

LOS ACIDOS GRASOS TOTALES Y EL COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION Y EN LA BARTONELLOSIS DEL PERRO *

Por **JULIO PONS MUZZO**

Hace algún tiempo, nos propusimos estudiar los lípidos sanguíneos en la Enfermedad de Carrión y en la Bartonellosis del perro, inducidos por los importantes hallazgos de Williams y asociados (1) en el plasma y eritrocitos de sujetos con anemia perniciosa, y el trabajo de Winter (2) en perros con lesión hepática por el tetracloruro de carbono.

Conocer la composición lipídica del eritrocito de la anemia carriónica, nos pareció lleno de interés, después de saberse que la del glóbulo rojo de la anemia de Biermer correspondía a la de los tejidos en hipoactividad fisiológica — según lo establecido por Bloor y su escuela (3) — habiéndose demostrado, por estudios de respiración, que esta célula posee un metabolismo disminuído y que su hemoglobina tiene menor afinidad por el oxígeno que la del hematíe normal (1).

El estudio de los lípidos del plasma resultaba igualmente interesante, teniendo en cuenta que el tipo de lesión anatómica del hígado que presentan los perros envenenados por el tetracloruro de carbono, es en todo comparable al que es frecuente hallar en el perro bartonellósico, fallecido en anemia severa — según los estudios de Weiss (4) — y que ésta ha sido observada en los casos graves de Enfermedad de Carrión (5), (4), (6).

* Estudio realizado en la Sección Química Biológica del Instituto Nacional de Higiene y Salubridad.

Recientes investigaciones del mismo Winter en ratas (7), de Witt Stetten y Schoenheimer (8), usando el deuterium como indicador, de Chargaff y asociados (9) mediante el fósforo radioactivo y de otros, han puesto de manifiesto el importante papel que desempeña el hígado en el metabolismo de la grasa. En él tendrían lugar, principalmente, los procesos de desaturación y fosforilización, necesarios para la utilización de los cuerpos grasos, y también los cambios que se operan en la grasa ingerida — por transformación de unos ácidos grasos en otros — antes de ser almacenada en los depósitos del cuerpo, pues se ha demostrado últimamente, que contrariamente a lo establecido, el efecto de la dieta sobre los depósitos de grasa, es limitado; los animales tendrían tendencia a reproducir una grasa de reserva con propiedades características de su especie (8).

Desgraciadamente, por razones de diverso orden, nuestro estudio tuvo luego que ser reducido. En el presente trabajo, sólo consignamos los resultados obtenidos en las determinaciones de los ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, efectuadas en 17 casos de Enfermedad de Carrión y en 10 perros infectados con *Bartonella canis*. También presentamos los valores obtenidos para estas sustancias en 15 sujetos normales.

SUJETOS. ANIMALES DE EXPERIMENTACION. METODOS.

Las determinaciones de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma en hombres normales, fueron realizadas en 15 individuos, aparentemente sanos, pertenecientes al Ejército, cuya edad variaba entre 20 y 28 años. La mayoría procedían de la Sierra, con un tiempo de permanencia en Lima que oscilaba entre 8 meses y 3 años. La sangre fué tomada en ayunas; una numeración de hematíes y leucocitos efectuada al mismo tiempo, dió cifras comprendidas dentro de los límites de variación normal.

En la Enfermedad de Carrión las observaciones que presentamos corresponden a 17 casos: 14 adultos (12 de sexo masculino), dos adolescentes y un niño. En 12 de ellos la investigación de Bartonellas al examen directo fué positiva; cuatro se encontraban en brote y el último al comienzo de la remisión sanguínea. A excepción de uno —cuyo estudio nos fué posible gracias a la gentileza de nuestro amigo José Jiménez Franco— pertenecían a los hospitales Loayza y Dos de Mayo; en su mayoría a este último. En la mayor parte de los casos la investigación fué hecha en ayunas; en unos pocos después del desayuno habitual, el cual por lo que expondremos más adelante no habría determinado ninguna alteración en el nivel de las sustancias a investigar.

En la Bartonellosis del perro, este estudio lo hemos hecho en 10 animales. Previamente fueron mantenidos a una dieta standard (arroz, carne, manteca) balanceada arbitrariamente, por algunas semanas. Luego se les hizo cuando menos dos determinaciones, antes de ser esplenectomizados. Después de la operación fueron estudiados periódicamente por espacio de tres a cuatro semanas y en seguida inoculados. Una vez infectados, los hemos seguido en la misma forma durante todo el desarrollo del proceso. Nueve de ellos fueron perros jóvenes con un peso que variaba entre 5 y 7 kilos; el restante muy tierno. La sangre fué tomada de la vena yugular, en ayunas.

Exámenes hematológicos complementarios (numeración de hematies, leucocitos, reticulocitos, hematocrito, grado de parasitismo hemático, reacción de van den Bergh) fueron realizados en todos los casos humanos y animales.

Para el dosaje de los ácidos grasos y colesterol hemos usado el método de Bloor (10) con las modificaciones hechas por Boyd (11) en el procedimiento de extracción. Los reactivos fueron preparados ajustándonos estrictamente a las técnicas y empleando sustancias de la más alta pureza. El alcohol era redestilado en el Laboratorio. El material de vidrio usado ha sido también el recomendado por los autores y después de cada determinación era lavado con una mezcla cromo-sulfúrica. Una prueba en blanco con todos los reactivos fué corrida para cada grupo de tres determinaciones.

Las determinaciones de ácidos grasos totales y colesterol total se hicieron en el suero, teniendo en cuenta las variaciones en la concentración de los lípidos a raíz de lugar el uso de anticoagulantes salinos; lo que tendría una gran importancia en nuestro caso sobre todo, pues hemos trabajado en procesos anemizantes, y se sabe que tales alteraciones son dependientes de la reacción de la masa globular ante los cambios osmóticos.

El efecto de los anticoagulantes sobre el contenido de los lípidos del plasma y de las células rojas, ha sido demostrado por Boyd (11) y Boyd y Murray (12). Estos autores llegan a la conclusión que la heparina, la hirudina y la defibrinización no alteran el contenido lipídico del plasma; en cambio los anticoagulantes salinos (oxalatos, citratos, cianuros, fluoruros) determinan un decrecimiento en la concentración de los lípidos del plasma y un incremento en el porcentaje de los lípidos de los glóbulos. Los mismos autores han demostrado también las variaciones que puede dar lugar el tiempo que media entre la extracción de la sangre y la ejecución del análisis; la temperatura del ambiente tendría también un efecto determinado. Iguales resultados con respecto a la acción de los anticoagulantes han sido obtenidos por Kirck, Page y Van Slyke (13).

Sperry y Schoenheimer (14), con relación al colesterol, obtuvieron los mismos resultados que los autores antes citados; no existe diferencia entre la concentración en el suero, plasma heparinizado y suero más heparina; pero, en todos los casos, el plasma oxalitado contenía menores cantidades de colesterol total y libre.

ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN SUJETOS NORMALES

Como valor medio para los ácidos grasos totales del plasma * en 15 sujetos adultos, normales, hemos obtenido 281 ± 7.6 mgs. %, con un coeficiente de variación de 15.0 % y variaciones extremas de 201 y 337 mgs. % (Cuadro N° 1).

Para el colesterol total del plasma, determinado en los mismos sujetos, la media ha sido de 137 ± 4.8 mgs. %, con un coeficiente de variación de 19.4 % y variaciones extremas de 106 y 180 mgs. %.

No hemos encontrado en la literatura datos referentes a los ácidos grasos totales en el individuo de nuestro medio. Respecto al colesterol total, tenemos los estudios de Guzmán Barrón (15), en individuos costeños y serranos. Nuestro

CUADRO N° 1

ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN SUJETOS NORMALES

	Media \pm E. P.	Desviación Standard \pm E. P.	Coefficien- te de va- riación (%)	Variaciones extremas
Acidos grasos totales (mgs%)	281 ± 7.6	42.5 ± 7.9	15.0	201 — 337
Colesterol to- tal (mgs%)	137 ± 4.8	26.7 ± 4.9	19.4	106 — 180

valor medio es casi exacto al encontrado por el mencionado autor, y no hay apreciables diferencias en las variaciones extremas.

Revisando la literatura extranjera al respecto —en su mayoría estudios realizados en EE. UU. de N. A.—, tanto en lo que se refiere a los ácidos grasos totales como al

* Según Boyd (16), los ácidos grasos totales del plasma normal estarían distribuidos en la siguiente forma: ácidos grasos de las grasas neutras 41.4%; ácidos grasos de los fosfolípidos 36.8% y ácidos grasos de los ésteres de colesterol 21.8 %.

colesterol, encontramos que los valores medios consignados son apreciablemente más altos que los obtenidos por nosotros. Para llegar a esta conclusión basta observar el cuadro N° 2, que copiamos del trabajo de Boyd (11), que reúne buena parte de las últimas investigaciones sobre estas sustancias en el plasma humano normal. Las cifras presentadas corresponden al plasma oxalatado y, por investigaciones del mismo Boyd y otros, el uso de los anticoagulantes salinos determina una reducción en los valores obtenidos. Por consiguiente, las cifras medias del cuadro N° 2, si bien ya son superiores a las nuestras, lo serían algo más (aproximadamente en un 10%) si correspondieran al suero, que es con lo que hemos trabajado. Son particularmente interesantes los resultados de Boyd (16), (17), (18), pues ha empleado el mismo método de dosaje para los ácidos grasos totales que nosotros.

Un factor determinante del hecho que comentamos, podría ser alguna falla en la técnica de dosaje, tratándose de un procedimiento complicado que hace uso de soluciones valoradas y de reactivos de pureza casi absoluta. Estamos seguros de no haber omitido detalle alguno y de haber tomado todas las precauciones posibles.

CUADRO N° 2

VALORES MEDIOS DE ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA OBTENIDOS POR VARIOS INVESTIGADORES

(Mgs. % de plasma oxalatado)

Auto:	Acidos grasos totales	Colesterol total
Gardner y Gainsbrough (1927)	—	153
Boyd (1933)	353	162
Wilson y Hansen (1935)	326	164
Boyd (1935)	349	177
Boyd (1934)	362	181
Man y Peters (1933)	358	186
Page y asociados (1935)	391	209

Algo que es una garantía para nuestros resultados es el hecho que—como ya lo indicamos— nuestro valor medio de colesterol total es casi exacto a aquel obtenido por Guzmán

Barrón en 1930, y que, hace ya muchos años, Mayer y Schaeffer (19) notaron que la relación colesterol total: ácidos grasos tiende a ser constante en el hombre y en varias especies animales; hecho comprobado más tarde por Bloor (16), Glusker (20) y otros. Boyd (16), también ha demostrado que existe cierto grado de constancia entre los ácidos grasos totales y el colesterol libre, que equivaldría a lo anterior, pues, a su vez, la relación colesterol libre: colesterol total parece ser también una constante fisiológica, que según Sperry (21), tendría más importancia en Patología que las cantidades absolutas de ellos.

Relacionando las cifras de colesterol total y ácidos grasos totales obtenidas por los diversos investigadores, que presentamos en el cuadro N° 2, encontramos que los cocientes varían entre 0.46 y 0.53, y haciendo la misma operación con los valores obtenidos por nosotros, tenemos como resultado 0.48, casi un término medio.

Queda por demostrar si los bajos valores de colesterol total y ácidos grasos totales que presentan los individuos de nuestro medio, constituyen un carácter racial o son simplemente dependientes del régimen alimenticio. Okey y Stewart (22) y Steiner y Domanski (23) han demostrado que dietas ricas en colesterol (conteniendo yema de huevo o colesterol como tal) mantenidas por un tiempo, determinan un aumento en la tasa del colesterol sanguíneo, tanto el hombre como en el animal. Según Bloor (24), el animal puede incrementar sus lípidos sanguíneos cuando ingiere grandes cantidades de estas sustancias por un tiempo. Inversamente, Ling (25) constató un decrecimiento en perros a dieta libre de grasa por 6 semanas.

Despierta interés respecto a lo anterior, el hecho que determinaciones de colesterol total realizadas en nativos de la India, han dado valores inferiores a los hallados en los europeos y norteamericanos. Así, observaciones casi recientes de Bose y De (26), haciendo uso de la reacción de color de Lieberman—Burchard, base de los procedimientos colorimétricos, han obtenido como valor medio, en el plasma, 140 mgs. %, con variaciones entre 120 y 160. Un idéntico valor medio fué obtenido también por Ghose (26).

Un punto interesante a señalar es aquel referente a las

grandes variaciones encontradas por los investigadores extranjeros en la tasa del colesterol total del plasma sanguíneo, en los individuos normales. Así Page y asociados (27) dan como cifras extremas normales 109 y 376 mgs. % y posteriormente Sperry (21) 132 y 392 mgs. %. En cambio, en un mismo individuo hay la tendencia a una relativa constancia en el nivel plasmático de esta sustancia, como ocurre también en los ácidos grasos totales, lo que ha sido demostrado por Gildea, Man y Kahn (28), por un período de tiempo de 1 a 3 años y por Sperry (29) por espacio de 28 meses, permitiendo sentar a los citados investigadores, como una conclusión, que la cantidad de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, en el sujeto normal, representa una característica fundamental de un carácter constitucional individual.

Para Gildea y asociados (28), los lípidos del plasma serían más altos en los pícnicos que en los leptosómicos.

Page y asociados (27), estudiando los lípidos del plasma en un número elevado de sujetos normales, cuya edad variaba entre 20 y 90 años, llegan a la conclusión que la edad no tiene influencia determinada sobre la cantidad ni la composición de los lípidos sanguíneos.

No habría tampoco diferencia relacionada con el sexo. Los resultados de Okey y Boyden (30), sobre una caída del colesterol total durante la catamenia, no han sido confirmados (31).

Boyd (18), determinando la cantidad de los lípidos del plasma, en sujetos normales sometidos a una dieta standard, a intervalos de 3 horas durante el día y 4 en la noche, concluye que las ligeras variaciones encontradas, no pueden ser relacionadas con los alimentos, sueño o algún momento particular del día. A idéntica conclusión habían llegado Bruger y Somach (32), con relación al colesterol únicamente.

En sujetos sometidos a ayuno por pocas horas, no se ha encontrado variaciones significativas en el colesterol total (32), (33). Lo mismo ha sido observado por Glusker en el perro (20), referente al colesterol y ácidos grasos totales.

Diversos autores han señalado que después de comidas

ricas en grasa tiene lugar un incremento de los lípidos sanguíneos, que comprende principalmente a los ácidos grasos, con pequeño aumento de los fosfolípidos y sin cambios en el colesterol (34), (35), (36), (37). Los resultados de los investigadores no son tan concordantes en lo que se refiere a producir una verdadera lipemia, como fácilmente se puede lograr en animales carnívoros (35). Se debería, según Boyd (18), al hecho de haberse omitido la relación entre la cantidad de grasa ingerida y el peso del cuerpo. Man y Gildea (37) han logrado producirla dando 3.5 gramos de grasa por kilo de peso. En la mayor parte de los sujetos la elevación máxima tuvo lugar a las 4 horas, en los demás a las 6 horas.

En un interesante trabajo, Wilson y Hanner (3), tratan de determinar el carácter de los ácidos grasos que aparecen en el plasma después de la comida de grasa. Hicieron uso de dos tipos de comida grasa, con ácidos grasos de bajo y alto N° de yodo respectivamente. Los resultados fueron que el incremento de los lípidos afecta principalmente a la grasa neutra, la cual está compuesta de los ácidos grasos contenidos en la dieta. La grasa neutra sería la forma bajo la cual la mayor parte de la grasa absorbida es transportada en el torrente circulatorio, ya a los órganos en los cuales se metaboliza, ya a los depósitos de almacenamiento.

Sperry (21) ha determinado el colesterol total y libre, en varios sujetos, antes y a frecuentes intervalos después de una comida que, en algunos casos, fué anormalmente rica en colesterol. Encontró pequeñas variaciones en el colesterol total del plasma en ambos sentidos, iguales a las que presentaron algunos de los mismos sujetos en ayunas.

ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN LA ENFERMEDAD DE CARRION

En el cuadro N° 3 presentamos los valores medios obtenidos en 33 determinaciones de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, en 17 sujetos con Enfermedad de Carrión, calculados en forma global. Comparándolos

con los del cuadro N° 1, correspondientes a sujetos normales, podemos deducir que en la Enfermedad de Carrión, existen alteraciones en el nivel plasmático de los ácidos grasos totales y del colesterol total, y que éstas, desde un punto de vista general, consistirían en un aumento de los ácidos grasos y una disminución del colesterol.

CUADRO N° 3

**ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA
EN LA ENFERMEDAD DE CARRION.
(APRECIACION GLOBAL)**

	Media ± E. P.	Desviación Standard ± E. P.	Coefficien- te de va- riación (%)	Variaciones extremas
Acidos grasos totales (mgs. %)	320 ± 11.6	99.5 ± 8.2	31.0	200 — 637
Colesterol to- tal (mgs. %)	108 ± 4.7	40.8 ± 3.3	37.5	56 — 259

Siendo la anemia el signo clínico y hematológico más ostensible de la enfermedad que estudiamos, y teniendo en cuenta, además, que idénticas alteraciones en los ácidos grasos totales y en el colesterol total del plasma, han sido observadas en varias anemias clínicas, principalmente en la anemia perniciosa (39), (1), (40), hemos relacionado los resultados obtenidos con el grado de hipoglobulia del sujeto. Tal relación la presentamos en el cuadro N° 4 y en la figura N° 1.

En lo que se refiere a los ácidos grasos, se puede observar que el incremento que nos puso de manifiesto el estudio en conjunto, sólo tiene lugar cuando la cifra de eritrocitos es inferior a 2.00 mills. por mm³, acentuándose en forma marcada una vez que ésta se encuentra por debajo de 1.00 mills.

CUADRO N° 4.

VARIACIONES DE LOS ACIDOS GRASOS TOTALES Y DEL COLESTEROL TOTAL EN LA ENFERMEDAD DE CARRION, EN RELACION CON EL GRADO DE ANEMIA.

Grado de anemia (mills. de eritrocitos por mm ³)	N° de observaciones	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticulocitos (por mm ³)	Acidos grasos totales (mgs. %)	Colesterol total (mgs. %)
5.0—4.0	3	4.72	0	284	115
4.0—3.0	4	3.34	10.000	279	163
3.0—2.0	7	2.32	91.800	296	108
2.0—1.0	14	1.46	120.000	322	96
1.0—0.0	5	0.84	112.300	403	90

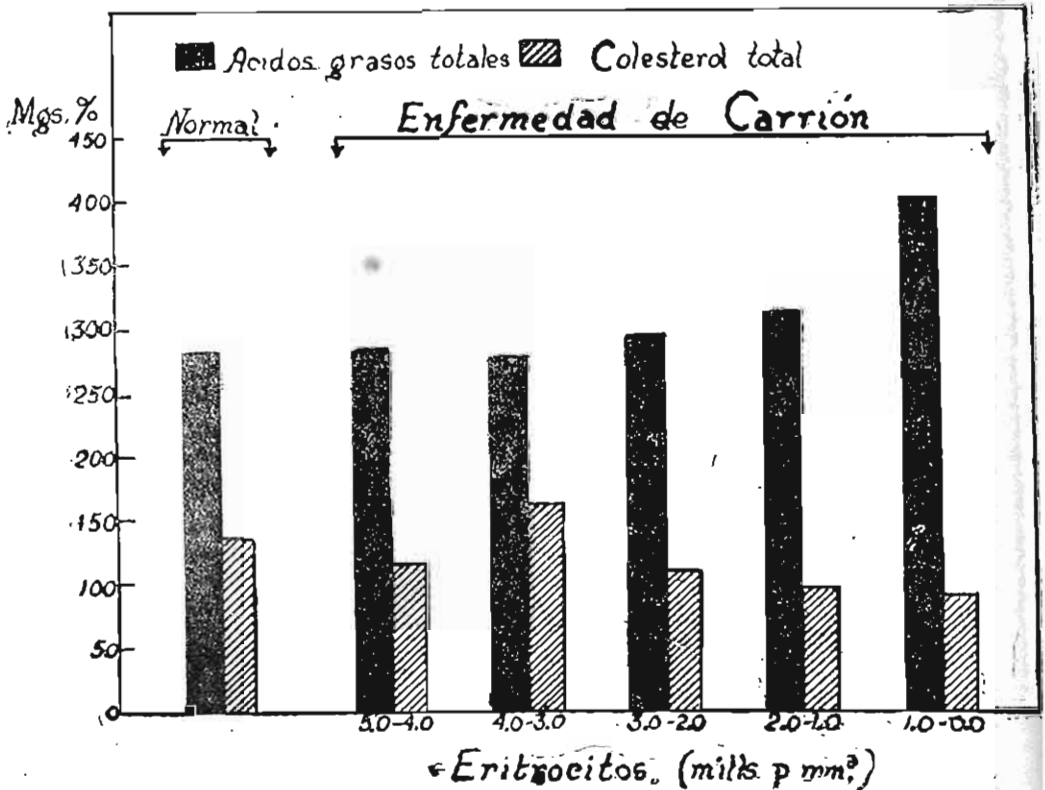


FIGURA N° 1.

Variaciones en la cantidad de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma en la Enfermedad de Carrion, en relación con el grado de anemia

En los casos 5 y 7 (cuadros N° 5 y N° 6) — los únicos con “Fiebre grave de Carrion” que nos fué posible seguir hasta su curación aparente — se puede observar bien esta relación del incremento de los ácidos grasos con la etapa de anemia severa.

Particularmente interesante, por la magnitud del incremento, es el caso 13 (cuadro N° 7) * .

CUADRO N° 5
(Caso N° 5)

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticuloci- tos (por mm ³)	Eritroci- tos para- sitados (%)	Acidos gra- sos totales mgs. %)	Colesterol total mgs. %)	Reacción de van den Bergh	
						Indirecta	Directa
11-8-40	1.60	12.800	14 Muy es- casas	266	32	+	+
17-8-40	1.23	59.000	0	344	97	+	-
23-8-40	1.59	57.200	0	293	106	+	-
4-9-40	2.14	4.200	0	220	120	+	-

CUADRO N° 6
(Caso N° 7)

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticuloci- tos (por mm ³)	Eritroci- tos para- sitados (%)	Acidos gra- sos totales mgs. %)	Colesterol total mgs. %)	Reacción de van den Bergh	
						Indirecta	Directa
6-5-41	2.40	0	40.	347	115	+	+
13-5-41	0.95	49.400	17.2	408	96	+	+
20-5-41	1.74	250.500	0	350	103	+	-
1-6-41	3.18	0	0	335	259	+	-
16-6-41	3.89	0	0	304	182	-	-

En los enfermos 5 y 7, como también en el caso 11 (cuadro N° 8), podemos estudiar las variaciones de los ácidos grasos en relación con las fases de la enfermedad. Desgraciadamente, hasta el momento que nos fué posible estudiarlos, estos enfermos no presentaron la erupción de “ve-rrugas”.

* Los enfermos 5 y 13 se complicaron con una disentería amebiana. El segundo falleció. La evolución del cuadro clínico y hematológico del enfermo 7 no hizo necesaria ninguna investigación al respecto.

En los dos primeros se puede observar que los ácidos grasos, marcadamente elevados al final de la "fase hemática" — con anemia intensa — disminuyen progresivamente conforme la recuperación sanguínea, se efectúa, encontrándose la última determinación, en ambos casos, dentro de los límites de variación normal.

CUADRO N° 7
(Caso N° 13)

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticuloci- tos (por mm ³)	Eritroci- tos para- sitados (%)	Ácidos gra- sos totales mgs. %)	Colesterol total mgs. %)	Reacción de van den Bergh	
						Indirecta	Directa
15-7-41	1.16	46.400	48	562	173	+++	+ +
19-7-41	1.06	180.200	26	595	148	++	+
26-7-41	0.98	131.300	2	637	135	++	+

El caso 11, de evolución benigna, muestra una evidente elevación de los ácidos grasos después de la desaparición de las bartonellas de los hematíes circulantes, no habiendo cambio apreciable en la cifra globular. No podríamos decir si se trata de una recuperación del nivel normal disminuído por el proceso infeccioso o de un aumento sobre este nivel.

CUADRO N° 8
(Caso N° 11)

Fecha	Eritrocitos (mills. por mm ³)	Reticuloci- tos (por mm ³)	Eritroci- tos para- sitados (%)	Ácidos gra- sos totales mgs. %)	Colesterol total mgs. %)	Reacción de van den Bergh	
						Indirecta	Directa
24-6-41	2.72	0	10	225	100	+ +	-
30-6-41	3.02	30.200	0	285	125	+	-

En cuatro casos eruptivos, que no habían pasado por la etapa de anemia grave, la cifra de los ácidos grasos se encontraban dentro de los límites de variación normal.

Las variaciones de colesterol total del plasma, en la Enfermedad de Carrión han sido muy bien estudiadas por Guzmán Barrón (15). Nuestros resultados coinciden con los que obtuvo el autor mencionado: El colesterol total se

presenta disminuído en la fase hemática de la enfermedad, no guardando relación con el grado de anemia; se eleva una vez que ésta ha pasado y mejora el estado clínico del enfermo, manteniéndose a ese nivel cuando la erupción se presenta. En los casos que brotan sin haber desarrollado anemia severa, con frecuencia se encuentra hipocolesterolemia.

En los cuadros N° 5 y N° 6, correspondientes a los casos 5 y 7, puede observarse parte de lo que acabamos de indicar. Es interesante el caso 7 por haber presentado, durante la remisión sanguínea, el elevado valor de 259 mgs. %, y son los altos valores presentados por este enfermo, los que han elevado el promedio correspondiente a cifras globulares entre 4 y 3 mills., consignado en el cuadro N° 4 y figura N° 1.

ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN LA BARTONELLOSIS DEL PERRO *

Los promedios de 92 determinaciones de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, realizadas en 10 perros, esplenectomizados, infectados con *Bartonella canis*, relacionadas con las fases evolutivas del proceso y con el grado de anemia, están consignadas en el cuadro N° 9 y en la figura N° 2. Es posible observar en primer lugar, que la esplenectomía, no determinando ninguna alteración en el nivel de los ácidos grasos, eleva la tasa de colesterol. Luego, que durante el comienzo del proceso bartonellósico — correspondiente a cifras globulares entre 6.0 y 3.0 mills. por mm³ — los ácidos grasos están disminuídos, disminución

* Los promedios correspondientes a estos 10 animales al estado normal son: ácidos grasos totales 386 mgs%, con variaciones entre 302 y 506; para el colesterol total 164 mgs. %, siendo las variaciones extremas 103 y 225 mgs. %.

Después de la esplenectomía no hemos observado variación significativa en los ácidos grasos; en cambio, el colesterol total presentó una marcada elevación durante la primera semana, que desaparecía paulatinamente en las siguientes. La mayoría de los casos presentaron, en el momento de la inoculación, una cifra de colesterol ligeramente superior o próxima a la normal.

que tiende a acentuarse conforme el mal evoluciona. A medida que el grado de anemia se intensifica, ocurre un fenómeno inverso; los ácidos grasos se elevan paulatinamente, sobrepasando el nivel normal cuando la cifra de hematíes es inferior a 1.00 mills. por mm³.

CUADRO N° 9

VARIACIONES DE LOS ACIDOS GRASOS TOTALES Y EL COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA EN LA BARTONELLOSIS DEL PERRO, EN RELACION CON LAS FASES DEL PROCESO Y EL GRADO DE ANEMIA.

Grado de anemia (eritrocitos, mills. por mm ³)	N° de observaciones	Acidos Grasos totales (mgs. %)	Colesterol total (mgs. %)
Estado normal			
—	10	387	164
Momento de la inoculación			
—	10	382	183
Fase de anemización			
6.0 — 4.0	13	332	135
4.0 — 3.0	11	310	127
3.0 — 2.0	16	325	125
2.0 — 1.0	7	351	137
1.0 — 0.0	13	429	162
Fase de recuperación			
1.0 — 2.0	6	424	183
2.0 — 3.0	8	399	189
3.0 — 4.0	8	362	162
4.0 — 6.0	10	365	175

En la fase de recuperación, los cambios son opuestos a los que acabamos de señalar: el nivel de los ácidos grasos presentándose elevado durante el comienzo de ella, descendiendo a medida que la masa globular va restituyéndose, quedando ligeramente por debajo de la cifra normal cuando esta restitución ha terminado.

Con relación al colesterol total, los promedios consignados en el cuadro 9, nos indican una apreciable reducción en el nivel de esta sustancia en la fase de anemización, a excepción del correspondiente a cifras de hematíes inferiores a

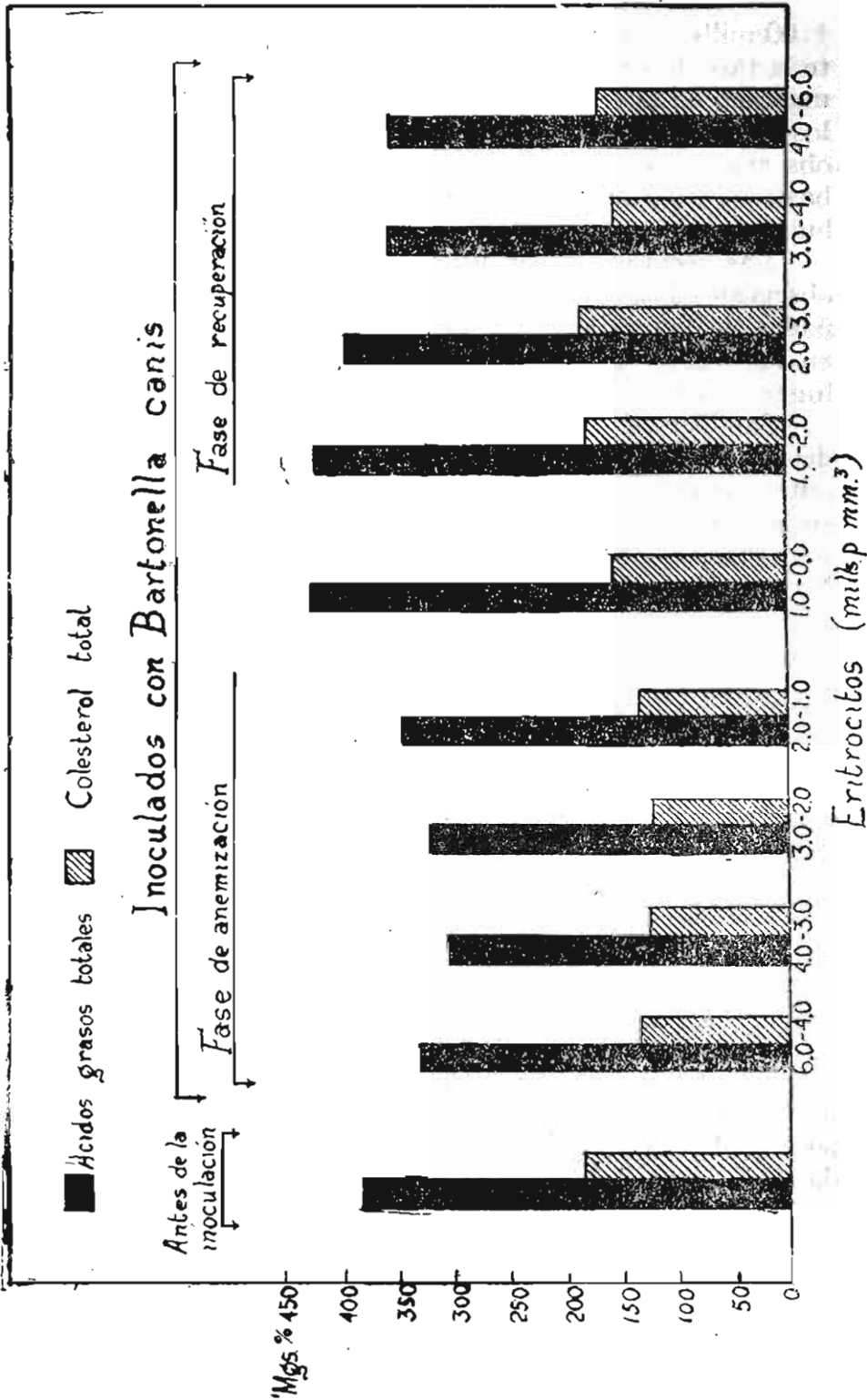


FIGURA N.º 2

Variaciones en la cantidad de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma en la Bartonellosis experimental del perro, en relación con las fases del proceso y grado de anemia.

1.00 mills. por mm^3 , e inversamente, un incremento durante la fase de recuperación sanguínea, incremento que es más marcado en la etapa inicial de ella. El estudio individual de los casos nos demuestra que, en algunos de ellos, es posible observar, en este momento, un estado de hipercolesterolemia bastante marcado, que desaparece a medida que la cifra globular va elevándose.

Las recidivas y recaídas, que con tanta frecuencia se observan en la Bartonellosis del perro (4), fueron acompañadas, la mayoría de las veces, de las mismas alteraciones en los ácidos grasos totales y colesterol total, que tienen lugar en el proceso inicial.

Sandberg y asociados observaron también una elevación del nivel de los ácidos grasos totales del plasma y una disminución del colesterol total en la anemia de la Bartonellosis murina (41). Iguales constataciones han hecho Williams y asociados (68) en la anemia producida en el perro por el N—propil— disulfido.

DISCUSION

Lo expuesto anteriormente nos indica que, tanto en la Enfermedad de Carrión como en la Bartonellosis del perro, existen marcadas alteraciones en la tasa de los ácidos grasos totales y colesterol total del plasma.

Por falta de datos al respecto, desconocemos qué fenómeno ocurre en el nivel de los ácidos grasos durante el comienzo del proceso carriónico. Quizás tenga lugar una disminución como acontece en el perro bartonellósico.

Durante el desarrollo de la fase hemática, nuestros resultados demuestran un incremento de los ácidos grasos totales, cuando el grado de anemia es inferior a 2.00 mills por mm^3 , incremento que se acentúa en forma muy marcada en la etapa de anemia grave. A este aumento de los ácidos grasos corresponde una disminución del colesterol total, fenómeno que ya había sido establecido.

En la fase de recuperación sanguínea, el exceso de ácidos grasos, aparecido al final de la fase hemática, disminuye

progresivamente, a medida que la cifra globular va aumentando. El colesterol total varía en sentido contrario, pudiendo observarse estados de hipercolesterolemia muy acentuados en el curso de ella.

En los casos eruptivos puros, no existiendo alteración apreciable en el nivel de los ácidos grasos, el colesterol está disminuído.

En la Bartonellosis del perro, este estudio realizado durante todo el curso de ella, desde el estado normal hasta la muerte del animal o su curación aparente, nos ha demostrado una apreciable disminución del nivel de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, durante el comienzo del proceso. Una vez que la anemia ha adquirido un mediano grado de intensidad, la cifra de ácidos grasos muestra una tendencia a aumentar, aumento que va acentuándose a medida que la desglobulización se hace mayor, y que sobrepasa, en forma marcada, el nivel normal en la etapa de anemia grave. En la fase de recuperación sanguínea, la tasa de ácidos grasos totales se presenta elevada durante la etapa inicial, y luego disminuye conforme la masa globular va reintegrándose, observándose, en algunos casos, una cifra inferior a la normal al final de ella.

Con relación al colesterol total, la hipocolesterolemia, que hemos dicho tiene lugar al comienzo del proceso, no se mantiene durante toda la fase de desglobulización como ocurre en el enfermo carriónico sino que, en muchos casos, ya en animales que mueren o que alcanzan la curación aparente, es posible observar, al final de ella, un aumento en la cifra de esta sustancia, siendo todavía positiva la investigación de Bartonellas al examen directo. Al iniciarse la fase de regeneración, el nivel del colesterol total se incrementa, constatándose, en algunos casos, estados de hipercolesterolemia marcados, que desaparecen una vez que la cifra globular va aproximándose a la normalidad.

El incremento de los ácidos grasos totales en las anemias clínicas y experimentales, es interpretado por Bloor y Pherson (39), Sandberg y asociados (41) y otros, como una reacción del organismo ante la pérdida de glóbulos rojos. Tratando de precisar algo más, Fishberg (42) estableció que sería una medida compensadora por la caída de la presión

coloido-osmótica del plasma, por una disminución de las proteínas totales, fenómenos constatados por él en la anemia post-hemorrágica del conejo. La observación de Ellerman y Meulengracht (43), que la lipemia de esta anemia puede ser evitada por la reinyección del suero retirado, apoyaría esta interpretación y también la constatación de Johansen (43), que la reinyección de los glóbulos lavados no determina modificación alguna en la lipemia de la anemia post-hemorrágica experimental.

Una disminución de las proteínas totales del plasma ha sido hallada en las anemias clínicas (39), Sandberg y asociados la encontraron en la Bartonellosis de la rata (41) y Merino (44) en las anemias que estudiamos.

Weiss (45), Mackehenie (46), Jiménez Franco (47), Alzamora (48), en estudios sobre la histopatología de la Enfermedad de Carrión, están de acuerdo en señalar, como una de las más características alteraciones, la infiltración grasosa central del lobulillo hepático. Weiss (4) y Munch (49) han hecho la misma constatación en la Bartonellosis del perro. Representando tal alteración una movilización de la grasa de los depósitos hacia el hígado — probablemente con el mismo significado que el que ha sido establecido para la adiposis hepática de los más variados procesos patológicos, clínicos y experimentales (50), (51), (52), (53), esto es, de un fenómeno compensador del déficit de glucógeno hepático—, debemos considerarla como otro factor patogénico del incremento de los ácidos grasos del plasma, que hemos hallado en la etapa de anemia severa de estos procesos, posiblemente de primer orden en los casos graves.

Teniendo en cuenta que la Anemia grave de Carrión es un proceso infeccioso, altamente febril, en el cual existe además un intenso estado de anoxemia. —sobre el cual Hurtado ha llamado la atención (54)—, no nos parece ilógico suponer un empobrecimiento del hígado en glucógeno.

Durante la hipertermia, debido a una mayor utilización de glucosa en los tejidos, el hígado incrementaría la secreción de esta sustancia en la corriente sanguínea, disminuyendo por consiguiente su reserva de glucógeno (55) y aun agotándose, como ha sido constatado por Loseke y Guder-son (56) en el conejo sometido a fiebre artificial. Según

Kirstein y Bromberg (55) esta sobreproducción de glucosa por el hígado, excediéndose al consumo, determinaría la moderada hiperglicemia que se observa con frecuencia en los procesos infecciosos febriles y en la fiebre artificial terapéutica.

La anoxemia tendría también una acción glucogenolítica, a juzgar por la hiperglicemia que ha sido hallada por Kellaway y Gollhorn y Packer (57) en el gato y conejo expuestos a atmósfera baja en oxígeno, y que ha sido también observada en la Anemia Perniciosa, por varios investigadores (58), (59), (60).

Además, debemos considerar la posibilidad de una alteración de la glucogénesis, ya a partir de los carbohidratos aportados con la alimentación o de precursores no carbohidricos.

En algunos casos muy graves de Enfermedad de Carrión, en *fase hemática*, nosotros hemos observado un apreciable incremento de la glicemia en ayunas, observación que también hemos hecho en la Bartonellosis del perro grave, durante la etapa de anemia severa (61).

En varios perros *tiernos*, infectados con *Bartonella canis*, sacrificados o fallecidos espontáneamente con hipoglicemia, hemos hallado cantidades tan pequeñas de glucógeno hepático, que su determinación cuantitativa exacta, por los procedimientos habituales, fué imposible. La prueba de tolerancia a la glucosa, realizada en algunos de estos animales, pocos días antes de su muerte, nos demostró una disminución de la capacidad glucogénica de la célula hepática (61).

Siendo al estado normal las tensiones de oxígeno en el centro del lobulillo hepático más bajas que en la periferia (62); cabe pensar que el estado de anoxia que existe en los enfermos carriónicos y en los animales bartonellósicos, sea más intenso en aquella zona y que, ya por una glucogénesis más imperfecta o una glucogenolisis más activa, las células centrales lleguen a tener un mayor déficit de glucógeno que las periféricas. Considerando que el organismo compensa la escasez de glucógeno en el hígado, movilizándolo de los depósitos hacia el órgano, el menor contenido de glu-

cógeno en la región central del lobulillo hepático determinaría mayor afluencia de grasa a esa zona. Luego, una deficiente utilización de los ácidos grasos acumulados en las células centrales o una falta de ella, producida por el mayor grado de anoxia o por un compromiso funcional más marcado, debido a esto último, acentuaría la diferencia en el grado de intensidad de la infiltración grasosa, en ambas regiones —central y periférica—y tendríamos, como resultado, la *infiltración grasosa central del lobulillo hepático* observada por todos los que han estudiado la histopatología de las Bartonellosis, y que ha sido también señalada en otros procesos anoxémicos (63). En efecto, Connor (51) ha sugerido que cuando existe un estado de anoxia celular, como ocurre en la intoxicación alcohólica o por acción de otros venenos químicos, la grasa acumulada en el hígado no podría ser metabolizada, quedando por consiguiente fijada en las células. Según Frazer (64), igual fenómeno tendría lugar cuando la célula hepática es lesionada, pues entonces no se realizarían los procesos previos de desaturación y fosforilización de los ácidos grasos, necesarios para su utilización, procesos que, como ya hemos señalado, se efectúan principalmente en la célula hepática (7), (8), (9).

Teniendo en cuenta que en procesos infecciosos febriles se ha observado, conjuntamente con la caída del colesterol total, una disminución de los ácidos grasos totales del plasma durante la hipertermia y un regreso a los valores normales una vez que ésta ha desaparecido (65), (66), tendría interés establecer qué relación existe entre la infección a Bartonella y los ácidos grasos del plasma, descartando el factor anemia. El caso humano 11 (cuadro N° 8), mostrando con un grado de anemia ligero un incremento de los ácidos grasos totales después que las Bartonellas desaparecieron de los hematíes circulantes, sería indicativo que también la infección bartonellosica produce una disminución de los ácidos grasos totales del plasma. Una sola observación sin embargo no nos permitiría establecer ninguna conclusión al respecto, pues dicho aumento, durante el inicio de la convalecencia, podría estar ligado a fenómenos de orden inmunológico. Pero, no habiendo presentado tal aumento los casos que remitieron de la anemia grave, sino más bien una ten-

dencia a regresar a la normalidad, y el hecho tan significativo que el perro infectado con *Bartonella canis*, exhibe una marcada caída del nivel plasmático de esta sustancia, durante el comienzo del proceso, cuando todavía no existen cambios ostensibles en la cifra globular, nos conduciría a establecer que la infección a *Bartonella*, determina también una disminución en la tasa de ácidos grasos totales del plasma y que en la evolución de ella, la anemia y alteraciones de orden metabólico, enmascaran dicha variación conduciendo en la etapa final a un fenómeno inverso. La anemia como factor que modifica los cambios determinados en los lípidos sanguíneos por un proceso infeccioso, ha sido señalado por Boyd en el conejo infectado con estreptococo viridans (66).

Las variaciones en el nivel del colesterol total del plasma en los enfermos carriónicos, como lo ha señalado Guzmán Barrón (15), siendo semejantes a las que se presentan en la evolución de cualquier otra enfermedad infecciosa, y habiéndose establecido experimentalmente una correlación entre el colesterol sanguíneo y los fenómenos inmunitarios (67), estarían en relación principalmente con los cambios de este orden que tienen lugar durante el curso del proceso. En la Bartonellosis del perro, parece que también las alteraciones en la cifra de esta sustancia, guardan relación principalmente con la evolución del proceso infeccioso. Esto se observa muy bien en las recidivas y recaídas, tan frecuentes en la infección bartonellosica experimental del perro, como ya ha sido establecido (4), las cuales van acompañadas de una caída en el nivel de esta sustancia. Pero, en las anemias clínicas (1), (40), y en algunas experimentales (68), se ha constatado también una hipocolesterolemia, e igual hallazgo ha sido hecho por Epstein (69) en relación con lesión parenquimal del hígado. Pudiendo coexistir en la Enfermedad de Carrión y en la Bartonellosis del perro, en un determinado momento de su evolución, un estado infeccioso, anemia severa y compromiso hepático, sería lógico suponer que se sumarían sus efectos sobre el nivel del colesterol total. Sin embargo, en la práctica parece que esto no se cumple, sobre todo en el perro, como se puede deducir del cuadro 9, el cual muestra más bien un incremento del colesterol en la etapa de anemia severa, en la que, como también ha sido

señalado (4), (6), se observa con frecuencia un compromiso anatómico y funcional del hígado. Este incremento del colesterol al final de la fase de anemización podría ser relacionado con la disminución en la intensidad del parasitismo hemático. En un perro bartonellósico, en el cual el proceso se había estabilizado en un cierto grado de anemia, con persistencia de los gérmenes en los hematíes y baja cifra de colesterol total, dos dosis de 0.15 grs. de neosalvarsán (4) determinaron, al mismo tiempo que la desaparición de los gérmenes, el rápido ascenso de la numeración globular y una alza apreciable en la cifra de colesterol y también en la de los ácidos grasos totales (cuadro N° 10).

CUADRO N° 10.

VARIACIONES EN EL NIVEL DE LOS ACIDOS GRASOS TOTALES Y COLESTEROL TOTAL DEL PLASMA, EN UN PERRO INFECTADO CON BARTONELLA CANIS, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE NEOSALVARSAN.

Fecha	Eritrocitos (mills por mm ³)	Eritrocitos parasitados (%)	Acidos gra- sos totales (mgs. %)	Colesterol total (mgs. %)
26-6-40	2.26	++	272	96
11-7-40	2.07	++	258	89
Inyecciones de Neosalvarsán				
20-7-40	3.50	0	306	125

Sperry (21), Stoesser (65) y otros, han demostrado que la caída del colesterol total, durante el período febril de los procesos infecciosos, se debe a una disminución de la fracción esterificada. Igual hallazgo han hecho Williams, Erickson y asociados, respecto a la hipocolesterolemia que se presenta en las anemias clínicas y experimentales (1), (40), (68). Según esto, cabe suponer que la hipocolesterolemia observada en la Bartonellosis humana y experimental, sea determinada también por una disminución del colesterol esterificado.

CONCLUSIONES

En hombres normales de nuestro medio, sujetos con Enfermedad de Carrión y perros infectados con *Bartonella canis*, se ha determinado los ácidos grasos totales y el colesterol total del plasma; de los resultados obtenidos es posible deducir las siguientes conclusiones:

1. En hombres normales de nuestro medio, la cifra media de ácidos grasos totales del plasma es de 281 mgs % y la del colesterol total de 137 mgs%.
2. Las cifras medias de ácidos grasos totales y colesterol total del plasma, obtenidas en sujetos normales de nuestro medio, son apreciablemente más bajas que las halladas, por varios investigadores, en EE. UU. de N. A., empleando algunos de ellos los mismos métodos de dosaje que nosotros.
3. En la Enfermedad de Carrión, la tasa de ácidos grasos totales del plasma está marcadamente elevada en la etapa de anemia grave. Al comienzo del proceso es probable que exista una disminución, como ocurre en otras infecciones. Durante la recuperación sanguínea la tendencia de ella es regresar al nivel normal.
4. Las variaciones observadas en el colesterol total del plasma, en la Enfermedad de Carrión, corresponden a las ya establecidas por Guzmán Barrón.
5. En la Bartonellosis del perro, los cambios en la cifra de ácidos grasos totales del plasma son semejantes a los que ocurren en la Enfermedad de Carrión: disminuye apreciablemente durante el comienzo del proceso, tiene tendencia a aumentar cuando el grado de anemia se va haciendo intenso y sobrepasa la cifra normal en la etapa de anemia grave. En la fase de recuperación sanguínea, el nivel de ácidos grasos se presenta elevado durante la etapa inicial, luego disminuye progresivamente a medida que la masa globular se reintegra, llegando en algunos casos, a un nivel inferior al normal, al final de ella.

6. Las alteraciones en el colesterol total que muestran los perros infectados con *Bartonella canis*, siendo desde un punto de vista general semejantes a las que exhiben los enfermos carriónicos (hipocolesterolemia durante la fase de anemización y normo o hipercolesterolemia durante la fase de recuperación sanguínea), ofrecen, como algo particular, que el incremento correspondiente a la fase de recuperación suele comenzar antes que ésta se haya iniciado, cuando todavía existen hematíes parasitados en la sangre circulante. Este incremento del colesterol total durante la anemia severa, siendo positiva la investigación de Bartonellas al examen directo, es posible observarlo aun en animales que mueren en estas condiciones.
7. El incremento de los ácidos grasos totales del plasma, hallado en la etapa de anemia grave de la Enfermedad de Carrión y de la Bartonellosis del perro, sería producido, principalmente, por la movilización de las grasas de los depósitos del cuerpo hacia el hígado, como fenómeno compensador de un déficit de glucógeno en este órgano, déficit que ha sido comprobado en el perro infectado con *Bartonella canis*.
8. La disposición centrolobulillar de la infiltración grasosa del hígado, observada en la Enfermedad de Carrión y en la Bartonellosis de los animales, tendría como posible mecanismo patogénico, un mayor déficit de glucógeno en la región central del lobulillo hepático y una menor utilización de la grasa que la infiltra, producidos ambos fenómenos por un grado de anoxia más intenso en esa zona.

BIBLIOGRAFIA

- (1). WILLIAMS H. H., ERICKSON B. N., BERS-
TEIN S., COPE F., HUMMEL F. C. Y MACY
G.—*J. Biol. Chem.*, 118, 599, 1937.
- (2). WINTER C. I.—*J. Biol. Chem.*, 124, 339, 1938.

- (3). BLOOR W. R., OKEY R. y CORNER G. W. — *J. Biol. Chem.*, 85, 291, 1930.
- (4). WEISS P. y PONS J.— *Act. Méd. Per.*, 4, N° 6, 1938.
- (5). STRONG R. P., TYZZER E. E., SELLARDS A. N., BRUES C. T. y GASTIABURU J. C. — "Report of last Expedition to South America". Harvard School of Tropical Medicine, Cambridge, Mass., 1915
- (6). PONS J. y URTEAGA O. — *Acts. Acad. Cien. Ex. Fis. y Nat. de Lima*, 2, 95, 1939.
- (7). WINTER C. I.— *J. Biol. Chem.*, 128, 823, 1939.
- (8). DE WITT STETTEN y SCHOENHEIMER R.— *J. Biol. Chem.*, 133, 329, 1940.
- (9). CHARGAFF E., OLSON K. B. y PARTINGTON F.— *J. Biol. Chem.*, 134, 505, 1940.
- (10). BLOOR W. R.— *J. Biol. Chem.*, 77, 53, 1928.
- (11). BOYD E. M.—*J. Biol. Chem.*, 114, 223, 1936.
- (12). BOYD E. M. y MURRAY R. B.—*J. Biol. Chem.*, 117, 629, 1937.
- (13). KIRK E., PAGE I. H. y VAN SLYKE D. D.— *J. Biol. Chem.*, 106, 203, 1934.
- (14). SPERRY W. M. y SCHOENHEIMER R. J. — *J. Biol. Chem.*, 110, 655, 1935.
- (15). GUZMAN BARRON A.: *El síndrome humoral sanguíneo en la Enfermedad de Carrión. La colestere-
mia*, Lima, 1930.
- (16). BOYD E. M.— *J. Biol. Chem.*, 101, 323, 1933.
- (17). BOYD E. M.—*J. Clin. Inv.*, 13, 347, 1934.
- (18). BOYD E. M.— *J. Biol. Chem.*, 110, 61, 1935.
- (19). CORONA L.: *Tratado de Química Normal y Pa-
tológica de la Sangre*, Santiago de Chile, 1940.
- (20). GLUSKER D.— *J. Biol. Chem.*, 88, 381, 1930.
- (21). SPERRY W. M., —*J. Biol. Chem.*, 114, 125, 1936.
- (22). OKEY R. y STEWART D.—*J. Biol. Chem.*, 99, 717, 1932-33.

- (23). STEINER A. y DOMANSKY B. — *A. J. Med. Sc.*, 201, 820, 1941.
- (24). BLOOR W. R.— *J. Biol. Chem.*, 95, 633,, 1932.
- (25). HANSEN A. E., WILSON W. R. WILLIAMS H. H.— *J. Biol. Chem.*, 114, 209, 1936.
- (26). BOSE J. P. y DE U. N.— *Ind. Journ. Med. Res.*, 24, 489, 1937.
- (27).—PAGE I. H., KIRK E. LEWIS W. H., THOMSON W. R. y VAN SLYKE D.D. — *J. Biol. Chem.*, III, 613, 1935.
- (28). GILDEA E. F., KAHN E. y MAN E. B. — *Am. J. Psich.*, 92, 1249, 1935-36. (Citado por 35).
- (29). SPERRY W. M.— *J. Biol. Chem.*, 117, 391, 1937.
- (30). OKEY R. y BOYDEN E. E.—*J. Biol. Chem.*, 72, 261, 1927, (citado por 22).
- (31). MAN E. B. y GILDEA E. F.— *J. Biol. Chem.*, 119, 769, 1937
- (32). BRUGER M. y SOMACH T.—*J. Biol Chem.*, 97, 23, 1932.
- (33). MC CLURE C. M. y HUNTSINGER M. E. — *J. Biol. Chem.*, 76, I, 1928. (citado por 38).
- (34). AHLFELD F. — *Zentr. Gynak.*, I.265, 1877, (citado por 9).
- (35). BLOOR W. R.— *J. Biol. Chem.*, 24, 447, 1916, citado por 9).
- (36). HILLER A., LINDLER G. C. y LUNDSGAARD C. y VAN SLYKE D. D.— *J. Exper. Med.*, 39, 931, 1934.
- (37). MAN E. B. y GILDEA E. F.—*J. Biol. Chem.*, 99, 11, 1932-33.
- (38). WILSON W. R. y HANNER J. P. — *J. Biol. Chem.*, 106, 323, 1934.
- (39). PETER J. y VAN SLYKE D. D.: *Quantitative Clinical Chemistry, Interpretations*, Baltimore 1937.
- (40). ERICKSON B. N., WILLIAMS H. H., HUMMEL F. C., LEE P. y MACY I. G.— *J. Biol. Chem.*, 118, 569, 1937.

- (41). SANDBERG M., PERLA D. y MARMORSTON-GOTTESMAN J.— *J. Exper. Med.*, 81, 57, 1933.
- (42). FISBERG E. H.— *J. Biol. Chem.*, 81, 205, 1939.
- (43). JOHANSEN A. H. — *J. Biol. Chem.*, 88, 669, 1930.
- (44). MERINO C.: *Las Seroproteínas en la Enfermedad de Carrión*, Tesis, Lima, 1939.
- (45). WEISS P.: *Hacia una concepción de la Verruga Peruana*, Tesis, Lima, 1927.
- (46). MACKEHENIE D.: *Mesénquima y Enfermedad de Carrión*, Lima, 1930.
- (47). JIMENEZ FRANCO J.— *Rev. Estud. Med.*, 3, 1938.
- (48). ALZAMORA V. — *An. Fac. de Med.*, 23, N° 1, 1940.
- (49). MUNCH O.— *Am. J. Med. Sc.*, 191, 388, 1936.
- (50). ROSENTHAL F.: *Enfermedades del Hígado y Vías Biliares*, Buenos Aires, 1939.
- (51). CONNOR CH.— *Am. J. Path.*, 114, 347, 1938.
- (52). DIBLE J. H. y LIBMAN J.— *J. Path and Bact.*, 38, 269, 1934.
- (53). BECHER E. y asociados: *Tratado de Fisiología Patológica Especial*, Barcelona, 1936.
- (54). HURTADO A., PONS J. y MERINO C.: *La anemia de la Enefermedad de Carrión*, Lima, 1938.
- (55). KIRSTEIN M. D. y BROMBERG L. — *J. Lab. and Clin. Med.*, 257, 1939-40.
- (56). LOSEKE L. L. y GUDERSON M. E.: *Depletion of Liver Glycogen Under Experimental Fever Induction in Rabbits*, St. Luis M., 1938, (citado por 55).
- (57). GOLLHORN E. y PACKER A. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 42, 475, 1939.
- (58). JOHNSON A.— *Acta. Med. Scand.*, 3, 139, 1922, (citado por 41).

- (59). KAGEURA N.— *J. Biochem. Japan*, I.333, 1922, (citado por 41).
- (60). GITTLER y ST. GEORGE A.V. — *J. A. M. A.*, 71, 2133, 1918 (citado por 410).
- (61). PONS J.: *Observaciones sobre la glicemia en la Enfermedad de Carrión y en la Bartonellosis del perro.*— En prensa.
- (62). MILLER L. L.— *Am. J. Med. Sc.*, 200, 739, 1940.
- (63). RICH A. R.— *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 48, 338, 1930 (citado por 54).
- (64). Citado por Winter I. C. y sus asociados.—*Am. J. Phys.*, 133, 566, 1941.
- (65). STOESSERT A. V. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 46, 83, 1940.
- (66). BOYD E. M., ORR J. H. y REED G. B. — *J. Biol. Chem.*, 124, 409, 1938.
- (67). CHASIN M. R. y BRUGER M.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 42, 457, 1939.
- (68). WILLIAMS H. H., ERICKSON B. N., BEACH E. F. y MACY I.G.—*J. Lab. and Clin. Med.*, 26, 996, 1941.
- (69). EPSTEIN E. Z.— *Arch. Int. Med.*, 50, 203, 1932.