

Enfermedad de Carrión: Inoculaciones de Seres Humanos con *Bartonella bacilliformis*, Una Revisión*

MANUEL CUADRA¹ y ANA LUISA CUADRA²

¹Ex-Profesor Principal Asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

²Profesor Auxiliar del Departamento de Microbiología Médica de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

LA AUTOINOCULACIÓN EXPERIMENTAL DE DANIEL A. CARRIÓN

El 5 de Octubre de 1885, a la sazón hace 112 años, sucumbió Daniel Alcides Carrión, estudiante del 6^o año de Medicina, a consecuencia de la hasta entonces no conocida forma febril anemizante de la Verruga Peruana que hubo sido adquirida por él mediante autoinoculación voluntaria. Veintiún días después de la autoinoculación que fue practicada en dos escarificaciones de cada uno de sus brazos con exudado sanguinolento obtenido de un botón verrucoso del donador, se declaró un cuadro febril con anemia galopante que le produjo la muerte al 19^o día. El recuento de glóbulos rojos realizado un día antes de su muerte arrojó apenas 1 085 000 por mm³. La transfusión de sangre que hubo sido aconsejada no se llevó a cabo debido a que por entonces no era todavía un recurso técnicamente manuable. De su lecho de muerte impartió Carrión un mensaje a los médicos peruanos: "Aún no he muerto amigos míos; a Uds. les toca continuar la obra siguiendo el camino que les he trazado". El mensaje de Carrión ha sido captado y cumplido a lo largo de los 112 años que han seguido a su muerte y continuará vigente en los siglos venideros.

El valor científico de la autoinoculación de Carrión es muy alto si hemos de tomar en cuenta su antigüedad centenaria, las circunstancias que la motivaron, el imperativo científico que la impulsó, las condiciones en que ella fue realizada y las consecuencias prácticas que

resultaron. Era una época (1885) convulsionada por grandes realizaciones y descubrimientos trascendentales en el mundo de los microbios como agentes causales de enfermedades. El Perú se hizo presente con Carrión como su representante en tal certamen histórico. El "favo" fue la primera enfermedad de naturaleza infecciosa identificada todavía en 1839 por Schoenlein mediante el aislamiento del agente causal, el *Trichophyton schoenleini*. Koch había aislado al agente etiológico de la tuberculosis en 1882 y al del cólera en 1883, Löeffler, el bacilo diftérico en 1884. Fränkel descubrió el neumococo en 1886 y el meningococo fue identificado en 1887 por Weichselbeum y Kitasato cultivó el bacilo tetánico en 1889; y Kitasato y Yersin el bacilo de la peste en 1894. El bacilo tífico fue identificado en 1880 por Eberth y cultivado en 1884 por Gafky, Shiga estableció el origen de la disentería bacilar en 1898. Bruce descubrió al agente de la brucelosis en 1887. Aunque Laverán había identificado al agente causal del paludismo en 1880, el rol trasmisor de los mosquitos fue establecido por Ross recién en 1898 (paludismo de las aves) y por Grassi y colaboradores también en 1898 (paludismo del hombre). Carrión pertenece históricamente a esta constelación de prominentes hombres de ciencia que consagraron sus vidas a la noble tarea de librar a la humanidad del dolor. Él demostró en 1885 la naturaleza infecciosa de la Verruga peruana y que la nueva dolencia, la fiebre de la Oroya, era la fase que la precedía. Carrión llegó a esta conclusión al precio de su vida.

*El presente trabajo fue expuesto en la Asociación Médica Peruana Daniel A. Carrión, con motivo del 112^o año de la muerte de Carrión, 5 de Octubre de 1997.

Correspondencia:

Dr. Manuel Cuadra Calle
Jr. Camaná 872 Of.37
Cercado de Lima. Lima 1 - Perú

Hasta 1871, y desde tiempo inmemorial, era conocida la enfermedad benigna denominada Verruga Peruana y caracterizada por la aparición de tumoraciones rojas en la piel. Cuando en 1871 se construía la vía del ferrocarril entre Lima y la Oroya, estalló una epidemia mortífera caracterizada por fiebre y anemia severa; el escenario principal fue el pueblo de San Bartolomé a 64 Km de Lima y 1512 m de altitud sobre el nivel del mar. Se calcula que la epidemia causó muchos miles de muertes (1) y la empresa constructora dirigida por Henry Meiggs estuvo a punto de zozobrar. El problema de su origen desconcertó a los médicos peruanos: unos sostuvieron ser de origen mefítico o miasmático vinculado a las emanaciones de las tierras removidas; otros la relacionaron a una forma oriunda de paludismo y una tercera opinión giró en torno a una nueva enfermedad. Como la epidemia ocurriera en una zona endémica conocida de Verruga Peruana y en los enfermos que sobrevivían a la nueva enfermedad, que fue denominada Fiebre de La Oroya, se producía habitualmente la erupción de verrugas, cuajó la hipótesis de que la Fiebre de La Oroya no era sino la fase que precedía a la Verruga Peruana (teoría unicista). Pero la hipótesis contrapuesta de que la Fiebre de La Oroya y la Verruga Peruana eran dos enfermedades distintas (teoría dualista) no podía ser descartada. Carrión, cuya inquietud por la controvertida dolencia era ferviente (2), abrazó la teoría unicista. Pero las hipótesis representan en el campo de la investigación científica apenas caminos que deben ser explorados. Carrión tomó valerosamente el camino, ofrendó su vida juvenil (26 años) y llegó a la cumbre de su aspiración, al esclarecimiento de que la Fiebre de La Oroya y la Verruga Peruana eran fases de una misma enfermedad. Carrión había tomado el camino de la Gloria. Hoy sabemos que el otro camino, la alternativa de inoculaciones en animales habría resultado muy penosa y estéril o confuso en resultados, por cuanto mientras que la Verruga Peruana es fácilmente reproducible en animales de laboratorio no lo es la Fiebre de La Oroya que la precede; aún en seres humanos la inducción de Fiebre de La Oroya es incierta en sus resultados; esto es válido también para la infección natural; en efecto, hemos observado que de una determinada familia que pernocta en zona endémica, mientras que en un miembro de ella se desarrolla anemia febril severa, en los otros ocurre solamente una infección fugaz (1-2 días). La existencia de un factor condicionante (predisposición) para el desarrollo de la Fiebre de La Oroya es muy sugestiva (3,4). En Carrión es de presumirse existía este factor y en García Rosell

no (5). Nosotros comparamos a la Fiebre de La Oroya con la lepra lepromatosa y a la Verruga Peruana, que aparece como cuadro primario no precedido por Fiebre de La Oroya o por una forma fugaz o inaparente de ésta, con la lepra tuberculoide. La lepra lepromatosa tiene lugar en sujetos constitucionalmente carentes de resistencia natural a la infección y la lepra tuberculoide en aquellos con resistencia relativa constitucional al bacilo de Hansen.

La autoinoculación de Carrión fue contundente, certera y fecunda en resultados: a) Carrión demostró la naturaleza infecciosa de la Verruga Peruana; b) Estableció el período de incubación de 21 días. Este período es aún compatible en su duración con el observado en la infección natural adquirida por picadura del vector (*Lutzomia verrucarum*); c) Demostró que las dos enfermedades Fiebre de La Oroya y Verruga Peruana no eran distintas sino fases sucesivas de una sola enfermedad; d) Demostró la inoculabilidad de la dolencia a seres humanos; e) En Carrión hubo sido inducida la fase de Fiebre de La Oroya a punto de partida de un nódulo de Verruga Peruana. De haber sobrevivido Carrión a la fase de anemia febril, habría ocurrido en él la erupción verrucosa.

Si Carrión falleció a consecuencia de una infección bartonellósica pura o de una infección secundaria concomitante de naturaleza salmonelósica, de tan frecuente ocurrencia en esta enfermedad (7) es un misterio que jamás podrá ser desentrañado. La septicemia salmonelósica produce la muerte por toxemia en menos de una semana de duración en cerca del 90% de pacientes, antes del advenimiento del cloranfenicol, y la intercurencia ocurre aproximadamente en el 40% de los enfermos con Fiebre de La Oroya (7). La anoxia anémica es otro factor letal a considerar en la muerte del Mártir. La anemia, aunque severa en Carrión (1 085 000/mm³), no era de necesidad mortal, a juzgar por los numerosos pacientes que hemos observado. Supervivencias de anemias severas de apenas medio millón de glóbulos rojos/mm³ han sido registradas (8). La duración de la enfermedad en Carrión fue de 19 días. La duración natural de la enfermedad en casos de recuperación espontánea es de dos a tres semanas. La curva febril de Carrión (febrícula en los últimos 12 días que precedieron a su muerte, por anergia?) no es muy sugestiva de septicemia salmonelósica (2). Toxemia y anoxemia fueron los aciagos síndromes que minaron la resistencia de su organismo. Tan postrado se sentía

Carrión en los 10 últimos días de su existencia que él mismo declaró no poder continuar llevando durante este tiempo la relación cotidiana de sus sufrimientos y pidió a sus colegas que lo hicieran (2).

La autoinoculación experimental de Carrión con la unidad etiológica de la Fiebre de La Oroya y de la Verruga Peruana que él había establecido al precio de su vida, hubo de soportar una dura prueba de fuego, pero salió triunfante de ella. En efecto, la misión científica de la Universidad de Harvard presidida por Richard Strong e integrada por Tyzzer, Brues, Sellard y Gastiaturú (8) que visitara Lima en 1913 en misión de estudios sobre patología vernacular del Perú (Enfermedad de Carrión, Verruga Peruana y Uta) revisó los protocolos de trabajos de investigadores peruanos, realizó observaciones clínicas, epidemiológicas, estudios anatomopatológicos, cultivos e inoculaciones en seres humanos (reprodujeron nódulos verrucosos más no Fiebre de La Oroya) y animales; y arribaron a la conclusión de que los cuerpos endoglobulares descritos por Alberto Barton desde 1905 como el agente causal de la Fiebre de La Oroya, representaba ser efectivamente el agente etiológico de ella y en honor de Barton crearon el género *Bartonella* con su especie tipo, la *Bartonella bacilliformis*, agente causal de la Fiebre de La Oroya, pero que la Verruga Peruana era una enfermedad diferente causada por agente etiológico distinto (virus?). De esta manera la misión americana, cuya autoridad científica era mundialmente reconocida, echó por tierra el postulado de Carrión de la unidad etiológica de la Fiebre de La Oroya y Verruga Peruana. Los médicos peruanos reaccionaron con estupor y defendieron con ardor el postulado de Carrión que había sido deducido de un experimento impecable. Los hechos posteriores habrían de decidir sobre quien tenía la razón.

Los rigurosos estudios experimentales realizados por Noguchi (9,10) entre 1926 y 1929 y por Pinkerton y Weinman en 1937 (aislamiento de Bartonellas de muestras de sangre de sujetos con Fiebre de La Oroya y de pacientes con Verruga Peruana, inoculaciones en monos y otros animales, cultivo de Bartonellas en cultivo de tejidos, pruebas serológicas cruzadas entre gérmenes aislados de Fiebre de La Oroya y de Verruga Peruana) dieron por resultado que ambas enfermedades eran efectivamente causadas por un mismo y único agente etiológico, la *Bartonella bacilliformis*. Strong reconoció hidalgamente su error en 1937 (1,13,14) quedando así zanjada la disputa. La misión científica de la

Universidad de Harvard había en realidad contribuido indirectamente a engrandecer la gloria de Carrión, apenas un estudiante de sexto año de Medicina que en los albores de la bacteriología supo encontrar el camino más corto para llegar al esclarecimiento de la verdad. Él con gran intuición, sentido práctico y criterio científico como únicas armas se adelantó en varias décadas a Strong y colaboradores, a Noguchi y a Pinkerton y Weinman, investigadores de prestigio internacional. La obra de Carrión es admirable no solamente desde el punto de vista científico; desde el punto de vista ético la actitud de arriesgar la propia existencia en aras de un ideal científico en beneficio de la humanidad doliente refleja un elevado valor moral. La inmortalidad, cuya primera centuria se ha cumplido el 5 de Octubre de 1985, es la recompensa ganada por Carrión.

LA INOCULACIÓN EXPERIMENTAL PRACTICADA POR STRONG

En 1913, Richard Strong, experto de prestigio mundial en Medicina Tropical, y sus colaboradores (especialistas en ramas de la medicina tropical) practicaron una inoculación con exudado recogido de un verrucoma en el hombro de un voluntario chileno. Esto es, reprodujeron la autoinoculación de Carrión. Únicamente resultó un verrucoma en el punto de la inoculación más no fiebre grave de Carrión. Este resultado fue uno de los puntos de apoyo que sirvió a Strong para sostener en forma concluyente que la Fiebre Grave de Carrión y la Verruga Peruana eran dos enfermedades de distinta etiología, la fiebre grave causada por la *Bartonella bacilliformis* y la Verruga por un virus.

LA AUTOINOCULACIÓN ACCIDENTAL DE GARCÍA ROSELL

Ella sucedió en 1928, año en el que García Rosell se había recibido de médico. Carrión se inoculó con material de nódulo verrucoso y reprodujo en su cuerpo Fiebre de La Oroya que no remató en Verruga Peruana porque ocurrió la muerte. La recíproca, inducción de Verruga Peruana mediante inoculación con sangre de un paciente con Fiebre de La Oroya fue también lograda en el Perú; nos referimos a la autoinoculación accidental de Ovidio García Rosell. Este médico peruano había abrazado la especialidad de Tisiología y por esta razón trataba con pacientes tuberculosos y estuvo ex-

puesto al contagio. En determinado tiempo cayó enfermo con fiebre cotidiana que en base al ambiente en el que trabajaba fue presumida la fiebre por corresponder a una granulia tuberculosa. La fiebre remitió espontáneamente a las pocas semanas y algún tiempo después tuvo lugar una erupción florida de Verruga Peruana. La recapitulación anamnésica pormenorizada arrojó que García Rosell haciendo una transfusión de sangre a un paciente con anemia severa de Carrión se pinchó la mano con la aguja utilizada contaminada con sangre del enfermo (5). En García Rosell ocurrieron pues las dos fases, pero la fase de Fiebre de La Oroya cursó con anemia subclínica. La existencia de formas febriles puras, paucibacilares y con anemia subclínica o ausente, a las que el caso de García Rosell evidentemente pertenece, está probada (5,15,16). El organismo de Carrión no ofreció ninguna resistencia a la proliferación de la Bartonella y por ello se produjo anemia severa; en cambio el organismo de García Rosell estaba constitucionalmente dotado de una resistencia relativa que impidió la multiplicación abundante de la Bartonella y por ende anemia subclínica. La intensidad de la anemia en la Fiebre de La Oroya es directamente proporcional a la intensidad del parasitismo hemático (3,4).

LA AUTOINOCULACIÓN EXPERIMENTAL DE KUCZYNSKI GODARD

Max H. Kuczynski Godard, médico - investigador polaco radicado en el Perú se autoinoculó voluntariamente en 1937 con cultivos de Bartonella bacilliformis aislada de enfermos con Fiebre Grave de Carrión, por vía intracutánea (antebrazo) y algunas veces aún subcutánea. En total 11 autoinoculaciones en un período de 37 días. Resultaron únicamente botones verrucosos en los sitios de la inoculación y aún a distancia, mas no anemia de Carrión. Hubo manifestaciones generales como fiebre y dolores articulares. Varios hemocultivos positivos y varios negativos. Uno de los hemocultivos produjo botones verrucosos en Macacus rhesus (17,18).

LAS INOCULACIONES EXPERIMENTALES PRACTICADAS POR URTEAGA

Urteaga (19) informó en una conferencia haber practicado numerosas inoculaciones en seres humanos. En ningún caso se produjo Fiebre Grave de Carrión (fiebre, parasitismo elevado de la sangre periférica y ane-

mia severa) en sujetos normales (integridad anatómica) pero si en sujetos esplenectomizados por padecimiento de Enfermedad de Banti, Weinman en 1937 reportó haber obtenido un resultado similar en monos inoculados: Parasitismo muy discreto de la sangre periférica en animales intactos y parasitismo acentuado en esplenectomizados. Urteaga concluyó que para la producción de anemia severa de Carrión una condición "sine qua non" es que la Bartonella "pase" por el insecto (Phlebotomus verrucarum). Este punto de vista está en contradicción con lo obtenido por Carrión, quien se autoinoculó con exudado de verrucoma humano y sucumbió a la anemia severa resultante. Sin embargo, no se descarta la posibilidad, al parecer remota, de que Carrión viajaba frecuentemente entre Cerro de Pasco y Lima pasando por zonas verrucógenas inevitablemente.

OTRAS INOCULACIONES EN SERES HUMANOS

Mackehenie (17) informa: "Por desgracia, las investigaciones del malogrado Juan Monteverde, con éxito positivo en alineados, han quedado sin protocolo e ignoramos de qué fuente se sirvió: sangre, verruga o cultivo".

COMENTARIO

La diversidad de la respuesta a las inoculaciones con Bartonella en seres humanos no ha sido aún explicada. La anemia severa sufrida por Carrión no ha podido ser reproducida ni en seres humanos ni en monos normales. La réplica de la inoculación de Carrión practicada por Strong (1) dio únicamente botón verrucoso. En García Rosell ocurrieron fiebre y erupción florida (4) mas no anemia destacada. En Kuczynski Godard (17,18) ocurrieron fiebre leve (hemocultivos positivos) y erupción localizada al punto de inoculación y aún a distancia (vía hematógena). En sujetos esplenectomizados inoculados por Urteaga (19) ocurrieron parasitismo masivo, fiebre y anemia severa.

Nosotros creemos que la diversidad en la respuesta es determinada por el sistema inmunitario dentro del que el bazo, por su volumen, desempeña un rol preponderante. Los órganos efectores de la inmunidad, generadores de las inmunidades natural y adquirida, producirían un factor inhibitor de la multiplicación de la Bartonella. Habrían en suma tres tipos constitucio-

nales de individuos: 1. Individuos de tipo I, poseedores de factor anti-Bartonella con alto título; en ellos se produciría solamente verruga sin anemia, como en el caso del sujeto inoculado por Strong (1). 2. Individuos de tipo II, poseedores de factor anti-Bartonella con bajo título; en ellos se produciría parasitismo de sangre periférica muy intenso y anemia severa, como en el caso de Carrión. 3. Individuos de tipo III, poseedores de factor anti-Bartonella con niveles moderados en los que se produciría fiebre, parasitismo de los glóbulos rojos muy moderado, anemia leve o insignificante y erupción verrucosa García Rosell y Kuczynski-Godard sufrieron evidentemente de este tipo.

En apoyo de la explicación precedente es dable presentar los siguientes hechos:

1. Gonzáles Olaechea (15) descubrió casos de Enfermedad de Carrión caracterizados por anemia leve ("infección verrucosa aguda poco anemizante"). Nosotros lo hemos confirmado y, en virtud del hallazgo de muy pocas Bartonellas, de principio a fin de la enfermedad, y anemia muy leve, bautizado con la denominación de formas paucibacilares de la Fiebre Grave de Carrión (16). ¿Por qué esta gran diferencia entre las formas con parasitismo intenso y anemia severa y las formas con parasitismo escaso y anemia leve?
2. En el mono normal se induce fácilmente la erupción verrucosa, circunscrita al punto de la inoculación y raras veces la erupción se disemina con hemocultivo positivo. La bartonelosis del mono correspondería pues a los tipos 1 y 3 de la bartonelosis humana. El tipo 2, intenso parasitismo con anemia severa, ocurre en cambio solamente en el mono esplenectomizado.
3. En la bartonelosis murina, en las ratas esplenectomizadas se produce parasitismo masivo en la sangre periférica y anemia hemolítica severa. La esplenectomía resta fuerzas a la inmunidad adquirida que mantuvo frenada a la Bartonella primoinfectante.
4. La Enfermedad de Carrión del Callejón de Huaylas es predominantemente eruptiva, mientras que la del Valle del Rímac predominantemente anemizante. En términos de parasitemia (presencia de Bartonellas en los glóbulos rojos de la sangre) podríamos decir que en el Callejón de Huaylas la enfermedad es pre-

dominante paucibacilar, mientras que en el Valle del Rímac predominantemente multibacilar. La diferencia ha sido atribuida por los médicos peruanos a las condiciones de vida de los habitantes: alto standard de vida en el Callejón de Huaylas y bajo en el Valle del Rímac. En términos de inmunidad diríamos inmunidad natural vigorosa en los habitantes del Callejón de Huaylas y débil en los del Valle del Rímac. Que la cepa de Bartonella operante en Valle del Rímac es más virulenta que la en el Callejón de Huaylas que es una alternativa a ser investigada.

5. Desde el punto de vista de la patogenia, la dependencia de la intensidad de la anemia de la intensidad de la parasitemia y de ésta de la intensidad de la magnitud de la inmunidad natural, es representada en el presente esquema (Tabla 1).

Tabla 1.- Dependencia de la anemia, de la parasitemia y de ésta del grado de la Inmunidad.
Valor alto + + + +, valor bajo +, valor intermedio ++.

Tipo de Individuo	Inmunidad natural	Parasitemia	Eritrofagocitosis (Anemia)
I	+ + + +	+	+
II	+	+ + + +	+ + + +
III	++	++	++

El grado de la inmunidad natural es determinante de la intensidad del parasitismo y desde el RES fagocita selectiva y solamente a los glóbulos rojos parasitados y respeta a los no parasitados, la anemia resultante es en su intensidad directamente proporcional a la intensidad del parasitismo (13,15,16).

6. La Fiebre Grave de Carrión (anemia hemolítica aguda) es homóloga de la lepra lepromatosa y la erupción verrucosa (Verruga Peruana) homóloga de la lepra tuberculoide. La lepra lepromatosa ocurre en individuos con inmunidad baja o nula al *Mycobacterium leprae*, igual que la Anemia Grave de Carrión ocurre en individuos con inmunidad natural baja o nula a la *Bartonella bacilliformis*. Mientras que la lepra tuberculoide y la erupción verrucosa

ocurren en individuos con inmunidad natural de grado notable al Mycobacterium leprae y a la Bartonella bacilliformis respectivamente. Paralelamente, la cantidad del Mycobacterium en los tejidos es enorme en la Lepra lepromatosa y bajísima en la tuberculoide; análogamente, la Bartonella bacilliformis es muy abundante en la sangre y endotelios vasculares durante la fase de anemia grave de Carrión y muy escasa en los botones verrucosos, así sea la erupción florida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Strong RP.** Verruga Peruana and Oroya fever. En: Stistt (editor). *Diagnosis, prevention and treatment of tropical diseases.* Philadelphia; 1942.
- 2) **Odriozola E.** La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana. Traducido de la versión francesa editada en París en 1898 y editada por la Revista de la sanidad de Policía en el año de 1944.
- 3) **Cuadra M.** Bartonella bacilliformis. En: Braude A (editor). *Medical Microbiology and Infectious Diseases, International Text Book of Medicine.* W.B. Saunders Company: Philadelphia; 1981: 510-6.
- 4) **Cuadra M.** Bartonellosis. En: Braude A (editor). *Medical Microbiology and Infectious Diseases, International Text Book of Medicine.* W.B. Saunders Company: Philadelphia; 1981: 1434-41.
- 5) **Rebagliati R.** Verruga Peruana (Enfermedad de Carrión). Imprenta Torres Aguirre: Lima; 1940.
- 6) **Cuadra M.** La complicación salmonelósica en la bartonellosis aguda (anemia de Carrión). *Rev Med Per* 1954; 25: 53-73.
- 7) **Cuadra M.** Salmonellosis complication in human Bartonellosis. *Tex Rep Biol Med* 1956; 14: 97-113.
- 8) **Strong RP, Tyzzer EE, Brues CT, Sellard AB, Gastiaburú JC.** Verruga Peruana, Oroya fever and Uta. Preliminary Report. *JAMA* 1913; 61: 1713-16.
- 9) **Noguchi H, Battistini T.** Etiology of Oroya Fever I. Cultivation of Bartonella bacilliformis. *J Exp Med* 1926; 43: 851.
- 10) **Noguchi H, Muller HL, Tilden EB, Tyler JL.** Etiology of Oroya Fever XVI. Verruga in the dog and the donkey. *J Exp Med* 1929; 50: 455.
- 11) **Pinkerton H, Weiman D.** Carrión's Disease. Behaviour of the etiological agent within cells growing or surviving in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 587.
- 12) **Pinkerton H, Weiman D.** Carrión's Disease II. Comparative morphology of the etiological agent in Oroya Fever and Verruga Peruana. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 591.
- 13) **Strong RP, Tyzzer EE.** Pathology of Oroya Fever. Third report. *JAMA* 1915; 64: 965.
- 14) **Strong RP, Pinkerton H, Weiman D, Hertig M.** Investigación sobre la severa forma de anemia infecciosa de la enfermedad de Carrión y su estado eruptivo, verrugas, su método de transmisión. Nota preliminar del trabajo de la Expedición de la Universidad de Harvard en el Perú. *Ref Med* 1937; 23: 739.
- 15) **Gonzales Olaechea M.** Algunas consideraciones sobre la fiebre grave de Carrión y la infección verrucosa aguda poco anemizante. *Rev Med Per* 1932; 46: 407.
- 16) **Cuadra M.** Fiebre bartonellósica aguda con parasitismo escaso y anemia subclínica. *Anal Prog Acad Med* 1970; 53: 87.
- 17) **Kuczinsky M.** La autoexperiencia del profesor M. Kuczinsky Godard. *Ref Med* 1937; 23: 758.
- 18) **Kuczinsky M.** Un caso de verruga humana por autoinoculación experimental. (Comunicación leída en la Academia de Medicina por el Dr. D. Mackeheim).
- 19) **Urteaga O.** Conferencia en la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Parasitarias y Tropicales de la Facultad de Medicina de la UNMSM, Lima, 1950.
- 20) **Weinman D, Pinkerton H.** Carrión's Disease III. Experimental production in animals. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 37: 594.