

ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

TOMO XXXII N° 4

LIMA, CUARTO TRIMESTRE DE 1949

LA ENFERMEDAD DE CARRION O VERRUGA PERUANA EN EL NIÑO

DR. CARLOS F. KRUMDIECK

Profesor Titular de Puericultura y Pediatría de la Facultad de Medicina de Lima
Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

PREAMBULO

Desde muy remotas épocas, como lo atestiguan la cerámica de las antiguas civilizaciones peruanas, ha existido en diversas zonas del país, la enfermedad de verrugas.

Uno de los primeros tributos que pagaron los conquistadores fué a esta dolencia. Los cronistas que acompañaron a Pizarro la hicieron conocer al mundo occidental. Al desembarcar con sus huestes cerca de la línea ecuatorial y dirigirse hacia Coaque (en la actual provincia de Manabí, Ecuador) fueron víctimas de una mortífera y desconocida enfermedad. Los que no sucumbían a ella, sufrían de fuertes dolores, se ponían tullidos y les aparecían "berrugas" por todo el cuerpo, que al ser cortadas sangraban profusamente.

Durante el Virreinato se señaló por médicos y profanos de la Colonia la existencia de "berrugas" como enfermedad endémica en las quebradas situadas al pie de la cordillera.

En la época de la Emancipación se conoce ya mejor la enfermedad que es considerada de origen hídrico. Son las "aguas de verrugas" las que provocan esta singular dolencia, triste privilegio del Perú.

Los primeros estudios de carácter científico de la enfermedad aparecen a mediados del siglo XIX. El brote, que es el síntoma dominante, se describe con gran riqueza de detalles, es de pronóstico benigno y se contrae por contacto o ingestión de aguas inficionadas.

En el año 1870, al efectuarse las obras de construcción del ferrocarril transandino a La Oroya, los médicos fueron sorprendidos por la aparición de una gravísima epidemia que diezmo al personal de ingenieros, capataces y obreros tan luego el trazo franqueó la quebrada de Huarochirí. Desconociéndose su naturaleza, tan grave enfermedad epidémica fué designada con el nombre de "fiebre de Oroya" para diferenciarla de la malaria que también causaba estragos entre los trabajadores.

No obstante que junto con la fiebre de Oroya se observaba numerosos casos de verruga, que ambas dolencias coexistían en las mismas zonas y que algunos de los escasos enfermos que sobrevivían al ataque de la fiebre de Oroya presentaban erupción de verrugas, muy pocos fueron los profesionales que consideraron las dos entidades como dependientes de una causa común.

Cupo al estudiante de medicina Daniel Alcides Carrión el mérito de haber demostrado, a costa de su propia vida la identidad etiológica de ambas dolencias.

Carrión, dotado de sutil espíritu científico, de gran rectitud moral y de ascendido patriotismo, se propuso efectuar un estudio exhaustivo de la Verruga Peruana. Para llevarlo a cabo era menester practicar delicadas investigaciones experimentales. Desechó las inoculaciones en animales por no brindar éstos, datos subjetivos concretos los que solo pueden ser proporcionados por el hombre; para describirlos con la mayor fidelidad posible, nada más conveniente que sentirlos en la propia carne. Decidió entonces efectuar la experiencia en sí mismo.

Demostrando iquebrantable voluntad y valor temerario, sin prestar oídos ni a las reflexiones de sus amigos ni a los consejos de sus maestros, el 27 de Agosto de 1885 se inoculó con sangre de un botón verrucoso. Grande fué la sorpresa para todos los que siguieron día a día la marcha de la experiencia, incluso para el propio Carrión, al observar, no la aparición de verrugas en los puntos escarificados, sino el cuadro clínico de la fiebre de Oroya,

La experiencia de Carrión permitió establecer definitivamente la identidad etiológica de la Verruga y la fiebre de Oroya. Esta no representaría otra cosa que la fiebre anemizante que precede en algunos casos a la erupción de aquella, tesis que había sido adelantada por distinguidos clínicos. Como justo homenaje a su

heroico sacrificio se designaron ambas modalidades de la misma dolencia con el nombre de Enfermedad de Carrión.

El ejemplo legado por el martir de nuestra medicina estimuló el entusiasmo de los médicos peruanos por descifrar los numerosos enigmas que encerraba aquella singular enfermedad, contrayendo el compromiso de honor de estudiarla con la mayor dedicación.

Han transcurrido desde aquella trágica experiencia cerca de setenta años durante los cuales el Cuerpo Médico del Perú celebra anualmente el día 5 de Octubre una reunión solemne en homenaje a Carrión, en la que se dan a conocer los progresos alcanzados en el estudio de la enfermedad autóctona.

Fácil es imaginar cuan copiosa literatura se ha acumulado y cuantos descubrimientos se han efectuado en los 14 lustros transcurridos. Analizarlos uno a uno sería tarea muy ardua. Sin embargo, no podemos sustraernos a señalar las principales conquistas científicas alcanzadas, pudiendo afirmarse que en el momento actual se conoce la enfermedad de Carrión con tal riqueza de detalles que no va a la zaga de las dolencias mejor conocidas, quedando, no obstante, numerosas incógnitas por despejar.

No es nuestro propósito recargar con citas bibliográficas, que forzosamente serían incompletos, este breve resumen de carácter informativo. Los esfuerzos de la Escuela Médica Peruana se encaminaron primero hacia el conocimiento detallado de la clínica de la enfermedad y su distribución geográfica, sin descuidar las investigaciones históricas de cuyo conocimiento no se puede prescindir por ser los esfuerzos del pasado y los trabajos del presente los que permiten vislumbrar en el futuro.

El más alto exponente de nuestra medicina, en los últimos años, Ernesto Odriozola, publicó el año 1898 un volumen acerca de "La maladie de Carrión" magistral trabajo que es la monografía más completa y perfecta sobre la materia que se ha producido en el Perú y cuya lectura, pese a los años transcurridos, es imprescindible a todo aquel que se interese por el tema que tratamos. A esta obra clásica tendremos que referirnos constantemente en lo que a la clínica se refiere.

Al finalizar el siglo XIX y durante los primeros lustros del actual, la atención de los médicos peruanos se orientó de preferencia al estudio de la anatomía patológica y la etiología de la verruga,

completándose y perfeccionándose su conocimiento clínico, su distribución geográfica y epidemiología, habiéndose pensado ya en la posibilidad de que su transmisión se opere por intermedio de un insecto hematófago.

Aparecieron numerosas contribuciones sobre hematología de la fiebre grave de Carrión; se estudiaron los principales caracteres histológicos del botón verrucoso y hasta se llegó a describir un gérmen como agente etiológico de la enfermedad.

Poco tiempo después dicho microbio fué identificado como un similitífico lo que dió origen a una concepción dualista, según la cual la fiebre o anemia grave de Carrión no sería otra cosa que la asociación de una afección similitífica con la Verruga durante el período de más intensa anemia. Esta opinión fué muy discutida.

El año 1905 Alberto Barton descubrió en los hematíes de los enfermos de fiebre grave unos corpúsculos que designó con el nombre de "cuerpos endoglobulares" a los que consideró como los verdaderos y únicos agentes etiológicos de la enfermedad.

Entre tanto, continuaron los estudios hematológicos, estableciéndose que la anemia en la fiebre grave de Carrión era de tipo pernicioso, y que en la fórmula blanca se presentaban caracteres especiales que permitían orientar al clínico acerca de las posibilidades evolutivas en los diferentes casos.

Por entonces comenzaron a interesarse en el extranjero por la endemia peruana. Investigadores alemanes e italianos aportaron importantes contribuciones confirmatorias, en su mayor parte, de los estudios realizados por la Escuela Médica Peruana.

El Departamento de Medicina Tropical de la Universidad de Harvard envió a Sudamérica, con preferente destino al Perú una comisión de sabios para estudiar la verruga.

Al celebrarse en Lima, el año 1913, el V Congreso Médico Latino-Americano, VI Pan Americano, los médicos peruanos presentaron numerosas e importantes investigaciones sobre la enfermedad de Carrión. La Comisión Norteamericana de Harvard, en nota preliminar hizo conocer las conclusiones a que había llegado en sus trascendentales estudios. Para ellos, la verruga eruptiva y la fiebre grave de Carrión serían dos enfermedades diferentes: la primera, producido por un virus susceptible de transmitirse por inoculación a los animales; la segunda, no inoculable, debida a un organismo parásito de los glóbulos rojos para el que crearon el

género *Bartonia* primero y *Bartonella* después, en honor a su descubridor, agregándole la designación específica *bacilliformis* en atención a su morfología. Quedó así consagrado definitivamente el descubrimiento de Barton. Con su autoridad científica, la Escuela de Medicina Tropical de Harvard, estableció un nuevo dualismo en la concepción de la enfermedad de Carrion, que fué rebatido por la Escuela peruana.

En aquella época se dió a conocer igualmente la existencia de un mosquito especial, la Titira (*Phlebotomus Verrucarum*), propio de las zonas verrucosas, al que se consideró, con sólidas pruebas, como el agente vector de la enfermedad de Carrion.

En los años sucesivos, los estudios tienen por finalidad demostrar la unidad etiológica de la epidemia peruana. Para lograrlo se efectúa gran número de investigaciones experimentales, precisándose los caracteres histopatológicos del verrucoma, en el que se descubre la existencia de la *Bartonella*, quedando definitivamente comprobada la tesis peruana sobre la unidad etiológica de la Verruga y la fiebre de Oroya que la trágica experiencia de Carrion había llevado al convencimiento de todos los médicos del Perú. Se pudo en fin, obtener la *Bartonella* en cultivo puro de la sangre de enfermos con fiebre grave de Carrion, cuya inoculación reprodujo el botón verrucoso en los animales.

Conocidas las manifestaciones clínicas, los factores epidemiológicos, la anatomía patológica y la etiología de la enfermedad, debía encararse el problema patogénica y la interpretación fisiopatológica de los principales desórdenes funcionales determinados por la *bartonella* en el organismo humano.

Basándose en todos estos datos se delineó la primera concepción patogénica de conjunto de la enfermedad, según la cual se trata de una afección del sistema retículo endotelial que presenta dos fases: una primaria, hemática, caracterizada anatómica y bacteriológicamente por el parasitismo intenso de los hematíes por la *bartonella*, y que clínicamente se revela por una fiebre anemizante grave: la fiebre grave de Carrion o fiebre de Oroya de los antiguos clínicos; y una segunda fase, histioide, con parasitismo endotelial y reacción hiperérgica especial que conduce a la formación de verrugas.

Profundizando más aún los estudios, se descubre que es todo el sistema mesenquimal el interesado, el cual puede polarizar sus

funciones según las necesidades: ora estimulando los elementos histiocitarios que captan y aniquilan las bartonelas para que el organismo se libere del germen invasor; ora determinando la proliferación angioblástica característica del verrucoma.

La morfología y caracteres tintoriales de la Bartonella son objeto de atentas investigaciones, llegándose a demostrar que en el glóbulo rojo no se trata de un cuerpo endoglobular sino simplemente epiglobular, y que su aspecto morfológico es Ricketziforme, con tendencias parasitarias endoteliotrópicas. Si a estos dos últimos caracteres se agrega la transmisión de la enfermedad por picaduras de insectos, y ciertos aspectos clínicos, se hace posible establecer relaciones análogas entre las Ricketziosis y la Bartonelosis humana.

La existencia de formas crónicas y recidivantes de la verruga, por una parte, y, por otra, la relativa facilidad de descubrir la bartonella por hemocultivo, indujo a practicar esta investigación en forma seriada en individuos aparentemente sanos pero procedentes de zonas verrucosas, lo que permitió demostrar la existencia de portadores asintomáticos que serían los verdaderos reservorios humanos del virus.

El extraordinario polimorfismo que afecta la bartonella: bacilar en los medios de cultivo y en la sangre periférica, Ricketziforme en los endotelios, y clamidozoica en los verrucomas, sugiere una nueva teoría patogénica basada en posibles mutaciones del agente productor, cuya acción patógena estaría condicionada por la modalidad morfológica que afecte: en tanto que bacteria en la sangre y los cultivos, provocaría la fiebre anemizante grave de Carrión; en tanto que ricketzia parasitando los endotelios, produciría la fiebre grave de Carrión; y en tanto que virus, engendraría los verrucomas característicos. Todas estas mutaciones serían reversibles y los cultivos en medios artificiales darían siempre origen a la Bartonella baciliformis.

El estudio de las bartonelosis animales abre fecundas vías aplicables al mejor conocimiento de la fisiopatología del mal de Carrión. Solamente una especie, la Bartonella baciliformis es patógena para el hombre, mientras que existen numerosas y muy difundidas especies del género Hemobartonelas que parasitan a los animales en los que se observan variados cuadros clínicos, muchos de ellos semejantes a la bartonelosis humana.

La distribución geográfica se amplía al descubrirse en el departamento de Nariño, en Colombia, la existencia de la enfermedad de Carrión bajo una forma epidémica solo comparable a la que ofreció la fiebre de Oroya en el Perú el año 1870, que produjo entre los médicos colombianos las mismas perplejidades que produjera entre nosotros mientras se construía el ferrocarril transandino. En el Ecuador, igualmente se han presentado casos típicos. La bartonelosis humana, en consecuencia ha dejado de ser una endemia limitada a zonas circunscritas del Perú, para extenderse en un amplio sector del lado occidental de la América del Sur.

La introducción de los antibióticos en el arsenal terapéutico ha puesto en manos de los clínicos un arma poderosa para el tratamiento de la enfermedad. Todos los agentes terapéuticos empleados con anterioridad, incluso los más potentes quimioterápicos, no dieron resultados satisfactorios.

Los modernos insecticidas de otro lado, han probado su eficacia frente al *Phlebotomus*, permitiendo esperar que una campaña sanitaria conveniente conducirá algún día a la erradicación del mal.

• • •

Hemos tratado de exponer esquemáticamente los progresos llevados a cabo en el conocimiento de la enfermedad de Carrión. Para facilitar su lectura hemos omitido deliberadamente consignar, dentro de lo posible, fechas y nombres propios. Recomendamos a quienes se interesen por los aspectos históricos consultar las obras de ZÁRATE¹, ODRIÓZOLA², PATRÓN³, MONGE⁴, REBAGLIATI⁵, FATACIOLI⁶, VARGAS FANO⁷, y sobre todas ellas las de VALDIZÁN⁸.

Consideramos de nuestro deber destacar un hecho: casi todas las observaciones en las que se sustenta la actual concepción de la Verruga, se han recogido en individuos adultos. Muy contadas son las publicaciones que atañen a la infancia no obstante ser los niños de las zonas endémicas los más frecuentemente atacados desde su más tierna edad.

La experiencia adquirida durante un cuarto de siglo de actividad pediátrica me ha permitido acumular numerosa casuística que, al darla a conocer, llenará en parte el vacío que significa el desconocimiento de la enfermedad de Carrión en las diversas etapas de la infancia.

En ninguna publicación pediátrica de las numerosas enciclopedias, tratados, manuales y revistas consultadas, hemos visto mencionada la enfermedad de Carrión. Solamente JULES COMBY⁹ en su libro de Enfermedades de la infancia consigna la Verruga peruana, con datos muy anticuados.

Por estar dotados los niños de un vigoroso y activo sistema retículo endotelial, desarrollan la verruga con un curso casi siempre benigno. Pocas veces se observa en ellos el despetrar de microbios latentes que cobran virulencia inusitada al amparo de la bartonelosis. En ellos, pues, la enfermedad de Carrión se manifiesta con gran pureza, sin tomar en préstamo síntomas ajenos, lo que permite describirla clínicamente en sus más genuinas manifestaciones.

Y como hasta el presente no se ha efectuado un estudio de conjunto sobre la Verruga en la Infancia, considero un deber dar a conocer este ensayo, en la confianza de despertar el interés de los pediatras por las investigaciones en el campo de la bartonelosis que sirvan para enmendar los errores y subsanar las omisiones en las que seguramente he de incurrir.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y EPIDEMIOLOGIA

Durante muchos años se sostuvo que la enfermedad de Carrión estaba circunscrita estrictamente a determinadas quebradas del Perú y que durante el Incanato y las épocas preincaicas abarcaba otras zonas de la costa, como podía inducirse de la epidemia que contrajeron en Coaque los conquistadores del Imperio incaico.

Esta tesis fué sostenida por ODRIOZOLA² en su notable monografía aparecida el año 1898. En ella se consideraba a la verruga como una dolencia propia del Perú, limitada a estrechas regiones comprendidas en los Departamentos de Ancash, Libertad y Lima.

Posteriormente fueron describiéndose otros muchos lugares en los que la enfermedad autóctona existía en forma endémica. Muy nutridos han sido los aportes relativos a la geografía y epidemiología. Entre ellos se destacan por su trascendencia los trabajos de ANTÚNEZ¹⁰, VALDEZ¹¹, GÓMEZ¹², PÉREZ VELÁSQUEZ¹³, FATACIOLI⁶, LORENTE Y FLOREZ CÓRDOVA¹⁴, WEIS¹⁵, REBAGLIATI^{16, 17, 18}, GILES¹⁹, etc. quienes pusieron en evidencia zonas verrucosas diseminadas en

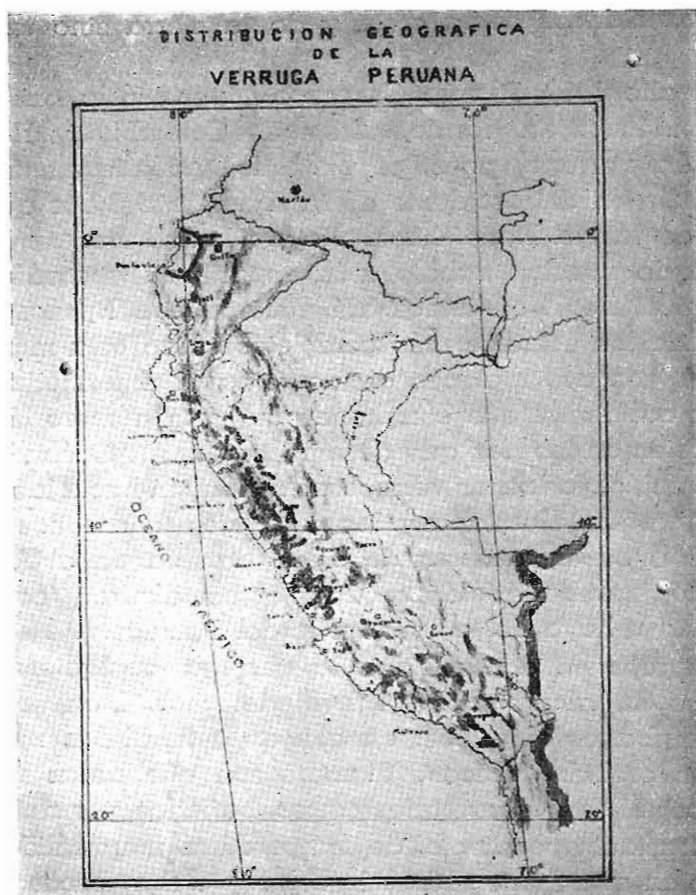
enormes extensiones territoriales del país, comprendidas no sólo en las proximidades de la costa y de la sierra sino también en la selva.

En el año 1939, PATIÑO CAMARGO²⁰, verificó la existencia de un foco endémico en Nariño, al sur de Colombia, y HERTIG²¹ en Ecuador. La verruga, pues, se extiende endémicamente en una amplia extensión del occidente de la América del Sur que abarca desde 2° de latitud Norte, hasta 13° de latitud Sur.

Limitando nuestro trabajo a la repartición geográfica de la verruga en el Perú, opinamos, de acuerdo con REBAGLIATI¹⁷ que ha efectuado los estudios más completos sobre esta materia, que existen dos grandes regiones donde reina la enfermedad de Carrión: una occidental que comprende un gran número de quebradas tributarias de los ríos que desembocan en el Océano Pacífico; y otra oriental, cuyas zonas verrucosas confluyen hacia las hoyas de los ríos Marañón, Huallaga y Mantaro, ríos todos ellos que, juntando sus aguas en la selva del Perú, dan origen al Amazonas. De estas dos grandes regiones, la mejor estudiada y conocida es la occidental u hoya de las vertientes del Pacífico.

Los lugares en donde existe la verruga, cualquiera que sea su latitud o su altura sobre el nivel del mar, bien se trate de ambientes urbanos o rurales, ofrecen en general las mismas características orohidrográficas. Siempre son quebradas profundas, cercadas por altos y escarpados cerros, bañadas por ríos de poco caudal y bastante pendiente, de temperatura muy cálida durante el día, debida a la fuerte radiación solar y a muy escasas corrientes de aire que las refresquen, pero que en la noche se tornan frías por las brisas de la cordillera. GORBITZ²², insiste mucho en el fenómeno de saturación del aire por la fuerte humedad reinante como característica de las zonas verrucosas. La vegetación es escasa. No muy pródiga la fauna de vertebrados, no así la de insectos, que es abundante, entre los cuales la "titira" (*Phlebotomus Verrucarum*) es constante.

Son tan numerosos y dispersos los focos en los que se ha señalado la existencia de la verruga en el país, que WEISS¹⁵ considera más conveniente y fácil precisar los lugares que, reuniendo las características que acabamos de apuntar, no sean zonas verrucosas, más bien que señalar una enorme relación de nombres de ciudades, pueblos, aldeas y rancherías en las que se ha ob-



servado casos de enfermedad de Carrión, en muchos de los cuales "no se ha determinado con exactitud si los enfermos han adquirido la dolencia en el lugar mismo o han acudido a él después de haberse infectado en otra zona".

En las quebradas verrucógenas la enfermedad se presenta endémicamente todo el año, acentuándose como brotes epidémicos en determinadas épocas. GÓMEZ¹² dió a conocer el importante hecho de que, según el régimen pluvial, los lugares en que existe la endemia aumentan su amplitud durante las fuertes lluvias, estrechándose en la época de sequía. Esta observación inspiró la feliz expresión de WEISS¹⁵ de "halo epidémico".

Los caracteres de la infección verrucosa misma varían un tanto según los lugares, predominando en unos las formas agudas, malignas, de alta gravedad; en otros, las formas leves, benignas, rápidamente eruptivas; y en otros en fin se observa con mayor frecuencia las formas crónicas y recidivantes, siendo este tipo y el primero más frecuentes en el adulto, en tanto que el segundo se comprueba preferentemente en el niño.

Toda aquel que viaje por comarcas verrucosas, observa con bastante regularidad a niños víctimas del mal autóctono que discurren por las poblaciones mostrando su erupción sin manifestar mayor incomodidad. Al interrogar a los lugareños ¿por qué los adultos no son víctimas de la enfermedad?, casi todos responden en la misma forma: "por que han pasado la verruga en la niñez". Algunos dejan constancia de que los adultos solo la adquieren cuando no han sido víctimas de ella en la infancia. Estos datos los obtuvimos en una encuesta que practicamos el año 1930 en el pueblo de Surco.

GÓMEZ¹² fué el primero que hizo esta observación en su notable estudio sobre la verruga en la provincia de Yauyos, agregando que "los niños hacen siempre formas benignas quedando inmunizados para todo el resto de la vida". WEISS¹⁵ vá más allá aún, al afirmar que en las zonas endémicas los nativos se infectan en la primera infancia, mientras que quienes la adquieren en la región del "halo epidémico" lo hacen por lo general en las edades preescolar y escolar.

El estudio epidemiológico más importante ha sido efectuado por HURTADO, MERINO y PONS²³ en la pequeña aldea de Tomamesa, situada en la quebrada del Rímac a 62 kilómetros de Lima y a una altura de 1,513 metros sobre el nivel del mar. La investigación la llevaron a cabo en los 128 habitantes del lugar, de los cuales 60 eran nativos y 68 forasteros. De los primeros, 36 confesaron haber tenido la enfermedad y 6 presentaban la erupción típica. De los 35 que habían pasado la verruga 21, o sea el 60%, la contrajo en el primera año de vida; 13, o sea el 37%, en el segundo año, y solamente 1, o sea el 3% a los 21 años de edad.

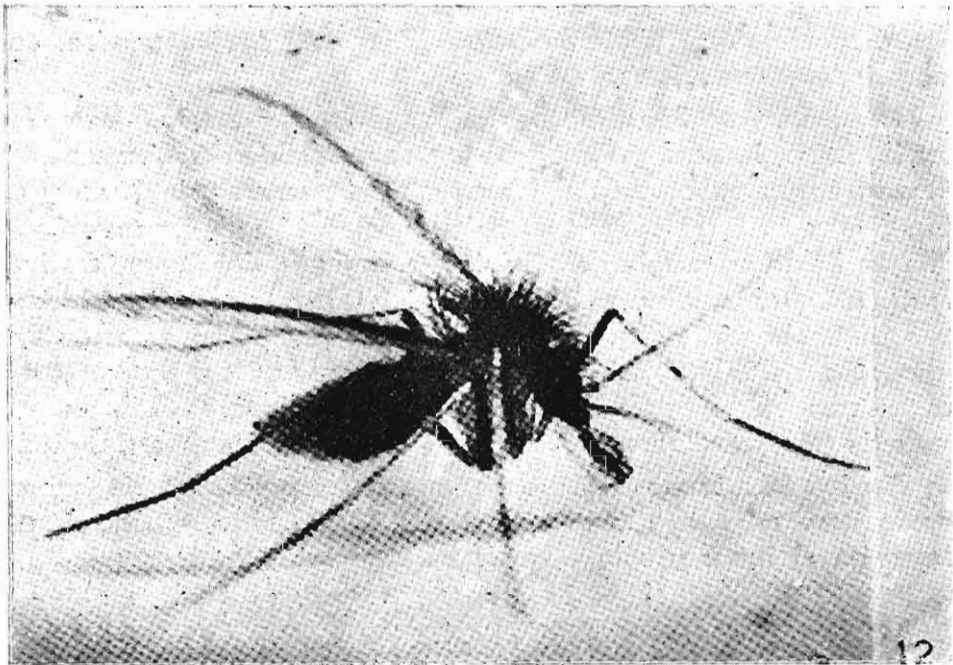
De los 68 foráneos, 46 proporcionaron antecedentes de haber tenido verruga, o sea algo más del 67%. De ellos, 42 la adquirieron en el lugar y sólo 4 en zonas alejadas.

CIUDAD DE MATUCANA



Zona verrucosa de la quebrada del Rímac.

PHLEBOTOMUS VERRUCARUM



Agente transmisor de la enfermedad de Carrión.

Practicaron estos investigadores, además de importantes estudios hematológicos, 53 hemocultivos en medios apropiados, habiendo comprobado la existencia de *Bartonella Bacilliformis* en 8 de ellos. De estos 8 hemocultivos positivos, sólo uno provenía de un sujeto que presentaba brote verrucoso. Los 7 restantes se obtuvieron de individuos aparentemente sanos; de ellos 3 en niños menores de 10 años.

Las observaciones que apuntamos demuestran en forma incontrovertible: 1º que la verruga en las zonas endémicas es una enfermedad de la infancia, y, 2º la existencia de portadores de gérmenes, aparentemente sanos.

MACKEHENIE^{24, 25} basado en ciertas experiencias llevadas a cabo con plantas oriundas de las zonas verrucosas, del género *Jatropha* (sp. *Baciacantha* y *Macratha*) en cuyo latex existen corpúsculos bartoneliformes, lanzó la opinión de que dichas plantas pudieran ser el principal reservorio del virus verrucoso. Esta opinión ha sido tomada con escepticismo por la mayor parte de los verrucólogos.

La enfermedad no es contagiosa aunque si inoculable, como quedó demostrado por la experiencia, de Carrión con material humano procedente de botón verrucoso, de Kuckzynski con cultivos puros de *Bartonella*, y de García Rosell quien accidentalmente, al practicar una transfusión sanguínea, se inoculó sangre de un enfermo de fiebre grave de Carrión, desarrollando tras un período febril la erupción verrucosa característica.

La transmisión requiere el concurso de un vector intermediario. ARCE²⁶ fué el primero en sostener esta tesis negando rotundamente el origen hídrico que había sido admitido hasta fines del siglo pasado. Prolijas investigaciones anamnésicas y la opinión de que el microbio productor de la enfermedad de Carrión tuviera analogías con los hematozoarios lo llevaron a afirmar que el vehículo transmisor debía ser un insecto alado, hematófago y que picara de noche. Basado en estas inducciones y en la presencia constante de la "titira" (*Ph. Verrucarum*) en todas las zonas verrucosas, el entomólogo norteamericano TOWNSEND²⁷, le asignó papel transmisor de la verruga. Trabajos posteriores de BATTISTINI²⁸, NOGUCHI y colaboradores²⁹ y sobre todo HERTIG²¹ demostraron ampliamente la aseveración de Townsend.

ETIOLOGIA

Hasta el año 1885, la Verruga peruana era considerada como una afección cutánea, dándose como hecho demostrado que en algunas regiones existían quebradas cuyas aguas provocaban la enfermedad. Tan grande era el temor a las "aguas de verrugas" que refiere VALDIZÁN³⁰ que en las memorias de O'Connor, publicista y soldado que luchó denodadamente por nuestra independencia, se puede leer que los ejércitos libertadores fueron instruidos sobre el grave peligro que significaban tales aguas, prohibiéndose al ejército, no sólo beberlas, ni siquiera dejarse salpicar por ellas al pasar los arroyos. TSCHUDI³¹ decía que bastaba beber un solo vaso de esas aguas para adquirir la enfermedad.

Las primeras impresiones acerca de la posibilidad de manifestaciones extracutáneas de la verruga fueron entrevistadas por ESPINAL³² al observar que los enfermos de fiebre de Oroya, en los pocos casos que sobrevivían, presentaban brote de verrugas. Afirmaba este clínico que la fiebre de Oroya era el síntoma precursor de la erupción, opinión compartida por distinguidos clínicos de la época.

El trágico resultado de la memorable experiencia de Carrión poniendo de relieve la unidad etiológica de ambas dolencias y su inoculabilidad, demostró la certera intuición clínica de Espinal, haciendo pensar en la posible existencia de algún agente microbiano productor de la enfermedad.

Las pesquisas de los investigadores se encaminaron a la búsqueda del microbio. IZQUIERDO³³ señaló la presencia de un bacilo ácidoresistente; FLÓRES³⁴ aisló unos "cocus" agrupados en cadeneta en cultivos de sangre de verrucosos. Ninguno de estos gérmenes respondió a los postulados de Koch.

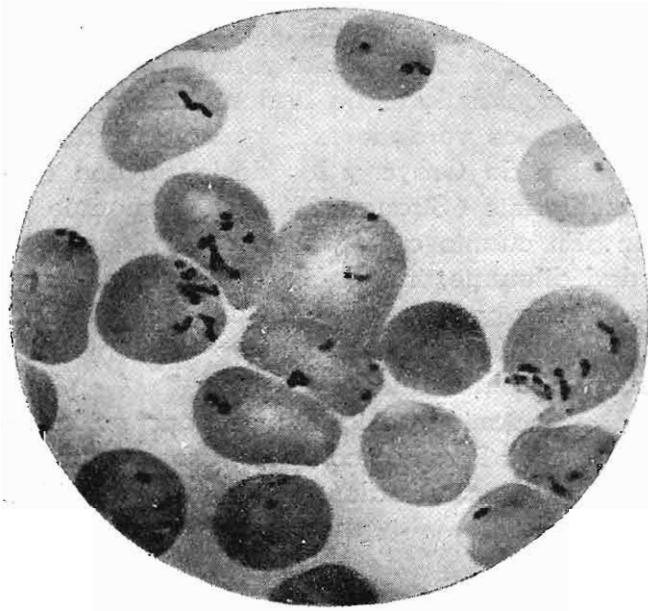
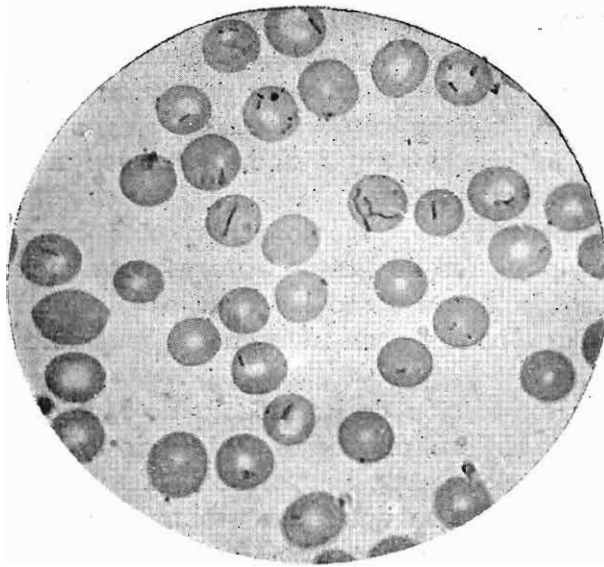
En 1900, BARTON³⁵, por cultivo de pulpa esplénica de cadáveres de sujetos recién fallecidos de enfermedad de Carrión, aisló un bacilo que consideró como el agente específico de ella. Cuatro años más tarde, BIFFI, TAMAYO y GASTIABURÚ³⁶ comprobaron que el "bacilo de Barton" no era el germen patógeno de la verruga sino un microbio del grupo similtífico que, al complicarla, le comunicaba una fisonomía especial que no era otra cosa que la fiebre de Oroya o fiebre grave de Carrión, planteando en esta forma una concepción dualista.

BARTON³⁷, que se había propuesto encontrar el agente causal de la enfermedad, trabajando tenaz y perseverantemente, descubrió en los hematíes de enfermos de fiebre grave de Carrión unos "cuerpos endoglobulares" en forma de bastoncitos cortos y delgados, que para él representaban el verdadero microbio patógeno. En estudios posteriores, el mismo BARTON³⁸ precisó la morfología de dichos cuerpos endoglobulares, señalando los cambios morfológicos que experimentan durante la evolución de la enfermedad y su relación con la anemia, afirmándose en los conceptos emitidos acerca del rol que desempeñaban como los microbios específicos de la verruga peruana.

Mientras que todos los médicos peruanos concedieron a los "cuerpos endoglobulares de Barton" gran importancia diagnóstica, muy pocos los admitieron como los agentes productores de la enfermedad de Carrión. Un gran número los consideraron como restos nucleares.

La primera expedición de la Escuela de Medicina Tropical de Harvard, al visitar el Perú, abordó el estudio de la Verruga. STRONG y sus colaboradores: TYZZER, BRUES, SELLARDS y GASTIABURÚ, después de dar a conocer en una nota preliminar³⁹ presentada al V Congreso Médico Latino-Americano (VI Pan Americano) las conclusiones de sus estudios, publicaron el año 1915, bajo el título "Report of first expedition to South America"⁴⁰, un volumen profusamente ilustrado sobre los resultados alcanzados en las investigaciones que habían llevado a cabo. Dicho trabajo de carácter fundamentalmente experimental, es uno de los mayores aportes al conocimiento de la endemia peruana. Se consagra en él a los "cuerpos endoglobulares de Barton" carácter de seres vivos reputándolos como los verdaderos y específicos agentes determinantes de la fiebre de Oroya y los designan con el nombre de Bartonella bacilliformis (Strong 1913) en homenaje a su descubridor: Barton. En cuanto a la verruga misma, sostienen que es una enfermedad diferente, inoculable a los animales y producida por un virus. Strong y su escuela establecen el dualismo de la enfermedad de Carrión, bajo un aspecto diferente al de la concepción de BIFFI y colaboradores³⁶.

Desde su enunciación, esta nueva concepción fué rebatida por la Escuela Médica Peruana con poderosos argumentos clínicos, epidemiológicos y experimentales. La gran autoridad científica

BARTONELLA BACILIFORMIS EN LA SANGRE PERIFERICA

de Srtong y su Escuela y la difusión de su importante obra trajeron como consecuencia que en casi todo el mundo es admitiera que la verruga y la fiebre grave de Carrión eran dos entidades mórbidas diferentes.

Un hecho quedó definitivamente admitido: la Bartonella bacilliformis como agente específico de la enfermedad de Carrión. Demostrar su presencia constante en el nódulo verrucoso, obtenerla en cultivo puro en las dos enfermedades y poder reproducirlas por inoculación experimental, demostraría el criterio unicista. Fueron estos los problemas que se propusieron resolver los médicos peruanos para comprobar la doctrina unicista.

La Bartonella bacilliformis se presenta en las láminas de sangre coloreadas por cualquiera de los derivados del Romanowski como bastoncillos alargados que se tiñen de una coloración rojiza o violeta, de una longitud aproximada de $2\frac{1}{2}$ micras. Se les observa unas veces aisladas, otras, agrupadas, pudiéndose contar desde 1 o 2 hasta 15 o 20 elementos en un eritrocito. En los casos muy intensos, todos los hematíes pueden estar parasitados. STRONG⁴⁰ señala como carácter tintorial una acentuación cromática en las extremidades. Los bacilos pueden ser rectos, incurvados o afectar la forma en "Y". En las preparaciones en fresco se puede advertir movimientos lentos de progresión del gérmen dentro del glóbulo.

La forma bacilar precedentemente descrita es la admitida por BARTON^{37, 38}, GASTIABURÚ y REBAGLIATI⁴¹, STRONG y colaboradores⁴⁰, WEINMAN⁴² y muchos otros. Este aspecto morfológico experimental modificaciones en los diversos momentos evolutivos de la fiebre anemizante grave de Carrión. Cuando tiende a declinar, las bartonellas afectan una forma ligeramente redondeada.

Con técnicas de coloración especiales, MACKEHENIE y BATTISTINI⁴³ pudieron poner en evidencia la presencia de bartonellas en los verrucomas, lo que comprobaron después MACKEHENIE y WEISS⁴⁴ confirmando los resultados que había señalado REBAGLIATI⁵ el año 1913.

HERCELLES⁴⁵ aseguró que la forma bacilar de la Bartonella solo se observa en la sangre periférica. En los tejidos y en los nódulos verrucosos afecta el tipo redondeado, interpretado por otros investigadores como forma degenerativa del gérmen y por él como

su forma habitual, habiendo propuesto que se designe, con más propiedad, con el nombre de *Bartonella cocoide*.

MACKEHENIE⁴⁶, empleando métodos de coloración muy diferenciada, encuentra que la *Bartonella* tiene la forma de una palanqueta con dos masas fácilmente coloreables en las extremidades, unidas entre sí por un tenue filamento que le comunica un aspecto Ricketziforme. ALDANA⁴⁷ considera que se trata de bacilos de coloración bipolar.

WEINMAN⁴² afirma que la *Bartonella* es extraordinariamente polimorfa, afectando en la sangre el aspecto preferentemente bacilar descrito por BARTON³⁸, y en los nódulos verrucosos y endotelios vasculares el aspecto ricketziforme.

Se sostuvo hasta el año 1929 que la *Bartonella* era endoglobular. En aquella fecha los estudios de ALDANA⁴⁷, demostraron que el germen no estaba situado dentro del hematíe, sino fuera de él adhiriéndose a su superficie, siendo en consecuencia un microbio epiglobular que en forma accidental y transitoria parasita al glóbulo rojo. HURTADO, PONS y MERINO⁴⁸, WEINMAN⁴² y otros muchos han confirmado estas observaciones.

El notable trabajo de la escuela de medicina tropical de Harvard había puesto de manifiesto que la *Bartonella* parasitaba específicamente las células de los endotelios capilares donde encontraba apropiado albergue para reproducirse en gran cantidad. Por este carácter ALZAMORA⁴⁹ la considera como un germen endoteliotopo y no como un hemoparásito.

Durante cerca de 20 años fueron infructuosos todos los esfuerzos encaminados a obtener la *Bartonella* en cultivos. BATTISTINI⁵⁰ el año 1920 obtuvo sus primeros éxitos en este sentido, los que dió a conocer 5 años más tarde, época en la que HERCELLES⁵¹ y su escuela alcanzaron análogos resultados con técnicas diferentes: mientras Battistini cultivaba la *Bartonella* en medios semisólidos, Herculles los obtenía en medios líquidos.

En los cultivos frescos las *Bartonellas* afectan la forma bacilar, y en los medios envejecidos, la cocoide, lo que se atribuye a procesos degenerativos del microbio.

Los estudios bacteriológicos practicados por BATTISTINI⁵² y por ALDANA⁴⁷ para solo citar a los que más se han ocupado del asunto, demuestran que se trata de un germen aerobio estricto, cuya temperatura óptima de desarrollo es de 28°, requiriendo la oscuri-

dad. El medio debe ser de reacción neutra o ligeramente alcalina (Ph. 6,8 a 8,2). Se necesita, para cultivar con éxito la Bartonella, de medios enriquecidos con albúminas, preferentemente sangre humana.

El microbio tiene una gran resistencia en los medios de cultivo, siendo en cambio muy sensible a la acción de los antisépticos y del calor. Carece de acción hemolítica, no liquefacta la gelatina, ni posee acción fermentativa sobre los azúcares. No es filtrable, pues no atravieza las bujías Berckefeld V o N.

Sus caracteres morfológicos y tintoriales son semejantes, sin ser idénticos, a los que presenta en la sangre periférica, afectando dos formas principales: Bacilar y cocoide. En los medios envejecidos, los elementos cocoides se reúnen en zoogreas. No toma el Gram.

Desde las experiencias de JODASSOHN y SEIFFERT⁵³, de MAYER ROCHA LIMA y WERNER⁵⁴, de RIBEYRO, ARCE y MACKEHENIE⁵⁵ y STRONG y colaboradores⁴⁰ se sabía que la verruga era susceptible de reproducirse en la forma eruptiva por inoculación a diversos animales, partiendo del botón verrucoso, pero no se había logrado transmitirles la fiebre de Oroya.

Una feliz inoculación practicada por BATTISTINI⁵⁰ determinó en el mono (*Macacus Rhesus*) un cuadro anémico semejante al de la fiebre grave de Carrión, con presencia de Bartonellas en la sangre. El animal falleció 24 días después de la inoculación, comprobándose a la autopsia lesiones tuberculosas concomitantes.

Numerosas experiencias llevadas a cabo ulteriormente por NOGUCHI y colaboradores^{53, 57, 58, 59}, partiendo de cultivos de Bartonellas, confirmaron los estudios experimentales anteriormente efectuados. Estos mismos investigadores lograron producir la bartonellosis en animales, por picadura de *Phlebotomus Verrucarum* infectados con cultivos de Bartonellas.

Como fruto anticipado de la segunda expedición al Perú de la Escuela de Medicina Tropical de Harvard, realizada el año 1937, que presidió también Richard Strong y la integraron H. Pinkerton, D. Weinman, M. Hertig y B. Bennet, dieron a conocer en una nota preliminar el resultado de sus investigaciones. De ese documento⁵⁵ copiamos textualmente el siguiente párrafo: "El cultivo de la Bartonella de ambas formas de la enfermedad, aparentemente tienen una procedencia idéntica y ciertas observaciones preliminares

de la histología y citología de las lesiones confirman la idea que la Verruga peruana y la fiebre grave de Carrión son producidas por un mismo microorganismo". Con ésto, la doctrina, unicista de la Escuela Médica Peruana, tan tenazmente sostenida, desde el sacrificio de Daniel A. Carrión, quedó definitivamente consagrada en la ciencia.

Entre los factores etiológicos coadyuvantes, deben considerarse, la exposición a la picadura del *Phlebotomus* y la disposición especial del organismo para anidar la *Bartonella*.

La existencia de individuos infectados, sin manifestar enfermedad ni haber padecido jamás de ella, pone de manifiesto que se requieren condiciones especiales, aún desconocidas, para contraerla.

Los conocimientos clínicos y epidemiológicos que se poseen demuestran una tolerancia mejor de la raza india y una mayor labilidad de la blanca. Igualmente, la infección es menos severa en el sexo femenino que en el masculino, estando probada la receptividad del niño para adquirir la enfermedad, què evoluciona en él en forma generalmente benigna.

CARACTERES DE LA VERRUGA EN LOS NIÑOS

Antes de abordar el estudio semiológico, nosográfico, clínico y terapéutico de la Enfermedad de Carrión en el niño, considero necesario señalar las experiencias en las que reposan nuestras descripciones.

Las fuentes de investigación en las que se basan las opiniones que sustento se refieren a un número bastante elevado de observaciones clínicas acumuladas en más de 25 años de intensa actividad en hospitales y en práctica privada, además de la autoobservación, por haber sido víctima de la endemia nacional que adquirí en el callejón de Huaylas.

Durante los 8 meses que duró la evolución de la verruga en mi caso, contraí ante mi mismo el compromiso de dedicar una parte de mis esfuerzos a su estudio, sobre todo porque, entonces, se estimaba a la Enfermedad de Carrión, como una dolencia estrictamente peruana.

Por dedicarme a la Pediatría, fué en este campo en el que encaminé mis investigaciones, recogiendo con la mayor atención

y prolijidad posibles todas las observaciones de verruga peruana, estudiando preferente, sus modalidades clínicas y evolutivas en la infancia creyendo un deber darlas a conocer.

Durante el año 1930, llevé a cabo una serie de excursiones en la zona verrucosa del pueblo de Surco, a 2,030 metros sobre el nivel del mar y a 70 kilómetros de la ciudad de Lima, habiendo efectuado una serie de estudios y encuestas epidemiológicas que no fueron dadas a publicidad.

Lo que más llamó nuestra atención fué la gran cantidad de niños menores de 7 años que deambulaban por las estrechas callejuelas de la aldea exhibiendo sus brotes verrucosos, sin que aparentemente les produjera ningún trastorno.

Como datos estadísticos rigurosamente verificados, solo nos es posible presentar los compilados en el Hospital del Niño durante los años 1940-1948. Ellos comprenden 50 enfermos cuyas historias están archivadas en ese Nosocomio. En esos nueve años se prestó asistencia hospitalaria a 38,418 enfermos, excluyendo los de consultorios externos, cuyas cifras son mayores aún.

La incidencia de la enfermedad de Carrión entre los niños hospitalizados solo alcanza al 1,3 por mil ingresos, cifra muy baja debida:

1º A que la ciudad de Lima no es zona verrucosa;

2º A la benignidad con que casi siempre evoluciona la bartonelosis en la infancia; y

3º A que solamente se hospitalizan los casos graves: aquellos que presentan brote muy abundante o muy sangrante o los que, junto con la verruga, desarrollan alguna complicación intercurrente de cierta gravedad o los que ingresan con el cuadro de la fiebre grave de Carrión.

Se requiere, pues, de larga práctica para observar un número relativamente considerable de niños enfermos que puedan servir para hacer generalizaciones acerca de los caracteres y evolución de la enfermedad en la etapa de la infancia.

De los 50 enfermos, 29 fueron varones y los 21 restantes mujeres, lo que significa un predominio del sexo masculino que alcanza al 58% contra 42% de hembras.

En nuestro servicio del Hospital del Niño hemos visto verrucosos de todas las edades, desde 3 meses hasta 12 años, según puede apreciarse en el siguiente cuadro:

CUADRO N° 1

INCIDENCIA DE LA VERRUGA SEGUN LA EDAD

<i>Edad</i>	<i>Nº de enfermos</i>	<i>Porcentaje</i>
Menores de 1 año	7.	14 %
De 1 a 2 años	7.	14 „
De 3 a 5 años	12.	24 „
De 6 a 12 años	24.	48 „

De los 50 niños carriónicos atendidos, curaron o fueron retirados en buenas condiciones 42, habiendo fallecido 8, lo que arroja un índice de letalidad de 16%, cifra inferior al término medio de la mortalidad de los niños hospitalizados por todas las demás causas, la que alcanza al 19% de los asistidos. Este hecho, muy significativo, demuestra la benignidad de la enfermedad de Carrión en la infancia.

No obstante el reducido número de enfermos en las distintas edades vamos a analizar los índices de mortalidad.

CUADRO N° 2

MORTALIDAD POR VERRUGA EN FUNCION DE LA EDAD

<i>Edad</i>	<i>Hospitalizados</i>	<i>Muertos</i>	<i>Porcentaje</i>
Menores de 1 año	7.	1.	14,3 %
De 1 a 2 años	7.	1.	14,3 „
De 3 a 5 años	12.	2.	16,6 „
De 6 a 12 años	24.	4.	16,6 „

Si tenemos en cuenta que el índice de letalidad de los niños de 0 a 1 año hospitalizados desde 1940 al 48, alcanzó la enorme cifra de 36,7% y que en los verrucosos de la misma edad fué tan sólo de 14%, necesariamente debe admitirse que en los lactantes la mortalidad por verruga no es elevada.

Procediendo con igual criterio para los niños de 1 a 2 años, cuyo índice letal fué de 23%, el de los verrucosos tan sólo es de 14%.

Con criterio estadístico podemos afirmar que la verruga, en esta edad, tiene una evolución favorable aún que ofrece mayor mortalidad que en el primer año de vida.

El índice letal de los niños hospitalizados de 3 a 5 años ha sido de 12%. La verruga evolucionando en criaturas de idéntica edad arrojó 16,6% cifra superior a la media general. En fin, en los niños de 6 a 12 años, la mortalidad en el hospital fué de 20%; en los verrucosos del mismo grupo fué solamente de 16,6%.

Por consiguiente, la edad preescolar es la más peligrosa en la evolución de la enfermedad de Carrión. Comparando estas cifras con las del adulto, que son de 22,5% para los varones y de 9,26% para las mujeres, con una media aritmética de 15,7%, según los datos estadísticos proporcionados por ARANA⁶⁰ en los hospitales de la Sociedad de Beneficencia Pública de Lima resulta que la bartonelosis de los niños mayores de 5 años arroja una mortalidad un poco más elevada que la de los adultos, mientras que en los niños pequeños es menor.

No obstante que la verruga en las zonas endémicas es más frecuente en los niños que en los adultos; su estudio en aquella etapa de la vida no ha despertado en los investigadores el debido interés, pese a que si se revisa cuidadosamente la casuística de las principales obras sobre la materia, se tropieza constantemente con casos ocurridos en la niñez. De las 7 observaciones de la tesis de SALAZAR⁶¹, 2 son de niños; en los apuntes dejados por Daniel Carrión, que fueron publicados por sus compañeros de promoción: C. MEDINA, E. MESTANZA, J. ARCE, M. ALCEDÁN, R. MIRANDA y M. MONTERO⁶² sobre 9 historias clínicas, 4 son de menores de 14 años; ODRIOZOLA², en su clásica obra, de las 17 observaciones que ilustran el texto, 3 corresponden a niños; en la obra de STRONG⁴⁰ 4 de las 9 historias clínicas publicadas son de niños menores de 14 años, y de ellos 2 no habían alcanzado el segundo año de vida. Podríamos multiplicar los ejemplos, dejando constancia al mismo tiempo que ninguno de los verrucólogos ha sido pediatría. Lo dicho es suficiente para reforzar nuestra tesis sobre la verruga como enfermedad fundamentalmente infantil.

Contemplada desde un punto de vista general la marcha clínica de la enfermedad de Carrión en los niños, sobre todo de la primera infancia, se puede notar cierta semejanza con la verruga experimental: rareza del síndrome anemizante maligno que da in-

dividualidad a la fiebre de Oroya, benignidad de las manifestaciones, evolución más precoz y constante de la erupción, y bajo índice de mortalidad.

En cuanto a la enfermedad misma, varía en función de la edad. Se han señalado casos de verruga congénita, cuyo curso depende más del estado de la madre o, mejor dicho del período evolutivo de la enfermedad durante la preñez, que de las condiciones reaccionales propias del niño.

Para mayor claridad expositiva, describimos en primer término los caracteres de la verruga congénita, luego, las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la primera y segunda infancia ilustrando las descripciones con los casos más típicos que hayamos observado.

No trataremos de la enfermedad de Carrión en la adolescencia porque en esta etapa de la vida la marcha clínica es enteramente análoga a la que presenta en el adulto.

VERRUGA CONGENITA

En el notable estudio sobre verruga efectuado por SALAZAR⁶¹ el año 1858, llama la atención sobre la transmisión de la enfermedad por herencia, expresándose textualmente así: "El principio que determina la enfermedad no respeta edad, sexo ni raza, acomete una sola vez en la vida y se transmite por herencia como lo prueba un aobservación del Dr. Ríos en la que la madre atacada de verrugas murió después de dar a luz un niño en el que apareció pocos días después de su nacimiento dicha afección e igualmente murió".

ODRIOZOLA² cita una observación de Samuel García según la cual una parturienta en plena erupción verrucosa dió a luz un niño que presentaba un brote análogo. Una de las verrugas, perfectamente característico, asentada a nivel de la nalga.

La contribución más importante al conocimiento de la verruga congénita ha sido hecha por MALPARTIDA⁶³. Vamos a presentar sintéticamente dicha observación:

Una gestante joven contrajo la enfermedad de Carrión. Al séptimo mes del embarazo presentó escalofrío y fiebre durante los 10 días que precedieron a su parto prematuro. Durante el puerperio, la enferma se puso alarmantemente pá-

lida. Un hemograma efectuado al quinto día puso de manifiesto la existencia de Bartonelas en la sangre, desarrollando el cuadro clínico típico de la fiebre grave de Carrión. Los hematíes que a su ingreso a la Maternidad alcanzaban la cifra de 4'180,000, descendieron diez días después a 1'160,000. La gravedad de la enferma hacía temer un desenlace fatal. Sin embargo, a las 48 horas de haberse tomado la muestra de sangre cuyo recuento acusó algo más de 1 millón de hematíes, la paciente comenzó a mejorar rápidamente. A los 18 días de iniciada la enfermedad, las bartonellas desaparecieron, los eritrocitos subieron a 3'550,000, con buen estado general.

Mientras la madre desarrollaba este cuadro clínico agudo, el niño, prematuro de 2,800 gramos de peso y 46 cm. de talla, parecía estar sano. Al 14º día se le nota decaído y pálido. Un análisis de sangre puso en evidencia anemia intensa pues los hematíes solo llegaban a 1'830,000, con 27,000 leucocitos. El 90% de los glóbulos rojos estaban parasitados por Bartonellas, pudiéndose contar hasta 13 elementos baciliformes en algunos hematíes. La palidez se acentuó al día siguiente, apareció tinte icterico en las conjuntivas, el niño entró en profunda adinamia, con rechazo de alimentos y fiebre, falleciendo 48 horas después.

Este caso, único que se registra en la literatura médica nacional justificaría la afirmación de ODRIOZOLA² de que "los recién nacidos en general, son gravemente atacados por la enfermedad; la fiebre grave de Carrión, sobre todo, es inexorable con ellos".

No ocurre lo mismo con los recién nacidos de madres que se encuentran en el período de regresión del brote. A este respecto, en mi práctica privada pude observar un caso que me permite hacer esta aseveración.

En el año 1929 atendí dos niños procedentes de Caraz con enfermedad de Carrión en pleno período eruptivo. La madre, embarazada de seis meses, también presentaba brote de verrugas. El parto a término se realizó durante la regresión de la erupción sin ninguna incidencia, y el niño, de buen estado general, nació indemne, no habiendo presentado manifestación alguna de Bartonelosis durante sus tres primeros meses de vida, época hasta la cual lo pudimos seguir, perdiéndolo luego de vista porque la familia regresó a la ciudad de Caraz.

Las observaciones precedentes, aunque muy escasas, son bastante demostrativas: la enfermedad de Carrión se presenta en forma congénita en determinadas circunstancias. Durante el período eruptivo (fase hemática de Weiss), cuando las fuerzas inmunobiológicas maternas aún no han logrado dominar la infección, el recién nacido desarrolla el cuadro de la fiebre grave de Carrión, tal como se presentó en el caso de MALPARTIDA⁶³. Cuando la madre está en el período eruptivo, el niño puede nacer con el brote correspondiente, como los casos de Ríos y Samuel García; en fin, si la madre está en el período de regresión del brote, el niño nace indemne, como lo hemos verificado nosotros.

En lo que se refiere al mecanismo fisiopatológico de estas formas congénitas, creemos que la infección es transplacentaria, operándose a través de minúsculas rupturas de las vellosidades placentarias, y el consiguiente pasaje de la sangre materna infectada al torrente circulatorio del feto.

CONSIDERACIONES SEMIOLÓGICAS

Como elemento informativo previo al estudio nosográfico y clínico de la enfermedad de Carrión en la infancia, consideramos conveniente puntualizar los síntomas más constante que pueden servir para caracterizarla.

De acuerdo con las observaciones que sirven de base a este estudio, hemos establecido la frecuencia porcentual de los síntomas. No señalamos aquellos que se observan en menos del 50% de los casos por considerarlos, después de atento análisis, como síntomas dependientes de síndromes anatomoclínicos de localización del proceso reaccional en determinado sector de la economía, en tanto que los que se presentan en mayor proporción constituyen un exponente de la respuesta general del organismo ante el propio proceso infeccioso. De acuerdo con este criterio, podemos establecer el siguiente cuadro:

CUADRO Nº 3

INCIDENCIA PORCENTUAL DE SINTOMAS

<i>Síntomas</i>	<i>Frecuencia</i>
Fiebre	90 %
Anemia	90 „
Dolores	90 „
Hepatomegalia	80 „
Trast. gastrointestinales	80 „
Edemas	80 „
Adenopatías	70 „
Esplenomegalia	60 „
Hemorragias	50 „
Ictericia	50 „

A este grupo de síntomas debe agregarse dos signos que tienen carácter patognóstico: la presencia de Bartonellas en la sangre

o en los tejidos y la erupción verrucosa. Estos signos no siempre se descubren en el momento del examen pero, cuando se observan, definen la enfermedad, aún en ausencia de todos los otros.

Los demás elementos sintomáticos tienen un valor relativo, siendo de extraordinario interés el dato concerniente a la procedencia del enfermo, el que no debe omitirse en la anamnesis.

Como se aprecia en el cuadro N^o 3, tres son los síntomas más constantes: fiebre, anemia y dolores. Esta triada sintomática no tiene nada de característica por observarse en un gran número de enfermedades.

La fiebre fué objeto de la mayor atención de los clínicos de fines del siglo pasado, baste señalar las denominaciones de "fiebre de Oroya", "fiebre grave de Carrión", etc. MIMBELA⁶⁴ hizo un prolijo estudio de las curvas térmicas en la verruga sin poder señalar ningún tipo característico. ODRIOZOLA² asevera que "la fiebre ne manque jamais". En las formas agudas iniciales con gran anemia, suele ser elevada, mientras que en las formas leves se observan alteraciones febriles ligeras. Generalmente, las elevaciones térmicas, precedidas de escalofrío y malestar, son vespertinas con remisión matinal. En la mayor parte de casos son diarias, en otros interdiarias o irregulares. Desaparece cuando el brote verrucosa se constituye definitivamente.

La anemia es constante, variando de intensidad de acuerdo con la evolución de la enfermedad. Ligeras y simple en los casos leves, es intensísima, tal vez es la enfermedad que produce más rápida desglobulización en los casos de período preeruptivo de marcha aguda, tomando el tipo pernicioso. Cuando la erupción es abundante, las hemorragias determinadas por escoriación de las verrugas, pueden determinar anemia de cierta gravedad.

De la misma manera que la fiebre embargó las actividades de los médicos a fines del siglo XIX, la anemia ha sido y continúa hasta la fecha siendo objeto de estudios muy cuidadosos, por ser el síntoma más importante de la fiebre grave de Carrión.

TAMAYO⁶⁵, el año 1898, dió a conocer las principales características hematológicas de la enfermedad de Carrión, poniendo de relieve la rapidez en el desarrollo de la anemia, las modificaciones en el volumen globular y la frecuencia de la leucocitosis. HERCELLES⁶⁶, por la misma época, llamó la atención sobre la microcitosis.

BIFFI y GASTIABURÚ⁶⁷ fueron los primeros en poner de relieve la existencia de hematíes nucleados: normoblastos y megaloblastos en la sangre periférica de los carrionicos. Algunos años más tarde, GASTIABURÚ y REBAGLIATI⁴¹ describen como elemento constante en la anemia de los verrucosos, hematíes granulados y normoblastos; y, en los casos de alta gravedad, la presencia de megaloblastos que interpretan como un retorno de la médula al estado embrionario. Clasifican como de tipo pernicioso progresivo la anemia de la enfermedad de Carrion. En el mismo trabajo señalan la presencia de Bartonellas en el período eruptivo.

Un año más tarde, MONGE⁶⁹ hace el primer ensayo sistemático de la hematología de la enfermedad que nos ocupa, confirmando la existencia de normoblastos y megaloblastos según la intensidad de la anemia, y llamando la atención sobre la frecuencia de alteraciones hemáticas consistentes en la presencia de anisocitosis, policromatofilia y eritrocitos granulados en la sangre periférica y aumento frecuente del valor globular. Como modificaciones leucocitarias, encontró polinucleosis. En exámenes seriados pudo poner de manifiesto lo que llamó "crisis hemática" caracterizada por aumento de los monocitos y presencia de eosinófilos, como elementos precursores de la convalecencia y la proximidad del período eruptivo. Basado en estos hallazgos, dió las pautas para formular el hemodiagnóstico y el hemopronóstico de la enfermedad de Carrion.

El propio MONGE⁷⁰, el año 1912, describió un elemento, el mielocito basófilo de protoplasma homogéneo en la sangre periférica, cuya presencia significa un signo de pronóstico casi siempre fatal de la enfermedad.

Inspirándose en los estudios hematológicos anteriores, ARCE⁷¹ define las repercusiones clínicas de la oligocitemia: en la forma maligna de la enfermedad, en la que la anemia es de tipo pernicioso y progresivo con presencia de megaloblastos como elementos característicos, mientras que en la forma benigna o eruptiva dichos elementos no suelen encontrarse en la sangre.

Por primera vez, WEISS⁷², el año 1925, se refiere al papel que juega el sistema retículo endotelial en la bartonellosis, indicando al mismo tiempo la frecuencia de complicaciones secundarias que no siempre se reflejan en las fórmulas sanguíneas, no obstante que, puede advertirse a menudo en tales casos cierto grado de leucocitosis.

MONGE y WEISS⁷³, en un importante trabajo, precisan los caracteres de la anemia carriónica, cuya evolución se realiza con impresionante rapidez e intensidad siendo siempre de carácter fuertemente regenerativo, con presencia de elementos embrionarios de tipo megaloblástico. Se acompaña de reacción de la serie blanca constituida por leucocitosis leucemoide, o, mejor dicho, leucoanemia, pues se comprueban numerosos elementos blancos jóvenes o inmaduros, pudiéndose observar algunas veces la presencia de células primordiales parenquimatosas indiferenciadas.

El estudio hematológico más completo ha sido efectuado por HURTADO, PONS y MERINO⁴⁸, del que se desprende que la anemia es frecuente y severa, de gran rapidez en su desarrollo en los casos agudos en los que se comprueba notable destrucción globular y, al mismo tiempo, intenso esfuerzo regenerativo. Morfológicamente considerada es de tipo macrocítico e hipocrómico. Pese a la oligocitemia, la volémia se mantiene dentro de límites normales por aumento compensatorio del plasma.

En lo que a la fórmula leucocitaria se refiere, establecen que la "crisis hemática de Monge" corresponde al momento en que desaparecen las bartonellas de la sangre periférica al examen directo. Robustecen la opinión de WEISS⁷² en el sentido de la imposibilidad de fundamentar el pronóstico en la fórmula leucocitaria por el frecuente desarrollo de lesiones secundarias.

Afirman la existencia de bilirrubinemia, descrita anteriormente por WEISS⁷² y por GUZMÁN¹⁰¹, y demuestran la existencia de hipoclorhidria y en algunos casos aquilia gástrica de tipo verdadero.

Los resultados hematológicos obtenidos en nuestro servicio por Vilchez Lozada, Jefe del Laboratorio de nuestra clínica, concuerdan con los obtenidos por Hurtado y colaboradores. Las características hematológicas de la enfermedad de Carrión en los niños son semejantes a las que se observan en el adulto. La rapidez regenerativa, notable ya en el adulto, es mucho más vigorosa en el niño.

Durante la erupción, la anemia es discreta e hipocrómica. En los niños puede tornarse de cierta intensidad como consecuencia de hemorragias profusas debidas al desgarro y estallido accidental de las verrugas.

Los dolores constituyen el tercer elemento casi constante en la enfermedad de Carrión. Son precoces en su aparición. No respetan ni el día ni la noche, asentando de preferencia en las articulaciones, los huesos y las masas musculares. Unas veces son intensos, otras tolerables, pero siempre molestos.

En los lactantes se manifiestan por intranquilidad, desasociado, llanto y trastornos del sueño, prestándose a confusión con el signo de Sisto de la lúes congénita. Los niños mayores describen sus sensaciones dolorosas que presentan los mismos caracteres que se observa en el adulto. Asientan de preferencia en las articulaciones de las extremidades en donde asumen el tipo reumático; en las masas musculares afectan los caracteres de calambres, aumentando de intensidad durante la noche. En algunos casos los dolores son erráticos, con predilección individual por ciertas regiones.

Al comienzo del brote, se intensifican a veces, para desaparecer cuando la erupción es abundante. La cefalalgia es la regla en los niños mayores.

En los casos leves, las manifestaciones dolorosas suelen pasar desapercibidas, lo mismo que la fiebre y la anemia, en cuyo caso la erupción es el único síntoma de la enfermedad. En los lactantes y niños pequeños, con mucha frecuencia se presentan estos casos.

Los fenómenos gastrointestinales son bastante comunes y precoces en su aparición, afectando en los lactantes el tipo de la dispepsia simple con su cortejo sintomático habitual: vómitos, elevación de temperatura, anorexia y detención de la curva ascensional del peso. Otras veces, pero con menor frecuencia, desarrollan un cuadro de enterocolitis mucohemorrágica.

Estos fenómenos gastrointestinales son más discretos en los niños mayores, manifestándose bajo la forma de vómitos, anorexia y estreñimiento. Estos síntomas que reputaban antiguamente como signos de embarazo gástrico febril, son de tal constancia que ARCE²⁵ decía, refiriéndose a los adultos, "que los pacientes creyéndose "empachados" solicitan con frecuencia la administración de un purgante". Raro ha sido el niño mayor de 3 años, que hemos atendido, en quien la familia no haya comenzado el tratamiento con tal medicación.

El hígado suele estar hipertrofiado, algunas veces doloroso. ODRIOZOLA² ha verificado la hepatomegalia en casi todas sus ob-

servaciones. ARCE²⁵ afirma que en los casos exentos de complicación no se presenta hipertrofia hepática. En los niños, nosotros la hemos comprobado en la gran mayoría de verrucosos.

También son frecuentes los edemas. Durante la iniciación del brote, constituyen la regla, observándose también en el período preruptivo. Asientan sobre todo en las extremidades inferiores, pudiendo comprobarse en las manos y párpados. Los pocos casos exentos de edema han sido aquellos que ingresaron a nuestro servicio en el período de regresión del brote.

Los infartos ganglionares se presentan con bastante constancia. Probablemente su incidencia es mayor que la que hemos señalado por omisión en consignarla en las historias clínicas que hemos revisado. ODRIOZOLA² señala este síntoma como muy valioso en el diagnóstico diferencial con la malaria.

ARCE²⁶ afirma que siempre ha encontrado infartados los ganglios, tanto en la forma benigna como en la verruga maligna. Es un síntoma precoz que se puede observar desde el período de invasión, acompaña la enfermedad al principio del brote y desaparece gradualmente en el período de seca. Algunas veces se observa micropoliadenia generalizada; otras son ganglios regionales los que se infartan. Siempre son indoloros y sin reacción periadenítica.

No obstante negar ARCE²⁵ la existencia de megaloesplenía, por lo menos la mitad de nuestros enfermos la presentaron. En algunas de las historias recogidas por STRONG⁴⁰ se señala la existencia de esplenomegalia. En nuestro servicio, CACHAY DÍAZ⁴⁰ estudió un caso de síndrome de Frugoni de origen carrionico. WEINMAN⁴² sostiene que durante la erupción se reducen las dimensiones del bazo.

Los enfermos presentan hemorragias diversas, siendo las más frecuentes las epístaxis y las petequias. Uno de nuestros pacientes presentó hematuria, sin compromiso renal. En pleno período eruptivo, las verrugas, por su constitución anatómica, sangran con gran facilidad.

En fin, la ictericia se observa en los casos de intensa anemia y algunas veces en el período eruptivo con anemias discretas.

ASPECTOS NOSOGRAFICO Y CLINICO DE LA VERRUGA EN EL NIÑO

La verruga en la infancia ofrece caracteres particulares, tanto por su benignidad cuanto por su rápida evolución hacia el brote. Pocas veces afecta el tipo de la fiebre grave de Carrión. A medida que los niños crecen, la enfermedad va tomando los perfiles que presenta en el adulto.

Desde el punto de vista nosográfico, su evolución se opera en forma un tanto análoga a la de las enfermedades eruptivas, con la diferencia de que los períodos de invasión, brote y regresión son mucho más prolongados. Se puede considerar en la enfermedad de Carrión cuatro períodos: incubación, invasión o preeruptivo, erupción o brote y regresión o secá.

El período de incubación, como en casi todas las enfermedades, es silencioso, comprende el tiempo que se extiende desde la penetración del agente infectante, la Bartonella, hasta su adaptación al organismo, momento en el que aparecen los primeros síntomas clínicos.

No es posible fijar con exactitud la duración de este primer período. Para ODRIOZOLA² sería de 15 a 40 días; ARCE²⁸ cree que puede extenderse desde 12 días hasta 8 meses. El criterio más seguro para fijarlo es el adquirido en las inoculaciones "in anima nobilis". Entre ellas podemos citar las siguientes:

1º Carrión, inculándose sangre de botón verrucoso, tuvo un período de incubación de 21 días;

2º García Rosell, por inoculación accidental de sangre de un enfermo de fiebre grave de Carrión, presentó los primeros síntomas a los 20 días; y

3º Kuczynski Godard, inculándose cultivos virulentos, manifestó los primeros sufrimientos a los 17 días.

Por otra parte, las inoculaciones practicadas a animales, pueden también servir de criterio informativo a este respecto. Haciendo un promedio aritmético, la verruga experimental del animal tiene una incubación de 15 días.

Basándose en todos estos datos, puede admitirse con cierta exactitud que el período de incubación de la verruga peruana es de 2 a 3 semanas, siendo este tiempo más constante en los niños que en los adultos en quienes puede prolongarse por mucho mayor tiempo.

Los síntomas del período de invasión a preeruptivo son insidiosos y nada específicos algunas veces. En la primera infancia hemos atendido casos en los que han pasado completamente desapercibidos. He aquí un ejemplo:

Observación N° 1.—El niño C. M. E. de 8 meses de edad. Historia clínica N° 131 que procede de zonaverrucosa, ingresa a nuestro servicio sin haber presentado otra manifestación clínica que un florido brote de verrugas, muy sangrantes, motivo por el cual solicitaron su hospitalización. Aparte de infartos ganglionares cervicales y crurales y discreta anemia de 3'600,000 hematíes, toda su enfermedad consistía en el brote verrucoso que interesaba las extremidades, nalgas y cara. Las verrugas eran de tipo miliar. Fué dado de alta unas semanas más tarde cuando las verrugas comenzaron a regresionar.

Otras veces, y esto es lo más frecuente, la enfermedad se anuncia con malestar, intranquilidad, llanto, anorexia, vómitos, diarrea, elevación de temperatura, palidez, sudores y trastornos del sueño. El desasociado, los gritos, el llanto y el insomnio constituyen las manifestaciones objetivas del dolor. En algunos enfermos se pueden comprobar petequias en distintas partes del cuerpo, y epístaxis. Al examen clínico: palidez de piel y mucosas, infartos ganglionares, algunas veces hepatomegalia, con menor frecuencia megaloesplenía. El examen de sangre revela una anemia discreta de 3 a 3½ millones de eritrocitos y de 10 a 12 gramos de hemoglobina.

Dos eventualidades evolutivas pueden entonces presentarse: intensificación de la anemia o aparición de la erupción. En el primer caso, los enfermos decaen día a día, la fiebre persiste acompañándose de escalofrío y sudores, y lo que más alarma al clínico es la anemia rápidamente progresiva. Cuando adquiere cierta intensidad, el examen directo de la sangre permite descubrir la existencia de Bartonellas. Tal el caso siguiente:

Observación N° 2.—A S. M. de 9 meses, fué hospitalizado el 12 de abril de 1948 en la cama N° 125 de nuestro servicio. Historia clínica N° 12381. Nacido a término y criado con lactancia materna 5 meses, luego lactancia mixta. Procede de Yungay. Ocho días antes de hospitalizarse presenta intranquilidad, fiebre, palidez, vómitos biliosos y orinas oscuras. Al examen: intensa palidez de piel y mucosas, poliadenia generalizada, hígado grande, gran esplenomegalia (el polo inferior del bazo a 3 cm. de la cresta ilíaca), duro y homogéneo. Temperatura subfebril. Peso 7,800 gramos.

Análisis de sangre: Hematíes 900,000. Leucocitos 45,600. Presencia de abundantes bartonellas de forma bacilar. Índice parasitario: 93%. Polinucleares neutrófilos 80%; Linfocitos 18%; Monocitos 2%. Normoblastos 30%; Megaloblastos 1,5%. Anisocitosis policitosis y anisocromia.

Sometido a tratamiento con estreptomina 4 días más tarde solo restan algunas escasas bartonellas cocoides en los hematíes los que ascendieron a 2'800,000. Diez días después, desaparición completa de las bartonellas de la sangre y 3'240,000 glóbulos rojos. La cifra leucocitaria se normaliza, arrojando el recuento diferencial 4% de eosinófilos, 40% de neutrófilos; 36% de linfocitos y 20% de monocitos. Al propio tiempo el bazo e hígado recobran sus dimensiones normales, persistiendo la poliadenia. El enfermo apirético y con buen estado general, es dado de alta sin erupción.

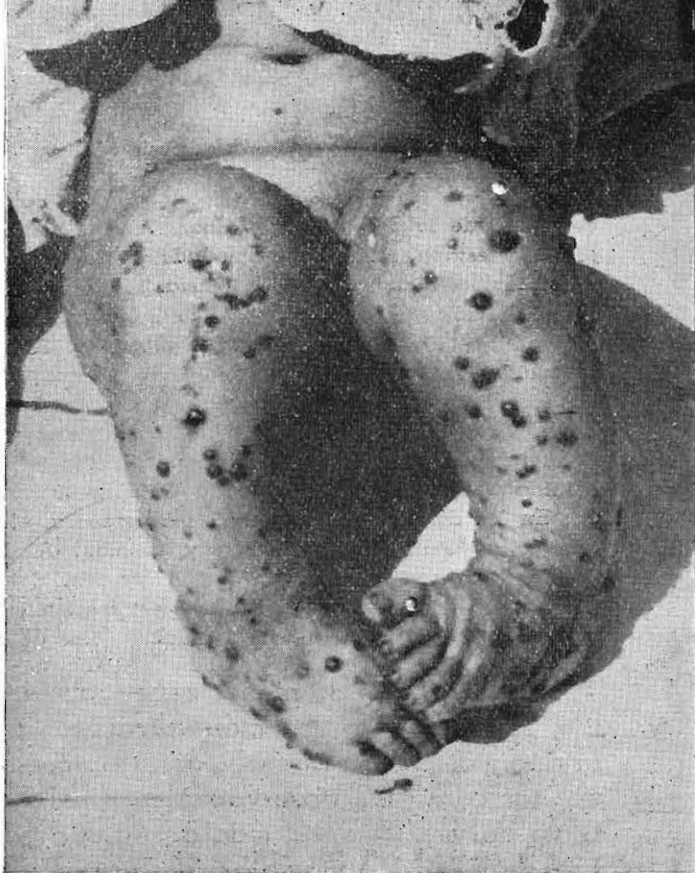
Estos casos corresponden a la fiebre grave de Carrión o fiebre de Oroya o verruga de forma maligna de Arce, fiebre anemizante grave de Carrión o fase hemática de la Verruga de Weiss. Lo que más llama la atención en estos casos es la brusquedad de la anemia que, con la misma facilidad con que se establece, desaparece rápidamente cuando mejora el enfermo. La reparación hemática es tan rápida que WIESS⁷⁵ dice: "la remisión sanguínea se realiza con notable rapidez, tanto que al hacer los recuentos globulares diarios, cuando ella se inicia, da la impresión de que un freno que obstruía la hematopoyesis hubiese sido quitado bruscamente".

En los niños mayores, cuando la enfermedad asume este carácter, suele ser más grave. Consideramos de interés dar a conocer los siguientes casos observados en niños mayores:

Observación N° 3.—J. A. C. 5 años. Ingres a nuestro servicio el 9 de mayo de 1939. Historia clínica N° 466. Habitando una zona verrucosa, cae enfermo diez días antes de su hospitalización, con profundo malestar, escalofrío solemne con elevación de temperatura por encima de 39° y remisión matinal a 37°2, dolores osteoarticulares muy intensos y difusos, cefalea pertinaz y vómitos biliosos. Día a día palidece en forma ostensible. Nada, absolutamente nada al examen físico. El examen de sangre da el siguiente resultado: Hematíes 800,000; Leucocitos 14,200 Polinucleares neutrófilos 78%; Linfocitos 18 y Monocitos 4%. Normoblastos 8%. Anisocitosis y policromatofilia. Abundante bartonellas bacilares y cocoides. Permanece en nuestro servicio solamente tres días, en las mismas condiciones, siendo retirado por voluntad de los familiares para llevarlo a Anasmayo (quebrada verrucosa vecina de Huaral), por ser creencia popular que los carriónicos curan en los lugares donde adquieren la enfermedad.

Observación N° 4.—F. M. de 7 años. Se hospitalizó en nuestro servicio el 2 de setiembre de 1937. Historia clínica N° 132. Procede de Ancón pero una semana antes de caer enfermo estuvo de visita en el caserío de Acos, quebrada

VERRUGA MILIAR EN UN LACTANTE



verrucosa de la provincia de Cantá. A su regreso, donde solo permaneció 7 días, el niño estaba intensamente pálido y demacrado, presentando 4 días después escalofrío, cefalalgia, fiebre y epístaxis. La temperatura se eleva diariamente en las tardes a cerca de 40° para remitir ligeramente en las mañanas, durante todos los días que precedieron a su hospitalización. Al examen, el niño está muy pálido, anhelante, las conjuntivas subictéricas, los párpados edematosos. Micropoliadenia cervical y supraclavicular, lengua seca y saburrosa, ligeras hepato y esplenomegalia. Al examen de sangre: 1'100,000 hematíes y 5,400 leucocitos. Gran cantidad de Bartonellas baciliformis. Índice parasitario 80%. 2% de megaloblastos. Hemoglobina 6,78 gramos. Reacción de Widal negativa.

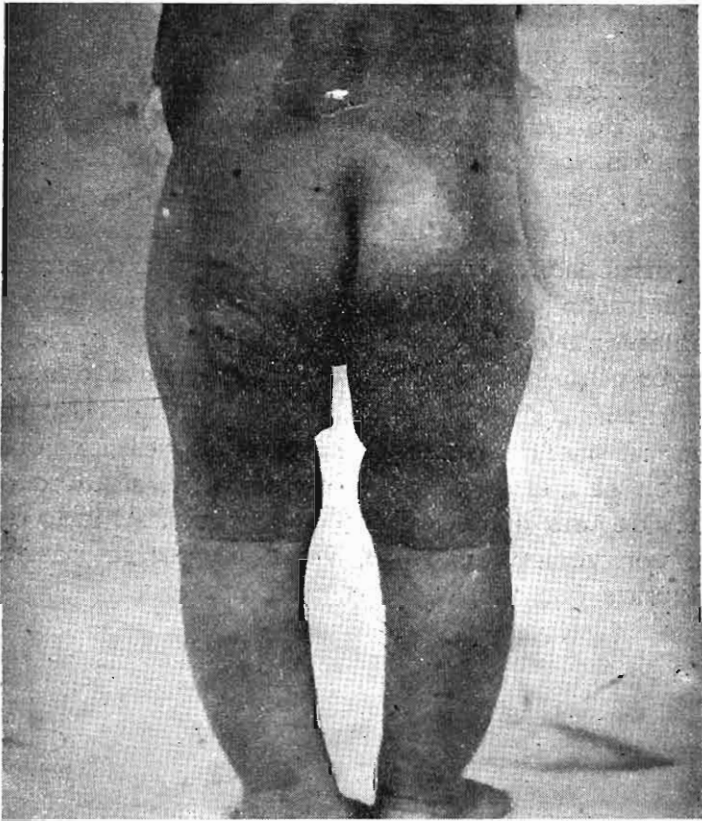
En los días sucesivos el enfermo empeora, el hígado y el bazo aumentan de tamaño, presenta diarrea profusa y edemas. Albúminas plasmáticas 5,70 gramos. Serina 2,62 gramos. Globulina: 3,08 gramos. Orina: 0,60 gramos de albúmina y presencia de urobilina. Los hematíes descienden hasta 917,000, el paciente se agrava, falleciendo en anasarca a los 16 días de hospitalizado.

En los casos de menor severidad, después de un tiempo variable, sobreviene la erupción verrucosa. El lapso comprendido entre la anemia intensa que a veces se presenta en el período preeruptivo, tal como las observaciones que acabamos de señalar, y el brote de verrugas, ha sido designado por ODRIOZOLA²⁴ con el nombre de período intercalar, el que, según nuestras observaciones, se prolonga tanto más cuanto más intensa es la anemia y más grave el estado general. WEISS¹⁵ lo señala con el nombre de fase histioide sin erupción macroscópica, siendo extraordinariamente rico y polimorfo en síntomas clínicos.

Es precisamente en este momento evolutivo de la enfermedad cuando la situación del enfermo asume mayor gravedad y cuando las complicaciones suelen ser más frecuentes. A este respecto vamos a presentar un interesante caso que debemos a la cortesía de nuestro distinguido colega y amigo Dr. Luis A. Suárez.

Observación N° 5.—La niña R. M. T. de 11 meses de edad ingresa al servicio del Dr. Suárez del Hospital del Niño el 25 de mayo de 1946. Historia clínica N° 2589. Cuatro meses presentó un cuadro anemizante febril acompañado de trastornos dispépticos que curó. El 10 de mayo nuevamente fué acometida de dispepsia con vómitos, fiebre, anemia y signos de deshidratación. Peso: 7,450 gramos. Análisis de sangre: Hematíes 2'300,000. Sin Bartonellas. Mejora de la dispepsia tóxica y desarrolla pielitis, a la que sucedió una bronconeumonía, enfermedades que curaron con tratamientos adecuados. En plena convalecencia, hace un brote verrucoso en los primeros días de Julio, siendo dada de alta en buenas condiciones al finalizar el mes de Agosto.

En esta historia se aprecia claramente la extraordinaria labilidad de los carriónicos durante el período intercalar. Esta modali-



dad evolutiva es poco frecuente en los lactantes, en los que la enfermedad es menos accidentada habitualmente, la anemia menos intensa, apareciendo el brote con cierta precocidad y con buen estado general.

La segunda eventualidad con mucho la más frecuente en los niños, se caracteriza por el pasaje del período preeruptivo al brote de verrugas. El período preeruptivo, o de invasión, termina con la aparición de los granulomas verrucosos que constituyen el tercer período, o eruptivo de la enfermedad de Carrión. Un carácter clínico distingue completamente la verruga peruana de todas las fiebres eruptivas: mientras en éstas el brote se revela por exacerbación de los síntomas generales, en aquella sucede lo contrario: la aparición de los verrucomas tiene lugar con una mejoría apreciable de los síntomas clínicos y del estado general de los enfermos.

De la misma manera que la presencia de Bartonellas en la sangre establece el diagnóstico etiológico incontestable de la enfermedad de Carrión, en el período preeruptivo, el brote de verrugas constituye el síntoma clínico inequívoco de la enfermedad.

Sobre la piel levemente edematizada en un punto circunscrito, aparece una pequeña mácula rosada, de forma circular, de un color algo más claro que las petequias comunes, que tiende a crecer y elevarse como una pequeña papulita semiesférica roja, la que al crecer da la impresión, según la pintoresca comparación de SALAZAR⁶¹, "de las gotas de rocío que se ven por las mañanas en las hojas de las plantas". En su crecimiento, sobrepasa el tamaño de la zona de piel sana que la circunscribe, lo que les da un aspecto pseudopediculado siendo en realidad sesiles las eflorescencias verrucosas. Toman poco a poco una coloración roja intensa, son lustrosas y fluctuantes, indoloras y pruriginosas. Asientan preferentemente en las zonas descubiertas de la piel, localizándose la mayor parte de las veces en las extremidades, en su zona distal y en la raíz de los miembros y en la cara. Su distribución es simétrica, no siendo todas de las mismas dimensiones por no encontrarse en el mismo período evolutivo, ni siquiera en lugares determinados de una misma región anatómica. Al lado de máculas rosadas, se ven vesiculitas rojas, verrugas perfectamente desarrolladas y algunas con tendencia a marchitarse.

A medida que crecen se hacen más vasculares, distendiendo fuertemente las delgadas capas epidérmicas que las recubren. Es en este momento que se hacen más pruriginosas. El escozor que provocan induce a rascarse, con lo que se erosionan y sangran, provocando hemorragias, a veces de bastante consideración.

En atención a sus dimensiones, se les designa con los nombres de miliares cuando su diámetro es inferior a 1 cm., nodulares a las que tienen un tamaño comprendido entre 1 y 3 cm. y mulares cuando superan este diámetro.

El tipo que tan sumariamente hemos descrito corresponde a la verruga miliar, la más frecuente, cuya localización es cutánea. Las verrugas nodulares son subcutáneas y se manifiestan desde un principio como eminencias a nivel de la piel, más ostensibles al tacto que a la vista. La piel conserva en un principio su aspecto y color normales, después toma una coloración rosada o violácea. Es sensible al tacto pudiendo prestarse a confusión con el eritema nudoso.

Como ejemplo de verrugas miliares podemos señalar los siguientes casos:

Observación N^o 6.—J. R. E. de 3 años ingresa a nuestro servicio en agosto del presente año. Ha sido una criatura enfermiza pues ha padecido de trastornos dispépticos sarampión, bronconeumonía y varicela. Su enfermedad data de hace 6 meses en que, estando en una zona verrucosa de Caraz, presentó un cuadro consistente en fiebre continua, pérdida de apetito, decaimiento y palidez con orinas oscuras. Hasta un mes antes de su hospitalización ha tenido períodos alternativos de mejoría y empeoramiento, hasta que le aparece un abundante brote de verrugas miliares, algunas confluentes, localizadas a nivel de las cuatro extremidades. Fuera de palidez discreta de las conjuntivas, el examen clínico no pone de relieve nada digno de anotarse; tiene 3'800,000 hematies con 6,400 leucocitos sin mayor alteración de la fórmula leucocitaria. Toda la enfermedad la constituye el brote.

No siempre la erupción es tan exuberante. A veces es discreta:

Observación N^o 7.—R. S. R. de 9 meses ingresa a nuestro servicio el 2 de Junio del presente año. Historia clínica N^o 12619. Procede del callejón de Huaylas, de donde vino hace cerca de un mes. Solo ha padecido de piodermitis. Algunos días antes de su ingreso presenta fiebre discreta, notándose la aparición de una erupción que sangra al contacto. La niña es pálida. Nada de importancia al examen físico; en las dos mejillas presenta verrugas miliares. En los miembros inferiores se aprecian también verrugas miliares y nodulares, asentando las primeras, de preferencia, en la región glútea, y las segundas en las piernas. Se

trata con penicilina, notándose que las verrugas disminuyen de tamaño y palidecen. Fué dada de alta por curación el 22 de Agosto.

Algunos nódulos que asientan en el tejido celular subcutáneo son duros y dolorosos, con tendencia a desorrollarse con mayores dimensiones; distienden la piel y adquieren una forma globulosa e irregularmente esférica que crece como verdaderos tumores, constituyendo las verrugas mulares que se localizan de preferencia a nivel de las grandes articulaciones: rodilla y codo.

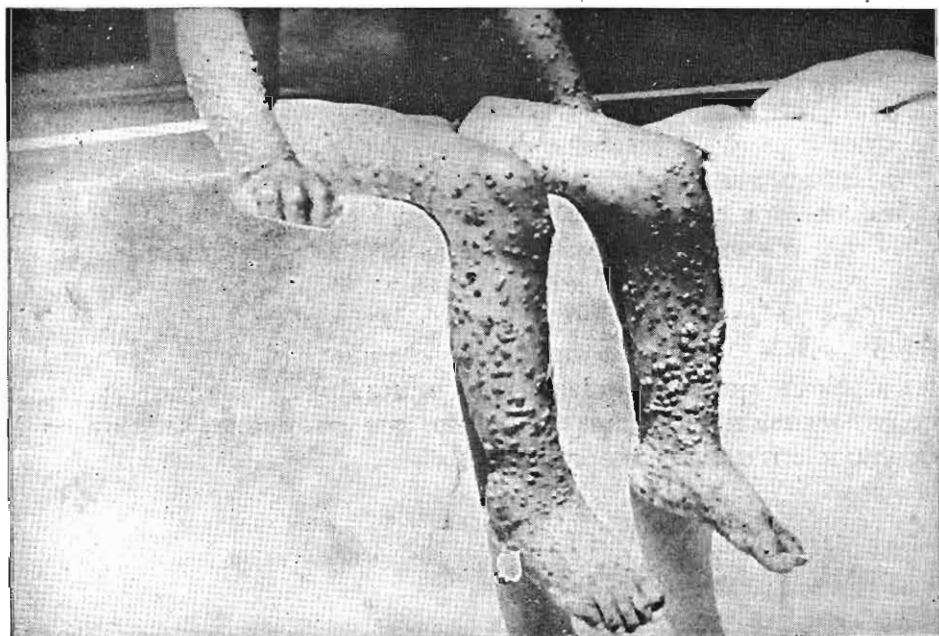
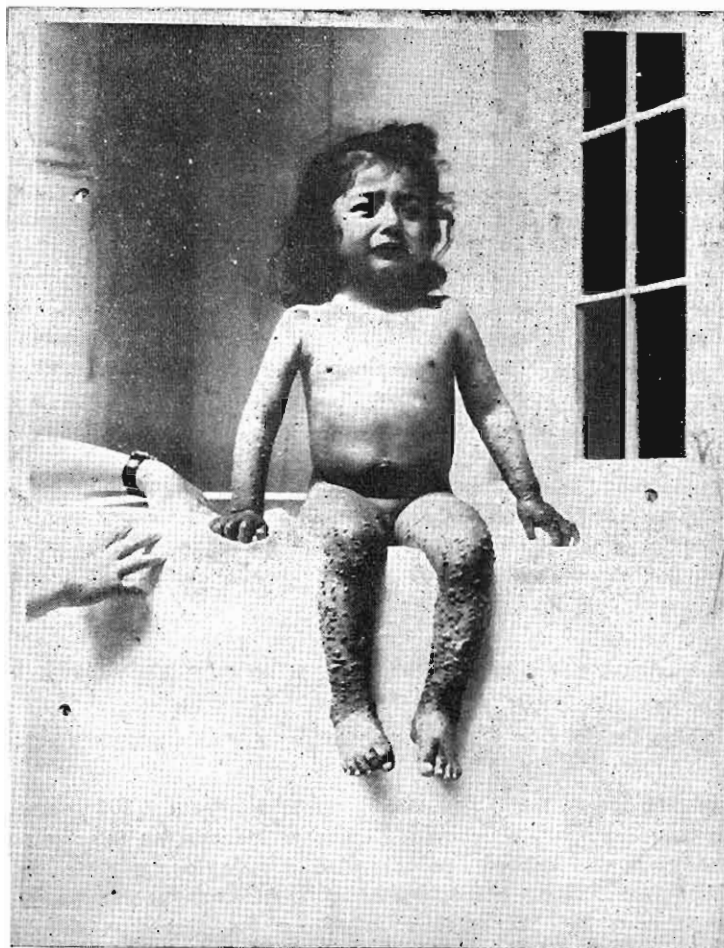
Nuestro colega el Dr. Morey, Jefe del servicio de cirugía del Hospital del Niño, nos ha proporcionado dos interesantes observaciones, que agradecemos. Se trata en ambas de verrugas mulares que demandaron intervención quirúrgica.

Observación N° 8.—La enferma A. L. M. de 6 años de edad fué llevada al departamento de cirugía del Hospital del Niño el año 1941 por presentar una tumoración irregularmente esférica de color rojo intenso, fluctuante e indolora a la presión, localizada en la rodilla izquierda, de 6 cm. de diámetro que no impide la marcha y cuya exploración permite comprobar que no es adherente a los planos profundos. La investigación anamnésica pone en evidencia que la niña procede de una zona verrucosa y que unos meses antes de su hospitalización estuvo enferma con fiebre, dolores osteoarticulares, cefaleas, palidez intensa y malestar general. El cuadro febril era irregular. En el mes de febrero apareció un nódulo subcutáneo, indoloro, pero molesto, que asentaba en la rodilla y que con el correr del tiempo fué creciendo hasta llegar a hacer hernia al exterior alcanzando las dimensiones anotadas. Dicho tumor al examen clínico e histológico reunía los caracteres de la verruga mular, habiendo requerido de la exéresis que fué ejecutada por el Dr. Morey con todo éxito.

La erupción verrucosa no sólo se localiza en la piel, también puede presentarse en las mucosas, habiéndose descrito algunas veces verrugas en la mucosa nasal y bucal. Con menor frecuencia en la conjuntiva y la córnea, comprometiendo el ojo. Tuvimos ocasión de atender un caso de estos el año 1931, en el servicio de niños del Hospital "Arzobispo Loayza". DELGADO CORNEJO⁷⁶ publicó la historia de un enfermo con verrugas en la mucosa vesical.

La localización laríngea también ha sido señalada, habiendo observado un caso de éstos en nuestro servicio el año 1948, cuya historia es como sigue:

VERRUGA MILIAR CONFLUENTE DE LAS EXTREMIDADES



Observación N^o 9.—La niña Y. C. de 9 años, ingresó a nuestro servicio el 23-VII-48. Historia clínica N^o 11073: Procede de zona verrucosa de Ancash. No se tiene datos precisos del desarrollo de la enfermedad. Cinco días antes de hospitalizarse hace una erupción verrucosa en el cuello, nalgas y extremidades distales de los miembros. Al examen: Adenopatía cervical e inguinal discretas, pero dolorosas al tacto, palidez, edema de las extremidades. Nada al examen estetoacústico, pese a que la enferma tiene tos bitonal. Anemia de 3 millones sin ostensible modificación leucocitaria. Tuberculina positiva. Infiltración hiliobasal derecha a la radiografía. La tos se hace pertinaz durante su permanencia en el servicio, aparece disfonía y presenta accesos paroxísticos de cianosis con disnea y estridor laríngeo. Al examen laringoscópico, tumoración roja, del tamaño de un garbanzo, no ulcerada, movable y pediculada, implantada en la banda ariteoepiglótica derecha. Practicada la exéresis de la tumoración, nuestro patólogo Dr. Mori Chávez comprueba que se trata de un verrucoma laríngeo.

Las disfonía, la tos y las crisis asfícticas desaparecieron y la enferma, en buenas condiciones, fué dada de alta. No obstante tratarse de una niña tuberculosa, la verruga evoluciono favorablemente.

En los niños pueden presentarse erupción universal, fenómeno en verdad excepcional. Se cita en la literatura médica nacional el caso observado por CAMPODÓNICO⁷⁷, cuyo resumen es:

Niño de 2½ meses con buen estado nutritivo. Peso: 5,500 gramos. Procede de la zona verrucosa de Cocachacra. Llama la atención su intensa palidez y la erupción de verrugas miliare generalizadas a toda la superficie de la piel y mucosas accesibles: bucal, nasal, ocular, etc. Al examen: hepato y esplenomegalia. Temperatura 38°. El enfermo falleció a los diez días de hospitalizado.

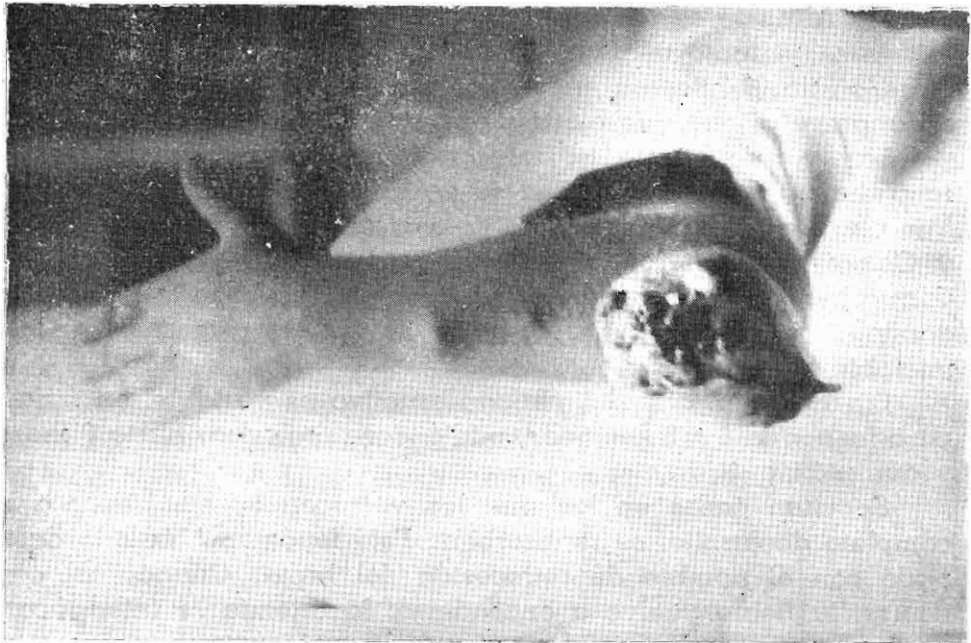
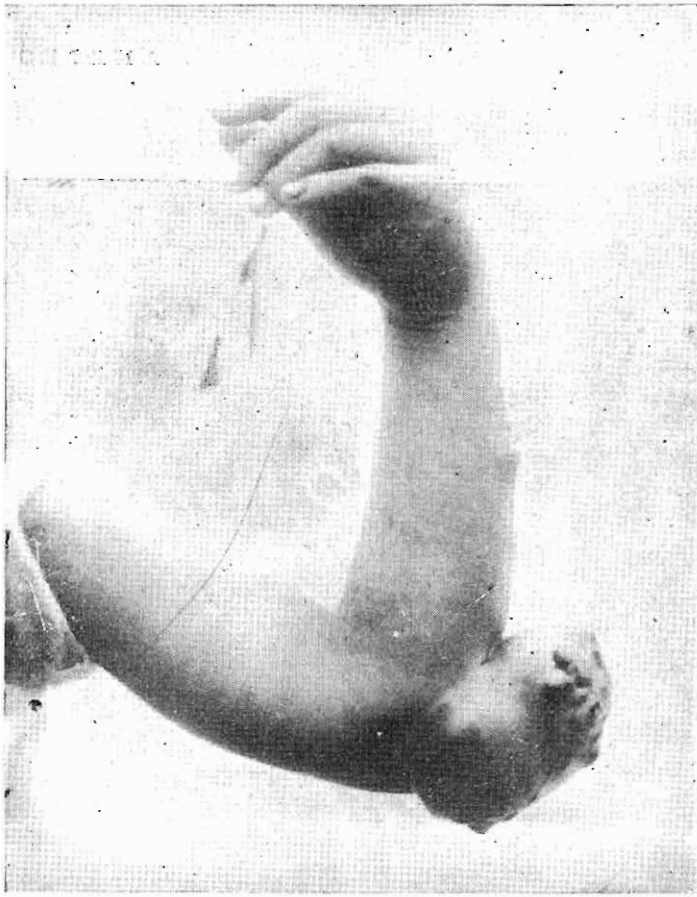
A la autopsia se comprobó erupción verrucosa universal: todos los tejidos de la economía, sin excepción alguna, presentaban la erupción característica. El bazo, anotó Campodónico, parecía "un saco lleno de verrugas".

Este caso, único, pone de manifiesto a la luz de los conocimientos actuales el vigor reaccional del sistema retículo endotelial del niño, y la posibilidad, negada por algunos observadores, de la aparición de verrugas internas.

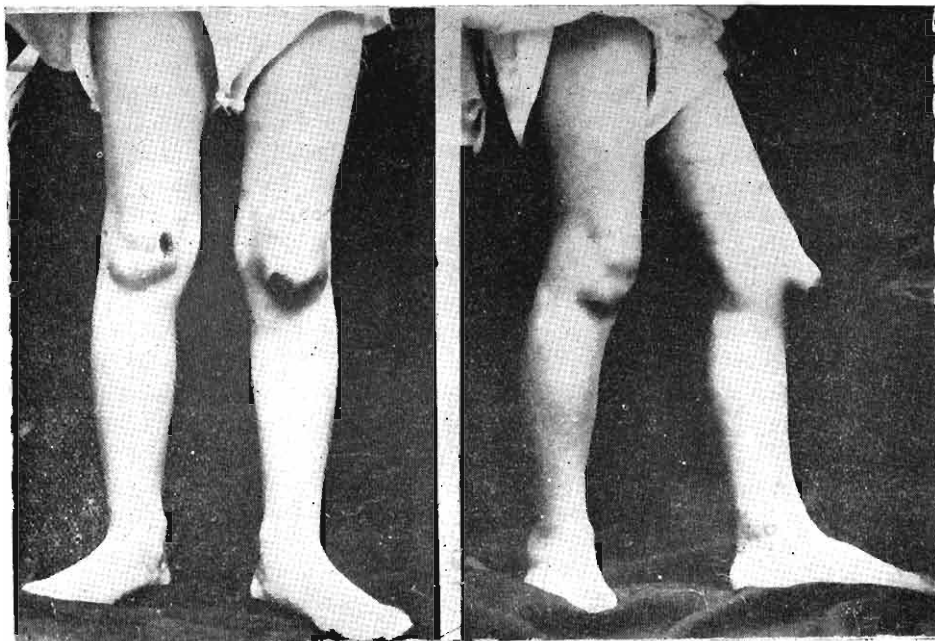
La erupción verrucosa se presenta en brotes sucesivos, pudiéndose ver que cuando un primer brote se marchita, aparece otro con las mismas características. No todas las verrugas se encuentran en el mismo estado de desarrollo.

Con la aparición del brote mejoran todos los síntomas; se restablece el apetito, la anemia se atenúa y el estado general se torna cada día más satisfactorio, entrando el enfermo en franca convalecencia. El único elemento que se puede señalar es la acentuación de la hipocromia.

VERRUGA MULAR DEL CODO



VERRUGA MULAR DE LA RODILLA



En cuanto a las verrugas mismas, cuando no se erosionan accidentalmente y sangran, llegadas a su madurez, se marchitan, empalidecen, reduciéndose de tamaño para desaparecer sin dejar huella. Algunas se reabsorben; otras se hacen un poco más consistentes, un tanto córneas, al propio tiempo se reducen y caen; otras, en fin, se ulceran, recubriéndose de una costra grisácea que desaparece al cabo de cierto tiempo.

Las verrugas pueden infectarse como consecuencia de la rascadura. Esta eventualidad se ve en los niños en quienes uno que otro verrucoma es asiento de infección local supurada. BIFFI y CARBAJAL⁷³ hicieron un estudio bacteriológico de un caso de verrucomas supurados en los que demostraron la existencia de un germen, probablemente del grupo salmonella, asociado a otro microbio fluorescente.

La duración total del período eruptivo es variable, en ningún caso menor de 6 a 8 semanas, pudiéndose prolongar hasta 6 meses y aún más.

Se citan casos en los que los verrucomas, sin llegar a su completo desarrollo, se reabsorben. Este fenómeno ha sido designado con el nombre de retrocesión del brote. Cuando tal cosa ocurre, la fiebre vuelve a encenderse, la anemia se intensifica y

el enfermo presenta nuevamente manifestaciones análogas a las del período preruptivo, de mucho mayor gravedad, pudiendo desarrollar el cuadro de la fiebre grave de Carrión, con intensa anemia, muchas veces mortal. Señalamos esta eventualidad en atención a informaciones proporcionadas por algunos de nuestros Maestros y colegas, sin haber tenido ocasión de verificarlas personalmente en nuestra práctica pediátrica.

ANTÚNEZ¹⁰, REBAGLIATI¹⁸, WEISS⁷⁹ y otros señalan casos de evolución crónica. En los niños, la enfermedad suele ser casi siempre de marcha aguda o subaguda, muy excepcionalmente crónica. Por regla general, un ataque de enfermedad de Carrión les confiere sólida inmunidad para el resto de la vida.

COMPLICACIONES

En el proceso evolutivo de esta enfermedad, de curso relativamente largo, se presentan diversas complicaciones; unas dependientes de la gravedad que asume la anemia; otras ligadas a los procesos reaccionales del organismo durante el período preruptivo; otras, en fin, motivadas por el asiento del brote verrucoso o por la evolución especial del verrucoma.

Ocurre, por otra parte, que se presentan complicaciones determinadas por asociaciones patológicas, o mejor dicho, por contaminancias evolutivas con otras entidades que, al entremezclar sus cuadros sintomatológicos, dan matices especiales a la enfermedad de Carrión. Entre estas asociaciones se destacan el paludismo, las infecciones por Salmonellas, las disenterías, el despertar de tuberculosis latentes que entran en actividad al amparo de la anergia que provoca la bartonelosis, y, en los niños, no es raro observar la evolución conjunta de la verruga y el sarampión o de aquella y la coqueluche.

En los casos de anemias agudas e intensas las complicaciones obedecen a fenómenos de anoxia anémica y no a perturbaciones de la dinámica circulatoria, por el hecho, demostrado por HURTADO y colaboradores⁴⁸, de la no existencia de hipovolemia. El deficiente aporte de oxígeno modifica, como es de suponer, el fisiologismo general de la economía. En este sentido, el polimorfismo sintomático que puede presentarse escapa a toda descripción nosográfica sintética, siendo la clínica la que muestra la individualidad de los

casos y son los clínicos quienes deben referirlos a su verdadera causa.

En cuanto a los procesos reaccionales del período preeruptivo, se observan alteraciones múltiples susceptibles de determinar síndromes clínicos diversos que aparentemente no encuadran en la sintomatología propia de la enfermedad de Carrión.

Las reacciones degenerativo-exudativas descritas por WEISS¹⁵, ⁷⁵ de las que nos ocuparemos más adelante, pueden presentarse a nivel de las serosas como lo han señalado ODRIOZOLA² y ARCE²⁶. GONZÁLEZ OLACHEA⁶⁰ describió un interesante caso de proceso pleural con derrame de origen verrucoso; QUITROGA y MENA⁶¹ hace muchos años señalaron reacciones meningoencefálicas; GÓMEZ¹², artritis exudativas, etc.

Esas mismas reacciones suelen generar cuadros clínicos desconcertantes. Tal cosa ocurrió con un enfermo de nuestro servicio que presentó un síndrome de Frugoni, estudiado por nuestro diligente y culto colaborador de la Cátedra, Dr. CACHAY DÍAZ⁷⁴. Consideramos de interés dar a conocer la historia:

Observación N^o 10.—M. R. de 5 años. Historia clínica N^o 783. Ingresó al servicio en enero de 1941 por presentar una enorme tumoración que llena el lado izquierdo del abdomen. Niña pálida, bien constituida y lúcida. Llama la atención la asimetría del vientre que se presenta distendido al lado izquierdo por la presencia de una enorme esplenomegalia. Sangre: 3'100,000 hematíes con 3,000 leucocitos sin alteración de la fórmula.

El estudio del caso llevó a Cachay Díaz al diagnóstico de síndrome de Frugoni o esplenomegalia tromboflebítica. Pensándose operarlo en buenas condiciones, el 1^o de Abril, sin que nada lo hiciera prever, el bazo comenzó a reducirse espontáneamente, apareciendo al siguiente día un brote de verrugas que en los días sucesivos se transformó en una florida erupción. El bazo recobró sus dimensiones normales, saliendo la enferma de alta 4 semanas después del brote.

Dentro de los pocos casos publicados de enfermedad de Carrión en los niños, merece señalarse el de CHREM⁸² quien estudió un enfermo que presentó ictericia obstructiva y síndrome de hipertensión portal, que, para nosotros, obedece al mismo mecanismo fisiopatológico que el caso anterior, con diferente localización. WEISS¹⁵ cita casos clínicos en adultos que semejaron trombosis de las cuatro extremidades, determinados por reacciones exudativo-proliferativas a nivel del conjuntivo de todo el paquete vascular nervioso de las regiones correspondientes.

En nuestra opinión, todos los casos de neurobartonellosis compilados y descritos por LASTRES⁸³ no son otra cosa que este tipo de reacciones cuando asientan en distintos lugares del neuroeje o del sistema nervioso periférico.

Como complicación de las verrugas mismas, se observa la supuración, frecuentemente en forma aislada, o raramente generalizada, como el caso publicado por BIFFI y CARBAJAL⁷⁸.

Teniendo el carriónico embargado su sistema defensivo retículo endotelial, se hace más vulnerable a otras enfermedades. Como el paludismo reina en los mismos lugares donde existe la epidemia nacional, la asociación de estas dos enfermedades se ve a menudo, determinando por intrincamiento sintomatológico cuadros febriles de difícil interpretación.

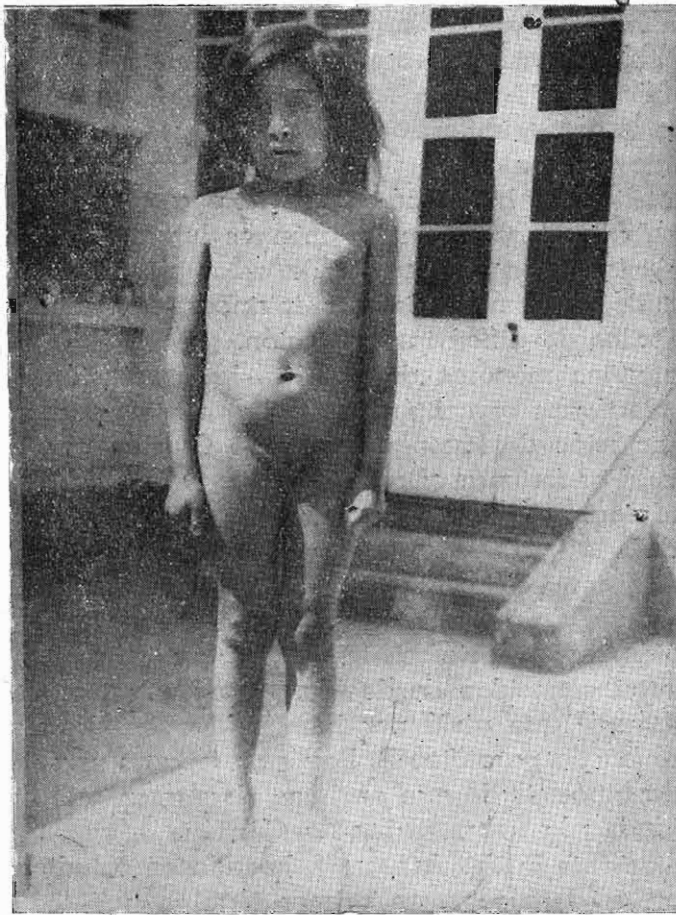
En los niños menores de 2 años, la asociación con enterocolitis disenteriforme es común. Se trata en estos casos, casi siempre, de asociación de la enfermedad de Carrión con Shigellas o Salmonellas. Por fortuna, estas asociaciones que en el adulto son de extraordinaria gravedad, evolucionan en el niño con relativa benignidad.

Tal vez si en esto estriba una de las principales diferencias entre la verruga de los niños y la de los adultos. El desarrollo simultáneo de bartonellosis con infecciones por gérmenes del grupo tifo-coli fueron conocidas desde los primeros lustros del presente siglo. RIBEYRO¹¹⁸ que aisló por hemocultivo en gran número de enfermos el bacilo paratífico B, llegó a preparar una vacuna partiendo de la hipótesis de que era este el germen que comunicaba la malignidad a la fiebre grave de Carrión.

Recientemente L. A. ALDANA⁸⁴, basado en estudios clínicos y bacteriológicos, demuestra en primer término que los similtíficos de la verruga son gérmenes del grupo Salmonella. Cuando se asocia la verruga con salmonellosis en el período preeruptivo el cuadro clínico correspondería a la fiebre de Oroya, fiebre grave de Carrión. Bartonellosis complicada o Salmonellosis carriónica. En casos de no existir esta complicación, si la anemia es intensa, el enfermo desarrollaría la anemia grave de Carrión. Los casos de evolución benigna serían la enfermedad de Carrión, simplemente.

Otra asociación frecuente es con la tuberculosis. En niños que han tenido una primoinfección y en quienes la tuberculosis se encuentra al estado de latencia, puede ella entrar en actividad como consecuencia de la anergia verrucosa. En estas condiciones se

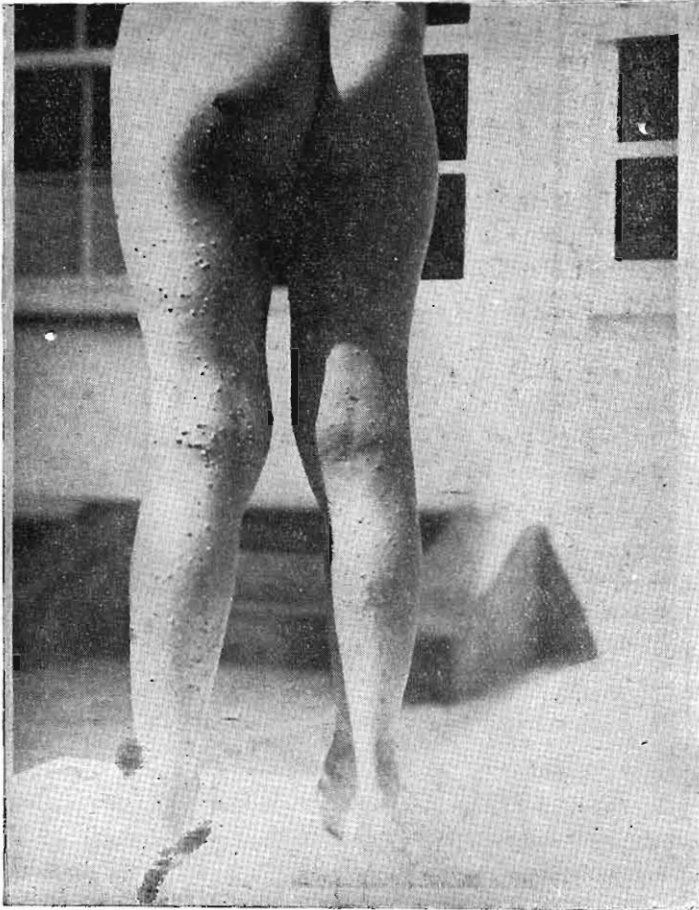
VERRUGA DE LA CORNEA EN UNA NIÑA DE 11 AÑOS



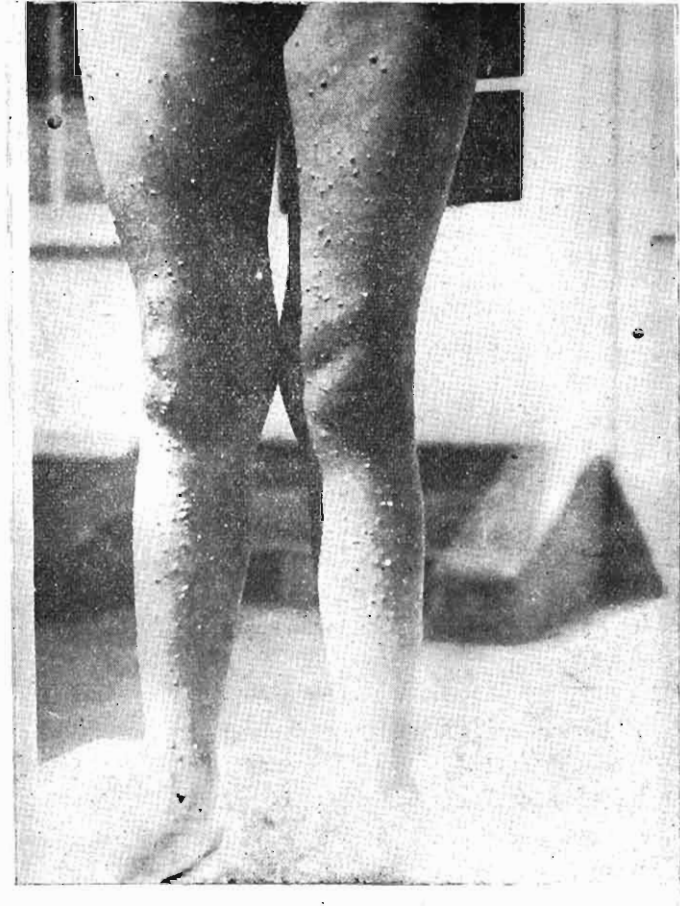
presenta con frecuencia una diseminación hematógica de la tuberculosis, sucumbiendo los enfermos de granuloma. Este fenómeno lo hemos observado algunas veces. Como paradigma podemos señalar el siguiente caso:

Observación N° 11.—H. S. de 5 años, ingresa a nuestro servicio el año 1944. Historia clínica N° 1766. Inicia su enfermedad 8 días antes de hospitalizarse con dolores óseos intensos, náuseas, escalofrío, fiebre vespertal de 39° que remite en las mañanas, acentuada palidez y anorexia. Procede de una zona verrucosa de Ancash. Al examen gran adinamia, facies de profundo sufrimiento. La piel y mucosas son tan pálidas que parecen exangües, taquicardia, micropoliadenia generalizada, hepatomegalia. Análisis de sangre: 825,000 hemáticas; 15,800 leucocitos, 2,6 de hemoglobina. 19% de normoblastos y 1% de megaloblastos,

VERRUGAS MILIARES DE LAS EXTREMIDADES EN
LA MISMA ENFERMA



VERRUGAS MILIARES DE LAS EXTREMIDADES EN
LA MISMA ENFERMA



gran cantidad de reticulocitos. Neutrófilos 66%; Linfocitos 33%; Monocitos 1%. Abundantes bartonellas bacilares y cocoides. Prueba tuberculina negativa.

Después de una ligera mejoría bajo la acción de la penicilina, se agrava al 5º día de hospitalización. Aparecen: edemas palpebrales, esplenomegalia y numerosas Petequias, falleciendo 3 días después.

A la necropsia: granulía pulmonar, pleelitis, hígado en degeneración grasosa y derrame pericárdico.

No siempre las cosas tienen una evolución tan grave. En la observación Nº 9 hemos relatado la historia de una enferma tuberculosa latente que, teniendo un verrucoma laríngeo, la fimatosis no entró en actividad. Debemos dejar establecido el hecho de que esta enferma, durante el período preeruptivo, no presentó los caracteres de la fiebre anemizante grave de Carrión.

También hemos tenido ocasión de observar la asociación de verruga con sarampión y con coqueluche y las complicaciones broncopulmonares de estas enfermedades. Uno de los casos más interesantes se presentó en el servicio del Dr. Guillermo Filomeno, a quien expresamos nuestro agradecimiento por haber puesto a nuestra disposición la documentación clínica cuyos principales caracteres vamos a describir sucintamente.

Observación Nº 12.—El 27 de Agosto de 1948 ingresó al servicio de infecto-contagiosos el niño S. C. de 14 meses de edad y 7,500 gramos de peso. Su enfermedad se inició 3 meses antes con tos quintosa. En los días que precedieron a su ingreso al servicio tuvo tos y disnea. Al examen clínico se comprueba palidez de piel y mucosas, verrugas miliares en la cara y extremidades, estertores diseminados en ambos campos pulmonares, gran hepatomegalia, punta de bazo, micropoliadenia generalizada.

Análisis de sangre: 2 millones de hematíes; 8,600 leococitos con 2 eosinófilos, 39 neutrófilos, 53 linfocitos y 6 monocitos. Anisocitosis e hipocromia. No hay bartonellas al examen directo. Curva vertical de la velocidad de sedimentación que alcanza a 60 m/m a la hora. Orina normal. Diagnóstico: Coqueluche y verruga.

Después de experimentar cierta mejoría, a fines de setiembre presenta elevación de temperamento en las tardes. Presencia de hematozooario. Mejora con tratamiento antipalúdico. El brote verrucoso sigue su curso normal. En octubre desarrolla sarampión, empeora su estado nutritivo. El sarampión se complica de bronconeumonía a focos múltiples, y el enfermo fallece.

Este caso, extraordinariamente interesante, pone en evidencia la notable baja de las defensas orgánicas del verrucoso distrófico por hipocalimentación, en quien evolucionaron conjuntamente

con la enfermedad de Carrión, en el lapso de 2 meses: coqueluche, paludismo, sarampión y bronconeumonía.

No es esta evolución complicada la habitual. La observación N° 7, lo comprueba elocuentemente: el enfermo A. R. de 7 años que ingresa con un discreto brote verrucoso, contrajo en el servicio sarampión que dió un "coup de fouet" a las verrugas, que crecieron con lozanía.

Es extraordinaria la resistencia de los niños verrucosos para soportar las más diversas complicaciones.

ANATOMIA PATOLOGICA

La rareza con que fallecen enfermos de verruga sin presentar infecciones sobreagregadas, hace difícil el estudio de las lesiones que caracterizan la enfermedad de Carrión, por considerarse como manifestación anatomopatológicas de ella alteraciones dependientes de las infecciones espúreas.

Por ser la erupción verrucosa lo más característico de la enfermedad, la atención de los patólogos se encausó en los primeros tiempos, hacia la búsqueda de verrucomas en los distintos órganos y tejidos profundos, sin obtener resultados satisfactorios; habiendo sido necesario efectuar gran número de investigaciones y estudios experimentales, para poder definir las características anatómicas e histológicas de la enfermedad de Carrión.

Para poder hacer una exposición ordenada y metódica de la patología seguiremos el mismo orden que nos hemos trazado en la descripción clínica, señalando las principales lesiones que se encuentran durante los períodos evolutivos de la enfermedad: incubación, invasión o período preeruptivo, brote y regresión.

En lo que al período de invasión se refiere, ya hemos dicho que clínicamente es asintomático. Anatómicamente tampoco se han descubierto alteraciones que indiquen con certeza la puerta de entrada.

Del gran número de estudios experimentales que se han llevado a cabo se desprende que en la verruga no hay chancro de inoculación. En este sentido, la autoexperiencia de KUCZYNSKI⁸⁶ y el estudio anatómico de las lesiones efectuado por MACKEHENIE⁸⁷, ofrecen singular importancia.

Kuczynski se inoculó repetidas veces en los antebrazos traumatizados previamente, con cultivos virulentos de bartonellas obtenidos de enfermos que habían sucumbido de fiebre grave de Carrión. En el punto de la inoculación, al igual que en la experiencia de Carrión, lo único que pudo advertirse fué las huellas de las inoculaciones, y subjetivamente sensación de escosor. MACKEHENIE⁸⁷, al ocuparse de la evolución de los verrucomas, deja constancia de que después de la latencia (incubación) pudo demostrar propagación por vía linfática desde el granuloma aparecido en uno de los puntos de inoculación hasta los grupos ganglionares correspondientes. Este mismo fenómeno que había tenido ocasión de comprobar en estudios experimentales anteriores llevados a cabo con JIMÉNEZ FRANCO⁸⁸, le permitió concluir que la Bartonella incita la proliferación del conjuntivo ambiente hasta alcanzar los ganglios homolaterales. En todo el trayecto de las vías linfáticas correspondientes se pueden apreciar cordones tumefactos que siguen esas mismas vías. La aparición ulterior de verrugas en regiones anatómicas muy alejadas de los sitios de inoculación, observadas en Kuczynski, le hacen colegir una diseminación hemática ulterior.

La difusión linfática de la infección concuerda con el hecho clínico de observarse infartos ganglionares en los enfermos durante el período preeruptivo, sea que desarrollen o no el cuadro anemizante agudo febril de las formas malignas de la enfermedad de Carrión.

En el período de invasión o preeruptivo, tiene lugar la colonización de la bartonella en las células endoteliales. Desde el punto de vista anatómico, el hallazgo característico de la enfermedad de Carrión, como dice WEINMAN⁴², es la presencia de células endoteliales en cuyo citoplasma prolifera exuberantemente la Bartonella. Estos elementos fueron puestos en evidencia por STRONG y colaboradores⁴⁰. ALDANA⁸⁹, sugiere que se les llame "células de Strong", las que se encuentran extraordinariamente difundidas durante el período preeruptivo, descubriéndose en los ganglios linfáticos, hígado, médula ósea, bazo, riñón, cápsulas suprarrenales, páncreas, testículo, corazón, pulmones, hipófisis, vellosidades intestinales, etc., es decir, prácticamente, difundidas en el organismo entero.

Se trata de células endoteliales dentro de cuyo citoplasma se encuentra una cantidad enorme de elementos pequeñísimos de

aspecto bisomático, coloreables con los derivados del Romanowsky que no son otra cosa que Bartonellas. En algunos casos, como dice STRONG⁴⁰ las células están extraordinariamente dilatadas por los gérmenes que obstruyen la luz vascular.

El hallazgo de los gérmenes dentro de las células endoteliales es difícil, por sus exiguas dimensiones, sus peculiares afinidades tintoriales y por su breve tránsito en estos elementos. Con tales dificultades tropezó ALDANA⁴⁷, quien estuvo a punto de pensar que Strong no había encontrado verdaderos gérmenes sino granuleciones debidas a "artificios de preparación o degeneraciones celulares". El hallazgo de estas células endoteliales parasitadas tienen el mismo valor que la comprobación de los verrucomas o de las Bartonellas en la sangre.

En lo que se refiere a las alteraciones post-mortem que se presentan en los órganos y tejidos de la economía, se han llevado a cabo importantes estudios.

Destacan en primer término los trabajos de HERCELLES⁹⁰, quien dió a conocer las alteraciones que había comprobado en los diversos órganos. Extractamos los aspectos más importantes que ha señalado dicho investigador.

El bazo se presenta aumentado de volumen, congestionado, con focos hemorrágicos, infartos y signos evidentes de hiperfunción, tanto en su actividad destructiva cuanto en la productiva de elementos sanguíneos, notándose hiperplasia folicular y metaplasia eritropoyética.

Considera a los ganglios linfáticos como los principales órganos en los que se hace la fijación de los gérmenes productores de la enfermedad, señalando su hipertrofia habitual y lesiones de adenitis descamativa, además de infartos y hemorragias.

Describe en la médula ósea dos clases de lesiones: proliferativas, como respuesta a la anemia, y degenerativas, por trastornos vasculares. CARVALLO⁹¹ en un estudio sobre el mismo asunto que puede considerarse como clásico, señaló la transformación de la médula amarilla en roja, con hiperplasia de todos los elementos a predominio de normo y megaloblastos y sus antecesores los megalocitos, y en la serie blanca intensa reacción neutrófila con tendencia mielocítica. Además, proliferación histiocitaria y megacariocítica y acentuada actividad fagocitaria, lo que a la luz de

los nuevos conocimientos denota hiperactividad retículo-endotelial de los órganos hematopoyéticos.

En el hígado, llama la atención el predominio de alteraciones vasales y sanguíneas: dilataciones venosas, éstasis, infartos y hemorragias. Hace también Herculles una descripción con gran riqueza de detalles de las alteraciones en los distintos aparatos, órganos y tejidos.

Estas importantes comunicaciones constituyeron en su época los estudios anatómicos más completos de la enfermedad de Carrión. Muchos de los puntos tratados inducen al estudioso en el momento actual a serias meditaciones.

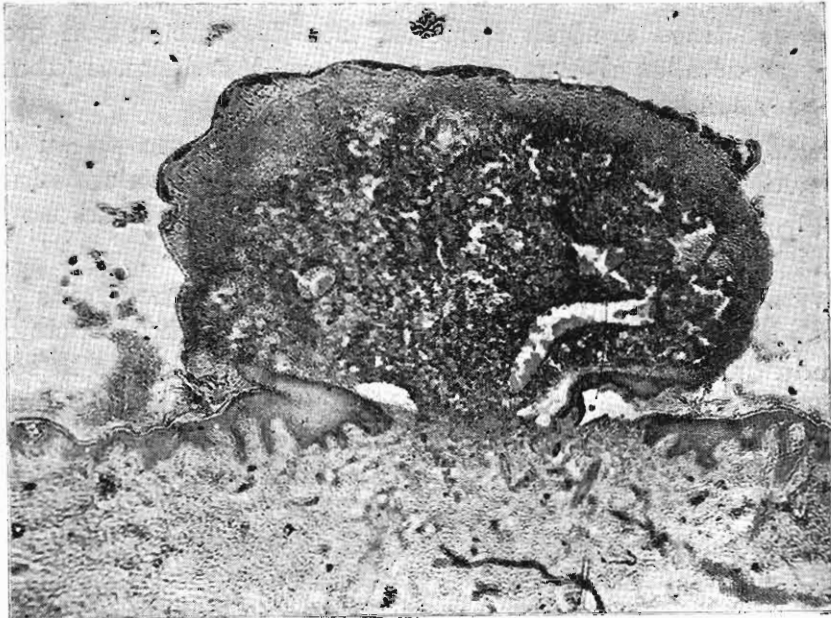
WEISS⁷⁵, valiéndose de biopsias cutáneas practicadas a enfermos durante el período preeruptivo, cuando ha concluido la profunda anemia y han desaparecido las bartonellas de la sangre, o sea, clínicamente, el momento biológico comprendido entre el término del período preeruptivo y el comienzo del brote; describe una serie de modificaciones estructurales de inmenso interés teórico y práctico que demuestran los esfuerzos que realiza el organismo para librar la batalla final de la infección, que culminan con la erupción verrucosa.

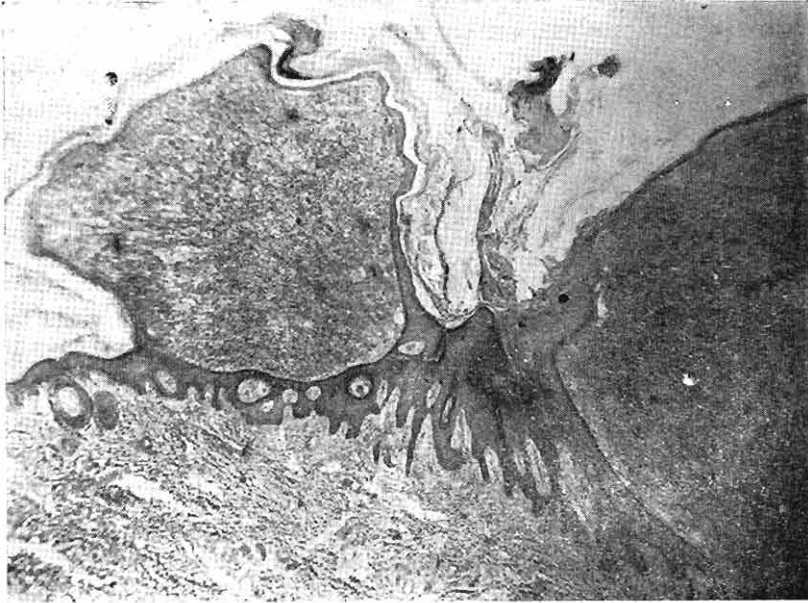
A esta etapa, que Weiss llama período histioide sin erupción macroscópica, corresponde una serie de alteraciones que esquemáticamente consisten en neoformaciones capilares, destrucción de endotelios vasales, formación de trombos y hemorragias intersticiales, etc. Un fenómeno importante que ocurre en los precapilares es la proliferación adventicial, entrevista por HERCELLES⁹⁰ y designada por MACKEHENIE⁹² con el nombre de "reacción adventicial de Weiss". Este fenómeno se opera de preferencia en territorios perivasculares lo que, al determinar irregularidades de calibre, entorpece la circulación.

Las importantes comprobaciones de STRONG⁴⁰ y WEISS⁷⁵ demuestran en forma incontrovertible que el ataque y la defensa en la enfermedad de Carrión se opera en el sistema retículo endotelial.

Los estudios de ALDANA⁸⁹ ratifican y complementan los de su Maestro Herculles, poniendo de relieve el difundido parasitismo de la Bartonella en los órganos y los tejidos, con la circunstancia de que los gérmenes no atacan las células parenquimatosas, sino el conjuntivo que las envuelve y los vasos que las irrigan.

CORTES DE GRANULOMAS VERRUCOSOS





Con amplio criterio interpretativo, MACKEHENIE⁹² asigna como sede de la lucha entre la noxa y el organismo los tejidos de origen mesenquimal. Gracias a las potencialidades múltiples de este sistema, es que polariza sus actividades, ora captando, fijando y destruyendo las bartonellas y los hematíes parasitados por ellas, ora recobrando aptitudes hematoyéticas ancestrales produciendo hemohistioblastos, ora encamina su acción vasogénica creando angioblastos. El mesénquima interviene así, de principio a fin de la enfermedad, destruyendo los gérmenes, compensando la anemia y engendrando los granulomas.

Convencido del importante rol que desempeña el ganglio linfático, HERCELLES⁹³ practica biopsias ganglionares, comprobando que al lado, de la gran cantidad de bartonellas existentes en los senos linfáticos y dentro de las células endoteliales, existen alteraciones del órgano mismo que recaen en el folículo y en los senos linfáticos. En el primero, descubren hemorragias centrofoliculares determinadas por trombosis, lo que altera la textura reticular del órgano. En cuanto a los senos linfáticos, es allí donde encuentran la mayor cantidad de bartonellas, a tal punto que considera este fenómeno de tal fidelidad que recomienda las biopsias ganglio-

nares como elemento de valor diagnóstico comparable sólo al hallazgo de bartonellas en la sangre periférica.

Tanto en los ganglios linfáticos como en todos los tejidos de la economía, el sistema retículo endotelial prolifera mostrando su actividad por signos de eritrofagia, metaplasia eritroide, neoformación capilar y presencia de depósitos de hemosiderina. En algunas zonas se puede apreciar obstrucciones vasculares e infartos subsecuentes.

Reacciones semejantes se comprueban en el bazo cuya arazón conjuntiva denota proliferación del retículoendotelio, con existencia de los mismos fenómenos de eritrofagia, trombosis venosas, infartos y depósitos de siderina.

Ya hemos dicho que uno de los órganos que presenta mayor parasitismo es el riñón, en el que, según ALDANA⁴⁷, los gérmenes pueden ponerse en evidencia en el tubo urinífero, mas no en el glomérulo. En el parénquima renal, las alteraciones son discretas: ligera infiltración grasosa de las células del tubo. En el tejido intersticial no difieren de las que se presentan en los demás órganos.

El hígado siempre se afecta. Habitualmente está hipertrofiado, pudiendo señalarse marcada proliferación de las células de Kupfer que contienen en su interior hematíes, leucocitos y bartonellas. Hay adiposis de grado variable en la célula hepática, dilatación de los canalículos biliares y zonas de necrosis alrededor de las venas centrolobulillares.

Mucho menos marcadas son las lesiones de las vísceras torácicas. PINKERTON y WEINMAN⁹⁴ señalan la existencia de petequias en el músculo cardíaco. STRONG y colaboradores⁴⁰ encontraron estas mismas alteraciones a nivel del pulmón y la pleura.

En los centros nerviosos, MACKEHENIE y ALZAMORA⁹⁵ describen lesiones caracterizadas por proliferación adventicial que asientan a nivel de los vasos y el tejido glial.

En el período eruptivo, la lesión característica es la verruga misma. Estas eflorescencias que en la actualidad son bien conocidas desde el punto de vista estructural, llamaron siempre la atención de los investigadores. VÉLEZ⁹⁶ fué el que hizo la primera descripción de ellas, señalando que se forman a expensas del

cuerpo papilar y que sólo pueden asentar a nivel de la piel. Más tarde, HERCELLES⁹⁷, hace una descripción del nódulo el que cree debido a una proliferación periarterítica a cuyo alrededor se establece un lóbulo. ESCOMEL⁹⁸, considera que se forman trombosis microbianas que dan origen a la proliferación periarterítica de "células verrucosas" nacidas a expensas del conjuntivo, lo que determina la neoformación verrucosa. Sucesivamente, aparecen nuevos estudios de MAYER, ROCHA LIMA y WERNER⁵⁴, de STRONG⁴⁰, de RIBEYRO, ARCE y MACKEHENIE⁵⁵, etc.

De toda esta serie de trabajos se desprende que el verrucoma es un granuloma circunscrito muy vascular que asienta en zonas edematizadas del tejido conjuntivo, determinado por la bartonella baciliformis, cuya presencia es constante. Está constituido por acentuada proliferación angioblástica, con la consiguiente formación de neovasos. En algunas zonas se notan elementos histiocitarios e infiltraciones leucocitarias.

A medida que envejecen, toman un aspecto angiomaso; aparecen fibroblastos, la irrigación sanguínea disminuye, el verrucoma palidece, se originan trombosis vasculares, luego se infiltra de células eosinófilas, sus elementos constitutivos entran en degeneración, la verruga disminuye de dimensiones, terminando por desaparecer, si antes no se ha reabsorbido sin dejar huella alguna.

Tales son, sintéticamente expuestos, los principales hechos anatomopatológicos adquiridos. De ellos se desprende que la enfermedad de Carrión tiene como asiento el sistema retículo endotelial.

INVESTIGACIONES BIOQUIMICAS

Los primeros estudios bioquímicos de la verruga fueron efectuados por GARCÍA GODOS⁹⁹ quien, al estudiar la orina de los carriónicos pudo comprobar la existencia de marcado descenso de la relación azotúrica, lo que implica alteraciones funcionales hepáticas.

MONGE¹⁰⁰ llamó la atención acerca de la naturaleza hemolítica de la ictericia que presentan algunos enfermos de verruga. GUZMÁN BARRÓN¹⁰¹, por medio de la reacción de van der Bergh prac-

ticada en verrucosos con o sin ictericia, pudo verificar que la bilirrubina indirecta era fuertemente positiva en los casos de anemia intensa, señalando también la positividad de la diazoreacción de Ehrlich y de la de Moritz Weiss, afirmando igualmente la existencia de urobilina urinaria. Estos estudios confirmaron la existencia de un componente hemolítico en la anemia de la fiebre grave de Carrión, tal como lo había señalado Monge algunos años antes. Iguales resultados obtuvieron HURTADO y colaboradores⁴⁸. La gran destrucción globular, por una parte, y la disminución de la excreción de bilirrubina por la célula hepática, por otra, no sólo demuestran la naturaleza hemolítica de la anemia sino también perturbaciones en el funcionalismo hepático.

Conocida la relación que existe entre el descenso de la cantidad de colesantina sanguínea y las anemias y el rol que desempeña esa sustancia en los fenómenos de inmunidad y alergia, GUZMÁN BARRÓN¹⁰² llevó a cabo investigaciones sobre el comportamiento de la colesantina en la bartonelosis, encontrando hipocolesterinemia en los casos de intensa desglobulización, sin que exista paralelismo entre el grado de anemia y la proporción de colesantina. En el período eruptivo, en cambio, el tenor de colesantina aumenta, sobre todo en los enfermos que han presentado intensa anemia.

La cantidad de ácidos aminados en la sangre ha sido determinada por PONS y URTEAGA¹⁰³ quienes comprobaron en un enfermo con grave anemia carriónica, aumento de la aminoacidemia, en concordancia con los resultados obtenidos experimentalmente en el perro. Esta alteración denota también profundas perturbaciones en la actividad hepática.

Entre las constantes biológicas orgánicas, la proporción de las albúminas plasmáticas y la relación serina-globulina, se modifican al estado patológico. MERINO¹⁰⁴ puso en evidencia un descenso constante del cociente serina-globulina. En el período pre-eruptivo existe hipoproteinemia total moderada, con hiposerinemia marcada hecho que explica la frecuencia de los edemas, mientras que en el período eruptivo hay tendencia a la hiperproteinemia, con hiposerinemia moderada y manifiesta hiperglobulinemia.

De significativo valor para la interpretación de la anemia son los caracteres de la secreción gástrica, que ha sido estudiada por GUZMÁN BARRÓN¹⁰⁵ y por HURTADO y colaboradores⁴⁸. Estos

estudios coinciden en que existe hipofunción secretoria gástrica, caracterizada por hipoclorhidria, anaclorhidria y en algunos casos se puede observar aquilia verdadera.

En un reducido número de nuestros enfermos, hemos comprobado que las pruebas de floculación de insuficiencia hepática: Hanger, timol y oro coloidal, dan resultado positivo.

DELGADO FEBRES¹⁰⁶ al efectuar investigaciones sobre metabolismo pigmentario, ha podido comprobar un considerable aumento del urobilinógeno fecal, superior en más de 20 veces a la cifra normal, en enfermos durante el período preeruptivo con anemia grave y presencia de bartonellas en los hematíes. En todos ellos las pruebas hepáticas de floculación dieron resultados positivos, análogos a los que nosotros mismos hemos comprobado. Durante el período eruptivo, la excreción de urobilinógeno fecal urinario, permanece dentro de límites normales lo que demuestra, en forma directa, que en la génesis de la anemia de la enfermedad de Carrión existe un severo componente hemolítico.

PATOGENIA

En lo que se refiere a la patogenia de la enfermedad de Carrión, ESPINAL³² fué el primero en considerar la unidad etiológica de la fiebre grave de Oroya y la verruga peruana, opinión que compartían distinguidos clínicos de fines del siglo pasado: Salazar, Alarco, Flores y otros. Fué AVENDAÑO¹⁰⁷, el año 1885, quien dió la primera interpretación patogénica después de la trágica experiencia de Carrión, al decir que la fiebre de Oroya no era otra cosa que el período anemizante febril, que en los casos de alta gravedad precede a la erupción verrucosa. Esta tesis reinó entre los médicos peruanos durante muchos años.

En 1927, WEISS⁷⁵ dió a conocer una concepción patogénica que, a despecho de las críticas y de los años transcurridos, constituye la doctrina verrucogénica que cuenta con el mayor número de adeptos en el país.

Estableció definitivamente, sobre bases anatómicas y clínicas, que la verruga es una enfermedad retículoendotelial cuyo desarrollo se opera en dos fases: una hemática, con presencia de bartonellas en la sangre, y la otra histioide, fruto de la reacción

del retículoendotelio frente al agente causal, que termina con la formación de los granulomas verrucosos.

El fin de la fase hemática se anuncia por la crisis hemática de MONGE⁹⁹: la destrucción hemática se detiene; las bartonellas desaparecen de la sangre al examen directo, y aparece la fórmula leucocitaria con monocitosis y eosinofilia, fenómenos que corresponden a la fórmula de inmunidad de SCHILLING¹⁰³, la que cronológicamente fué descrita por Monge en la verruga, algunos años antes de que el sabio hematólogo alemán diera a conocer sus importantes investigaciones.

En la fase histioide se presentan dos posibilidades: presencia o ausencia del brote macroscópico. La primera comprende a la erupción verrucosa misma; la segunda corresponde a la serie de fenómenos clínicos que ODRIOZOLA² designó con el nombre de período intercalar.

Inspirándose en analogías evolutivas y clínicas con el reumatismo, considera Weiss que en la erupción verrucosa entran también en juego dos elementos descritos por KLINGE¹⁰⁹: 1º un estado exudativo-degenerativo, con caracteres semejantes, más no idénticos, a los que preceden a la formación de los nódulos de Aschoff (edema local, infiltración, focos hemorrágicos y lesiones degenerativas o destructivas); y, 2º un proceso proliferativo que se desarrolla a expensas de los angioblastos. Mientras en la enfermedad reumatismal predomina el factor exudativo degenerativo, siendo discretas las manifestaciones proliferativas, en la enfermedad de Carrión ocurre el fenómeno contrario: las manifestaciones exudativas son discretas, y exuberantes los fenómenos proliferativos que pueden llegar en ocasiones a producir inmensas verrugas mulares.

Basado MACKEHENIE^{110, 111, 112}, en el asiento mesenquimal de la enfermedad, en el aspecto ricketziforme de la bartonella y en algunos caracteres clínicos semejantes existentes entre la verruga y los tifus, sugiere que la enfermedad de Carrión debe salir del aislamiento nosológico en el que se le ha querido situar, para ser incorporada a la gran familia de los tifus. Paz Soldán basado en estos puntos de vista, definió la verruga como un "tifus anemizante y botonoso". Esta tesis, no obstante ser muy sugestiva, no es seguida por la mayoría de clínicos y patólogos del país.

Para ALZAMORA¹¹⁴ la fiebre de Oroya sería la bartonelosis aguda, caracterizada por abundante pululación del microbio en la sangre. El esfuerzo reaccional del organismo obligaría al germen a radicarse en los elementos endoteliales, perdiendo la aptitud para determinar procesos de marcha aguda, pero sí capaces de originar una enfermedad benigna cuyo corolario sería la erupción verrucosa. Entre estos dos tipos reaccionales extremos existiría una gama de formas intermedias.

En una serie de trabajos realizados por ALDANA⁸⁹ basados en estudios bacteriológicos y anatomoclínicos, interpreta la génesis de la enfermedad de Carrión en forma completamente diferente a todas las anteriores. Para él, la Bartonella sería un microbio mutante, susceptible de actuar frente al organismo humano bajo tres aspectos diferentes, cada uno de los cuales estaría dotado de actividad patógena distinta.

Una de sus formas, es la bacilar, la otra, ricketzial, tomando la tercera los caracteres de virus. La primera se observa como parásito transitorio y epiglobular en los casos de anemia grave de Carrión; la segunda, ricketziforme, es la que se observa en el período que precede al parasitismo hemático, cuando el germen se muestra fundamentalmente endoteliófilo; la bartonella virus correspondería a las inclusiones clamidozoicas descritas por MAYER, ROCHA LIMA y WERNER⁵⁴ en la verruga misma, encontrándose como tal durante el período eruptivo de la enfermedad.

La bartonella asumiría todas estas mutaciones, de carácter reversible, como consecuencia de las interacciones entre el germen infectante y el organismo que se defiende de la noxa tratando de destruirla. Pero en los medios de cultivo, la bartonella siempre tendría sus típicos caracteres baciliforme o cocoide.

Nosotros, situándonos en el terreno clínico y apoyados en las investigaciones bacteriológicas, anatomopatológicas, bioquímicas y fisiopatológicas precedentemente expuestas, consideramos la enfermedad de Carrión como una entidad cíclica, de marcha subaguda generalmente, con tendencia a la cronicidad algunas veces, que evoluciona en cuatro períodos perfectamente definidos: Incubación, que se extiende desde el momento de la picadura del insecto transmisor hasta la aparición de los primeros síntomas clínicos; invasión o preeruptiva, cuyos límites se extienden desde el fin de la incubación, hasta la aparición de las primeras manifestaciones eruptivas;

erupción, que comprende el brote característico, hasta el comienzo de la regresión, que constituye el cuarto y último período de la enfermedad. Como en todo cuadro nosográfico, las fronteras de cada uno de los períodos evolutivos no siempre son fáciles de precisar en la verruga.

El período de incubación es silencioso y se caracteriza por la difusión primaria del germen en el organismo, la que se opera por vía linfática, como lo admiten REBAGLIATI¹⁸, MACKEHENIE⁸⁷ y muchos otros, basándose en las experiencias de KUCZYNSKI⁸⁸. La tendencia endoteliotropa de las bartonellas y su avidez de oxígeno las hacen invadir los endotelios capilares y linfáticos donde andan proliferando rápida e intensamente.

El segundo período corresponde a la fase hemática de Weiss; en él, las células endoteliales distendidas al máximo por la exuberante proliferación del microbio, estallarían dentro de la luz de los vasos, diseminando la infección por vía hematogena. En este período, el sistema retículo endotelial, aún no ha logrado establecer sus defensas en forma adecuada para destruir el germen. Muy verosímilmente, la difusión hemática no es una verdadera septicemia sino, más bien, una serie de descargas bartonelémicas.

En estas condiciones pueden ocurrir dos fenómenos: o las descargas bartonelémicas son masivas debido a una gran proliferación microbiana, dando origen a la fiebre anemizante grave de Carrión; o las bacteriemias son paucimicrobianas, en cuyo caso la anemia es discreta, el estado general de los enfermos satisfactorio y el mecanismo inmunobiológico sigue su curso normal hacia el brote o erupción, como es la regla en los niños.

Los hematíes cargados de bartonellas son captados por el sistema retículo endotelial. A esta hematofagia inicial sigue un proceso de digestión o lisis de los hematíes parasitados, lo que determina la anemia por hematofagia y hemolisis, tanto más intensa cuanto mayor es el parasitismo hemático y la hematofagia consiguiente.

En el determinismo de cada uno de los dos aspectos clínicos, juegan importante papel el estado constitucional del enfermo, la virulencia del microbio y la coexistencia de enfermedades infecciosas latentes que se manifiestan en forma activa gracias a la disminución de la resistencia orgánica, producida por la propia bartonellosis.

El tercer período, o eruptivo, está constituido por el brote verrucoso, exponente de inmunidad y término del ciclo activo de la lucha entre el microbio y el organismo. El período de regresión o seca no es otra cosa que la desaparición de los granulomas del organismo, y la restitución completa al estado de salud.

No quiere decir esto que todas las bartonellas desaparezcan completamente al término del ciclo nosológico de la enfermedad. El organismo puede continuar albergándolas durante un tiempo indeterminado, fenómeno biológico bien conocido en gran número de enfermedades. El establecimiento de la inmunidad solo significa una potencialidad adquirida por el ser vivo, que lo hace refractario a las agresiones de un microbio determinado, pudiendo este último continuar como huésped inócuo para el organismo inmune, el que se transforma así en portador de gérmenes y fuente de diseminación de la enfermedad. A esta ley de patología general, también está sometida la enfermedad de Carrión.

Vamos a detenernos muy brevemente a analizar el mecanismo fisiopatológico de algunos de los síntomas de la Verruga, a la luz de las recientes adquisiciones.

Ya hemos señalado el mecanismo de la anemia. Los edemas obedecen a hiposerinemia que trae como consecuencia la ruptura del equilibrio onkótico. La hiperglobulinemia, traduce una hiperactividad retículo endotelial. Así se desprende de los trabajos de WHIPPLE¹⁴. Es probable que sea la fracción gamaglobulina la que debe estar fuertemente aumentada, por el rol que juega en los mecanismos inmunitarios. Desgraciadamente, no se han efectuado estudios electroforéticos que pudieran haber aclarado el punto. La misma significación que la hiperglobulinemia nos parece que tiene la hipercolesterinemia del estado preeruptivo.

Nos inclinamos a pensar que la fiebre se debe a dos factores: la infección propia de la bartonelosis y la liberación por hemolisis de gran cantidad de núcleos pirrólicos de acción pirotógena.

Los estudios bioquímicos y los hallazgos anatomopatológicos descritos a nivel del hígado demuestran evidente perturbación orgánica y funcional de la glándula hepática. Precisamente, la elevada proporción de globulinas plasmáticas, con descenso de la seroalbúmina, indica incapacidad de la célula hepática para efectuar la síntesis de la serina. Igual significación de insuficiencia

funcional hepática tiene la hiperbilirrubinemia y la disminución del coeficiente azotúrico.

En lo que respecta a los demás síntomas: gastrointestinales, nerviosos, respiratorios, etc. obedecen a la infección y muchos de ellos a la anoxia anémica, demostradas ambas ampliamente en las numerosas investigaciones realizadas.

Ciertas manifestaciones desconcertantes, tales como el síndrome de Frugoni y la ictericia obstructiva, para solo señalar las que han sido descritas en los niños y a las que nos hemos referido, tienen por substratum anatómico reacciones proliferativas que, sin llegar a la producción del granuloma específico, obedecen a proliferaciones adventicias que, pueden constituir obstáculos mecánicos y dificultades de la hemodinámica capaces de provocar los más variados síndromes clínicos.

Las múltiples manifestaciones nerviosas que, con el nombre de neurobartonellosis, han sido descritas en gran número de casos de verruga tienen idéntico mecanismo patogénico.

DIAGNOSTICO

En el período eruptivo no existe problema diagnóstico en la enfermedad de Carrión: el enfermo la exhibe. Tampoco presenta dificultades en el período preeruptivo cuando hay intensas anemia, pues el análisis de sangre revela al existencia de Bartonellas.

Los tropiezos se encuentran cuando los enfermos llegan en apirexia o subfebriles, pálidos, con trastornos gastrointestinales, dolores y desmejoramiento del estado general. En tales condiciones el clínico se siente perplejo, pues la enfermedad de Carrión puede confundirse con cualquier infección de marcha tórpida, según el predominio de alguno de los síntomas iniciales.

No existe ningún síntoma clínico en el período preeruptivo que sirva de elemento de certeza. La procedencia del enfermo es tan solo un dato presuntivo. Las características hematológicas tampoco definen la enfermedad.

Las manifestaciones dolorosas carecen de especificidad. En el lactante se confunden fácilmente con las de la sífilis congénita, sobre todo si se aprecia esplenomegalia, anemia e infartos ganglionares, debiendo recurrirse a la serología y a la radiología para

disipar las dudas. En los niños mayores inducen a error cuando asumen tipo reumatisal.

La pluralidad sintomática ocasionada por lo irregular del asiento proliferativo adventicial, a lo que hemos hecho referencia precedentemente, da origen a los más variados cuadros clínicos, siendo la sagacidad del práctico la que puede referirla a su verdadera causa. La aparición del brote disipa todas las dudas.

Sería necesario recorrer gran parte de la patología para poder mostrar todos los errores susceptibles de cometerse, pues la enfermedad de Carrión puede pasar confundida con un sinnúmero de dolencias.

El criterio realmente seguro para poder afirmar la naturaleza de la enfermedad es la comprobación de su agente causal: la *Bartonella baciliformis*. Esta solo se encuentra, lo repetimos, al examen directo cuando la anemia es muy intensa. Indirectamente, puede comprobarse su existencia por medio del hemocultivo. Fué TORREALBA¹¹⁵ quien por primera vez dió las pautas a seguirse con tal fin, señalando que los resultados positivos alcanzan al 85% de los casos en los que no se encuentra la *Bartonella* al examen directo de la sangre.

Las investigaciones de HURTADO y colaboradores²³ en Torna-mesa han puesto de manifiesto la existencia de portadores crónicos y de infectados aparentemente sanos en la proporción de 13% de los individuos estudiados en aquella zona verrucosa. Estos hallazgos no restan importancia al hemocultivo como medio seguro de diagnóstico en los casos dudosos, toda vez que en quienes se efectúa el hemocultivo es en sujetos con síntomas clínicos de enfermedad de Carrión. El resultado positivo en tales condiciones significaría enfermedad en plena evolución.

La biopsia ganglionar, recomendada por Hercelles como medio de diagnóstico precoz, sería un procedimiento complementario y muy seguro en caso de abrigarse dudas, puesto que no solo permite comprobar la presencia de bartonelas, sino también poner en evidencia lesiones anatomopatológicas de gran valor.

PRONOSTICO

Evolucionando la enfermedad de Carrión en los niños, en forma rápida hacia la erupción, no siendo la anemia grave tan frecuente como en el adulto, y siendo las complicaciones mucho mejor toleradas, el pronóstico de la verruga es benigno en la infancia.

Durante la diseminación hemática en el período preeruptivo, es cuando la enfermedad ofrece mayor gravedad. Sin embargo, aún es mucho mejor soportada por los niños con cifras hemáticas de 1 millón de eritrocitos que por los adultos.

La razón fundamental del mejor pronóstico de la verruga en la infancia obedece a que los niños poseen un vigoroso sistema retículo endotelial que los libera con cierta facilidad del parasitismo hemático, y las pérdidas sanguíneas se compensan con gran celeridad gracias a su activo sistema hematopoyético.

En lo que a complicaciones o asociaciones con otras enfermedades se refiere, la mortalidad en los niños es mucho menor que en las demás etapas de la vida. Mientras que en el adulto HURTADO y colaboradores⁴⁸ señalan el 62%, cifra que para ALZAMORA¹¹³ es de 88% y que JIMÉNEZ FRANCO¹¹⁶ hace elevar a 96%, en los niños solo alcanza al 45% según nuestras estadísticas.

No hemos tenido ocasión de observar la retrocesión del brote. Parece que ciertas enfermedades, en vez de hacer retrogradar la erupción la estimulan. Este fenómeno fué patente en la observación N^o 7 en la que la aparición de sarampión durante el período eruptivo de la verruga, lejos de provocar la retrocesión, avivó el brote verrucoso.

No es de extrañar el diferente pronóstico que tiene la enfermedad de Carrión en función de la edad. Ya hemos dicho, y éste es nuestro convencimiento, que, siendo la verruga una enfermedad de la infancia, cuando se presenta en la edad adulta es de mucho mayor gravedad, fenómeno fácil de advertir en casi todas las enfermedades infecciosas y eruptivas. La verruga no puede hacer excepción a esta regla.

El pronóstico varía según la procedencia de los individuos. Los nativos de las zonas verrucosas son más resistentes que los forasteros. Este fenómeno es aplicable tanto al niño cuanto al adulto.

La raza autóctona soporta mejor la enfermedad de Carrión que el mestizo, y este mejor que el blanco. Por consecuencia, al es-

tablecer el pronóstico, deben tomarse en cuenta estos factores cuya interpretación no puede ser otra que la adquisición de cierto grado de inmunidad, mayor resistencia, o mejor aptitud defensiva racial adquirida a través del tiempo.

El sexo también influye en el pronóstico. En el hombre la enfermedad es más severa que en la mujer, y la mortalidad mucho mayor.

La coexistencia de la verruga con tuberculosis activa o evolutiva, sobre todo cuando ambas coinciden en la diseminación hemática, es de alta gravedad. En tales casos, la muerte suele ocurrir casi siempre por granuloma pulmonar, o generalizada, o por meningitis tuberculosa, fenómenos que hemos podido comprobar numerosas veces en la mesa de autopsias.

En el período eruptivo, el pronóstico siempre es bueno en los niños. La enfermedad es más molesta que grave, pudiendo provocar pérdidas sanguíneas de consideración pero que no comprometen la vida de los enfermos.

La introducción de los antibióticos, como veremos más adelante, ha hecho cambiar en parte el criterio pronóstico de la enfermedad de Carrión.

TRATAMIENTO

Hasta los primeros lustros del siglo actual, solamente se empleaban medicamentos sintomáticos en el tratamiento de la verruga, sin obtener otro resultado que demostrar su ineficacia. Huérfanos de remedios efectivos, los clínicos antiguos confiaban más en la "vix medicatrix natura" que en los agentes terapéuticos que esgrimían contra la enfermedad de Carrión, empleándolos, sin duda, con la fundada esperanza de que la psicoterapia farmacológica, comunicara alientos a los enfermos en los momentos de mayor gravedad.

Se emplearon después agentes de acción fisiopatológica, los que, al producir cierta tregua en la marcha, muchas veces inexorable de la enfermedad, gozan aún en la actualidad de indicaciones cabales en determinados casos.

Cuando la anemia del período preeruptivo asume gravedad, las transfusiones sanguíneas, siguiendo las directivas trazadas por

MUÑOZ BARATA¹¹⁷, han mostrado real eficacia. En los niños, esta terapéutica ha proporcionado notables resultados.

Pero aún cuando el proceso anémico se supera, los pacientes, sobre todo adultos, sucumben con frecuencia, víctimas de enfermedades espúreas que, al complicar la verruga en el momento de mayor peligro, le hacen asumir gran malignidad. A este tipo clínico se refería ARCE²⁶ al hablar de verruga maligna como una forma "hipertóxica, violenta y casi siempre fatal de la enfermedad de Carrión".

La índole de este trabajo sólo nos permite dar a conocer muy a la ligera algunos ensayos terapéuticos, basados en consideraciones etiopatogénicas. Al observar RIBEYRO¹¹⁸ en un gran número de casos la asociación de la verruga con infección a paratífico B, recomendó el uso de vacuna antiparatífica a fin de despertar la inmunidad contra estos gérmenes de asociación secundaria.

Los sorprendentes resultados alcanzados con la quimioterapia en el tratamiento de ciertas enfermedades provocadas por protozoarios, indujeron a ARCE¹¹⁹ a ensayar el salvarsan, partiendo de la hipótesis que la verruga debía ser producida por algún protozooario. Los resultados se tradujeron en una mejoría del cuadro anémico, sin ejercer acción alguna sobre el presunto protozooario.

La observación clínica, al poner en evidencia que la aparición del brote significa el período terminal del ciclo de la Bartonella en el organismo, con el consiguiente establecimiento de la inmunidad, hizo concebir a algunos clínicos la idea de emplear revulsivos cutáneos que estimularan la erupción: fricciones de la piel, con trementina, sinapismos, etc. BERNALES¹²⁰ recomendó la terapéutica citotofiláctica por medio de inyecciones endovenosas de cloruro de magnesio. Todos estos métodos tuvieron que ser abandonados por no dar ningún resultado.

Los ensayos de ROCA y BOLAÑA¹²¹ con el empleo de glicerina, por felices que hayan sido algunos de sus resultados, sólo pueden tomarse como elementos coadyuvantes en el tratamiento, y carentes de especificidad.

Un producto quimioterápico estiboarsenical preparado en Leverkusen con el nombre de Bayer 386, o S. D. T., de acción efectiva en las bartonelosis animales, fué ensayado por MANRIQUE¹²². Un

apreciable historial clínico demostró resultados alentadores, los que no fueron tan satisfactorios en manos de NIETO¹²³.

La intraducción de los antibióticos en la terapéutica movió a los investigadores peruanos a aplicarlos en el tratamiento del mal autóctono, con resultados muy alentadores. Fué en nuestro servicio que se hizo el primer ensayo en el país, por medio de penicilina, por nuestros asistentes Drs. CACHAY DÍAZ y VÍLCHEZ¹²⁴, desgraciadamente en un enfermo que ingresó "in extremis". Por la misma fecha, MERINO¹²⁵ fué afortunado, en su primer ensayo; habiendo sido desde entonces que comenzó a difundirse esta terapéutica en la enfermedad de Carrión.

ALDANA y TISNADO¹²⁶ investigaron la acción de la penicilina en cultivos de Bartonellas demostrando que poseía notable acción bacteriostática y antibiótica. A determinada concentración impide el desarrollo de la Bartonella, y en dosis menores afecta la morfología del germen.

Gran número de clínicos hicieron conocer los resultados que obtuvieron con la nueva droga. En nuestro servicio del Hospital del Niño, pudimos comprobar que la penicilina a la dosis diaria de 200,000 unidades, produce una rápida desaparición de la Bartonella de la sangre periférica y una mejoría efectiva del cuadro hemático. La acción del antibiótico en el período eruptivo no es tan eficaz. Sobre estos puntos están de acuerdo todos los que han empleado penicilina.

Siendo la verruga una enfermedad cíclica, sostenemos que si la penicilina fuera un agente específico efectivo, debería detener la marcha de todo el proceso en cualquiera de sus períodos, la que no ha podido demostrarse toda vez que en gran número de observaciones se ha podido comprobar que la desaparición de la Bartonella de la sangre y la mejoría del enfermo, no implica la supresión del período eruptivo.

También se ha usado la estreptomycin, cuya eficacia, según nuestra experiencia personal es más espectacular aún que la de la penicilina. Hemos observado casos de fiebre grave de Carrión con un parasitismo hemático de 90% reducirse al 15% en las primeras 24 horas del empleo de estreptomycin, desapareciendo por completo 48 horas más tarde al mismo tiempo que la anemia mejora y el enfermo se recupera. La dosis empleada ha sido de 1 gr. diario. En lo que se refiere a la erupción, los resultados son análogos a los que se advierten con la penicilina.

BATTISTINI MORE, MUÑOZ P. y TISNADO¹²⁷ han comprobado que la estreptomocina está dotada también de propiedades bacteriostáticas y antibióticas sobre los cultivos de Bartonellas.

Un reciente trabajo de ALDANA, ZUBIATE y CONTRERAS¹²⁸ da a conocer la observación de un enfermo que, tratado con dosis insuficientes de estreptomocina, creó una resistencia del germen al antibiótico que demandó el empleo de penicilina para obtener la curación.

Sintetizando nuestra experiencia terapéutica con estos antibióticos, nos permitimos recomendar el empleo de ellos en dosis altas, precozmente administradas y usadas en forma prolongada.

También hemos usado la cloromicetina, gracias a las facilidades y consejos que nos brindó el Dr. Payne mientras estuvo de tránsito entre nosotros. Desgraciadamente, sólo la pudimos emplear en enfermos en período eruptivo. Este antibiótico sintético lo hemos ensayado en dos formas de aplicación: supositorios de 400 miligramos tres veces al día, y cápsulas de 250 miligramos a la dosis diaria de 50 miligramos por kilo de peso. En el reducido número de enfermos en que hemos experimentado, observamos que la vía rectal es menos efectiva que la oral.

Bajo la acción de la cloromicetina las verrugas palidecen, se marchitan y tienen tendencia a la desecación. A las 24 horas de administrar el antibiótico ya se nota el cambio de coloración. Cuando se suspende el tratamiento, vuelven a ingurgitarse y revivir. Uno de nuestros enfermos a quien bajo la acción de la cloromicetina oral, le desapareció su brote comenzante, a los tres días de interrupción del tratamiento presentó un nuevo brote que no pudimos combatir por haberse nos terminado la droga. Consideramos que sería conveniente forzar la dosis los primeros días y luego mantenerla por una semana en la cantidad de 50 miligramos por kilo. Para nosotros, se trata de un valioso agente terapéutico que debe ser ensayado en el período preeruptivo.

Creemos que debe darse preferencia en el tratamiento a la estreptomocina y a la cloromicetina porque estos antibióticos, a la vez que actúan sobre la Bartonella, son de notoria eficacia sobre los gérmenes del grupo Salmonella, los que, en el adulto sobre todo, asociando sus efectos con los de la enfermedad de Carrión, comunican a esta inusitada gravedad.

La aplicación de antibióticos en el tratamiento de la verruga significa el más efectivo progreso terapéutico alcanzado hasta la fecha.

PROFILAXIA

Desde el punto de vista profiláctico, en el proceso de la verrugogénesis deben tomarse en consideración tres factores: la fuente o reservorio del virus, el agente transmisor y el individuo sano. Por otra parte, las zonas endémicas, desde el punto de vista de la distribución geográfica de la enfermedad, son bien conocidas, lo que limita o circunscribe las medidas sanitarias a tomarse.

Los tres factores primordiales a los que acabamos de hacer alusión constituyen los eslabones de una cadena que, al romperse uno solo de ellos, se logra evitar la difusión de la enfermedad.

Está plenamente demostrado que el ser humano es el reservorio del virus, pudiendo albergarlo en las siguientes condiciones:

1º Los individuos clínicamente sanos, que nunca han dado manifestaciones de enfermedad de Carrión y que sin embargo están infectados;

2º Los sujetos portadores de gérmenes que, habiendo tenido la enfermedad, han curado, pero continúan teniendo bartonellas en su organismo, en forma semejante a lo que ocurre en otras enfermedades infecciosas; y.

3º Los enfermos en proceso evolutivo.

El agente transmisor, como ya lo hemos dicho, es un insecto alado, hematófago, cuya hembra pica de noche y que encontrándose muy difundido en las zonas endémicas, es conocido con el nombre de "titira" o *Phlebotomus verrucarum*.

El tercer elemento es el hombre sano. Aún no se ha podido preparar vacunas específicas que produzcan inmunidad activa. Por consiguiente, no existiendo ningún procedimiento preservativo que haga refractario al hombre sano contra la infección bartonelósica, la profilaxia debe dirigirse sobre los otros elementos que intervienen en la génesis de la enfermedad.

La esterilización bacteriológica de las fuentes de infección constituidas por los seres humanos, portadores crónicos, infectados o enfermos, es cuestión, prácticamente, irrealizable en la actualidad.

Es muy difícil determinar la cantidad de individuos infectados en las zonas endémicas y aún en el supuesto de que tal cosa pudiera realizarse, el aislamiento de ellos sería una obra casi imposible de llevar a cabo.

Sólo resta como elemento para poder realizar una campaña activa de profilaxia la lucha contra el insecto transmisor. Campañas sanitarias de esta índole se han llevado a cabo con óptimos resultados en otras enfermedades igualmente transmisibles por picadura de insectos. Baste recordar la erradicación de la fiebre amarilla en Río de Janeiro y en Panamá, las campañas anti-maláricas y antiexantemáticas, etc. Los poderosos insecticidas actuales, y entre ellos D. D. T., son muy activos contra el *Phlebotomus*, según lo han podido demostrar HERTIG¹²⁹ y GORBITZ²².

La lucha contra el *Phlebotomus Verrucarum* presenta ciertas dificultades, por no conocerse con exactitud el ciclo vital natural del insecto. No obstante ésto, se deberá procurar su aniquilamiento al estado adulto con una campaña continuada de dedetización en las zonas endémicas, la que deberá ser centrífuga, teniendo en cuenta la ampliación de esas zonas verrucosas en función de los regímenes pluviales.

Mientras la lucha contra el vector no se realice en tal forma, son de recomendar ciertas precauciones de aplicación inmediata, de acuerdo con los conocimientos epidemiológicos. El individuo sano debe eludir la permanencia en las zonas verrucosas después de las 5 de la tarde, y si no le fuera posible hacerlo por circunstancias especiales, usará de repelentes, cuya acción es breve y transitoria.

Los mosquiteros y telas metálicas, no son muy recomendables. Las pequeñas dimensiones del *Phlebotomus* demandarían usarlos de mallas muy tupidas que en la práctica resultan incómodos.

El conocimiento que se tiene hoy día de la enfermedad de Carrión, en lo que se refiere a su etiología y epidemiología como a su tratamiento y profilaxia, han llegado a tal grado de progreso que podemos abrigar la esperanza de que en un tiempo relativamente breve, se podrá hacer desaparecer la Verruga de la faz de la tierra.

Cuando los médicos peruanos hayamos conseguido tal cosa, entonces habremos cumplido el compromiso contraído con Carrión quien, la víspera de su muerte, recomendó a un estudiante de

primer año de medicina que perseverara en la obra que estaba segando su vida, con las siguientes solemnes palabras: "aún no he muerto, amigo mío, ahora les toca a Uds. terminar la obra ya comenzada, siguiendo el camino que les he trazado".

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ZÁRATE AGUSTÍN DE: *Historia del Perú*. Madrid 1862.
- 2.—ODRIOZOLA ERNESTO: *La Maladie de Carrion ou la Verruga Peruvienne*. Georges Carré et C. Naud. Ed. Paris 1898.
- 3.—PATRÓN PABLO: *La verruga de los conquistadores del Perú*. La Crónica Médica. N° 65. Lima 1889.
- 4.—MONGE CARLOS: *La enfermedad y la muerte de Carrion*. Anales de la Fac. de Med. N° extraordinario. Lima 1925.
- 5.—REBAGLIATI RAÚL: *Enfermedad de Carrion. Verruga peruana. Fiebre de Oroya. Datos históricos*. Actualidad Médica Peruana. N° 1. Lima 1935.
- 6.—FATACIOLI D.: *Apuntes para la historia y la endemoepidemiología de la enfermedad de Carrion*. An. Hosp. N° 7, 8 y 9. Lima 1929.
- 7.—VARGAS FANO A.: *La Verruga peruana a través de la historia*. Tesis de la Fac. de Medicina. Lima 1938.
- 8.—VALDIZÁN HERMILIO: *Apuntes para una bibliografía peruana de la enfermedad de Carrion*. An. de la Fac. Med. N° extra. Lima 1925.
- 9.—COMBY JULES: *Traité des Maladies de l'enfance*. 7me ed. Vigot freres Ed. Paris 1928.
- 10.—ANTÚNEZ DÁMASO: *Distribución geográfica de la verruga en el departamento de Ancash y algunas particularidades clínicas de la enfermedad*. Actas y trabajos del V Congreso Médico Latinoamericano (VI Panamericano). Tomo V. Lima 1914.
- 11.—VÁLDEZ C.: *Una nueva zona verrucosa en el departamento de Cajamarca*. Actas y trabajos del V Congreso Médico Latinoamericano (VI Panamericano). Tomo V. Lima 1914.
- 12.—GÓMEZ MÁXIMO: *Epidemiología de la enfermedad de Carrion en las provincias de Yauyos y Cañete*. Ac. y trab. del V Cong. Med. Latinoam. VI Panamericano. Lima 1914.
- 13.—PÉREZ VELÁZQUEZ N.: *Contribución al estudio de la geografía médica del Dept. de Cajamarca*. Act. y trab. del V Congr. Med. Latinoam. Lima 1914.
- 14.—LORENTE SEBASTIÁN y FLORES CÓRDOVA RAÚL: *Estudios sobre geografía médica y patología del Perú*. Lima 1915.
- 15.—WEISS PEDRO: *Contribución al estudio de la verruga peruana o enfermedad de Carrion*. Rev. Med. Latinoamericana. N° 214. Buenos Aires 1933.
- 16.—REBAGLIATI RAÚL: *Geografía de la Verruga peruana*. An. de la Fac. de Med. Lima 1937.
- 17.—REBAGLIATI R.: *Sistematización geográfica de la Verruga peruana*. An. de Acad. de Ciencias Exact. Físic. y Nat. Lima 1939.

- 18.—REBAGLIATI R: *Verruga peruana. (Enfermedad de Carrión)*. Ed. Torres Aguirre. Lima 1940.
- 19.—GILES ALBERTO: *La enfermedad de Carrión en la Hoya del Huallaga*. La Reforma Médica. Lima 1947.
- 20.—PATIÑO CAMARGO: *La bartonelosis en Colombia*. La Reforma Médica N° 313 y 314. Lima 1939.
- 21.—HERTIG MARSHALL: *Conferencia en el Inst. Nacional de Higiene*. Bol. Inf. de la Asoc. Med. Per. Daniel A. Carrión. Lima 1938.
- 22.—GORBITZ G.M.: *Bases del control sobre la verruga*. Edit. P. T. C. M. Lima 1947.
- 23.—HURTADO A. MERINO C. y PONS J: *Informe del Dept. de medicina experimental del Inst. Nac. de Higiene*. Lima.
- 24.—MACKEHENIE D.: *Plantas resorvorios de virus. Contribución de la fitopatogénesis peruana*. La Reforma Médica N° 162. Lima 1933.
- 25.—MACKEHENIE D.: *Algunas disquisiciones sobre la Bartonella de la Jatropha Macrantha*. La Reforma Médica N° 207. Lima 1937.
- 26.—ARCE JULIÁN: *Contribución al estudio de la patología nacional. La enfermedad de Carrión o Verruga peruana*. Biblioteca de los An. de la Fac. de Med. Lima, 1920.
- 27.—TOWNSEND J: *La filtra es transmisora de la verruga*. La Crónica Médica N° 588. Lima 1913.
- 28.—BATTISTINI T.: *Estudios sobre la Verruga peruana*. La acción Médica. Lima 1929.
- 29.—NOGUCHI HIDEYO, SHANON C. TILDEN E. B. y TYLER J. R.: *The insects vectors of Carrion's disease*. The Journal of Exp. Med. 1929.
- 30.—VALDIZÁN HERMILIO: *Apuntes para la historia de la verruga peruana*. An. Fac. de Med. N° extra. Lima 1925.
- 31.—TSCHUDI: Citado por Odriozola.
- 32.—ESPINEL: Citado por Odriozola y Arce.
- 33.—IZQUIERDO: Citado por Odriozola y Comby.
- 34.—FLORES RICARDO L.: Citado por Odriozola.
- 35.—BARTON ALBERTO: *El germen patógeno de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 301 y 302. Lima 1901.
- 36.—BIFFI U., TAMAYO M. y GASTIABURÚ J. C.: *Apuntes sobre la bacteriología de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 406 y 407. Lima 1905.
- 37.—BARTON ALBERTO: *Cuerpos endoglobulares en la sangre verrucosa*. Gaceta de los hospitales N° 46. Lima 1905.
- 38.—BARTON ALBERTO: *Descripción de elementos endoglobulares hallados en los enfermos de fiebre verrucosa*. La Crónica Médica N° 481. Lima 1909.
- 39.—STRONG R., TYZZER E., BRUES C., SELLARDS A. W., y GASTIABURÚ J.: *Informe preliminar de la primera expedición a Sudamerica del Dept. de medicina tropical de la Universidad de Harvard*. Act. y trab. del V Congr. Med. Latinoam. VI Panamer. Vol. V. Lima 1914.
- 40.—STRONG R., TYZZER, BRUES, SELLARDS y GASTIABURÚ: *Report of first expedition to South America 1913*. Cambridge 1915.
- 41.—GASTIABURÚ J. y REBAGLIATI R.: *Sobre la hematología y la etiología de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 501. Lima 1912.

- 42.—WEINMAN DAVID: *Infectious anemias due to Bartonella and related red cell parasites*. Transactions of the American Philosophical Society Philadelphia 1944.
- 43.—MACKEHENIE D. y BATTISTINI T.: *Contribución al estudio de la verruga peruana*. Arch. de la Asoc. Per. para el prog. de la Ciencia. Lima 1922.
- 44.—MACKEHENIE D. y WEISS P.: *Contribución al estudio de la verruga peruana*. Gaceta médica peruana N° 18. Lima 1926.
- 45.—HERCELLES OSWALDO: *El germen de la verruga peruana*. Anales de la Fac. de Medicina. Lima 1926.
- 46.—MACKEHENIE DANIEL: *Patología de la enfermedad de Carrión*. Academia Nacional de Medicina. Lima 1932.
- 47.—ALDANA LUIS: *Bacteriología de la enfermedad de Carrión*. Tesis de la Fac. de Medicina. Lima 1929.
- 48.—HURTADO A. PONS J. y MERINO C.: *La anemia de la enfermedad de Carrión (Verruga peruana)*. An. Fac. de Ciencias Médicas. Lima 1938.
- 49.—ALZAMORA VÍCTOR: *Enfermedad de Carrión; ensayo etiopatogénico*. An. Fac. Cienc. Med. Lima 1940.
- 50.—BATTISTINI T.: *Contribución al estudio de la Verruga peruana*. An. Fac. de Med. N° extra. Lima 1925.
- 51.—HERCELLES O.: *Nota preliminar sobre cultivo del germen de la verruga peruana*. Comunicación presentada a la Facultad de Medicina. Lima 1925.
- 52.—BATTISTINI T.: *Contribución al estudio de la verruga peruana. Cultivo de la Bartonella bacilliformis*. An. Fac. de Med. N° 4, 5 y 6. Lima 1927.
- 53.—JADASSOHN y SEIFFERT: Citados por Rebagliati.
- 54.—MAYER MARTIN, ROCHA LIMA H. y WERNER H.: *Untersuchungen über Verruga peruviana*. Münchener Med. Osch. 1913.
- 55.—RIBEYRO RAMÓN, ARCE JULIÁN y MACKEHENIE DANIEL: *Estudio experimental de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 596. Lima 1913.
- 56.—NOGUCHI H.: *La etiología de la Verruga peruana y de la fiebre de Oroya*. La Crónica Médica. Lima 1929.
- 57.—NOGUCHI H., SHANNON C., TILDEN E. B. y TYLER J. R.: *Nuevos estudios sobre la enfermedad de Carrión*. La Acción Médica N° 121. Lima 1930.
- 58.—NOGUCHI H.: *Verruga in the dog and the donkey*. The Journ. of Exp. Med. 1929.
- 59.—MAYER M. y KIKUTH W.: *Zur Aetiologie und Einheit der Verruga peruviana*. Arb. n. Gebiet d. Auslandskunde. Vol. 26.
- 60.—ARANA SIALER: *Estadística hospitalaria*. Lima.
- 61.—SALAZAR TOMÁS: *Historia de las verrugas*. Gaceta Médica de Lima N° 38 y 39. 1858.
- 62.—MEDINA C., MESTANZA E., ARCE J., ALCEDAN M., MIRANDA J., MONTERO M.: *La Verruga peruana y Daniel A. Carrión*. Lima 1886.
- 63.—MALPARTIDA A.: *Embarazo y enfermedad de Carrión*. La Reforma Médica N° 272 y 273. Lima 1937.
- 64.—MIMBELA P. S.: *La curva térmica en la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 213. Lima 1887.
- 65.—TAMAYO MANUEL O.: *Hematología de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 235. Lima 1898.

- 66.—HERCELLES O.: *Injerto de paludismo con la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 236. Lima 1898.
- 67.—BIFFI UGO y GASTIABURÚ JULIO C.: *Sobre las hemoaglutininas de la sangre humana y la hematología de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 344, 345 y 346. Lima 1903.
- 68.—GASTIABURÚ J. C.: *Estudios sobre la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 572. Lima 1912.
- 69.—MONGE CARLOS: *Algunos puntos de la hematología de la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 525 y 526. Lima 1812.
- 70.—MONGE CARLOS: *El mielocito basófilo homogéneo en la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 572. Lima 1913.
- 71.—ARCE JULIÁN: *La anemia de la fiebre grave de Carrión*. La Crónica Médica N° 597. Lima 1913.
- 72.—WEISS PEDRO: *Una comunicación sobre Verruga peruana*. Gaceta Médica Peruana N° 17. Lima 1925.
- 73.—MONGE CARLOS y WEISS P.: *A propos de l'hématologie de la Maladie de Carrion ou Verrue peruvienne*. Rev. Sudamericaine de Medecine et de Chirurgie N° 6. Paris 1930.
- 74.—CACHAY DÍAZ HORACIO: *Síndrome de Frugoni ocasionado por la enfermedad de Carrión*. Rev. del Hosp. del Niño. Lima 1941.
- 75.—WEISS PEDRO: *Hacia una concepción de la Verruga peruana*. An. de la Fac. de Med. Lima 1927.
- 76.—DELGADO CORNEJO L.: *El brote de verruga en la vejiga*. Rev. Méd. Per. N° 73. Lima 1935.
- 77.—CAMPODÓNICO ESTEBAN: *Caso interesante de Verruga o Verruga infecciosa*. La Crónica Médica N° 147. Lima 1895.
- 78.—BIFFI U. y CARBAJAL G.: *Sobre un caso de enfermedad de Carrión con verrucomas supurados*. La Crónica Médica N° 379. Lima 1904.
- 79.—WEISS PEDRO: *Verruga peruana. Dermatología y Sifilografía*. Pedro Castello. Ed. Cultural S. A. La Habana. Cuba 1945.
- 80.—GONZÁLEZ OLACHEA M.: *Un proceso pleural verrucoso en el curso de una verruga crónica*. Rev. Méd. Per. N° 58 y 59. Lima 1933.
- 81.—QUIROGA y MENA R.: *Verruga cerebral*. La Crónica Médica. Lima 1889.
- 82.—CHREM LEÓN: *Revista Peruana de Pediatría*. Lima 194.
- 83.—LASTRES JUAN B.: *Las Neurobartonelosis. Síndromes neuropsíquicos de la enfermedad de Carrión. Verruga peruana*. Ed. Médica Peruana S. A. Lima 1945.
- 84.—ALDANA L. ANTONIO: *Contribución al estudio de las complicaciones de la enfermedad de Carrión*. Rev. de la Sanidad de policía N° 50. Lima 1949.
- 85.—STROG R. PINKERTON H., WEINMAN D., HERTIG M., BENNETT B.: *Nota preliminar del trabajo de la expedición de la Universidad de Harvard en el Perú en 1937*. La Reforma Médica N° 267. Lima 1937.
- 86.—KUCZYNSKI GODARD MAX: *Autoexperiencia del Prof. Kuczynski*. La Reforma Médica N° 267. Lima 1937.
- 87.—MACKEHENIE D.: *Estudio de un noduloma verrucoso*. La Reforma Médica N° 275. Lima 1838.

- 88.—MACKEHENIE D. y JIMÉNEZ FRANCO J.: *Acerca del mosaico de poderes de la Bartonella bacilliformis*. La Reforma Médica N° 217. Lima 1935.
- 89.—ALDANA LUIS: *Estados biológicos de la Bartonella*. Separata de la Rev. de la San. de policía. Lima 1948.
- 90.—HERCELLES O.: *La Anatomía patológica de la Verruga*. Act. y trab. del V Congr. Méd. Latinoam. (VI Panamer.). Tomo II. Lima 1914.
- 91.—CARVALLO CONSTANTINO J.: *La médula ósea en la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 531 al 536. Lima 1911.
- 92.—MACKEHENIE D.: *Mesénquima y enfermedad de Carrión*. Imp. Víctor Larco Herrera. Magd. Perú. 1930.
- 93.—HERCELLES O.: *La bartonella en los tejidos y en los órganos*. Rev. Méd. Per. N° 78. Lima 1935.
- 94.—PINKERTON y WEINMAN: Citados por Weinman.
- 95.—MACKEHENIE D. y ALZAMORA C. V.: *Las lesiones anatómicas del sistema nervioso en la enfermedad de Carrión*. La Reforma Médica N° 419. Lima 1939.
- 96.—VÉLEZ ARMANDO: *De las verrugas*. Gaceta Médica de Lima N° 110. 1861.
- 97.—HERCELLES O.: *Ligeros apuntes sobre la histología patológica de la Verruga peruana*. La Crónica Médica N° 287 al 290. Lima 1900-1901.
- 98.—ESCOMEL EDMUNDO: *Anatomie Pathologique du verrucome de Carrion*. An. Dermatologie et Syphil, Paris 1902.
- 99.—GARCÍA GODOS M.: *Contribución al estudio de la orina en la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 447 al 449. Lima 1907.
- 100.—MONGE CARLOS: *Las icterias hemolíticas en patología tropical*. La Reforma Médica N° 2. Lima 1915.
- 101.—GUZMÁN BARRÓN ALBERTO: *La reacción de van den Bergh, homoaglutininas y hemolisinas en la enfermedad de Carrión*. La Crónica Médica N° 753. Lima 1926.
- 102.—GUZMÁN BARRÓN A.: *El síndrome humoral sanguíneo en la enfermedad de Carrión. Y Colesterina*. Rev. Médica Per. N° 31 y 32. Lima 1931.
- 103.—PONS JULIO y URTEAGA O.: *Variaciones de la aminoacidemia en enfermos de verruga peruana y en perros infectados con Bartonella Canis*. Act. Ac. de Ciencias ex. fisc. y nat. Lima 1939.
- 104.—MERINO CÉSAR: *Las seroproteínas en la enfermedad de Carrión*. Tesis de la Fac. de Med. Lima 1939.
- 105.—GUZMÁN BARRÓN A.: *La secreción gástrica y el factor intrínseco en la enfermedad de Carrión*. Act. Méd. Per. N° 12. Lima 1939.
- 106.—DELGADO F. E. y MERINO C.: *Metabolismo pigmentario en la enfermedad de Carrión*. Conf. Inst. Sanitas. Dic. 1946.
- 107.—AVENDAÑO LEONIDAS: *Daniel A. Carrión*. La Crónica Médica N° 22. Lima 1885.
- 108.—SCHILLING VÍCTOR: *El cuadro hemático y su valor en la clínica*. Ed. Labor. Madrid 1931.
- 109.—KLINGE F.: *Über rheumatismus*. Klinischen Wochenschrift. Berlin 1920.
- 110.—MACKEHENIE D.: *Verruga peruana y la familia tifo exantemático*. An. Fac. de Med. Lima 1935.

- 111.—MACKEHENIE D.: *La enfermedad de Carrion o Verruga peruana y los tifus exantemáticos*. La Ref. Méd. N° 199 y 203. Lima 1934-1935.
- 112.—MACKEHENIE D.: *Verrue peruvienne et typhus exanthematique*. Rev. Sud-Am. de Medecine et Chirurgie. Paris 1934.
- 113.—ALZAMORA C. V.: *Contribución al estudio de la bartonelosis humana*. An. de la Fac. de Med. Lima 1942
- 114.—WHIPPLE H. G.: *Proteins productions and exchange in the Body including Hemoglobin, plasma, proteins and cells proteins*. Am. Journ. of the Med. Sc. 1938.
- 115.—TORREALBA FÉLIX: *Valor diagnóstico del hemocultivo en la verruga peruana*. Tesis Fac. de Med. Lima 1928.
- 116.—JIMÉNEZ FRANCO J.: *Mortalidad e intercurencia en la enfermedad de Carrion*. La Ref. Méd. N° 205. Lima 1938.
- 117.—MUÑOZ BARATA CARLOS: *Consideraciones generales sobre la transfusión de sangre y su aplicación en la enfermedad de Carrion*. Tesis de la Fac de Med. Lima 1943.
- 118.—RIBEYRO RAMÓN E.: *Verruga peruana y paratifo B*. La Crónica Médica N° 834. Lima 1932.
- 119.—ARCE JULIÁN: *El 606 en la fiebre grave de Carrion*. La Crónica Médica N° 560. Lima 1912.
- 120.—BERNALES SERGIO E.: *La terapia citolítica en la Verruga peruana*. Anales Hospitalarios. Lima 1929.
- 121.—ROCCA y BOLOÑA PEDRO: *Tratamiento de la fiebre grave de Carrion*. La Refor. Méd. N° 432. Lima 1944.
- 122.—MANRIQUE BELISARIO: *El problema terapéutico de la fiebre anemizante grave de Carrion*. La Ref. Méd. N° 265 al 278. Lima 1937-1938.
- 123.—NIETO DOMINGO: *Contribución al estudio de la Verruga en el departamento de Ancash*. Yungay 1938.
- 124.—CACHAY DÍAZ H y VÍLCHEZ L. J.: *Viernes Médico del Instituto Sanitas*. Lima 194.
- 125.—MERINO CÉSAR: *Reunión del Viernes Médico del Inst. Sanitas*. Lima 194.
- 126.—ALDANA LUIS y TISNADO M. S.: *Penicilina y enfermedad de Carrion*. Rev. de la San. de policía. Lima 1945.
- 127.—BATTISTINI MORE G. MUÑOZ P. J. y TISNADO M. S.: *Acción in vitro de la estreptomycin sobre la Bartonella*. Arch. Per. de Pat. y Clín. Lima 1947.
- 128.—ALDANA LUIS, ZUBIATE P. y CONTRERAS F.: *Un caso de verruga peruana resistente a la estreptomycin*. Arch. Per. de Pat. y Clín. Lima 1947.
- 129.—HERTIG MARSHALL: *Phlebotomus and Carrion's disease*. Sup. to The Am. Journ. of Trop. Med. Baltimore 1942.