

## TRATAMIENTO CON CLORAMFENICOL DE CASOS DE BARTONELLOSIS AGUDA (*Enfermedad de Carrión*) EN PERIODO DE INICIO

MANUEL CUADRA \*

En 1949 Krumdieck (1) afirmó haber obtenido resultados favorables en el tratamiento con Cloramfenicol de algunos casos de Verruga eruptiva. El mismo autor vaticinó que este antibiótico sería de elección en el futuro en vista de su eficacia contra la Bartonellosis y contra la Salmonellosis, proceso este último que muy frecuentemente se implanta en el curso de aquélla.

En 1951, Payne y Urteaga (2) ensayaron el Cloramfenicol en seis casos de Bartonellosis aguda (Fiebre de la Oroya o Fiebre Grave de Carrión). A juzgar por la abrupta caída de la temperatura el resultado fue satisfactorio.

En 1952, Wigand (3) estudiando in vitro la acción de diversos sulfamidados (Sulfatiazol, Gantrisin y Supronal), de la penicilina, de la dihidroestreptomina, de la clortetraciclina (Aureomicina), del cloramfenicol (Cloromicetina) y de la oxitetraciclina (Terramicina) sobre la multiplicación de la *Bartonella bacilliformis*, encontró que la dihidroestreptomina, la penicilina y la oxitetraciclina ejercían marcada acción inhibitoria; los antibióticos restantes y en especial los compuestos sulfamidados lo tenían también pero en forma menos notable.

En 1954, nosotros (4) demostramos la alta eficacia del cloramfenicol en el tratamiento de la complicación salmonelósica de la Enfermedad de Carrión.

---

(\*) De la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Parasitarias de la Facultad de Medicina de Lima, y del Hospital Dos de Mayo.

En 1955, nuevamente Urteaga y Payne (5) trataron con Cloramfenicol 19 casos de Bartonellosis aguda; todos los pacientes con excepción de uno que falleció de complicación salmonelósica, salvaron.

A las referencias mencionadas se suman las experiencias aisladas de muchos médicos, que no llegan a publicarse, en el sentido de que el cloramfenicol es uno de los antibióticos eficaces en el tratamiento de la Bartonellosis aguda.

Lo sensayos terapéuticos de Payne y Urteaga (2) (5), base del actual empleo del cloramfenicol en la Bartonellosis aguda, por haber sido verificado en grupos de pacientes un tanto heterogéneos, no permiten ver con mucha nitidez el grado de eficacia del cloramfenicol en la Bartonellosis aguda. La ventaja que tiene este antibiótico sobre los demás, por su eficacia contra la complicación salmonelósica, hace que debamos profundizar los estudios tendientes a demostrar el poder terapéutico contra la infección bartonellósica, que tales autores afirman.

En el presente trabajo vamos a referir los resultados obtenidos en el tratamiento de cuatro pacientes en período de inicio de la Bartonellosis aguda, es decir en pacientes apropiados para un ensayo terapéutico.

Vamos finalmente, de acuerdo a la experiencia lograda sobre el rol del cloramfenicol en la Enfermedad de Carrión, a señalar las razones por las que en la actualidad el antibiótico de elección debe ser el mencionado.

## MATERIALES, METODOS Y RESULTADOS

Se ha ensayado el cloramfenicol en cuatro pacientes atacados de Bartonellosis aguda. Dichos pacientes permanecieron internados durante el curso de las observaciones en el Hospital Dos de Mayo de Lima.

Por el tiempo de enfermedad, el cuadro clínico, los datos hematológicos y por la escasa cantidad de Bartonellas, de forma totalmente bacilar en los hematíes, se determinó que los pacientes se encontraban comenzando la fase hemática (período de invasión), momento ideal para los estudios de esta naturaleza.

Durante varios días previos al tratamiento de ensayo, mantuvimos a los pacientes en observación y con solamente medicación sintomática para así tener noción de la evolutividad del proceso infeccioso, ver el crecimiento de la cantidad de Bartonellas en la sangre periférica y luego poder apreciar el efecto terapéutico.

Los pacientes no recibieron en absoluto ninguna medicación específica contra la bartonelosis antes de la administración del cloramfenicol.

Las Bartonellas en sangre periférica fueron controladas diariamente. El control, tanto morfológico como numérico, fue realizado en gota gruesa y en extensiones de sangre coloreadas con un método especial (6) que proporciona gran visibilidad de los gérmenes. El control numérico (cantidad relativa) fue hecho empíricamente, contando por campo microscópico tanto en gota gruesa como en extensiones de sangre. En nuestro microscopio (ocular 5, objetivo 95) la cantidad de glóbulos rojos por campo, en extensiones de moderada concentración, ni tupidas ni ralas, es de 300 elementos. La cuenta de Bartonellas se verificó escogiendo campos que a groso modo tuvieran esta concentración.

La dosis de cloramfenicol, la duración del tratamiento, los resultados y otros datos van consignados en la referencia de cada caso.

#### Caso 1.

Isaías V. J., de 25 años de edad (Sala Odriozola, cama 26. Febrero-Marzo de 1956).

Refirió el paciente cinco días de fiebre que se inició bruscamente con escalofríos; además presentó sudoración profusa nocturna, cefalea fronto-occipital y dolores lumbares durante el curso de su enfermedad.

Al examinarlo constatamos buenas condiciones generales, fiebre alta, coloración normal de los tegumentos; hipertrofia apreciable de los ganglios regionales (palpables pero no visibles) y particularmente los epitrocleares se palpaban fácilmente; todos ellos indoloros ("poliadenitis indolente" de Julián Arce (7)); punta de bazo fácilmente palpable. Manifestó el paciente ser la cefalea su molestia principal.

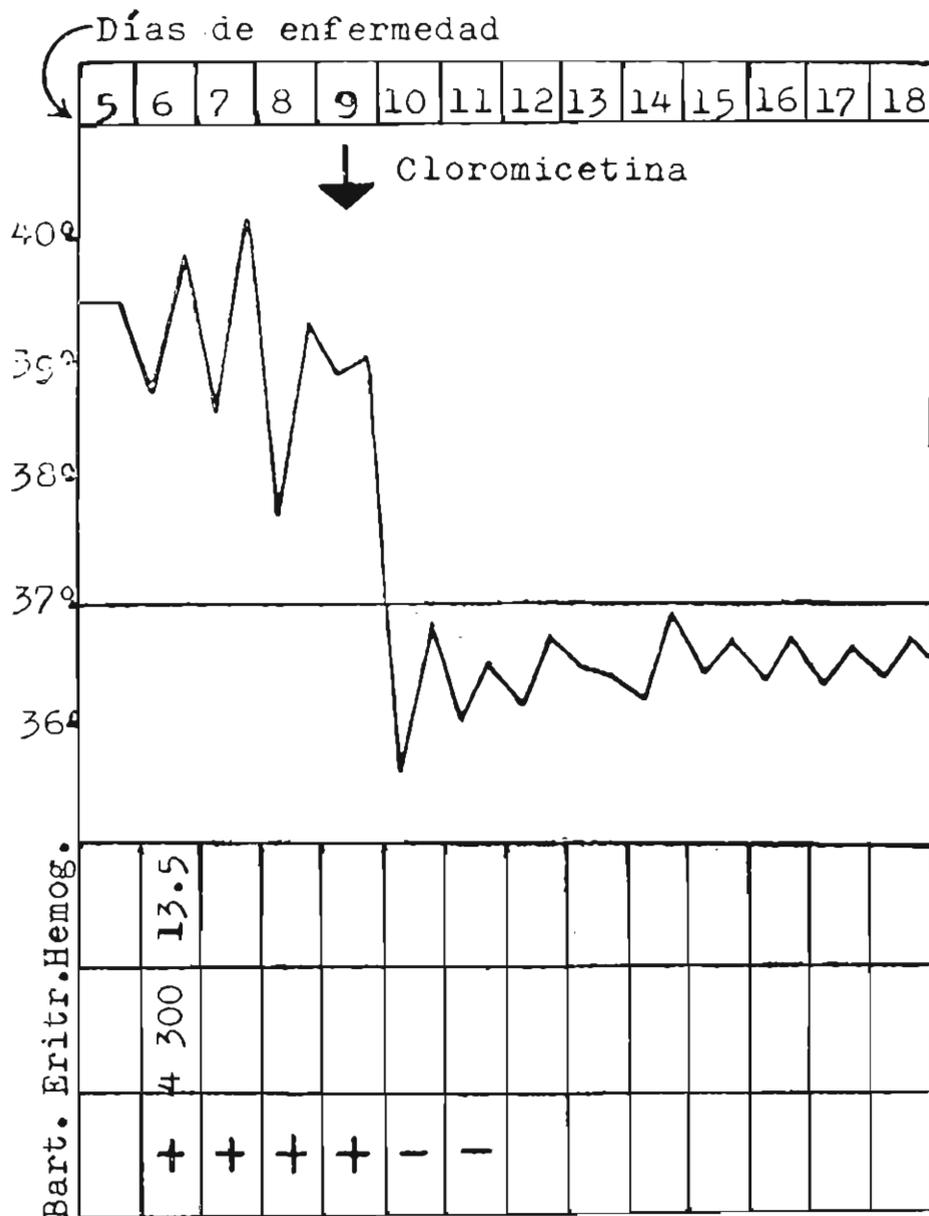
Al 6º día de enfermedad se encontró: hematíes 3,470.000; hemoglobina 10.2 grms; hematocrito 34; reticulocitos 1.8; Bartonellas de la forma bacilar, muy escasas; leucocitos 4 280 (16 abastados, 48 segmentados, 8 monocitos, 26 linfocitos y 2 basófilos).

Al 7º día de enfermedad hicimos una bortonelloscopia especial. En un total de 50 campos microscópicos encontramos dos ejemplares de forma bacilar; en gota gruesa pudimos contar un promedio de cinco ejemplares por campo (forma bacilar). Las bartonellas eran bacilos cortos y delgados en gran mayoría, algunos en V (formas en división (16)); no se encontró bacilos larguiruchos como hemos frecuentemente observado en otros casos. Los días siguientes nuestros hallazgos fueron similares.

El homocultivo en caldo corriente tomado al 8º día de enfermedad, fue negativo a Salmonellas y positivo a Bartonella bacilliformis.

Al 9º día de enfermedad se decidió administrarle cloramfenicol (Cloromicetina Parke Davis) en vista del agravamiento del paciente y la sospecha de una infección secundaria a Salmoenllas. A la 1 de la tarde ingirió 4 cáps-

## CASO 1



sulas de 250 miligramos cada una; a las 5 p.m. 2 cápsulas, pero al poco rato vomitó y en el material evacuado vió el paciente cápsulas desechas. No volvió a tomar más antibiótico.

Al día siguiente por la mañana, 10º día de enfermedad, no había fiebre y el paciente se sentía muy aliviado (mejoría espectacular).

Horas antes de la administración del antibiótico, habíamos encontrado 8 bartonellas de forma bacilar en un total de 50 campos de frotis (véase tabla 1); y en gota gruesa, en unos campos 3, en otros 5 y en otros ausencia. Al día siguiente de la administración del antibiótico en que el paciente acusaba la mejoría que hemos anotado, no se encontró bartonellas ni en frotis, ni en gota gruesa. En vista de este sorprendente y favorable resultado decidimos no administrar mayor cantidad de antibiótico y vigilar estrechamente al paciente. (Véase gráf. de fiebre, CASO 1).

A los 20 días de permanecer sin fiebre y sin ninguna otra molestia se le dió de alta, con la promesa de su parte de buscarnos en caso de recaída o brote verrucoso. No lo hemos vuelto a ver desde entonces.

La cifra más baja de hemoglobina encontrada en el curso del proceso fue de 10.2 grms. % (6º día de enfermedad) y la de glóbulos rojos 3,470.000 (6º día de enfermedad).

## Caso 2.

José L., de 16 años de edad (Sala Odriozola, cama 2. Mayo-Julio de 1957).

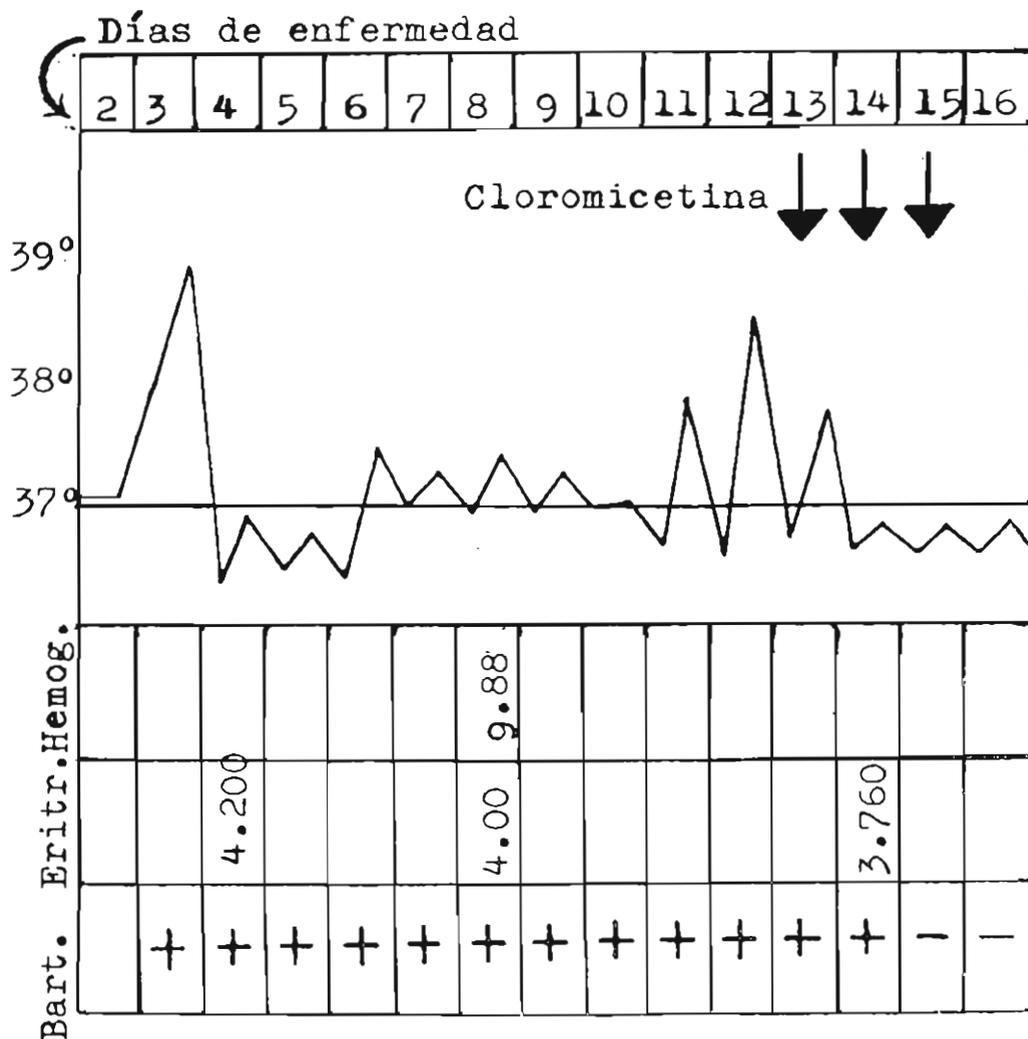
Manifestó el paciente presentar fiebre desde hace 24 horas; conjuntamente malestar general, cefalea intensa, dolor en la región axilar izquierda, parte baja, que se acentúa a la respiración profunda. Un día antes sintió algún malestar y que en los dos últimos meses ha estado padeciendo de tos productiva moderada y algo de catarro nasal; que finalmente tiene propensión a estas molestias.

Al examen clínico se constató buenas condiciones generales, fiebre moderada, coloración normal de los tegumentos; hipertrofia de los ganglios regionales (palpables pero no visibles) en especial los epitrocleares; en la axila izquierda uno de ellos del tamaño de un frejol grande; todos ellos indolores y móviles. Hígado y Bazo no palpables. Manifestó el paciente ser la cefalea su principal molestia.

La bartonelloscopia practicada a las 36 horas de iniciado el proceso arrojó: 6 ejemplares de la forma bacilar, uno de ellos con la característica forma en V, en un total de 50 campos microscópicos de gota gruesa; en frotis simple en un total de 300 campos microscópicos se encontró apenas 4 bacilos típicos dentro de hematíes y uno libre en el plasma. El hemocultivo en caldo corriente practicado a las 40 horas de iniciado el proceso fue negativo a Salmonellas y positivo a Bartonella baciliformis.

Conforme indica la gráfica del CASO 2, la fiebre con la que ingresó el paciente remitió y durante siete días permaneció sin molestias, no obstante las bartonellas se veían diariamente en las muestras de sangre; al cabo del tiempo señalado reapareció la fiebre acompañándose de malestar general, cefalea, dolores musculares, dolores de huesos y de articulaciones. Al tercer día de esta reagudización febril, en vista de la creciente intensificación de las molestias y del rápido crecimiento de la tasa de Bartonellas, iniciamos la administración de cloramfenicol (Cloromicetina Parke Davis) a razón de 3 cápsulas de 250 miligramos cada una, cada seis horas en las primeras 24 horas

## CASO 2



(3 gramos en total); la primera toma se dió a las 12 del día. Luego se continuó con 2 cápsulas de 250 c/u cada seis horas en las 48 horas siguientes (dosis total seis gramos) y se suspendió el tratamiento por falta de droga.

Desde el día siguiente de iniciado el tratamiento (véase gráfica febril CASO 2), se normalizó la temperatura y el paciente manifestó sentirse libre de molestias.

La cantidad de Bartonellas (al 13º día de iniciado el proceso), horas antes de administrar el cloramfenicol, fue incontable en gota gruesa en cualquier campo que se examinara (todas de forma bacilar); en frotis se contó 346 bacilares en un total de 50 campos; de 1000 hematias revisados, 44 albergaban bartonellas de forma bacilar. Al día siguiente de la administración del cloramfenicol (paciente apirético), en cincuenta campos de gota gruesa se con-



damente productiva) y tampoco se encontró bartonellas en sangre periférica (gota gruesa y frotís). Al 5º día de estas manifestaciones, como nos comunicara que el día anterior había tenido fiebre y que hoy se sentía mal (25º día de hospitalización) (véase gráfica febril), practicamos un nuevo examen hematológico, siendo sorprendidos por el hallazgo de bartonellas en la proporción de 40 a 60 formas bacilares por campo de gota gruesa, en varios campos examinados; en frotís en un total de 50 campos se contó 158 formas bacilares típicas. El homocultivo en caldo-sangre al 28º día de la hospitalización y en plena recaída clínica y parasitaria, fue positivo a *Bartonella bacilliformis* y negativo a *Salmonellas*.

Los días siguientes continuó el paciente quejándose de fiebre, cefalea, dolor de articulaciones, de músculos y de huesos; no bazo palpable; los ganglios regionales continuaban hipertrofiados como al comienzo.

Al 8º día de esta recaída febril iniciamos el tratamiento con cloramfenicol (cloromicetina) a razón de 3 cápsulas de 250 miligramos cada una, cada seis horas, durante 48 horas; en adelante se le dió dos cápsulas cada seis horas durante siete días.

La temperatura se normalizó desde el día siguiente y el paciente acusó sensación de notable mejoría hasta finalmente librarse de todas sus molestias.

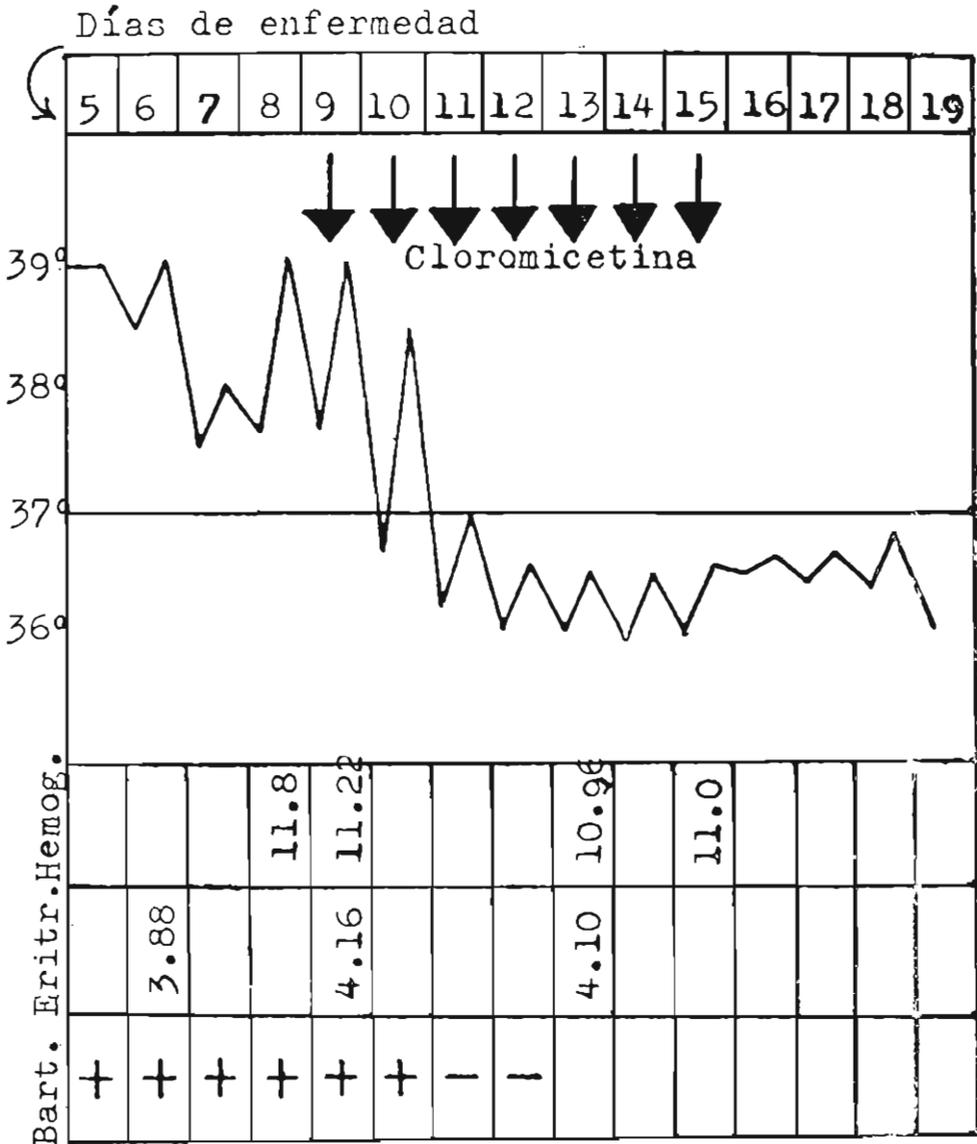
La cantidad de bartonellas (véase tabla No. 1), encontrada horas antes del tratamiento, fue incontable en gota gruesa; en frotís en un total de 50 campos se encontró 2384 bacilos; de 1000 hematíes revisados, 179 albergaban *Bartonellas*, todas bacilares. Al día siguiente de iniciado el tratamiento se contó solamente un promedio de 80 por campo en gota gruesa; en frotís en 50 campos 231 elementos. Un hecho notable es que los bacilos estaban completamente desfigurados; unos eran bacilos cortos, delgados o gruesos, bacilos en forma de pera, de huso; habían también cocos deformes, de contornos irregulares, pero en escasa proporción. A las 48 horas no pudimos encontrar gérmenes en gota gruesa ni en frotís. Los controles posteriores fueron negativos.

En cuanto a la serie roja, la cantidad más baja de hematíes encontrada en el curso de la enfermedad, fué de 3, 760.000 hematíes y de 9.80 gramos de hemoglobina, en el primer ataque de la enfermedad; y de 3,900.000 hematíes y 9.32 gramos de hemoglobina en la recaída.

A los 9 días de la convalecencia, fue dado de alta en buenas condiciones generales. Infortunadamente el paciente fue atropellado por un vehículo horas después de su salida del Hospital; como presentara manifestaciones de hemorragia interna, fue intervenido ese mismo día, encontrándosele el bazo roto; se hizo esplenectomía. Al día siguiente se nos dió un fragmento de bazo de cuya parte central aspiramos con una jeringa un pequeño trocito y lo sembramos en caldo corriente; no desarrolló ni *Bartonellas*, ni ningún otro germen (control hasta por dos meses).

El paciente, después de la esplenectomía recibió un tratamiento corto con oxitetraciclina (Terramicina); fue controlado hasta dos meses después de la esplenectomía, sin que se desarrollara la esperada *Bartonellosis* postesplenectomía.

CASO 3



Caso 3.

Lino O., de 26 años de edad (Sala San Vicente, cama 17. Mayo-Junio de 1957).

A su ingreso manifestó que su enfermedad se inició hace cinco días con dolores óseos y musculares, cefalea intensa, fiebre, no escalofríos. La pirexia se mantuvo diariamente; además moderada sudoración nocturna.

Al examinarlo encontramos estado febril moderado, buen estado general, palidez moderada; hipertrofia de los ganglios regionales (palpables pero no visibles), especialmente los epitrocleares se palpaban muy facilmente; borde inferior del hígado facilmente palpable a dos traveses de dedo del reborde costal; bazo no palpable. Manifestó el paciente que su principal molestia era la cefalea.

La bartonelloscopia arrojó en gota gruesa (5º día de enfermedad), un promedio de 40 formas bacilares por campo microscópico; en frotis en un total de 50 campos se encontró 38 típicas formas bacilares, la mayoría bacilos cortos; de 1000 hematíes revisados dos albergaban Bartonellas.

El examen hematológico al 6º día de enfermedad reveló 3,880.000 hematíes; leucocitos 5,800 (2 juveniles, 12 abastionados, 55 segmentados, 4 eosinófilos, 8 monocitos y 19 linfocitos).

El homocultivo en caldo corriente al 6º día de enfermedad, resultó negativo a Salmonellas y positivo a Bartonella bacilliformis.

En el Hospital el paciente se mantuvo febril, (véase gráfica febril, CASO 3), siendo la cefalea lo que mas le molestaba.

Al 9º día de enfermedad comenzamos a administrarle cloramfenicol (cloromicetina Parke Davis) 2 cápsulas de 250 miligramos cada una, cada seis horas durante cinco días y luego una cápsula cada seis horas por dos días más.

La temperatura se normalizó a las 48 horas; pero ya al día siguiente de iniciada la terapia, el paciente acusaba marcado alivio, en especial de la cefalea.

La bartonelloscopia realizada horas antes de iniciar el tratamiento, arrojó una cantidad fluctuante entre 90 y 150 por campo en gota gruesa (9º día de enfermedad); en frotis en un total de 50 campos se contó 250 elementos de la forma bacilar; de 1000 hematíes examinados 36 albergaban Bartonellas bacilares. Al día siguiente de iniciada la terapia se contó un promedio de 45 bacilos por campo en gota gruesa; en frotis habían 113 bacilos en un total de 50 campos examinados; de 1000 hematíes revisados 17 albergaban gérmenes. Los ejemplares examinados con estos diversos procedimientos eran bacilos cortos (reducción de longitud como efecto del antibiótico), astillados, desflecados, rectos como palitos; muy escasas cocoides. A las 48 horas de iniciado el tratamiento no fueron encontradas Bartonellas ni en gota gruesa, ni en frotis.

La cifra más baja de hematíes encontrada, fue de 4,100.000 hematíes y 10.96 gramos de hemoglobina (3 días después de caída la fiebre).

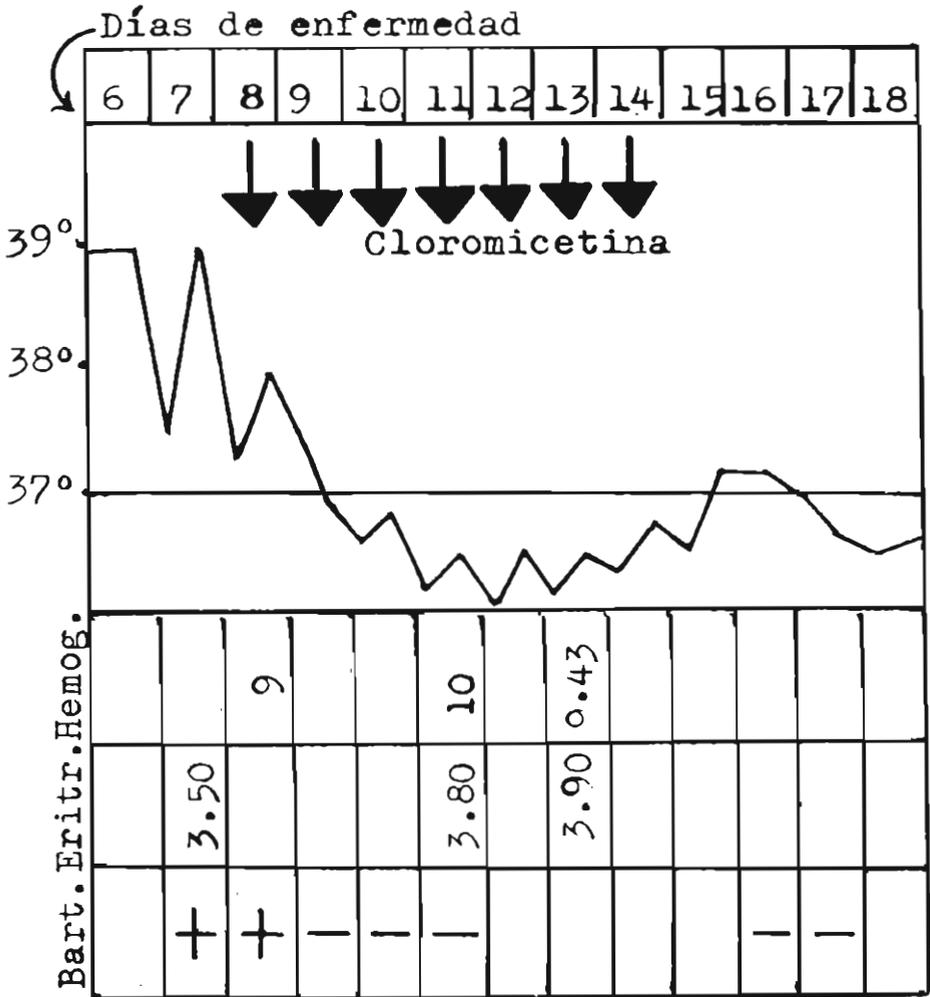
El paciente fue dado de alta en buenas condiciones generales a los 9 días de caída la fiebre. A los 3 meses de que abandonara el Hospital, lo vimos personalmente en Corcona (Carretera Central a 55 km. de Lima, donde justamente cogió la infección bartonellosica); estaba completamente sano.

#### Caso 4.

Víctor J .H., de 20 años de edad (Sala Odriozola, cama 28. Julio-Agosto de 1957).

A su ingreso manifestó sentirse enfermo desde unos 15 días atrás con cefalea, dolores musculares, dolor de espalda (esta última molestia la tenía

CASO 4



desde hacía unos 4 meses), dolores de huesos y de articulaciones; hace seis días se añade fiebre vespertina y nocturna precedida de escalofrío moderado y seguida de sudoración copiosa por las noches. A pesar de estas molestias continuó trabajando hasta tres días antes de su ingreso al Hospital. Ha tenido cinco epistaxis copiosas en el curso de su enfermedad; además tos moderada con expectoración blanquecina en los últimos siete días, gran polidipsia y exageración del apetito; materias fecales pastosas de color verdoso en una oportunidad, normales los demás días. Ha guardado cama solamente un día y no ha recibido ningún tratamiento con antibióticos.

Al examinarlo constatamos fiebre alta, buen estado general, epistaxis; se queja de dolor de cabeza, mialgias, dolores articulares, de huesos y de espalda. Se palpaba punta de bazo; ganglio epitroclear izquierdo del tamaño

T A B L A N º 1

ACCION DEL CLORAMFENICOL SOBRE EL NUMERO DE BARTONELLAS

C A S O	B A R T O N E L L A S				A LAS 48 HORAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO			
	AL MOMENTO DE INICIAR EL TRATAMIENTO		A 24 HORAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO		A LAS 48 HORAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO			
	Gota gruesa	Frotis	Hematíes parasitados	Gota gruesa	Frotis	Hematíes parasitados	Gota gruesa	Frotis
1	3, 5, 0... bacilares por campo	3 bacilares en 50 campos	—	Negativo	Negativo	—	Negativo	Negativo
2	Incontables bacilares por campo	346 bacilares en 50 campos	44 de 1000	5 bacilares en 50 campos	Negativo en 50 campos	—	Negativo	Negativo
2 (Recída)	Incontables bacilares por campo	2384 bacilares en 50 campos	179 de 1000	80 bacilares por campo	231 bacilares en 50 campos	—	Negativo	Negativo
3	90-150 bacilares por campo	250 bacilares en 50 campos	36 de 1000	40-50 bacilares por campo	113 bacilares en 50 campos	17 de 1000	Negativo	Negativo
4	40 bacilares por campo	57 bacilares en 50 campos		Negativo?	Negativo		Negativo	Negativo

de un frejol pequeño, ausente en el lado derecho; borde inferior del hígado se palpaba a un través de dedo del rebord costal.

El xamen hematológico verificado al día siguiente de su ingreso, 7º día de enfermedad, arrojó 3,500.000 hematíes, 7,000 leucocitos (6 abastoados, 53 segmentados, 11 eosinófilos, 5 monocitos y 25 linfocitos).

La bartonelloscopía practicada al día siguiente de su ingreso, 7º día de fiebre, reveló 60 formas bacilares (la mayoría diplobacilos a bastones cortos) en 50 campos microscópicos. En gota gruesa había un promedio de 50 formas bacilares por campo.

El hemocultivo en caldo corriente tomado al 7º día de fiebre, resultó negativo a Salmonella y positivo a Bartonella bacilliformis.

Al 8º día de fiebre, en vista de la epistaxis tenaz, de las algias y de un severo compromiso del estado general, iniciamos el tratamiento con Cloramfenicol (Cloromicetina Parke-Davis), a la dosis de 500 miligramos cada 4 horas y se siguió en esta forma durante siete días en total.

La temperatura bajó a 37º al día siguiente de iniciado el tratamiento y en los días siguientes se mantuvo apirético el paciente. Desde el día siguiente de iniciado el tratamiento, prácticamente cesaron las molestias del paciente; se le extrajo los taponos nasales y no se repitió la epistaxis.

La bartonelloscopía verificada horas antes de iniciar la terapia reveló 57 formas bacilares en un total de 50 campos; en gota gruesa había un promedio de 40 bacilares por campo (la mayoría diplobacilos a brazos cortos). A las 24 horas en frotis no encontramos gérmenes; en gota gruesa una que otra forma sospechosa en algunos campos. A las 48 horas ausencia de gérmenes en frotis y en gota gruesa; a las 72 y 96 horas igual resultado.

En cuanto a la sangre la cantidad más baja de hematíes encontrada fue de 3,500.000 hematíes y de 9 gramos % de hemoglobina al 8º día de enfermedad. Creemos que la epistaxis fue el factor determinante principal de esta anemia.

En cuanto al tiempo de enfermedad de este caso es preciso determinarlo. El paciente manifiesta con claridad ante preguntas reiteradas, que ha sentido fiebre solamente desde seis días antes de su ingreso al Hospital, pero que desde 15 días antes ya presentaba diversa salgias. Ahora bien, o aceptamos que la enfermedad comienza quince días antes de la hospitalización o élla comienza seis días antes, pero es precedida por unos 9 días de incubación con prodromos. Estos puntos los discutiremos en otra oportunidad; sin embargo podemos adelantar que en el caso presente no podemos pronunciarnos si este caso corresponde a una forma clínica de la Bartonellosis descrita por Gonzalez Alaechea (8) con el nombre de infección verrucosa aguda poco anemizante, o si es un caso que se encaminaba al tipo corriente de la Bartonellosis aguda.

## C O M E N T A R I O

La experiencia terapéutica actual acerca del cloramfenicol en la Enfermedad de Carrión tiene su punto de partida en los trabajos de Krumdieck (1) y Payne y Urteaga (2) (5). El primero observó buenos

resultados en la forma eruptiva y los segundos en la forma febril anemizante. Mientras que las investigaciones sobre el tratamiento de la erupción verrucosa no han progresado, tanto por la rareza de élla cuanto por su benignidad, los estudios sobre la acción del antibiótico en la forma febril anemizante y particularmente su empleo por los médicos prácticos va en aumento, tanto porque esta forma reviste gravedad, es frecuente y se complica a menudo con infecciones de naturaleza salmoneliosa y contra las que el cloramfenicol representa la mejor arma.

Los ensayos terapéuticos de Payne y Urteaga (2) (5), aunque muy demostrativos a juzgar por la caída de la fiebre, invariablemente entre 24 y 48 horas, y por la desaparición de las bartonellas, no permiten ver con mucha nitidez el grado de eficacia del cloramfenicol por haber sido realizados en grupos heterogéneos, en pacientes en diferentes etapas evolutivas. La tendencia natural de la Bartonellosis aguda no tratada, en casos no mortales se entiende, es la remisión seguida de curación espontánea; y a los hospitales de Lima ingresan los pacientes en gran mayoría en etapas avanzadas del proceso, algunos en convalecencia, pero aparentemente en estado de enfermedad por la intensa anemia y la presencia de abundantes bartonellas cocoides en los hematíes; muchos de ellos vienen con infecciones secundarias a *Salmonellas*. Había que verificar un ensayo terapéutico en pacientes en período de inicio de la enfermedad y libres de infección secundaria.

El cloramfenicol ha demostrado ser altamente eficaz contra aquella infección secundaria que se implanta frecuentemente en el curso de la Fiebre grave de Carrión y que, a nuestro modo de ver, es la responsable de su alta letalidad, la Salmonellosis (4). Debemos en consecuencia ahondar el estudio del rol terapéutico de este antibiótico en la infección primaria (Bartonellosis) para dar mayor firmeza y seguridad a la tesis ya imperante de que el cloramfenicol es el antibiótico de elección tanto por su eficacia contra la infección primaria (Bartonellosis) cuanto por su eficacia contra la infección secundaria (Salmonellosis).

Para robustecer la mencionada tesis faltaba proporcionar a los médicos prácticos una prueba concluyente sobre la eficacia terapéutica del antibiótico ensayándolo en casos de Bartonellosis aguda en período de inicio y mostrándoles los resultados: que el proceso quedaba detenido a medio camino (caída de la fiebre, desaparición de las Bartonellas y no anemización); estos resultados difieren considerablemente de aquellos obtenidos cuando el antibiótico se suministra a pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad en los que cae la fiebre pero el sujeto continúa anemizándose y las Bartonellas demoran en desaparecer

diez y hasta veinte días, dando origen este hecho a falsas interpretaciones.

Los enfermos ingresan a los hospitales en una de las 4 etapas del siguiente esquema:

- 1º—*Inicio de fase hemática (invasión)*: Fiebre, muy escasa Bartonellas (forma bacilar).
- 2º—*Plena fase hemática (período de estado)*: Fiebre, abundante Bartonellas (forma bacilar), anemia, reticulocitosis leve, anisocitosis leve, policromatofilia muy ligera.
- 3º—*Final de fase hemática (defervescencia)*: Fiebre, abundantes Bartonellas (forma bacilar y cocoide), anemia intensa, reticulocitosis moderada, anisocitosis moderada, policromatofilia moderada.
- 4.—*Convalecencia (inicio de período intercalar)*: Anemia intensa, abundantes bartonellas (forma cocoide), reticulocitosis alta, gran anisocitosis (esferocitos), policromatofilia intensa.

En la práctica es muy difícil encontrar pacientes en el inicio de la fase hemática; el grueso de los pacientes que ingresan a los hospitales corresponden a etapas avanzadas de la enfermedad, hecho que hiciera exclamar a Weiss (9): "La experiencia especialmente la del laboratorista que es la que interesa en este caso, radica todo sobre enfermos que han pasado ya buena parte de su infección, sobre casos puede decirse decapitados".

Es comprensible que los ensayos terapéuticos para ser demostrativos tienen que ser verificados en la primera fase o máxime en la segunda del esquema; los ensayos en la tercera pueden inducirnos a error de interpretación; y, aunque tengamos que recalcar un hecho elemental, ellos no deben realizarse en la cuarta etapa (bartonella cocoide) (foto N° 2); y lo decimos porque los ensayos terapéuticos del pasado y la opinión de muchos médicos actuales están plagados de este error. La anemia intensa y la gran cantidad de Bartonellas cocoides (foto N° 2) que los Laboratoristas ponen ante los ojos alarman a tales médicos y les empujan a prescribir antibióticos; la Bartonellosis ofrece la peculiaridad de que en los pacientes en los primeros días de la convalecencia siguen destruyéndose los glóbulos rojos y éstos mientras dura la labor de eliminación de parte del RES, continúan exhibiendo Bartonellas cocoides durante muchos días, 10 y hasta 20 días según lo hemos observado; tales destrucciones representan una labor benéfica de limpieza residual y de nin-

guna manera significa que la enfermedad continúa (paradoja). Esta destrucción globular de la convalecencia ocurre (eliminación de hemáties parasitados por *Bartonellas* cocoide) de todas maneras ,con o sin tratamiento antibiótico.

Si es cierto que los ensayos terapéuticos no deben realizarse en la 4ª fase de nuestro esquema (*Bartonella* cocoide), los antibióticos deben con una finalidad de terapéutica preventiva, ser prescritos en esta fase, para evitar una posible reaparición de *Bartonellas* bacilares (lo hemos observado), para evitar una complicación salmonelósica (cloramfenicol) y sobre todo para evitar la erupción verrucosa (lo fundamentaremos más adelante).

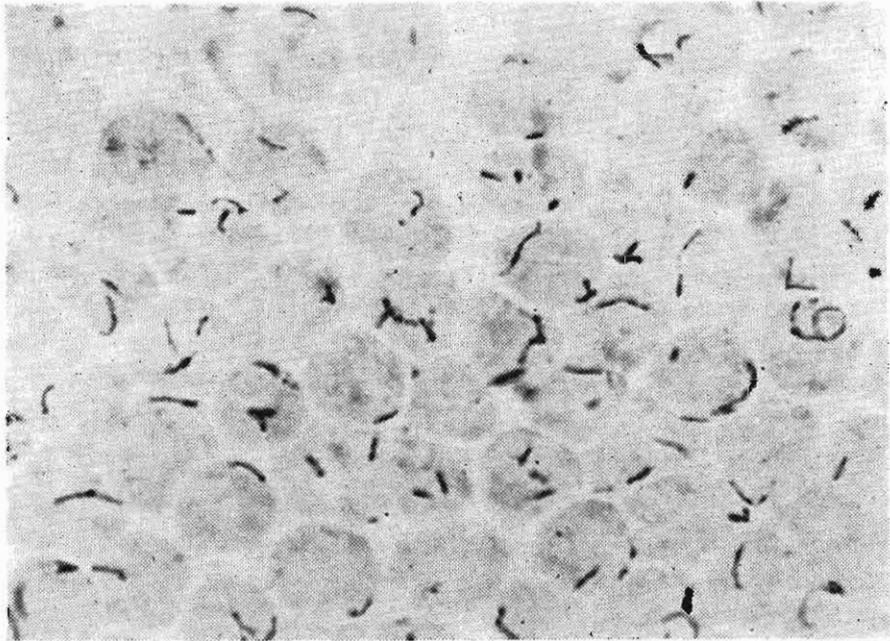


Foto 1.— *Bartonella* bacilar. Paciente con manifestaciones saltantes de infección general : fiebre y toxemia. (Coloración con nuestro método).

Al lado del criterio normativo mencionado para los ensayos terapéuticos puede también tomarse en cuenta la existencia o no existencia de las formas bacilares de la *Bartonella* en los hemáties. Es un hecho evidente para los que examinan diariamente la sangre de los verrucosos que la presencia de *Bartonellas* bacilares (forma activa de multiplicación o forma con actividad patogenética) (foto N° 1) solas o asociadas a las formas cocoides (forma inactiva) significa existen-

cia de síntomas de infección general; y que la existencia de las Bartonellas cocoides puras (forma inactiva) (foto N° 2) no se acompaña de molestias de orden general. Pues bien, varios investigadores (2) (10) (11) (12) (13) han observado un viraje de la forma bacilar a la forma cocoide, aun "en horas" (12) (13) (14) cuando el antibiótico ensayado es eficaz (Nosotros recordamos que este viraje se puede producir espontáneamente, por los propios anticuerpos del paciente (fo-

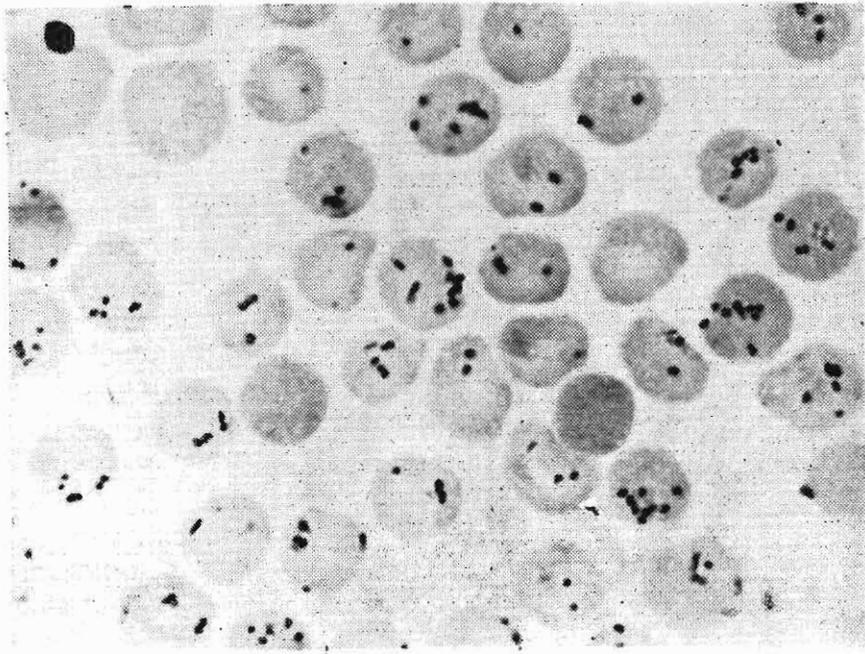


Foto 2.— Bartonella cocoide. Paciente sin manifestaciones de infección general; ausencia de fiebre y demás síntomas. Hasta el momento de tomar la presente fotografía el paciente no había ingerido absolutamente ningún antibiótico; el viraje de la Bartonella, de bacilar a cocoide fué pues espontáneo (coloración con nuestro método).

Las dos fotos corresponden a diferentes pacientes.

to N° 2); que la constatación de las dos formas bacilar y cocoide de la Bartonella es de antiguo conocido (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21). Consideramos justificada la cautela que observó Merino (22) en la interpretación de los cambios morfológicos que se operó en los gérmenes en el primer caso de Bartonellosis aguda tratada con antibióticos (penicilina); en segundo lugar, según nuestras observaciones, el viraje de la Bartonella bacilar a cocoide en pacientes que no reciben antibióticos (foto N° 2), es cualitativa y cuantitativamente algo diferente al determinado por antibióticos; en el primer caso actuarían los anti-

cuerpos y en el segundo la acción bacteriostática o bactericida de los antibióticos; en esta afirmación no incluimos ni la penicilina ni la estreptomycinina, antibióticos sobre los que tenemos muy poca experiencia. Posteriormente, en otro artículo (tocaremos estos puntos con mayor detenimiento). Tales investigadores toman en cuenta solamente este cambio morfológico para evaluar la eficacia del antibiótico ensayado. Nosotros participamos de este criterio pero con las reservas que hemos anotado entre paréntesis y recalcando que el ensayista debe cuidarse de atribuir el viraje morfológico a la droga cuando en realidad pudieran ser los anticuerpos los responsables.

Por estos considerandos estimamos que los ensayos terapéuticos deben hacerse, antes que atendiendo a la simple presencia de *Bartonellas* bacilares y con prescindencia de los datos clínicos y hematológicos, tomando en cuenta la fase de la enfermedad, en pacientes en período de inicio de la enfermedad; dicho período se determina precisando el tiempo de enfermedad, la cifra de glóbulos rojos, la cifra de hemoglobina, la cifra de reticulocitos, el tamaño y forma de los hematíes y la cantidad y calidad (bacilar o cocoide) de las *Bartonellas* en sangre periférica. Merino (22) tuvo el cuidado de tomar en cuenta estos datos antes de iniciar el tratamiento de ensayo, luego anotó las variaciones que ocurrieron durante y después; pero como se trataba de una paciente en fase avanzada de la enfermedad, en la encrucijada entre la enfermedad y la convalecencia, se abstuvo prudentemente de atribuir la recuperación al antibiótico, pese a la presencia de *Bartonellas* bacilares al momento de iniciar la terapia.

En suma, el momento ideal para los ensayos terapéuticos en la *Bartonellosis* aguda corresponde al período de invasión o primeros días de la fase hemática y máxime a la fase hemática en su plenitud (período de estado).

En los cuatro pacientes de *Bartonellosis* aguda en período inicial, que tuvimos la suerte de encontrar, el cloramfenicol se mostró altamente eficaz. La caída de la fiebre fue espectacular; en tres casos la temperatura se normalizó a las 24 horas de iniciada la terapia y en uno a las 48 horas. Las demás molestias de los pacientes: cefalea, dolores óseos, dolores articulares, la anorexia, la astenia, etc., se disiparon rápidamente.

Los pacientes no experimentaron reducción importante de la tasa globular ni de la hemoglobina; ésta fue alrededor de 10 gramos % como cifra más baja observada, es decir prácticamente igual a las bajas que habitualmente se observan en otros procesos infecciosos (hipoglobulia inespecífica) como brucellosis, tifoidea, tuberculosis, etc. Es-

to difiere de la tasa habitualmente encontrada en bartonellosis agudas de mayor tiempo de evolución, esto es de 1 500 000 hematíes y de 2.5 gramos % de hemoglobina.

El control seriado de la cantidad de Bartonellas en sangre periférica nos dió algunos hechos interesantes. Hemos señalado anteriormente que antes de iniciar el tratamiento mantuvimos a nuestros pacientes en observación, con solamente medicación sintomática durante varios días, con la finalidad de apreciar la evolutividad del proceso, asistir al enriquecimiento de la sangre en Bartonellas y luego apreciar la desaparición de ellas como efecto del antibiótico (véase tabla N° 1).

En el caso 1 durante los cinco días anteriores a la administración del cloramfenicol la tasa de Bartonellas se mantuvo estabilizada a nivel bajísimo; pese a ello el paciente cursó con manifestaciones de intensa toxemia; el paciente, y probablemente el N° 4 también, puede pertenecer a una forma clínica interesante descrita por González Olachea (8) con el nombre de "infección verrucosa aguada poco anemizante". En los otros dos pacientes se constató el crecimiento de la cantidad de Bartonellas a un ritmo cotidiano muy marcado, en progresión geométrica, en marcha al 100 % del parasitismo globular como es lo habitual observar en las formas graves de la Bartonellosis.

Instituido el tratamiento, en los cuatro casos la desaparición de las Bartonellas (todas de forma bacilar) se operó rápidamente; a las 24 horas no pudieron encontrarse en el caso 1 y 4; en los otros dos casos a las 24 horas se encontró restos y a las 48 horas nada (véase cuadro N° 1).

Las observaciones bartoneloscópicas que hemos verificado, aunque empleando métodos un tanto empíricos, nos dan una idea objetiva sobre la acción del cloramfenicol en el número y calidad de gérmenes; hay un hecho evidente, que los gérmenes dejan de ser vistos en un plazo fluctuante entre 24 y 48 horas. Estos resultados difieren grandemente de lo que hemos observado en pacientes con parasitismo elevado, 100 % de hematíes parasitados en muchos casos. En éstos la desaparición de las Bartonellas demora 10 ó más días y hasta 20 días en algunos casos de elevado parasitismo a bartonella cocoides; las primeras formas en desaparecer son las bacilares y finalmente las cocoides, observación que concuerda con la de Payne y Urteaga (5).

En nuestro paciente N° 2 se produjo una recaída comprobada clínicamente, por reaparición de Bartonellas bacilares, crecimiento de la cantidad de éstas en el curso de varios días de observación y aislamiento por hemocultivo. Había sido curado del ataque primario con

seis gramos de Cloramfenicol; esta recaída fue tratada exitosamente con el mismo antibiótico (control clínico y bartonelloscópico). Dijimos también que este paciente fue esplenectomizado por ruptura traumática del bazo. La esperada bartonellosis postesplenectomía no se produjo hasta los dos meses del accidente. En la literatura no figura ningún caso probado de bartonellosis humana post-esplenectomía; Aldana y Urteaga (2) en un pretendido caso no lo demuestran. Nosotros en una oportunidad tratamos a un paciente con antecedente de haber sufrido de Verruga y quien fuera esplenectomizado por neoplasia abdominal que involucraba al órgano; no se reactivó la supuesta bartonellosis latente. Nuestra espera se fundaba en la bartonellosis postesplenectomía de los animales y en el hecho de que la *Bartonella bacilliformis* ha sido más de una vez cultivada de la sangre de sujetos con antecedentes de Verruga (19) (23).

Hasta la actualidad se han observado recaídas en pacientes tratados con cloramfenicol (5); estamos seguros que no demorará en aparecer comunicaciones en relación con otros antibióticos. El problema es similar a lo que ocurre en pacientes con fiebre tifoidea tratados con cloramfenicol en que las recaídas son tratadas con éxito con el mismo antibiótico. Estas recaídas debemos relacionarlas con dos factores: a) La capacidad individual de inmunización; llama la atención que nuestro paciente N° 2 recayó no obstante de haber recibido seis gramos de cloramfenicol y nuestro paciente N° 1 no lo presentó pese a haber recibido solamente un gramo o algo más del antibiótico (control hasta por 20 días). b) Los hábitos intracitoplasmáticos de la *Bartonella bacilliformis* (16) (24) (25), desde donde se produciría la reinvasión de la sangre periférica.

En ninguno de nuestros pacientes se produjo el brote verrucoso; un control más prolongado es aconsejable para afirmar si el antibiótico evita la erupción. Sin embargo podemos adelantar el siguiente hecho: parece real la creencia, que cada vez se consolida más, de que el brote verrucoso no se presenta en los pacientes en quienes la fase hemática fue tratada con antibióticos, excepción hecha de la penicilina (14) (26). Si nosotros revisamos las historias clínicas de la era preantibiótica y las comparamos con las de la era antibiótica nos damos con el contraste de que los clínicos del pasado asistían casi infaliblemente al brote verrucoso una vez pasada la fase hemática; los actuales, en pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro, aun en casos de hospitalizaciones prolongadas, no los observamos (27). Los pocos casos de erupción verrucosa que vemos muy de vez en cuando son pacientes que no presentan antecedentes de anemia febril y que

por consiguiente no tuvieron motivo de recibir antibióticos (fase hemática muda). Estos son puntos un tanto oscuros que demandan estudios especiales; en general la experiencia de los médicos sobre el rol de los antibióticos en la erupción verrucosa es pobre; pese a considerarse la estreptomycinina el antibiótico de elección para estos casos (26), hemos visto aparecer un nódulo verrucoso comprobado por examen histológico en la cara de un niño que recibía fuertes cantidades de estreptomycinina con ocasión de padecer de una pleuresía.

Finalmente debemos fijar nuestra posición frente al problema de la elección del antibiótico para el tratamiento de la Bartonellosis.

La experiencia lograda en la primera década (1944-1954) del uso de los antibióticos en la Enfermedad de Carrión nos proporcionó una firme esperanza, pese a que los ensayos, por múltiples razones, en su mayoría fueron realizados bajo normas un tanto empíricas y que las infecciones secundarias a *Salmonellas*, relegadas al olvido o desestimadas, produjeron resultados contradictorios, enconados debates y aun interpretaciones descarriadas (13). De 1954 a esta parte, los ensayos terapéuticos verificados sobre la base de los aciertos y de los yerros de la primera etapa, permiten afirmar en forma categórica que los antibióticos son eficaces para el tratamiento de la Bartonellosis aguda (forma febril amemizante de la Enfermedad de Carrión, llamada Fiebre de la Oroya en el extranjero). Retiramos definitivamente las reservas, que puramente de orden científico, formuláramos en 1954 (4).

La *Bartonella bacilliformis* ofrece la particularidad de ser sensible a prácticamente todos los antibióticos (2) (5) (10) (13) (14) (26), tanto a los de espectro restringido como a los de amplio. Hasta la fecha han sido ensayados la penicilina, la estreptomycinina, el cloramfenicol, las tetraciclinas y la eritromicina. Todos ellos son eficaces, pero estamos casi seguros que unos son más que otros. La estreptomycinina, pese a su marcado poder de inhibición del crecimiento de la *Bartonella* en los medios de cultivo (3) (26) (27) tiene en su historial algunos fracasos, (1)), y una observación nuestra de la reaparición de *Bartonellas* bacilares en un paciente que recibía estreptomycinina (será publicado). Han sido observadas ya recaídas en paciente tratados con Cloramfenicol, (5) y nuestro caso N° 2. La penicilina no previene la erupción verrucosa (14) (26) y sí, muy probablemente los antibióticos de amplio espectro.

Sin embargo, en el terreno de la práctica clínica, esta sensibilidad de la *Bartonella bacilliformis* a todos los antibióticos no quiere decir que los pacientes deban ser tratados con cualquiera de ellos tomados al azar. Ha sido demostrada la elevada incidencia de la infección se-

cundaria a *Salmonellas* y su marcada peligrosidad (4) (27) (28); se ha demostrado que dicha intercurencia puede injertarse en plena fase hemática (el paciente soporta la acción simultánea de dos agentes infecciosos: la *Bartonella* y la *Salmonella*) y consumar la muerte del paciente detrás de la cortina del proceso primario. La infección secundaria puede, y parece ser lo más frecuente, aparecer en plena convalecencia (período intercalar). Pues bien, de los antibióticos mencionados, el único de eficacia comprobada contra la infección salmonelósica, es el cloramfenicol; su eficacia contra la Bartonellosis está también plenamente demostrada, luego es lógico concluir que el antibiótico de elección para el tratamiento de la Bartonellosis aguda tiene que ser el cloramfenicol.

Pese a la lógica y a la experiencia que apoya esta tesis, algunos clínicos continúan aferrados a su posición conservadora. Argumentan que la Bartonellosis puede ser vencida con cualquiera de los antibióticos conocidos y que la Salmonellosis en caso de ocurrir, lo sería con el cloramfenicol. Esta argumentación, aunque cierta para la variedad de complicación que aparece en período intercalar, encierra visión parcial del problema; en efecto, en la práctica muchos verrucosos ingresan ya complicados (abundantes bartonellas bacilares en los eritrocitos y hemocultivo positivo a *Salmonella*)) y no hay medio de demostrarlo de inmediato si lo están o no lo están; el hemocultivo, el único y no siempre eficaz recurso, demora de 24 a 48 horas, mientras tanto el paciente corre el riesgo de morir.

Es sabido que en la mayoría de los casos la complicación salmonelósica aparece en el período de convalecencia (intercalar) de la bartonellosis aguda; en estos casos se supone que la intercurencia salmonelósica se incuba en el seno del proceso primario (fase hemática); pues bien, es lógico suponer que tratando en estos casos la infección bartonelósica con cloramfenicol se evite la eclosión de la infección secundaria. He aquí otra ventaja del antibiótico mencionado.

La penicilina tiene dos desventajas en su contra: que no actúa contra las *Salmonellas*; los seis casos de complicación a *Salmonella* enteritidis estudiados por L. A. Aldana (29) y tratados con penicilina, fallcieron; y segundo, que no previene la erupción. Esto último fue anunciado por Aldana (10) (26) y plenamente comprobado por Gorbitz (14) quien tuvo la suerte de poder controlar a sus enfermos hasta por cinco meses.

Sobre la capacidad de prevención de la erupción, de los antibióticos de amplio espectro, las apreciaciones son muy promisoras; la última palabra la tendremos de los controles prolongados.

## SUMARIO

Cuatro pacientes atacados de Bartonellosis aguda (Fiebre grave de Carrión), en su período de inicio (fiebre, ligera anemia y escasas formas bacilares de la Bartonella bacilliformis) fueron tratados con Cloramfenicol.

El Cloramfenicol se mostró eficaz en todos los casos. La fiebre cayó entre 24 y 48 horas; las bartonellas desaparecieron entre 24 y 48 horas.

Como el tratamiento ha sido llevado a cabo en período de inicio de la enfermedad, los resultados obtenidos tienen gran valor demostrativo; no ocurrió la anemia grave que usualmente se produce en casos no tratados.

Se produjo recaídas en un caso; ella fue tratada con éxito con el mismo antibiótico.

La eficacia del Cloramfenicol contra la Bartonella bacilliformis y contra las bacterias del género Salmonella, los cuales frecuentemente producen graves infecciones secundarias, muy a menudo de curso fatal, hacen del Cloramfenicol el mejor antibiótico para el tratamiento de la Bartonellosis aguda.

## ZUSAMMENFASSUNG

Vier Kranke mit Oroyafieber im Anfangsstadium, (Fieber, leichte Anemie und einige stäbchenförmige Gebilde der Bartonella bacilliformis) wurden mit Cloramfenicol behandelt.

Das Cloramfenicol erwies sich wirksam in allen Fällen. Das Fieber liess nach in 24 bis 48 Stunden. Die Bartonellas verschwanden aus dem Blut ebenfalls in 24 bis 48 Stunden.

Da die Behandlung im Anfangsstadium des Oroyafiebers ausgeführt wurde, haben die Resultate einen grossen beweisenden Wert; es wurde keine schwere Anemie festgestellt, welche gewöhnlich auftritt in nicht behandelten Fällen.

Ein Rückfall wurde festgestellt, welcher mit demselben Medikament mit Erfolg behandelt wurde.

Die grosse Wirksamkeit des Cloramfenicol gegen die Bartonella bacilliformis und gegen die Sekundärinfektion der Salmonellen, die häufig schwere Komplikationen hervorrufen, die oft mit dem Tode enden, machen aus ihm das erfolgreichste Medikament in dieser schweren Krankheit, dem Oroyafieber.

## SUMMARY

Four patients suffering from Oroya fever in its initial stage (fever, slight anemia and scanty bacillary forms of *Bartonella bacilliformis*) were treated with Chloramphenicol.

Chloramphenicol showed great effectiveness in all cases. Fever dropped between 24 and 48 hours; *Bartonella bacilliformis* disappeared from the peripheral blood between 24 and 48 hours.

As the trials have been carried out in the early stage of Oroya fever, the results above mentioned acquire great value; the severe and well known anemia did not occur as it is usually seen in untreated cases.

Relapse was observed in one patient; retreatment with the same antibiotic was effective.

The effectiveness of Chloramphenicol against *Bartonella bacilliformis* and against the bacterias of *Salmonella* group, which frequently produces severe, often fatal, secondary infections in Oroya fever, this making Chloramphenicol the best antibiotic for Oroya fever treatment (Carrion's disease).

## BIBLIOGRAFIA

- 1.— KRUMDIECK C. F. : La Enfermedad de Carrion o Verruga Peruana en el Niño. Anales de la Facultad de Medicina de Lima. 32:4, 1949.
- 2.— PAYNE E. H. and URTEAGA O. : Carrion's disease Treated with Chloromycetin. Antibiotics and Chemotherapy. 1:92, 1951.
- 3.— WIGAND, VON REINHARD : Neue Untersuchungen uber *Bartonella bacilliformis*. 2. Mitteilung : Verhalten gegenuber Sulfonamiden und Antibiotica in vitro. Zeitschrift fur Tropenmedizin und Parasitologie. 3:453, 1952.
- 4.— CUADRA M. : La Complicación Salmonelósica en la Bartonelosis Aguda. Revista Médica Peruana. 307:3, 1954.
- 5.— URTEAGA O. and PAYNE, E. H. : Treatment of the Acute Febrile Phase of Carrion's disease with Chloramphenicol. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 4:507, 1955.
- 6.— CUADRA M. : Un Método Original de Coloración de Estromas. Anales de la Facultad de Medicina. 39:1465, 1956. Lima-Perú.
- 7.— ARCE J. : Apuntes sobre la Enfermedad de Carrion. La Crónica Médica de Lima. 30:325, 1913.
- 8.— GONZALEZ OLAECHEA M. ; Algunas consideraciones sobre la Fiebre Grave de Carrion y la infección verrucosa aguda poco anemizante. Revista Médica Peruana. 4:407, 1932.

- 9.— WEISS P. : Contribución al estudio de la Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. *Revista Médica Peruana*. 4:2, 1932.
- 10.— ALDANA G. L. y TISNADO M. S. : Penicilina y Enfermedad de Carrión. Editado por Instituto Sanitas Sociedad Peruana, 1945. Lima-Perú.
- 11.— ALDANA L., ZUBIATE P. y CONTRERAS F. : Un caso de Verruga Peruana resistente a la estreptomocina. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 2: 553, 1948.
- 12.— ALDANA L. y URTEAGA O. : Bartonellosis post-esplenectomía. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 1:289, 1947.
- 13.— URTEAGA O. LARREA P., BURSTEIN Z., ZEGARRA N. y CALDERON J. : Tratamiento de la Verruga Peruana con la Iloticina. 7:53, 1953.
- 14.— GORBITZ R. G. : Experiencia terapéutica en Verruga Peruana. Empresa Editorial Rimac S. A., Padre Gerónimo 427, Lima-Perú, 1948.
- 15.— BARTON A. : Descripción de elementos endoglobulares hallados en los enfermos de fiebre verrucosa. *Gaceta de los Hospitales*. 6:9, 1909.
- 16.— STRONG R. P., TYZER E. E., BRUES C. T., SELLARDS A. W. and GASTIABURU J. C. : Informe preliminar de la Primera Expedición del Departamento de Medicina Tropical de la Universidad de Harvard a Sud-América. *Crónica Médica de Lima*. 31:2, 1914.
- 17.— HERCELLES O. : El germen de la Verruga Peruana. *Anales de la Facultad de Medicina*. 9:231, 1926.
- 18.— WEISS P. : Hacia una concepción de la Verruga Peruana. Tesis Doctoral, 1927.
- 19.— ALDANA L. : Bacteriología de la Enfermedad de Carrión (tesis de bachillerato), 1929.
- 20.— HERCELLES O. : Puntos de aclaración en la etiología y en la patogenia de la Enfermedad de Carrión. *Actualidad Médica Peruana*. 3:55, 1937-38.
- 21.— HERCELLES O. : Estudio de la Bartonella en los órganos y Tejidos y Deducciones que se sacan sobre el proceso anátomo-clínico de la Enfermedad. *Revista Médica Peruana*. 7:235, 1935.
- 22.— MERINO C. : Efectos de la Penicilina en un caso de Fiebre Grave de Carrión. *Gaceta Médica de Lima*. 1:28, 1944.
- 23.— HURTADO A. : Conferencia en el Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública. *Bol. Médico de la Asoc. Méd. Per. D. A. C.*, 6:18, 1938.
- 24.— JIMENEZ J. F.; and BUDDING G. J. : Carrions's disease. Behaviour of Bartonella bacilliformis in Developing Chick Embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 45:546, 1940.
- 25.— PINKERTON H. and WEIMAN D. : Carrions's disease. I. Behaviour of the Etiological Agent within cells growing or surviving in vitro. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 37:587, 1937.
- 26.— ALDANA L., GASTELUMENDI R. y DIEGUEZ J. : La estreptomocina en la Enfermedad de Carrión. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 2:324, 1948.

27. BATTISTINI M. G., MUÑOZ PUGLISEVICH J. y TIZNADO S. : Acción in vitro de la estreptomycinina sobre la Bartonella baciliformis. Archivos Peruanos de Patología y Clínica. 1:663, 1947.
- 28.— COLICHON H. y CUADRA M. : La Salmonelosis en la Verruga Peruana. Revista Médica Peruana. 25:3, 1954.
- 29.— ALDANA L. A. : Contribución al estudio de la Complicación Salmoneológica en la Enfermedad de Carrión. Revista de Sanidad de Policía. 9:9, 1949.