructura similar a alguno o algunos de los antígenos de las células de la MO., esta sería la causa por la cual las células reticulares las reconocerían como nocivas al organismo y la fagocitosis se desencadenaría.

Algo similar a lo anterior podríamos postular de las observaciones de Butler, en el sentido de que si ciertos fragmentos de lipopolisacáridos de la endotoxina de la *S. Typhi* estimulan a los macrófagos y polimorfonucleares en el hígado ha liberar pirógenos endógenos al torrente sanguíneo (3), también podría ser factible que ejercieran una acción directa sobre los macrófagos, los cuales desencadenarían una acción fagocítica indiscriminada hacia los elementos celulares de la sangre y MO.

Es interesante que 17 pacientes del grupo de estudio que presentaron hematuria, hayan tenido también CT. en la MO. Se ha descrito que la hematuria es la principal manifestación de la nefritis tífica. En pacientes con esta complicación se observa disminución del complemento principalmente de las fracciones

$C_3$  y  $C_4$  lo que ha hecho suponer que el daño renal está dado por la acción de complejos inmunes circulantes (7).

Tomando en cuenta que existe una relación significativa entre el hallazgo de CT. y la hematuria ( $p=0.046$ ) podríamos postular la hipótesis de que el mismo mecanismo de complejos inmunes circulantes responsables del daño renal, podría hacer parecer a los elementos celulares de la sangre y MO., actuando como expectadores inocentes, nocivos para el organismo y al ser reconocidos por las células reticulares como tales fagocitados en una forma anormal.

Con respecto a lo anterior es conveniente mencionar que en el grupo control se detectaron dos pacientes con endocarditis bacteriana comprobada. Sabemos que está bien establecido el papel de los complejos inmunes en la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo no se detectaron CT. en la MO. de estos pacientes (22).

En contraposición a reportes previos (2, 6, 8, 9, 10, 20, 21, 24, 26), la manifestación hemorrágica más frecuente fue la hematuria que se detectó en 19 pacientes (38 %). De estos 19 pacientes solo a uno se le interpretó la hematuria como sugestiva de nefritis tífica y en otro la hematuria fue interpretada como secundaria a una infección urinaria por *Klebsiella* que se presentó simultáneamente con la F.T. ambas comprobadas por cultivos.

La presencia de sangre en el tubo digestivo siguió en frecuencia a la hematuria, encontrando que en 11 pacientes la prueba para sangre oculta fue positiva, mientras que en 4 se detectó enterorragia franca, lo que concuerda con los reportes

previos. Solo un paciente, el que además presentó infección urinaria por *Klebsiella*, tenía como causa de la presencia de sangre en heces una entidad distinta a la F.T., era esta amebiasis intestinal.

La detección de las CT. en la MO. se realizó en aquellas muestras, que fueron tomadas a los  $8 \pm 2.2$  días después de haberse iniciado los síntomas de la enfermedad, mientras que las muestras de los nueve pacientes en los que no se observaron las CT. se tomaron a los  $4 \pm 0.86$  días. Determinamos que la diferencia es sumamente significativa ( $p=0.0005$ ), de lo que podemos postular que hay una relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el apareamiento de las CT. en la MO. Lo anterior se corrobora con el paciente que presentó dos cuadros de F.T. comprobada por mielo-cultivo positivo para *S. Typhi* con un intervalo de tres meses entre ambos. Durante la primera infección consultó a los ocho días de haber iniciado los síntomas, lográndose detectar CT. en el frotis de MO.; mientras que en la segunda oportunidad se presentó a consulta a los cuatro días de presentar los síntomas y al revisar el frotis de MO. de esta oportunidad no se observaron CT.

La epistaxis se presentó en 6 pacientes, lo que concuerda con lo reportado en la literatura (4, 25). Perforación intestinal se presentó como complicación en tres pacientes; dos de ellos tuvieron una evolución satisfactoria luego de la intervención quirúrgica mientras que el tercero desarrolló síndrome de coagulación intravascular diseminado y falleció en franco shock séptico.

De los 17 pacientes del grupo control que egresaron con una impresión clínica de F.T., solamente a 6 se les detectaron CT. en los frotis de MO. Estas muestras fueron tomadas a los  $7 \pm 1$  días de la enfermedad. La evolución clínica de estos 6 pacientes fue clásica de F.T. aunque este diagnóstico no pudo ser comprobado. La hematuria se manifestó en cuatro de estos 6 pacientes y en 2 de ellos se detectó sangre oculta en heces. Tres de los pacientes con impresión clínica de F.T. fallecieron en shock séptico asociado a síndrome de coagulación intravascular diseminado y solo en uno de ellos se detectaron CT. en la MO.

### CONCLUSIONES

- A. El mielocultivo sigue siendo el estudio de elección para el diagnóstico de F.T.
- B. Debe hacerse a todo paciente con sospecha de F.T. frotis de MO. ya que el hecho de observar CT. en él durante la fase aguda de la enfermedad es estadísticamente significativo ( $p=0.0005$ ). Razón por la que podemos postular que en determinado momento este hallazgo puede usarse como índice diagnóstico de la enfermedad.
- C. Existe una relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el apareamiento de las CT. en la MO.
- D. El resto de alteraciones en la morfología celular de la MO. solo guarda relación con las manifestaciones clínicas individuales de cada enfermo.

## RECOMENDACIONES

- A. Estandarizar el frotis de MO. en pacientes con sospecha de F.T. como ayuda para el diagnóstico precoz de la enfermedad.
- B. El frotis de MO. debe ser estudiado por un hematólogo experto, quien debe poner especial atención a la periferia del conglomerado celular.
- C. Las bases para realizar un estudio y establecer la verdadera fisiopatología de la eritrofagocitosis están dadas.

## RESUMEN

Luego de estudiar los frotis de médula ósea de 50 pacientes con fiebre tifoidea comprobada por cultivos, establecimos que existen ciertas alteraciones a nivel de las células reticulares que podemos considerar como comunes o sugestivas de infección por *S. Typhi*. Estas alteraciones van desde, lo que nosotros llamamos célula reticular estimulada, que se caracteriza por su gran tamaño, núcleo redondo, cromatina fina, nucleolos ocasionales, citoplasma azul-grisáceo y espumoso, granulación fina y vacuolas, para luego presentar en forma progresiva trombofagocitosis, eritrofagocitosis, leucofagocitosis y por último, fagocitosis indiscriminada y severa, todo esto en relación directa a la severidad de la enfermedad.

Se estableció que estas alteraciones estaban presentes en 41 pacientes del grupo de estudio y que por su alto grado de sensibilidad ( $p=0.0005$ ) se puede tomar como índice de diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea.

Pudimos observar que las células tíficas empiezan a manifestarse en la médula ósea a los 6 días promedio, después de haberse iniciado la sintomatología de la enfermedad y alcanzan su pico máximo a los 8 días.

La hematuria y sangre oculta en heces, son las complicaciones hemorrágicas más frecuentes durante la fase aguda de la fiebre tifoidea y el síndrome de coagulación intravascular diseminado es el que presenta peor pronóstico.

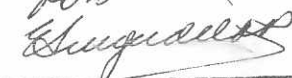


## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Allen, N. et al. Typhoid fever with consupition coagulopathy. JAMA 1969 Apr 28; 208(4):689-690
2. Beeson, P. y W. MacDermontt. Tratado de medicina interna de Cecil Loeb. 9 ed. México, Interamericana, 1977. t.1 (pp. 422-426)
3. Buttler, R. et al. Typhoid fever. Arch Intern Med 1978 Mar; 138(3):407-410
4. Cáglar, M.K. et al. Relative granulocytosis in childhood typhoid fever. J Pediatr 1983 Apr; 102(4):603-604
5. Chandra P. et al. Transient histiocytosis striking phagocytosis of plateles, leukocytes, and erythrocytes. Arch Intern Med 1975 Jul; 135(1):989-991
6. Destaing, F. et al. La fièvre typhoïde hemorrhagique. Presse Med 1965 Sep 18; 73:2141-2152
7. Duran, S. María L. Nefritis tífica. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1984; 44p
8. Espinoza, M. et al. Fiebre tifoidea. Complicaciones en 782 niños hospitalizados. Rev Chil Pediatr 1980 Feb; 51(2): 113-117
9. Fairman, D. et al. Typhoid fever complicated by hepatitis, nephritis and trombocytopenia. JAMA 1972 Jan 3; 221(1): 60-61
10. Fonollosa, V. et al. Hemolytic anemia, splenic abscces and pleural effusion caused by Salmonella typhi. J Infect Dis 1980 Dec; 142(6):945
11. Gétaz, E. et al. Typhoid fever presenting as inmune trombocytopenic purpura. S Afr Med J 1977 Jan 1; 51(1):3
12. Gilman, R. et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow, and rose-spot cultures for recovery of S. thypy in typhoid fever. Lancet 1975 May 31; 1(7918):1211-1213

*Escudell*

13. Gill, F.A. et al. The influence of erythrophagocytosis on the interaction of macrophages and Salmonella in vitro. J Exp Med 1966 Feb; 124:173-183
14. Greing, H.B.W. et al. A case of typhoid fever complicated by severe bleeding syndrome due to deficiency of the prothrombin group of coagulation factors. J Trop Med and Hyg 1981 Mar; 84(3):253-257
15. Hornick, R. B. et al. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. New Eng J Med Sep 24; 283(13):686-691; Oct 1; 283(14):739-746
16. Jawetz, E. et al. Manual de microbiología médica. 7 ed. México, Manual Moderno, 1977. 658p. (pp 243-246)
17. Macías, E. Typhoidal cells. Lancet 1975 Nov 8; 2(7941):927-928
18. Michael, E. J. et al. Prekallikrein deficiency in typhoid fever. Arch Intern Med 1981 Nov; 141(5):1701-1703
19. Risdall, R. J. et al. Virus-associated hemophagocytosis syndrome. Cancer 1979 Sep; 44(3):993-1002
20. Robbins, S. L. Patología estructural y funcional. México, Interamericana, 1975; 1516p (pp 387-390).
21. Salcedo, M. et al. Complicaciones y letalidad de la fiebre tifoidea y los paratífus A y B: estudio clínico de 3476 casos. Rev Med Chil 1967 May; 95(5):744-750
22. Sodeman, W. A. y T. Sodeman. Pathologic physiology. 6th ed. Philadelphia, Saunders, 1979; 1145R (pp 562-570)
23. Strate, R. et al. Typhoid fever causing massive lower gastrointestinal hemorrhage. JAMA 1976 Oct 25; 236
24. Stuart, B. M. et al. Typhoid: clinical analysis of 360 cases. Arch Intern Med 1946 Jun; 78(6):629-661
25. Wintrobe, M.M. Clinical hematology. 7th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974. 1896p. (p 1801)
26. \_\_\_\_\_ et al. Harrison, medicina interna. 4 ed México, Prensa Médica, 1973. t. 1 (pp 904-910)
27. Zinkham, W. H. et al. Blood and bone marrow finding in congenital rubella. J Pediatr 1967 Oct; 71(4):512-524

20B  


CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. CARLOS RIVERA GARCIA  
ASESOR TECNICO  
Colegiado 1581

Dr. JORGE T. CHANG  
ASESOR

Jorge Tomás Chang Mayorga  
MEDICO Y CIRUJANO  
Colegiado No. 5042

SATISFECHO:

Dr. MARIANO GUTIERREZ  
REVISOR.

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS



Dr. Mario René Moreno Cámara  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U.S.A.C.

Guatemala, 11 de Junio de 1985.-

Los conceptos expresados en este trabajo  
son responsabilidad únicamente del Autor.  
(Reglamento de Tesis, Artículo 23).