

ERUPCION VERRUCOSA FRUSTRADA EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIBIOTICOS*

MANUEL CUADRA (°)

La experiencia recogida del uso de los antibióticos en la Enfermedad de Carrión, ha dejado claramente establecido que ellos son altamente eficaces para el tratamiento de la Fiebre Grave, hecho en el que todos los observadores están de acuerdo; pero el rol de ellos en la erupción verrucosa no ha sido todavía precisado. Es tiempo ya de pronunciarse frente a dos interrogantes: a) Los antibióticos administrados durante la fase hemática, ¿previenen la erupción?; b) Una vez establecida la erupción, los antibióticos hacen regresionar los nódulos?. En el presente trabajo vamos a fijar nuestra posición frente a estas interrogantes. En relación a la primera debemos adelantar que flota en el ambiente la creencia, muy difundida, de que la erupción no se produce; nosotros participábamos también de ésta opinión (1), pero hoy nos apartamos de ella, pues la erupción se produce, pero en una forma abortiva o frustra que pasa fácilmente desapercibida. Vamos a dar a conocer este interesante y novedoso hecho.

MATERIALES, METODOS Y RESULTADOS

Para demostrar la proposición enunciada en la introducción vamos a confrontar dos grupos de pacientes: "Grupo A", constituido por pacientes que no recibieron antibióticos y en los que se produjo la clásica erupción verrucosa; "Grupo B", constituido por pacientes que en fase hemática recibieron antibióticos y en los que no se produjo la clásica erupción verrucosa, pero sí, en su lugar, una erupción abortiva o frustra.

* Aceptado para publicación el 20-XII-62.

(°) Profesor Asociado de Medicina Tropical. Fac. de Medicina de S. Fernando. Hospital Dos de Mayo.

Grupo A.— Este grupo lo conformamos con la casuística perteneciente a diferentes autores de la era preantibiótica, con la finalidad de mostrar que la erupción verrucosa era observada en un alto porcentaje de casos (Cuadro N° 1). Las condiciones de estudio eran similares a las de la actualidad, es decir, se hacía sobre enfermos que venían de zonas endémicas a los hospitales de Lima; dentro de estas condiciones y en el curso de la hospitalización la erupción verrucosa venía a continuación de la fiebre grave, a la vista de los clínicos. Hacemos la salvedad, de que los enfermos sometidos a tratamiento sintomático solamente, permanecían mayor tiempo en los hospitales que los de la

Cuadro N° 1. "Grupo A". Erupción verrucosa en pacientes no tratados por antibióticos

Autor y año	Número de casos	Erupción verrucosa y detalles complementarios
Tamayo M. O. (2) (1905)	26	De los 26 se produjo erupción en 18; de los 8 restantes 4 fallecieron en fase hemática y los otros 4 abandonaron el Hospital sin hasta ese momento presentar erupción.
Monge C. (3) (1910)	33	De los 33, 13 fallecieron por Fiebre Grave; 7 presentaron erupción a continuación de la fase hemática y 13 ingresaron al Hospital ya en fase eruptivo.
Arce J. (4) (1913)	6	De los 6, en 5 se produjo erupción y en el uno restante no, hasta el término de la hospitalización se entiende. El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la erupción fue en los 5 casos de 25, 25, 28, 35 y 48 días respectivamente.
Guzmán Barrón A. (1926) (5)	24	De los 24, en 2 se produjo erupción no precedida de anemia grave; de los 22 restantes, casos de anemia grave, se produjo erupción en 6, 10 fallecieron y en los restantes no es posible precisar los datos.
Guzmán Barrón A. (1931) (6)	34	De los 34, 8 corresponden a erupción verrucosa precedida de anemia grave; 26 a erupción verrucosa precedida de fase hemática leve (Ancosh), esto es ausencia de anemia o anemia leve, no bartonellas al examen directo pero sí al homocultivo.
Manrique B. (7) (1937)	27	De los 27 en 14 se produjo erupción; de los eruptivos 10 pertenecían a anemia grave y los 4 restantes a fase eruptiva pura. Fallecieron antes de la erupción 8 pacientes y egresaron del hospital 5, sin hasta ese momento haber presentado erupción.

Autor y año	Número de casos	Erupción verrucosa y detalles complementarios
Naponga J. (8) (1937)	19	De los 19 se puede seleccionar 8 que ingresaron en fase hemática (Fiebre, anemia y bartonellas en sangre periférica), y luego en el curso de la hospitalización presentaron erupción verrucosa. Los lapsos transcurridos, en días, entre el inicio de la enfermedad y la aparición del brote fueron en los 8 casos los siguientes: 24, 31, 35, 52, 30, 27, 31 y 13. Los datos suministrados no permiten precisar la duración de la fase hemática, ni la del período intercalar. De los 10 casos restantes, 5 fallecieron en fase hemática o inmediaciones por infecciones secundarias; 2 abandonaron el Hospital; uno de ellas en 115 días de observación no presentó erupción y el otro en 35 días; y los otros 2 restantes ingresaron con erupción verrucosa, con 4 y 15 días de enfermedad respectivamente.
Ricketts G. (9) (1942)	109	De los 109, 73 corresponden a erupción verrucosa precedido de fase hemática benigna, y 36 a anemia grave; de estos 36 se produjo erupción en 15 y en los restantes no fue observado hasta el término de la hospitalización, por muerte o alta. De los 73 eruptivos fallecieron 2 y de los 36 anémicos 20.
Roca Bolaña P. (10) (1944)	14	De los 14 pacientes de anemia grave se produjo erupción en 3. El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la aparición del brote fue más o menos de 46, 46 y 47 días; 10 salieron de alta y 1 falleció sin haber, los 11, presentado erupción verrucosa hasta el momento señalado.
Cuadro M. (1962)	2	Fue observada erupción verrucosa en los dos casos, 20 y 55 días respectivamente después de terminado el período de anemia grave.

actual era antibiótica, en la que, merced a la terapia específica, las estancias se acortan. Lamentablemente no podemos expresar en guarismos la duración de la hospitalización, debido a la ausencia de datos correspondientes en la literatura revisada.

Incluimos en este grupo dos pacientes observados personalmente por nosotros, que "pasaron" la fase hemática, comprobada por hallazgo de bartonellas en sangre periférica, sin recibir antibióticos, y terminaron en erupción verrucosa típica; uno de los casos, 20 días después de terminada la fase hemática y el otro 55 días después. No sabemos si en estos casos la erupción verrucosa fue iniciada por las lesiones pruriginosas que vamos a describir en el siguiente acápite.

Cuadro Nº 2. "Grupo B". Pacientes de Fiebre Grave de Carrión tratados con antibióticos de amplio espectro; ausencia de erupción verrucosa clásica

Caso	Fase hemática		Tratamiento	Periodo intercalar		Observaciones (complicaciones)
	Hematies mlnes. mm ³	Bartone- llas %		Dura- ción fiebre, (días)	No eru- ción du- rante... (días)	
1	1 050000	15%	Eritromicina	24	68	Salmonellosis
2	980000	80	Aureomicina	21	46	
3	1 670000	100	Estreptomicina			
			Cloramfenicol	17	45	Salmonellosis ?
4	2 980000	40	Eritromicina			
			Cloramfenicol	9	73	Salmonellosis
5	2 710000	40	Terramicina			
			Cloramfenicol	8	57	Salmonellosis ?
6	2 500000	90	Estreptomicina			
			Cloramfenicol	17	65	Salmonellosis
7	1 280000	++++	Estreptomicina			
			Cloramfenicol	24	55	Salmonellosis ?
8	1 020000	90	Cloramfenicol	17	31	Salmonellosis
9	1 090000	98	Cloramfenicol	16	37	Salmonellosis
10	1 205000	80	Acromicina	8	28	
11	1 720000	100	Acromicina	5	20	
12	1 130000	100	Cloramfenicol	10	1878	Recaída bartonellósica
13	1 110000	100	Terramicina	32	36	
14	3 000000	+	Cloramfenicol	18	27	
15	1 970000	100	Cloramfenicol	19	23	
16	1 500000	80	Eritromicina	10	37	Salmonellosis
17	1 640000	75	Estreptomicina			
			Cloramfenicol	15	41	
18	3 200000	70	Aureomicina	13	34	Salmonellosis
19	860000	10	Cloramfenicol			
			Penicilina			
			Estreptomicina	24 ?	116	Shigellosis
20	3 470000	+	Cloramfenicol	8	20	
21	3 400000	50	Penicilina			
			Cloramfenicol	15	37	
22	1 200000	75	Penicilina			
			Cloramfenicol	14	26	Salmonellosis
23	2 200000	95	Estreptomicina			
			Cloramfenicol	7	27	
24	3 880000	3	Cloramfenicol	10	38	
25	3 510000	2	Eritromicina	19	41	
26	3 100000	2	Aureomicina	10	24	
27	2 260000	80	Penicilina			
			Cloramfenicol	30	29	
28	1 250000	96	Cloramfenicol	7	20	
29	4 200000	+	Cloramfenicol	12	9	
30	1 510000	90	Acromicina			
			Cloramfenicol	12	66	Salmonellosis

Pacientes en quienes fue observada erupción frustra

				Erupción a los... (días)	Duración del control (días)
1	1 500000	70	Cloramfenicol		
			Penicilina	?	12
2	3 810000	30	Terramicina	40	17
3	880000	86	Cloramfenicol	13	?
4	1 500000	100	Cloramfenicol	24	?
5	2 800000	50	Cloramfenicol	5	32
6	1 000000	95	Cloramfenicol	20	22
7	3 120000	3	Cloramfenicol	10	19
8	1 990000	100	Cloramfenicol	21	40
9 *					52

Clave: ++++ significa "abundante", + significa "muy escasa"; ? significa "probable" o "indeterminado".

Grupo B.— Está constituido por pacientes afectos de Fiebre Grave de Carrión (Fiebre, anemia y abundantes bartonellas en sangre periférica), estudiados personalmente por nosotros, que fueron tratados por antibióticos de amplio espectro y luego controlados durante tiempo variable, para ver si aparecía la clásica erupción verrucosa. Esta no fue observada en ningún caso, dentro del lapso que duró el control (Cuadro N° 2).

En 9 de estos pacientes y no en los otros 30, porque por entonces desconocíamos todavía el fenómeno, se constató la presencia de elementos eruptivos especiales, entre 5 días y 3 semanas, como máximo, después de la cesación de la fiebre (terminación de la fase hemática), cesación determinada por antibióticos se entiende. Estas lesiones las conjeturamos como formas incipientes de la erupción verrucosa, que se marchitan antes de llegar a la madurez. Fueron individualizados tres tipos de lesiones: a) Lesiones pápulo-eritematosas; b) Lesiones pápulo-eritemato-córneas o sea, lesiones pápulo-eritematosas coronadas por un nodulillo blanquecino, duro, del que no mana líquido al romperse; c) Lesiones eritemato-pápulo-vesiculosas, esto es, lesiones eritematopapulosa coronadas por vesícula, la que da salida a líquido al romperse, semejantes por tanto a las lesiones de la acarosis o a las de la sudamina. Todas estas lesiones tenían un diámetro fluctuante entre 3 y 5 milímetros, a la palpación se percibían fácilmente su relieve y consistencia firme. La molestia subjetiva que nunca faltó fue el prurito y la decapitación por el rascado muy frecuentemente observada. El prurito fue un excelente guía para descubrirlos, pues, preguntando diariamente por él, encontrábamos invariablemente lesiones eruptivas donde los pacien-

(*) Historia Clínica extraviada.

tes señalaban picazón. En cuanto a su distribución, aparecen en toda la superficie del cuerpo, quizá con mayor frecuencia en los miembros que en el tronco y en éste que en la cara. En cuanto a la duración individual de los elementos fluctuaba entre uno y varios días. Las lesiones brotaban asincrónicamente, por "pusees". En unos pacientes esta sucesión de brotes transcurrió en, algo así, como una semana y en otros, varias semanas. En cuanto a su intensidad, en los diez pacientes fue discreta, en unos casos se vió muy pocos elementos y en otros numerosos pero siempre contables. Con alguna frecuencia las lesiones son colonizadas por gérmenes piógenos y se pustulizan, habiéndose, en un caso, aislado estafilococos; no fueron observadas manifestaciones generales concomitantes. En cuanto a la constitución íntima de estos elementos hemos examinado algunas veces el líquido de las vesículas encontrando solamente leucocitos a fuerte predominio de neutrófilos, sin algo que pareciera bartonellas. Los frotises de los elementos eritemato-córneos mostraron solamente abundantes células epiteliales córneas. Las secciones histológicas de un elemento eritemato-pápulo-vesiculoso de 48 horas de edad mostraron alteraciones muy interesantes que fueron descritas por el Dr. L. Romero en la siguiente forma: "En la preparación se observa estructura histológica de epidermis moderadamente adelgazada; esto que contrasta con una acentuada capa córnea ortoqueratósica. Toda la altura del dermis, superficial, medio y profundo, está ocupado por acúmulos linfo-histiocitarios en disposición preferentemente perivascular y perianexial. El endotelio vascular se encuentra tumefacto con reducción bastante acentuada de la luz. En uno de los cortes de la serie es posible observar la presencia de dos cavidades vesiculares intraepidérmicas llenas de material fibrinoso". "Entre las células del infiltrado se observan mezcla de algunos polinucleares neutrófilos y eosinófilos". (Figs. 1 y 2).

En cuanto al método seguido para lograr el resultado señalado se escogió una lesión localizada en el antebrazo derecho coronada por una vesiculita del tamaño de la cabeza de un alfiler. Anestesia local con novocaína, respetando en lo posible la lesión. Extirpación mediante incisiones en zona sana de un fragmento más o menos de 1 cm. de largo por $\frac{1}{2}$ cm. de ancho. Fijación en formol 10%. Deshidratación e inclusión en parafina. La inclusión fue seccionada con el micrótomo, de principio a fin hasta el agotamiento, obteniéndose 276 cortes útiles, habiéndose podido "coger" en varios de ellos la vesícula.

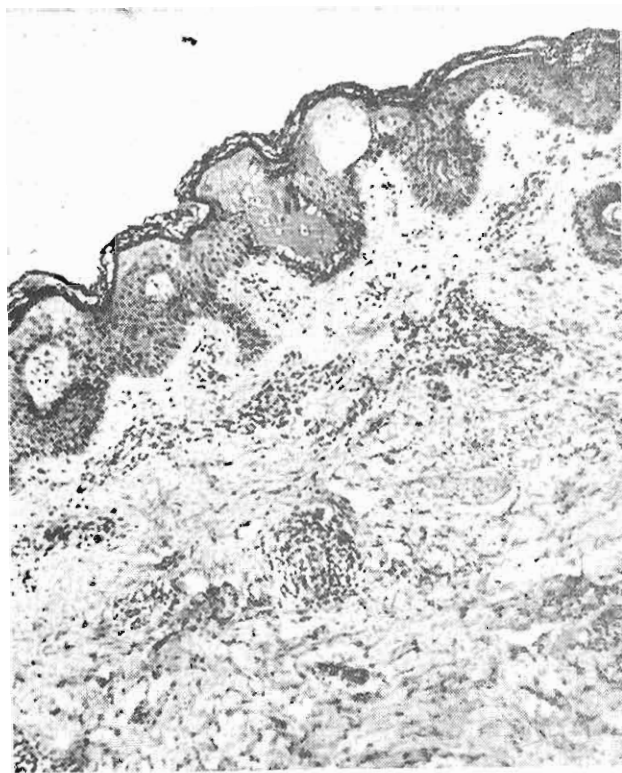


Fig. 1.— Sección de una lesión eritemato - pápulo - vesiculosa de 48 horas de edad. Destacan dos vesículas en el espesor de la capa epidérmica y múltiples acúmulos linfo-histiocitarios en el dermis.

DISCUSION

Hemos mostrado dos grupos comparativos de pacientes, el "Grupo A" constituido por pacientes que en fase hemática no recibieron antibióticos y en los que se produjo erupción verrucosa; y el "Grupo B" constituido por pacientes que en fase hemática recibieron antibióticos y en los que no se produjo la clásica erupción verrucosa.

En pacientes del grupo B fue constatada la presencia de elementos eruptivos de duración corta; estos los reputamos como formas abortivas de la erupción verrucosa, esto es, como formas nacientes que mueren antes de alcanzar la madurez; las razones son las siguientes (1 y 2):

1. Las formas de inicio de la erupción verrucosa fueron conocidas por diversos investigadores en la era preantibiótica y en la que

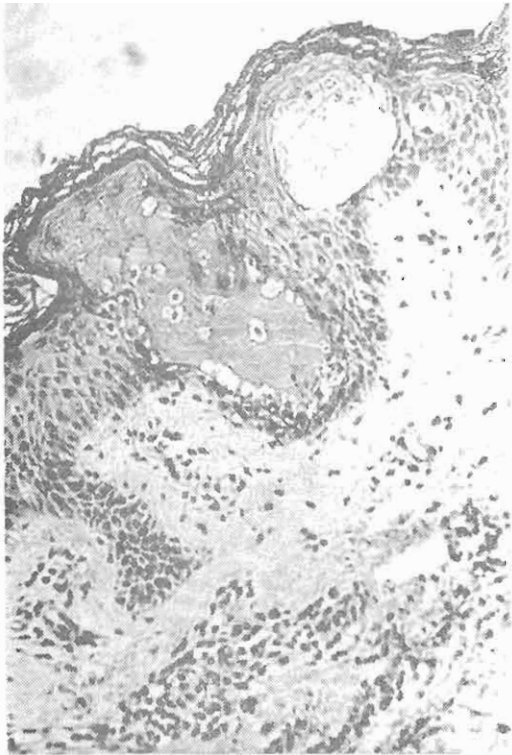


Fig. 2.— Un sector de la lesión mostrada en la Fig. 1, a mayor aumento, para apreciar mejor los detalles de las vesículas y la infiltración del dermis.

se disponía de ninguna medicación específica; estas lesiones las consideramos ser del mismo tipo y significado que las que nosotros hemos descrito en pacientes del grupo B tratados con antibióticos. En efecto, Tomás Salazar (11), 1857-58, dice: "En este período —refiriéndose al eruptivo— se nota la aparición de unos granitos que comienzan como puntos brillantes, luego toman el aspecto de unas gotitas de rocío primero transparentes, luego rosadas, mas tarde rojizas y de aspecto córneo, mas o menos duras, su distribución es muy desigual; por lo general son pocos en la cara, raros en el tronco y muy abundantes en los miembros".

Carrión (12), el Martir de la Medicina Nacional, las describe así: "Al principio y en los sitios donde va a tener lugar la erupción, se presentan algunas veces pequenísimas manchas rojas y otras (es este el caso mas general) globulitos o vesiculitas, muy diminutos, brillantes y enteramente semejantes a lo que en Patología se llama sudamina blan-

ca; en ambos casos la piel es el sitio de una comezón bastante notable. Poco a poco estas manchas o vesiculitas se transforman en papulitas de un color rosado mas o menos intenso, que aumentan lentamente de volumen, adquiriendo un tinte cada vez más subido hasta llegar al rojo escarlata”.

Odrizola (13), 1895, refiriéndose a un caso dice: “A su ingreso en el Hospital, aparecieron pequeñas pápulas rojizas, en la parte externa de ambas piernas. Pero, lo que realmente llamaba la atención, era otra erupción que parecía concomitante y que afectaba la apariencia de una erupción de ectimas. Había, en efecto, pequeñas vesículas, llenas de pus, sin aureola roja. Para asegurarnos de la índole de este elemento eruptivo, ceñimos algunos grupos con tinta, y perforamos algunos de ellos con alfiler. Grande fue nuestra sorpresa al ver, pocos días después, que todas las pustulitas, aun las que habían sido perforadas, se transformaron en verrugas pequeñas”.

El mismo Odrizola (14) en otra oportunidad, 1898, resume sus observaciones en los siguientes párrafos: “Habían pequeñas pápulas puntiguadas, —refiriéndose a un caso clínico—, rojas, brillantes, resistentes al tacto. En pocos días engrosaron hasta tener el volumen de un guisante”. En otra párrafo, —refiriéndose al mismo paciente— dice: “En los miembros superiores, la erupción ocupaba la parte posterior. Estaba constituida por pequeñas pápulas de volumen de los granos de mijo, con el vértice transparente, de aspecto vesiculoso, presentando algunos una umbilicación muy neta de la que sobresalía un pelo”.

“Mencionemos todavía, —refiriéndose a otro caso—, que el 5 de Setiembre, durante la noche le pareció que todo su cuerpo se cubría de pápulas rojas, como las producidas por las picaduras de mosquito, acompañadas de un prurito agradable. A la mañana siguiente, apenas quedaban huellas de esta erupción, sin ningún prurito. Esta erupción fue seguida de la recrudescencia de todos los síntomas señalados, de dolores articulares, de disuria”.

Odrizola (14) señala como formas de inicio de la erupción miliar las siguientes: 1º Petequia. 2º Gota de rocío, como una sudamina. 3º Elevación de tinte blanco mate, de aspecto córneo y simulando una pápula cutánea hipertrofiada; y considera, dentro de la erupción miliar las siguientes variedades: la forma córnea, la sudaminosa, la vesiculosa y la pustulosa.

Julián Arce (15), 1918, en referencia al punto que tratamos dice: “No siempre se inicia el verrucoma como una petequia. En efecto, en un mismo brote cutáneo se puede observar, al mismo tiempo que esas

hemorragias puntiformes, ya vesiculitas pequeñísimas, transparentes y cristalinas como gotas de rocío (Salazar) que sucesivamente se transforman en pápulas y botones miliares; ya pequeñas producciones córneas como papilas hipertrofiadas que más tarde forman verrucomas de aspecto igualmente córneo; ya en fin, diminutas bulas de contenido turbio, con apariencia de pústulas, que así mismo se transforman en botones verrucosos (Odriozola)".

Weiss (16), 1932, dice: "En muchos casos las primeras manifestaciones producidas por la fijación del virus en los tejidos son de naturaleza degenerativo exudativo (petequias, vesículas, pústulas en clínica)".

"En algunos casos la erupción de verrugas es producida o acompañada de la aparición de petequias. Ya en la historia de Carrión vemos que el día 22 aparecen manchitas sanguíneas, como picadas de pulga. Donde son mas frecuentes las petequias son en las serosas viscerales. En autopsias de casos de Fiebre de Oroya, las petequias constituyen un síntoma frecuente y manifiesto".

"Al lado de las petequias, —dice Weiss—, existen otras lesiones de mayor significación exudativa, pero que desgraciadamente no han sido estudiados sino desde el punto de vista clínico. Nos referimos a las erupciones de formas vesiculosa y pustulosa que han sido consideradas por Odriozola como variedades de la forma miliar".

"Es frecuente que los botones verrucosos, en el curso de su evolución se pustulicen, seguramente por infecciones secundarias y no es raro que la erupción miliar comience por un brote de papulitas finas, transparentes, semejantes a una sudamina, pero no constituidas por vesículas propiamente, sino por un tejido sólido que no se destruye al golpe de uña, como nos lo ha hecho ver el Dr. R. Alzamora...". La variedad de erupción a que nos referimos no constituye una transformación del botón verrucoso sino un estado que le precede y que sufre posteriormente la transformación verrucosa como ha dicho Odriozola. La forma sudaminosa, lo mismo que la vesiculosa, están constituidas por verdaderas flictenas".

Ricketts (9), 1938, también estudió los elementos eruptivos de que tratamos; los siguientes párrafos resumen sus observaciones:

"Hemos tenido ocasión de observar en la piel de los pacientes en varias ocasiones reacciones eritematosas en los que el elemento eritema a veces ha estado asociado a una forma pápulo-eritematosa. Aparecen manchas pequeñas congestivas de color rojo, que rápidamente alcanzan el tamaño de una lenteja, de una moneda. De forma redondeada u ovalar, de límites claros, desapareciendo a veces a la presión, su

evolución es variable, pues puede ser de unas horas a varios días. Esto existió por ejemplo en el caso N° 79 en el cual la presencia además de las diversas algias hizo pensar en la Enfermedad de Carrión, cosa que se confirmó más tarde con la aparición de un brote abundante de verrugas en la piel".

"Con anterioridad al brote de verrugas es doble observar en muchas ocasiones una inflamación de folículos pilosebáceos el cual tiene características similares. Se trata de un proceso con prurito local en el cual pueden apreciarse a nivel de ciertas regiones de la piel una reacción folicular. Hay una pequeña zona no mayor del tamaño de una lenteja la cual tiene una coloración rojiza. En el centro del folículo es frecuente ver la aparición de una secreción citrino-amarillenta escasa lo que explica que los pacientes llamen a ellos como "granitos". El sitio preferencial en que se observan son en miembros superiores, antebrazos, brazos, en la cara anterior de la región pectoral en su parte más alta, pudiendo existir en otros lugares. En el mayor número de los casos producen gran prurito por lo que los pacientes en repetidas oportunidades consultan a médicos especialistas en Dermatología. La vinculación de estas porofoliculitis frecuente con la infección bartonellósica es un hecho importante. Mackehenie estudiando la anatomía patológica ha puesto en evidencia la presencia de reacciones inflamatorias de los folículos pilosebáceos de la piel".

"Aparece como un punto rojo, refiriéndose a la erupción—, el cual llega a tener en 10-15 días el tamaño de una cabeza de alfiler, siendo de coloración intensamente roja".

"Aparecen primero, —refiriéndose así mismo a la erupción—, como puntitos rojos del tamaño de la punta de un alfiler. En otros casos aparece una pequeña vesícula como una sudamina que al romperse deja ver una verrugita que crece y se hace típica".

Como vemos, varios autores señalan a la petequia como una de las formas de inicio de la erupción. Se trata de verdaderas petequias (ruptura de capilares y extravasación de glóbulos rojos) o de minúsculos nódulos verrucosos (Proliferación angioblástica) que simulan petequias? Creemos que todavía se requiere de estudios histológicos para saber de qué se trata. Nosotros nunca hemos sorprendido petequias iniciando una erupción verrucosa; nuestra experiencia es muy pobre en el aspecto eruptivo de la Enfermedad de Carrión y lo es la de todos los médicos de la era antibiótica. Hemos visto sí petequias en los tegumentos y órganos internos (endocardio, peritóneo), de pacientes de fiebre grave fallecidos por complicación salmonelósica y las hemos atribuido a este factor (30).

2. La génesis de la erupción verrucosa que tiene lugar en el curso natural de la enfermedad, esto es, en pacientes que no han recibido medicación específica (antibióticos), ha sido unánimemente vinculada a la presencia de la bartonella. No hay erupción verrucosa sin bartonella podemos decir aforísticamente. Los hemocultivos de los pacientes eruptivos son positivos así como de los nódulos mismos y son transferibles por inoculación, en serie si se quiere (17) (18) (19).

En pacientes que en fase hemática son tratados por antibióticos la bartonella es erradicada de la sangre periférica, pero ha de quedar un remanente tisular, en el ámbito intracelular, para el que el germen tiene conocidas aptitudes (19) (20) (21). Nosotros hemos visto recaídas clínicas y bacteriológicas en pacientes tratados con antibióticos, esto es, tras la cesación del cuadro clínico reaparecer, algún tiempo después, las molestias y concomitantemente formas bacilares del germen en los eritrocitos. En pacientes tratados por antibióticos, los hemocultivos, en observaciones de sondeo que se han hecho, resultan frecuentemente positivos, tanto en el período de convalecencia, como en períodos más tardíos (curación clínica).

De las observaciones de Odriozola y de Ricketts, antes de la era antibiótica, se desprende el hecho de que algunas veces las lesiones iniciales pueden desaparecer, esto es, no llegar al estadio de nódulo verrucoso adulto, y, posteriormente, hacer su presentación la verdadera erupción verrucosa. La fugacidad podría hacer dudar de la significación que le atribuimos y hacer pensar que mas bien se trataría de lesiones pre-eruptivas, de un significado todavía no conocido, y no propiamente de lesiones eruptivas. Pero frente a esta interpretación está el testimonio de los observadores de que tales lesiones, en regla, se encaminan y rematan en típicos verrucomas; está el hecho, además, de que la erupción verrucosa misma, puede, en ciertos casos, tempranamente languidecer y apagarse, hecho, lo hacemos notar de paso, que, según Odriozola, tendría un significado desfavorable para el enfermo, lo contrario de la erupción florida, expresión de firmeza en el desarrollo de la inmunidad.

No ha sido hasta hoy observada una erupción verrucosa florida o típica en pacientes tratados por antibióticos de amplio espectro, apenas los esbozos que hemos descrito. Podría tal vez refutársenos que las estancias hospitalarias, en la era preantibiótica, en la que los enfermos estaban condenados a sufrir el curso natural de la dolencia, eran más largos y por tanto la posibilidad de asistir a la erupción mayor; lo contrario de lo que acontece en los tiempos actuales, en los que las estancias son acortadas por los antibióticos; los pacientes salen de alta

y en la mayoría de los casos ya no es posible volverlos a ver. Podemos replicar a estas objeciones de la siguiente manera: (a y b).

a) En primer lugar debemos determinar cuál es la duración del período intercalar. Lamentablemente en la literatura médica no hemos hallado datos precisos al respecto. La casuística recopilada de las publicaciones anteriores a la era antibiótica, nos dan una idea aproximada (Tabla N° 1). Odriozola (22), 1912, dice: "La observación de muy numerosos casos de Fiebre Grave de Carrión, nos ha enseñado, en efecto, que en la inmensa mayoría de ejemplos, la erupción comienza a aparecer por la cara o por los miembros, casi inmediatamente después de desaparecida la fiebre, y afecta habitualmente la forma miliar, es muy raro que se presente en ese momento la forma nodular. En algunos enfermos las cosas no pasan así; medio un interregno entre la desaparición de la fiebre y la presencia de la erupción, intercalar variable, que por lo común no es mayor de un mes". Odriozola añade: "Un asunto que todavía no está resuelto, es el saber si es posible, que la Fiebre Grave de Carrión termine de una manera definitiva sin que aparezca el más ligero vestigio de erupción. Hasta la fecha, Señores, no hemos podido encontrar un hecho de este género y si alguna vez se ha insinuado esta posibilidad, nos parece evidente por hoy, que o se ha tratado de un error diagnóstico o la erupción pasa inadvertida".

Algunas veces la aparición de la erupción puede tener lugar muy tardíamente, hecho que hiciera decir a Odriozola, citado por Weiss (16): "Que en algunos casos —el período intercalar— puede prolongarse de manera insólita". Weiss (16) señala un caso en el que la erupción se produjo 18 meses después de la fase hemática.

Patiño Camargo (23), 1939, el descubridor de la Bartonellosis en Colombia, dice: "La fase eruptiva no es indefectible, pero es la regla. Aparece entre 30-60 días de la fiebre y es una erupción granulomatosa caracterizada por la cuasiausencia de síntomas generales, y porque desaparece espontáneamente sin dejar cicatrices".

b) Los antibióticos están siendo empleados ya en la Enfermedad de Carrión por encima de tres lustros; los ensayos o los tratamientos de rutina llevados a cabo por diferentes autores totalizan varias centenas. Larrea (24) no afirma ni niega si en alguno de los 115 pacientes de Fiebre Grave que él pudo controlar, tratados por antibióticos, hubo erupción verrucosa.

En muchos casos las estancias fueron prolongadas (Tabla N° 2) frecuentemente adrede, en espera del brote; muchos pacientes pudieron, tiempo después ser vueltos a ver, pero la erupción verrucosa no ha sido vista.

Gorbitz (25), en un grupo de 19 pacientes tratados con penicilina, que pudieron ser controlados por tiempo prolongado, observó erupción verrucosa. Este es un hecho discordante con lo que venimos sosteniendo. De los 19 enfermos observó brote en 14. El tiempo transcurrido entre la fase hemática y la erupción, expresados en días, fue el siguiente: 9-35-40-60-60-70-71-80-80-98-120-120-112-150. De estos 14 casos la bartonella fue comprobada visualmente en 5 casos o sean los de 71-80-80-120 y 150 días. El diagnóstico en los 9 restantes fue solamente clínico. Aldana también afirma haber observado erupción verrucosa en pacientes tratados con penicilina (26).

Nosotros tenemos muy poca experiencia con la penicilina. Entre este antibiótico y los de amplio espectro existen diferencias sustanciales en lo que concierne a su acción frente a los agentes infecciosos. Puede ocurrir dos cosas, o es que la penicilina no previene la erupción, o es que los pacientes de Gorbitz, todos ellos obreros de una obra de ingeniería (Central Hidroeléctrica del Cañón del Pato), después de tratados y curados continuaron permaneciendo en la misma zona endémica y expuestos por consiguiente, a una reinfección. Esperamos, desde luego, que las observaciones de Gorbitz y de Aldana sean verificadas por otros investigadores.

Ahora queremos tratar de explicar porqué la erupción verrucosa en pacientes tratados con antibióticos es de tipo frustró y porqué en los no tratados llega a su madurez. Hay diferencias fundamentales entre ambas situaciones; en los no tratados la fase hemática es prolongada (curso natural) y en los tratados es corta. En los no tratados la bartonella es limitada en su acción por los anticuerpos; en los tratados los antibióticos ejercen acción bacteriostática y tal vez bactericida, a juzgar por los cambios morfológicos, de apariencia degenerativa, que se ven en los gérmenes. Ello ha de significar el debilitamiento del germen, salvo que las formas intracelulares no lo sean.

Weiss (16), en relación a la patogenia del nódulo verrucoso sostiene que él es una reacción de naturaleza alérgica frente a la bartonella. Pues bien la alergia para alcanzar un nivel óptimo, decimos nosotros, capaz de traducirse en una proliferación angioblástica, ha de exigir como condición previa un contacto prolongado de la bartonella con el organismo, hecho que se cumple cuando la enfermedad sigue su curso natural, pero en los pacientes tratados por antibióticos la fase hemática es cercenada; el estímulo de la alergia y de la inmunidad, la bartonella, es retirado tempranamente; el grado de alergia alcanzado es mediocre, y el fruto resultante, la erupción verrucosa, bastarda.

La explicación que antecede es lógica y convincente; pero, aún podemos proponer otra y es que el nódulo verrucoso es un tumor, una proliferación tisular, angioblástica, incitada por la bartonella, más exactamente por su forma intracelular que fuera descrita por Mayer, Rocha Lima y Werner y actualizada por Aldana (27) (28). Pues, entonces, en los pacientes tratados por antibióticos la bartonella sufriría una atenuación, y los tejidos no responderían sino pobremente ante un estímulo menguado dando origen a la forma frustra de la erupción.



Fig. 3.— Típico nódulo verrucoso que hizo su aparición mientras el paciente era tratado con estreptomina.

La eficacia de los antibióticos en la erupción verrucosa es discutible; algunos informes a favor de la estreptomina no son concluyentes (26). Aldana (29) observó un caso de Fiebre Grave que remitió con el antibiótico citado (remisión clínica y bacteriológica), pero tras algunos días y durante la prosecución de la estreptomycinoterapia, reapareció el cuadro clínico y paralelamente formas bacilares del germen. Nosotros (1) vimos reaparecer formas bacilares de la bartonella, y con ello la fie-

bre, en un paciente cuya sangre mostraba solamente formas cocoides y era tratado con estreptomina. También vimos aparecer un nódulo verrucoso (Fig. 3) en un niño de 13 años de edad, quien con motivo de padecer de una afección pleural era tratado con estreptomina e hidracida del ácido nicotínico. El nacimiento del nódulo, como un puntito rojo, pruriginoso, y su crecimiento hasta alcanzar un tamaño apreciable tuvieron lugar en el curso del tratamiento con el citado antibiótico. El examen histológico reveló la estructura característica del verrucoma.

SUMARIO

La erupción verrucosa clásica no ha sido observada en pacientes que durante la fase hemática recibieron antibióticos de amplio espectro.

En un grupo de nueve pacientes de Fiebre Grave de Carrión, tratados con antibióticos de amplio espectro se comprobó, en período intercalar, la presencia en la piel de elementos eruptivos pruriginosos (eritemato-papulosos, eritemato-papulo-córneos y eritemato-papulo-vesiculosos). Se interpreta estas lesiones como correspondientes a una erupción verrucosa que no logra alcanzar la madurez.

De los hechos precedentes se deduce que en los pacientes de Fiebre Grave de Carrión tratados por antibióticos de amplio espectro tiene lugar la ocurrencia de una erupción verrucosa frustra.

BIBLIOGRAFIA

1. Cuadra M.: Tratamiento con cloramfenicol de casos de bartonellosis aguda (Enfermedad de Carrión) en período de inicio. *Anales de la Facultad de Medicina.* 40, 747:772, 1957.
2. Tamayo M. O.: Apuntes sobre la bacteriología de la enfermedad de Carrión. *La Crónica Médica.* 22, 335:359, 1905.
3. Monge C.: Algunos apuntes sobre la hematología de Enfermedad de Carrión. Tesis de Bachillerato, Fac. de Medicina de Lima, 1910.
4. Arce J.: Algunas consideraciones, sobre las infecciones bacterianas que complican y agravan, la Fiebre Grove de Carrión. *La Crónica Médica.* 30, 501:520, 1913.
5. Guzmán Barrón A.: La reacción de Van den Bergh, hemoaglutininas y hemalisininas en la Enfermedad de Carrión. *La Crónica Médica.* 753, 79:89, 1926.
6. Guzmán Barrón A.: La colesiterina en la Enfermedad de Carrión. *Revista Médica Peruana.* 3, 235:272, 1931.
7. Manrique B.: El problema terapéutico de la fiebre anemizante grave de Carrión. *Lo Reforma Médica.* 23, 661:694, 1937.
8. Napanga J.: El hemograma de Schilling en la Enfermedad de Carrión. Tesis de bachillerato. Fac. de Medicina de Lima, 1937.

9. Ricketts G.: Contribución al estudio clínico de la Enfermedad de carrión (Bartonellosis Humana). Tesis de bachillerato. Fac. de Medicina de Lima, 1942.
10. Roca Boloña P.: Tratamiento de la Fiebre Grave de Carrión. *La Reforma Médica*. 30, 704:715, 1944.
11. Salazar T.: Historia de las Verrugas. *Gaceta Médica de Lima*. 2, 161:164, 1857-58.
12. Carrión D. A.: La Verruga Peruana y Daniel A. Carrión. Editado por el Cuerpo Médico del Instituto Sonitas. Segundo Edición. Lima, 1946.
13. La erupción en la Enfermedad de Carrión (Verruga Peruana). *El Monitor Médico*. 10, 309:311, 1895.
14. Odriozola E.: La Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana (Traducción de "La Maladie de Carrion u la Verruga Peruvienne". *Revista de la Sanidad de Policía*. Lima, 1944.
15. Arce J.: Lecciones sobre la Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. *Anales de la Facultad de Medicina*. 1, 130:161, 1918.
16. Weiss P.: Contribución al estudio de la Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. *Revista Médica Peruana*. 4, 5 y 55, 1932.
17. Ribeyro R., Mackehenie D. y Arce J.: Estudio experimental de la Enfermedad de Carrión. I, Inoculabilidad de la Verruga peruana a los animales. *La Crónica Médico*. Lima, XXX, 596, 1913.
18. Mayer M., Kikuth W.: *Arch. fur Schiffs und Tropen. Hygiene*. 31, 295, 1926. (Citado por 19).
19. Strong P. R.: *Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical Diseases*. Seventh Edition. The Blakiston Company. Philadelphia, 1945.
20. 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.
21. Jiménez Franco J. y Buddingh G. J.: Carrion's disease II Behavior of Bartonella bacilliformis in the developing chick embryo. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 4, 546, 1940.
22. Odriozola E.: Quinta Lección. *La Crónica Médica*. 30, 141, 1913.
23. Patiño Comargo L.: Bartonellosis del Guaytara o Fiebre Verrucosa del Guaytara. *La Reforma Médica*. 24, 649:657; 689:694, 1939.
24. Larrea P.: Los antibióticos en la bartonellemia humana. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 12, 1:41, 1958.
25. Gorbitz G.: Experiencias Terapéuticas en Verruga Peruana. Editado por Empresa Editora Rimac S. A., Padre Gerónimo 427. Lima, 1948.
26. Aldana L., Gastelumendi R. y Dieguez J.: La estreptomycinina en la Enfermedad de Carrión. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 2, 324, 1948.
27. Mayer M., Rocha Lima H. y Werner H.: Investigaciones sobre la Verruga Peruana. *Crónica Médica*. Lima, 30, 193, 1913.
28. Aldana L.: Estados Biológicos de la Bartonella en la Enfermedad de Carrión. *Revista de la Sanidad de Policía*. 7, 387, 1947.
29. Aldana L.: Zubiarte P. y Contreras F.: Un caso de Verruga Peruana resistente a la estreptomycinina. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 2, 553, 1948.
30. Cuadra M.: La complicación salmonelósico en la Bartonellosis Aguda (Anemia de Carrión). *Revista Médica Peruana*. 25, 3:73, 1954.