

# Actualización de la enfermedad de Carrión.

Update of Carrion's disease.

Maguiña Vargas Ciro<sup>1,2</sup>, Ugarte-Gil César<sup>1</sup>, Breña Chávez, Patricia<sup>1</sup>, Ordaya Espinoza Eloy<sup>1</sup>, Ventosilla López, Palmira<sup>1</sup>, Huarcaya Castilla Erick<sup>1</sup>, Henriquez Camacho César<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN

La Bartonelosis (también llamada Enfermedad de Carrión o Verruga Peruana) es una enfermedad clásica de la medicina peruana. En las últimas dos décadas se han producido nuevos conocimientos e investigaciones, que han roto muchos paradigmas de esta enfermedad, los cuales son presentadas en esta revisión.

La Bartonelosis es considerada hoy como una de las principales enfermedades emergentes (1,2), apareciendo de manera importante en los últimos 10 años en muchos lugares de la sierra y la selva.

En los últimos 20 años se han identificado gran parte de la familia de *Bartonella spp.*; por ejemplo en el pasado la enfermedad febril aguda conocida como la "Fiebre de las Trincheras" se le atribuyó a una *Rickettsia*, luego se identificó como *Rochalimae*, hasta que en 1992 se descubrió que el agente causal de esta vieja enfermedad era una nueva Bartonella, la *Bartonella quintana*. Asimismo, cuando la epidemia del VIH/SIDA comenzó a mostrar una serie de infecciones oportunistas, se encontró que una de las complicaciones más graves era la denominada Angiomatosis bacilar, atribuyéndose al principio como agente cau-

sante a la *Rochalimae quintana*.

Estudios posteriores en biología molecular, permitieron identificar a dos bartonellas (*henselae* y *quintana*) (1,2). La última bartonella identificada es la *Bartonella rochalimae*, la que fue identificada en una paciente proveniente de Estados Unidos de Norteamérica, que vino de turismo al Perú (estando en las zonas de Nazca, Cusco y en la selva), con un cuadro caracterizado por fiebre, insomnio, mialgias, náuseas, dolor de cabeza y tos moderada, encontrándose en el examen físico esplenomegalia y un rash macular difuso (3).

## Agente etiológico

Las bartonellas (el nombre proviene del investigador Alberto Barton, descubridor de la *Bartonella bacilliformis*) son miembros del grupo alfa proteobacteria, en el cual también contienen los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Brucella* y *Agrobacterium tumefaciens*. Es una bacteria Gram negativa, facultativa intracelular, aeróbica, que mide entre 0,2-0,5 µm de ancho y 2-3 µm de largo, es pleomórfica (cocoide, cocobacilar o bacilar) y tiene flagelos en un polo (entre 2 a 16). Algunos estudios han encontrado 24 antígenos, siendo los específicos los antígenos 11, 18, 26, 36, 48, 65 y 75 kDa. Otros estudios han detectado proteínas como

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt – Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Médico infectólogo-Dermatólogo. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

la flagelina, iaIBb, deformina, RhoA, que han permitido entender los mecanismos moleculares para la invasión de la *Bartonella bacilliformis* a los eritrocitos (4,5).

### Epidemiología

La enfermedad de Carrión ha sido descrita en las zonas de la costa y sierra de Ecuador (6), sierra de Colombia (departamento de Nariño) y en el Perú entre los 500 a 3400 msnm (7,8).

El vector implicado en la transmisión de *Bartonella bacilliformis* es la hembra del mosquito del género *Lutzomyia spp.*, siendo el principal vector en el Perú la *Lutzomyia verrucarum*, encontrado entre la 5° y 13° 13' de latitud sur (9).

Las hembras son las únicas que pican a los vertebrados (principalmente son antropofílicas) para alimentarse de sangre, encontrándose que su actividad es principalmente crepuscular y nocturna; sin embargo, si se ingresa a la zona en donde reposan, se pueden presentar actividad en cualquier horario. Se ha encontrado que los casos ocurren en las viviendas agrupadas que se encuentran en zonas rurales y alejadas de los ríos, siendo la transmisión principalmente intradomiciliaria (10).

Otras nuevas especies como *Lutzomyia maranonensis* y *Lutzomyia robusta* se han adaptado a ambientes tropicales como Amazonas, Cajamarca y Ecuador (11,12). La *Lutzomyia peruensis*, uno de los mosquitos implicados en la transmisión de la Leishmaniasis cutánea, fue el vector implicado en la epidemia ocurrida en el departamento del Cuzco en el año 1998 (13).

En relación al reservorio, no se ha identificado ningún reservorio animal doméstico o silvestre; encontrándose que los pacientes con lesiones eruptivas eran el principal reservorio de la enfermedad: 23% de los pacientes tuvieron cultivos positivos y PCR para la *Bartonella bacilliformis* en la sangre y solo 0,7% en personas asintomáticas (14). En un reporte de 127 pacientes con verruga peruana se encontró cultivos positivos en 54% y que la bacteremia es más común en los pacientes con lesiones más nuevas y con menos hemoglobina; estos pacientes con bacteremia al ser los potenciales reservorios, se les debe realizar pronto un tratamiento agresivo para intentar la eliminación del reservorio de *Bartonella bacilliformis* (15).

Dentro de los factores climáticos, se ha encontrado que el Fenómeno del Niño estuvo asociado con un incremento significativo del riesgo de enfermedad de Carrión en los departamentos de Ancash y Cuzco (16).

Entre 2001 y 2004 se ha verificado que la enfermedad se ha ido expandiendo o reactivando en diversas regiones del Perú como Piura, Huanuco, La Libertad, Cajamarca, Amazonas, Ayacucho y Puno. Según la Oficina General de Epidemiología del Perú en el periodo 2004-2006, se han notificado 26189 casos de Bartonellosis procedentes de 16 departamentos, encontrándose que el 85,8% de los casos fueron reportados por los departamentos de Ancash, Cajamarca y La Libertad (17).

### Inmunidad

En 1980 Patrucco realiza estudios confirmados una depresión transitoria de la inmunidad celular durante la fase aguda hemática, encontrando una discreta linfopenia en cifras absolutas y relativas, y una disminución significativa en las cifras absoluta y relativa de los linfocitos T y cifras normales de linfocitos B. Muchos pacientes presentaban disminución del CD4 (linfocito cooperador) y una elevación del CD8 (linfocito supresor) y por ello se explica la alta frecuencia de infecciones oportunistas. En cambio durante la fase eruptiva se observa valores normales de los leucocitos, tendencia a la linfocitosis y valores absolutos y relativos casi normales de los linfocitos B y T (18).

Huarcaya y col, estudiando nuevas citoquinas encontraron que los conteos de CD4 y CD8 son anormales en la fase aguda y crónica, generalmente por encima de los rangos normales; sin embargo algunos pacientes tuvieron en la fase aguda valores debajo de lo normal, lo cual explicaría las complicaciones infecciosas; se encontró también una elevación significativa de la IL-10 y del interferon gamma en la fase aguda, que explicaría el curso severo en algunos pacientes, en especial la respuesta inflamatoria sistémica (5).

Son pocos los estudios relativos a inmunidad en la literatura, debido a que uno de los problemas para el estudio es la falta de modelos animales para el estudio adecuado de *B. bacilliformis*.

### Cuadro clínico

El espectro clínico de la infección por *Bartonella bacilliformis* varía desde una infección

oligoasintomática o subclínica hasta una enfermedad aguda febril leve a una forma febril severa de gran palidez que puede ser fulminante.

La enfermedad clásicamente tiene dos fases bien definidas: La primera, la fase aguda hemática (Fiebre de la Oroya) y la segunda, la fase crónica eruptiva (Verruga Peruana).

Después de un período de incubación de 61 días (rango de 10 a 210 días), aparecen síntomas y signos generales tales como fiebre, hiporexia, cefalea, decaimiento, dolores osteomioarticulares (mialgias, lumbalgia), somnolencia, apatía, palidez, ictericia y malestar general. En esta etapa inicial el cuadro clínico es indistinguible de cualquier proceso infeccioso general como malaria, fiebre tifoidea, brucelosis aguda, hepatitis viral, dengue, leptospirosis, tuberculosis, meningitis, anemia aplásica, neoplasia hematológica entre otros.

Cuando la enfermedad progresa aparecen una serie de complicaciones (superinfecciones) o presentan falla multiorgánica, luciendo el paciente séptico, con gran palidez, icterico, disneico, presentando pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis, edema agudo del pulmón, anasarca, convulsiones, coma delirio.

Un estudio realizado en el Hospital de Huaraz encontró que de 30 casos agudos de Enfermedad de Carrión complicados, casi el 30% cumplía los criterios para falla multiorgánica (19). En un estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia se encontró que las complicaciones más frecuentes en los casos de Bartonellosis aguda fueron: hematológicas (84,8%), gastrointestinales (78,7%), cardiovasculares (36,4%) y neurológicas (18,2%) (20). En la gestante, puede desarrollarse una serie de complicaciones como aborto, óbito fetal, parto prematuro, muerte materna y hasta la transmisión transplacentaria al recién nacido (21).

Dentro de las infecciones más comunes se encuentran: *Salmonella* no tífica (*Salmonella typhimurium*, *S. dublin*, *S. anatum*, *S. enteritidis*, *S. cholerae suis*), *Salmonella typhi*, reactivación de toxoplasmosis, histoplasmosis diseminada, sepsis (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*); neumocystosis, malaria por *P. vivax*, tuberculosis reactivada, tifus, Hepatitis B y leptospirosis (2, 22, 23).

La fase aguda puede tener una letalidad que puede llegar al 90% cuando no es tratada, cuando el tratamiento es precoz y oportuno la mortalidad disminuye a 9% (22). Dentro de las complicaciones más importantes en la fase aguda encontramos las

cardiovasculares con una alta morbilidad y mortalidad, destacando dentro de ellas la insuficiencia cardiaca en 51,9%, pericarditis efusiva en 38,9%, edema pulmonar agudo en 29,6%, shock cardiovascular en 11,1% y taponamiento cardiaco en 9,3% (24). Se ha encontrado que las complicaciones neurológicas, pueden ser marcadores de letalidad (25,26).

En la población infantil, un estudio realizado en Lima en 32 niños encontró que las complicaciones fueron frecuentes (78%), siendo las infecciosas 25% y las no infecciosas 22%. De las infecciosas destacaron las respiratorias (25%), fiebre tifoidea / salmonelosis (19%) y de las no infecciosas, las cardiovasculares (siendo la principal dentro de estas complicaciones el derrame pericárdico), la neurobartonellosis, anemia hemolítica autoinmune por crioprecipitinas, glomerulonefritis post-infecciosa (estas dos últimas complicaciones podrían sugerir que estarían relacionadas a fenómenos inmunológicos asociados a la Bartonellosis) (27).

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en pacientes hospitalizados en Lima se encontró que los factores de mal pronóstico en la fase aguda son anasarca, petequias y alteración del estado mental (22); en cambio Montoya y col. durante el brote epidémico de 1988 en Cuzco encontró que los factores asociados a mayor mortalidad fueron: edad superior a 45 años, antecedente de alcoholismo, presencia de choque al ingreso, anasarca, neumonía intrahospitalaria, edema pulmonar agudo asociado a falla cardiaca, pericarditis aguda, convulsiones y coma; e insuficiencia renal aguda (23).

La fase aguda hemática dura entre 2 a 4 semanas y la gran mayoría de los que reciben tratamiento se recuperan, algunos fallecen y menos del 5% desarrollan luego de varias semanas o meses lesiones eruptivas sangrantes que constituyen la fase eruptiva; sin embargo, últimamente se ha reportado recidivas de la fase aguda hemática.

La fase eruptiva conocida clásicamente como Verruga Peruana se presenta generalmente en las zonas endémicas afectando principalmente a los niños y adolescentes, sin que estos hayan tenido un cuadro clínico típico de la fase aguda hemática; las lesiones eruptivas habitualmente se localizan en los miembros superiores, inferiores y en la cara, duran sin tratamiento entre 3 a 6 meses y no dejan cicatriz alguna. Los tipos son miliar (pequeña), nodular (subdérmica) y mular (grande).

La evolución se caracteriza por una fase de reblandecimiento y una etapa final de reabsorción, (las verrugas superficiales se esfacelan sin dejar cicatriz), siendo la

mortalidad en esta fase, excepcional. También hemos descrito lesiones a nivel de la mucosa oral, conjuntival y nasal; sin embargo, no hemos observado presencia de lesiones de verruga eruptiva a nivel visceral (2,22).

Un estudio realizado desde 1980 ha descrito la existencia de recurrencia de las lesiones eruptivas tanto en los nativos como en los pacientes procedentes de zonas no endémicas (28)

El diagnóstico diferencial de la Verruga Peruana debe incluir, hemangioma, granuloma piogénico, varicela, molusco contagioso, angiomas bacilar, sarcoma de Kaposi, sarcoma maligno, melanoma juvenil o tumor de Spitz, fibrosarcoma, lepra (forma histioides), linfoma maligno, urticaria, prurigo nodular, psoriasis, liquen, entre otros (29).

### Diagnóstico

En el paciente en fase aguda hemática, la técnica más útil para el diagnóstico es la obtención del frotis sanguíneo, de preferencia en la etapa temprana de la enfermedad, observándose los glóbulos rojos parasitados con formas bacilares y en las etapas más tardías se observan formas cocoides. El frotis se colorea mejor con las pruebas a base de los reactivos Giemsa - Wright. Hasta hace unos años se pensaba que esta técnica era 100% diagnóstica en todos los casos, pero nuevos estudios han revelado algunas limitaciones para el diagnóstico, así Ellis y col. encontraron en Cuzco que la sensibilidad del frotis de 36% y la especificidad entre 91 a 96% (13); en la fase eruptiva la sensibilidad del frotis es aún menor, siendo inferior al 10%.

Se han observado falsos positivos para *B. bacilliformis* en muestras de pacientes que fueron coloreadas con colorantes viejos que precipitaron o eran granulaciones tóxicas por la infección concurrente (como hematíes con cuerpos de Howell-Jolly). Knoblock y col. detectaron 24 proteínas antigénicas, para *B. bacilliformis* encontrándose 6 proteínas específicas para pruebas de inmunoblot e inmunoprecipitación, que emplea una proteína de 45 Kda para Elisa (30). A pesar de su alta sensibilidad y especificidad, es una prueba muy costosa lo que limita su uso en la práctica. Cuando los antígenos seleccionados fueron situados en el 17 y 18 kD y empleando un Inmunoblot sonificado, se encontró que esta prueba tiene sensibilidad de 70% en casos en fase aguda y sensibilidad de 94% en los casos crónicos de la enfermedad (31).

La prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFA) se ha utilizado por muchos años y proporciona un método relativamente simple para detectar anticuerpos para una variedad amplia de patógenos, ya que solamente se requiere una cantidad pequeña de antígeno para cada prueba. La prueba de IFA es un análisis económico para la detección de anticuerpos contra *B. Bacilliformis*. Tiene buenos resultados en pacientes en fase convaleciente en 93% y en casos agudos 82% de los pacientes con lámina periférica o cultivo confirmados. El valor predictivo de esta prueba es de 89% en áreas endémicas y de 45% en áreas donde se presentan brotes (32).

La biopsia cutánea de la lesión sigue siendo el mejor método para confirmar la sospecha clínica, en la Verruga Peruana. La reacción histológica inicial se caracteriza por la proliferación de las células endoteliales y de los monocitos y macrófagos, el número de mitosis es variable, en algunos casos son numerosas y están asociados a atipias celulares y dan una imagen histológica parecida a una neoformación maligna; también se observa neoformación de vasos capilares, pero los linfocitos, mastocitos y las células plasmáticas se encuentran en muy escasa cantidad. La evolución se caracteriza por una fase de reblandecimiento y una etapa final de reabsorción.

Las coloraciones de Warthin-Starry revelan la presencia de las bacterias, se ven dispersas y generalmente no tienden a formar acúmulos como las otras especies de bartonella que causan la angiomas bacilar (28). En la microscopía electrónica, se observa la *B. bacilliformis* localizada inicialmente en el intersticio fibrilar de las verrugas y posteriormente es fagocitada y destruida por las células del verrucoma. También se usa la técnica de inmunohistoquímica específica para *Bartonella bacilliformis* (33).

De los métodos serológicos, el Western Blot tiene alta sensibilidad y especificidad en la fase verrucosa, demostrado en tres áreas diferentes, Lima, Amazonas y Ancash lo que ha demostrado se puede aplicar a nivel comunitario e incluso es muy útil en el seguimiento posterior (34).

### Terapéutica

Estudios in vitro han demostrado que la penicilina, amoxicilina, cefalosporinas, tetraciclina, flourquinolonas, macrólidos, rifampicina y cloramfenicol tienen buenos niveles de inhibición mediante estudios de CIM; en cambio, vancomicina, los

aminoglucosidos, clindamicina, imipenem requieren dosis más altas para inhibirla y por ello no son buenos medicamentos contra *Bartonella bacilliformis* (35,36)

Debido a la complicación común por *Salmonella*, que no es cubierta por muchos de los antiguos tratamientos, muchos de los expertos en el Perú usaban el cloranfenicol (CAF) como droga de elección en la fase aguda. La dosis del CAF es 50mg/kg/día hasta caer la fiebre y luego disminuir la dosis a 25 mg/kg por día hasta un total de 10 días; sin embargo, hay reportes que puede persistir la bacteremia por *Bartonella bacilliformis* luego del tratamiento con CAF, incrementando el riesgo de transmisión en zonas endémicas (37).

En los últimos años se ha usado con gran éxito ciprofloxacina (vía ev u oral), con pocas complicaciones y baja letalidad. La dosis empleada en adultos (mayores de 50 kilos) ha sido de 500mg cada 12 horas vía oral por 14 días; en niños mayores de 14 años (y más de 45 kg) de 250 mg vía oral cada 12 horas por 14 días. En el caso de gestantes y niños menores de 14 años (o que pesen menos de 45 kg) se recomienda amoxicilina con ácido clavulánico (38).

Para las complicaciones neurológicas severas (coma, delirio) hemos usado con éxito la dexametasona por 3 a 4 días; la dosis empleada es de 4 mg cada 8 horas vía endovenosa. En casos de pacientes con anemia severa y con cuadro de hipoxia cerebral usamos transfusiones de paquetes de glóbulos rojos y en los que presentan derrame pericárdico severo, recomendamos el drenaje y el uso de una ventana pericárdica.

En la fase eruptiva, la penicilina y el CAF no sirven como terapia; antes se había usado estreptomina vía intramuscular a dosis de 15 mg/kg/día por 10 días, pero su empleo creaba dificultades de adherencia del paciente, por ello luego se cambió a rifampicina (RFP) a la dosis de 10 mg/kg/día por 14-21 días, vía oral. En la última Norma Técnica para el manejo de Bartonellosis, el tratamiento de primera línea en todos los casos es azitromicina (10 mg por Kg/día por 7 días), pudiendo usarse rifampicina, eritromicina o ciprofloxacino (38). La mayoría de estos tratamientos se han definido basándose en opinión de expertos o estudios pequeños controlados, haciéndose necesaria la ejecución de ensayos clínicos randomizados controlados para la búsqueda de un mejor tratamiento para ambas fases.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson B, Neuman M. *Bartonella spp* as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997 (2):203-219.
2. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis: new and old. Infect Dis Clin North American 2000; 14:1-22.
3. Eremeeva ME, Gerns HL, Lydy SL, Goo JS, Ryan ET, et al. Bacteremia, Fever, and Splenomegaly Caused by a Newly Recognized Bartonella Species. N Engl J Med 2007; 356: 2381-2387.
4. Birtles R, Fry N, Ventosilla P, et al. Identification of *B. bacilliformis* genotypes and their relevance to epidemiological investigation of human Bartonellosis. J Clin Microbiol 2002; 40(10): 3606-3612.
5. Huarcaya E, Maguiña C, Best I, et al. Immunological pattern of patients with acute and chronic phase of *Bartonella bacilliformis* infection in a endemic area in Peru. Abstracto 1066 presentado en el ASTHM 55<sup>th</sup> Annual Meeting, 12-16 de noviembre del 2006, Atlanta.
6. Amano Y, Rumbea J, Knobloch J, et al. Bartonellosis in Ecuador, serosurvey and current status of cutaneous verrucous disease. Am J Trop Med Hyg 1997; 57:174-179.
7. Maguiña C. Book Review Bartonellosis o enfermedad de Carrión: Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 2003; 45(1): 22.
8. Maco V, Maguiña C, Tirado A, Maco C., Vidal J. Carrion's disease (Bartonellosis bacilliformis) confirmed by histopathology in the High Forest of Peru. Rev Inst Med trop S Paulo 2004; 46(3): 171-174.
9. Andre R, Korves C, Fernandez R, Carbajal F, Laughlin L, Watts D. Host Feeding behavior of *Lutzomyia verrucarum* in and around the house of bartonellosis patients in Perú. Am J Trop Med Hyg 1998;59:212.
10. Chamberlin J, Masuoka P, Andre R, Laughlin L, Romero S, Solorzano N, González H, Watts D. Geographic information systems and the selection of priority áreas for control of sand fly-transmitted bartonellosis in Peru. Am J Trop Med Hyg 1999; 61:S432.
11. Cáceres A. Geographical distribution of *Lutzomyia verrucarum* (Townsend, 1913) (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) vector of human bartonellosis in Peru. Rev Inst. Med trop S Paulo 1993; 35(6): 485-490.
12. Cáceres A, Galati E, Le Pont F, et al. Possible role of *Lutzomyia maranonensis* and *Lutzomyia robusta* (Diptera, Phychodidae, Phlebotominae) as vectors of human bartonellosis in three provinces of region nor oriental del Marañón, Peru. Rev Inst Med Trop S Paulo 1997; 39(1): 51-52.
13. Ellis B, Rotz L, Leake J, et al. An outbreak of acute bartonellosis (Oroya fever) in the Urubamba region of Peru. Am J Trop Med Hyg 1999; (61):344-349.
14. Chamberlin J, Laughlin LW, Romero S, et al. Epidemiology of endemic Bartonella bacilliformis: a prospective cohort study in a Peruvian mountain valley community. J Infect Dis 2002; 186(7): 983-990.
15. Blazes D, Gonzalez J, Smoak B, Chretien JP, Lescano A, Tarazona A, Maguiña C, Laughlin L. Age of Verrucous Lesions predicts *Bartonella bacilliformis* Bacteremia: Implications for Man as the Reservoir. San Francisco: Abstracto N° 296 presentado en 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of IDSA, 6-9 de Octubre del 2005.
16. Huarcaya E, Chinga E, Chavez JM, Chauca J, Llanos A, Maguiña C, Pachas P, Gotuzzo E. Influencia del fenómeno de El Niño en la epidemiología de la Bartonellosis humana en los departamentos de

- Ancash y Cusco entre 1996 y 1999. *Rev Med Hered* 2004; 15(1):4-10
17. Oficina General de Epidemiología, Ministerio de Salud del Perú. Boletín Epidemiológico 2006 ;15(37):581-584. <http://www.oge.sld.pe/boletines/2006/37.pdf>. (Fecha de acceso: 01 de octubre del 2007)
  18. Maguiña C. Bartonellosis o enfermedad de Carrión. Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Lima: Editores Importadores; 1998. p. 7 – 195.
  19. Lopez de Guimaraes D, Avila F, Villanueva J. Enfermedad de Carrión Grave Complicada: relevancia del compromiso multisistémico. Libro de resúmenes de trabajos libres. Lima:VI Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales;1999.
  20. Maguiña C, Peña R, Ponce M, Quispe T. Manifestaciones Clínicas y complicaciones de la Fase Aguda de la Bartonellosis o Fiebre de la Oroya en el HNCH de 1993 al 2006. Lima: X Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, 2007.
  21. Lopez-Guimaraes D, Giraldo M, Maguiña C. Complicaciones ginecoobstétricas en la Bartonellosis aguda: 50 observados en Caraz, Ancash. *Acta méd peru* 2006; 23(3): 148-151.
  22. Maguiña C, Garcia PJ, Gotuzzo E, et al. Bartonellosis (Carrión's Disease) in the modern era. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 772-779.
  23. Montoya M, Maguiña C, Vigo B, Caparó R, Briceño E, Astorga, Ventosilla, Pérez E, Guerra H. Brote epidémico de Enfermedad de Carrión en el Valle Sagrado de los Incas (Cusco). *Rev Soc Peru Med Interna* 1998; 11:170-176.
  24. Maguiña C, Franco V, Henriquez C, Dueñas R, Medina F, Ugarte-Gil C, et al. Cardiovascular Complications of acute human bartonellosis by *Bartonella bacilliformis* (Oroya's Fever). Abstracto N° 296 presentado en 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of IDSA , 6-9 de Octubre del 2005, San Francisco
  25. Cruz-Vilchez J, Vargas-Cruz M. Bartonellosis aguda complicada. Presentación de 44 casos. Huancabamba, Piura. *Rev Soc Per Inter* 2003; 16(4): 5-9.
  26. López de Guimaraes D, Vera J, Penacho J, Avila F, Loarte C. NeuroBartonellosis: 17 casos observados en Huaraz. *Acta méd Peru* 2004; 21(1): 8-15.
  27. Breña J, Maguiña C, Hernandez H. *et al.* Bartonellosis aguda en niños: Estudio de 32 casos en el Instituto Especializado de Salud del Niño y el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Período 1993-2003). *Rev Med Hered* 2006; 17(3): 122-131.
  28. Maguiña C, Cok, J, Gilman R, Osoreo F, Tello A. Estudio prospectivo de la verruga peruana recurrente. *Dermatol Peru*. 2003; 13(3): 189-194.
  29. Arias-Stella J, Lieberman PH, Garcia-Caceres U, Erlanson RA, Kruger H, Arias-Stella J Jr. Verruga peruana mimicking malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1987; 9(4): 279-291.
  30. Knobloch J, Solano L, Alvarez O, Delgado. Antibodies to *Bartonella bacilliformis* as determined by fluorescence antibody test, indirect haemagglutination and ELISA. *Trop. Med. Parasitol* 1985; 36:183-185.
  31. Mallqui V, Spellmon E, Verastegui M, Maguiña C, Pinell-Salles P, Lavarello R, et al. Sonicated diagnostic immunoblot for bartonellosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(1):1-5
  32. Chamberlin J, Laughlin L, Gordon S, Romero S, Solórzano N, Regnery R. Serodiagnosis of Bartonella bacilliformis infection by indirect fluorescence antibody assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4269-4271.
  33. Kosek M, Lavarello R, Gilman R, Delgado J, Maguiña C. Natural History of infection with Bartonella bacilliformis in a Nonendemic Population. *J Inf Dis* 2000; 182:865-872.
  34. Maguiña C, Romero I, Soto N, Solorzano N, Tarazona A, Gilman R, Arana Y. Historia natural de la fase eruptiva de la Verruga Peruana y la importancia del Western Blot, reporte preliminar. *Folia Dermatológica Peruana* 2002; 13(2):36-42.
  35. Sobraques M, Maurin M, Birtles RJ, Raoult D. In vitro susceptibilities of four Bartonella bacilliformis strains to 30 antibiotic compounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(8): 2090–2092
  36. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguiña C, Dolan MJ, Raoult TD. Recommendations for treatment of Human Infections Caused by *Bartonella* Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(6):1921-33
  37. Pachas P, Rojas Y, Solórzano N, Chiroque J, et al. Persistente of bacteremia by Bartonella bacilliformis post treatment with cloranfenicol. Ancash - Perú. Abstracto 791 presentado en el ASTHM 55<sup>th</sup> Annual Meeting, 12-16 de noviembre del 2006, Atlanta
  38. Tarazona A, Maguiña C, Lopez de Guimaraes D, et al. Terapia antibiótica para el manejo de la Bartonellosis o enfermedad de Carrión en el Perú. *Rev Perú. Med Exp salud publica* 2006; 23(3): 188-200.

Recibido: 04/02/08  
Aceptado para publicación: 22/03/08