

BARTONELOSIS HUMANA: ANTES Y DESPUÉS DE DANIEL ALCIDES CARRIÓN

Juan Takano Morón^{1,a}



Figura 1. Daniel Alcides Carrion, 1857-1885

RESUMEN

La presente es una revisión de los aspectos bibliográficos relacionados con el conocimiento de la bartonelosis humana antes y después de la muerte de Daniel Alcides Carrion. Se enfatiza el estímulo que significó el sacrificio de Carrion en el desarrollo de la investigación médica en el Perú, en especial en lo referente a la bartonelosis humana, realizada por investigadores peruanos y de otras partes del mundo. La revisión incluye al área básica del conocimiento sobre la bacteria causante del proceso mórbido, la respuesta del huésped a la infección así como en el comportamiento bifásico de la enfermedad. La bibliografía revisada incluye aportes al conocimiento de la enfermedad, conocida hoy con el epónimo de "Enfermedad de Carrion", a lo largo de más de un siglo de historia.

Palabras clave: Bartonelosis; Enfermedad de Carrion; Historia de la medicina; Perú (fuente: DeCS BIREME).

HUMAN BARTONELLOSIS: BEFORE AND AFTER DANIEL ALCIDES CARRION

ABSTRACT

This is a review of bibliographic aspects associated to the knowledge about human bartonelosis before and after the death of Daniel Alcides Carrion. Emphasis is placed on stimulus in the development of medical research in Peru by the self-inoculation and subsequent death of Carrion especially in relation to human bartonelosis, conducted by Peruvian researchers and others around the world. The review includes the basic area of knowledge about the bacteria that causes the illness, the host response to infection as well as the biphasic behavior of the disease. The revised bibliography includes contributions to the knowledge of the disease in the last 100 years, now known with the eponym "Carrion's disease".

Key words: Bartonellosis; Carrion's disease; History of medicine; Peru (source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Médico patólogo, doctor en Medicina, profesor emérito.

Recibido: 19-05-14 Aprobado: 11-06-14

INTRODUCCIÓN

Esta publicación tiene como objetivo analizar el estímulo que significó el sacrificio de Carrión para el desarrollo de la investigación médica en el Perú y, en particular, para la enfermedad que lleva su nombre que, a lo largo de más de un siglo, desde su muerte, sigue inquietando el quehacer de investigadores de todo el mundo.

Como es conocido, Carrión se inoculó el producto de un verrucoma de un paciente del Hospital Dos de Mayo para experimentar en su propio cuerpo el desarrollo de la enfermedad conocida como verruga peruana, al comprobar que los síntomas eran indicativos de una severa enfermedad febril y anemizante, el 2 de octubre de 1885 señaló en su cuaderno de apuntes: *Hasta hoy había creído que me encontraba tan solo en la invasión de la verruga, como consecuencia de mi inoculación, es decir en aquel período anemizante que precede a la erupción; pero ahora me encuentro firmemente persuadido de que estoy atacado de la fiebre de que murió nuestro amigo Orihue-la: he aquí la prueba palpable de que la fiebre de la Oroya y la verruga reconocen el mismo origen.* El día 4 de octubre acepta ser llevado al Hospital Maison de Santé para que le realizaran una transfusión de sangre y es cuando le comentó a su compañero del primer año de Medicina, Rómulo Eyzaguirre que: *...Aún no he muerto amigo mío, ahora les toca a ustedes terminar la obra ya comenzada, siguiendo el camino que les he trazado...*⁽¹⁾, fueron sus últimas palabras pues, al día siguiente, Carrión caía en coma. Estas palabras encierran un profundo y trascendental significado pues compromete la responsabilidad del estudiante de medicina de seguir investigando.

EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD ANTES DEL SACRIFICIO DE CARRIÓN

A través de los estudios arqueológicos y antropológicos del antiguo Perú, se sabe que la enfermedad afectó a poblaciones de las culturas preincas entre los siglos IV y VIII d. C.⁽²⁾ Por los cronistas de la Conquista se conoce de la epidemia ocurrida en 1540 en Cuaque (Ecuador) y del brote devastador entre las huestes conquistadoras en 1630, reveladas por Pedro Gago de Vadillo⁽³⁻⁵⁾. La primera publicación sobre el cuadro histológico de la lesión eruptiva: la verruga, está consignada en la tesis de Vélez de 1861⁽⁶⁾, posiblemente inspirado en las enseñanzas de Evaristo D'Ornellas, patólogo portugués que fuera catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de San Fernando durante su reorganización iniciada por Cayetano Heredia.

LOS INVESTIGADORES Y SUS APORTES AL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DESPUÉS DE LA MUERTE DE CARRIÓN

La medicina del siglo XIX era la medicina galénica, aunque en el siglo XIV ya se había iniciado una corriente científicista en las escuelas médicas de Italia, la que tomaría algunos siglos más para llegar a consolidarse con la teoría celular de Rudolph Virchow dada a conocer el año de 1858, en Berlín-Alemania, teoría con la que se conceptúa las bases del conocimiento científico de las enfermedades⁽⁷⁾. Años más tarde, Julius Cohnheim, discípulo de Virchow, sentó las bases de la patología experimental. Los años que siguieron a la muerte de Carrión se caracterizaron por una mayor dedicación a la investigación de la llamada "verruca", prueba de ello es la monografía de Odriozola de 1898, en la que, inspirado en los trabajos de Cormel, Dounen y Renaut, se refiere al brote verrucoso como "pequeños sarcomas fibrosos"⁽⁸⁾. Asimismo, en 1899, Tamayo presenta su tesis de bachiller titulada "Histología patológica de la verruga nodular"⁽⁹⁾. En 1901, Oswaldo Herculles M., basado en sus observaciones microscópicas, considera que el verrucoma es de naturaleza vascular⁽¹⁰⁾, en contraposición, en 1902, Escomel lanza su "teoría celular" respecto a la histogénesis del verrucoma⁽¹¹⁾.

El desarrollo de la Microbiología estaba en sus inicios con Louis Pasteur de la Escuela Médica Francesa. La cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina se San Fernando se creó cinco años después de la hazaña de Carrión. Alberto Barton, médico-microbiólogo, especializado en la Escuela de Enfermedades Tropicales de Londres-Inglatera, a su regreso al país, se instala en el viejo Hospital San Juan del Callao, conocido por esa época como Hospital de Guadalupe, y después de una ardua labor de investigación por más de 5 años, en 1909, descubre el agente etiológico de la enfermedad de Carrión en los hematíes parasitados de la fase anémica de la enfermedad y los describe como "cuerpos endoglobulares"⁽¹²⁾ que, a la postre, fuera catalogado como una bacteria bautizada con el nombre de *Bartonella bacilliformis* en reconocimiento a su descubridor.

Al inicio del siglo XX no había mayores diferencias en el nivel de conocimientos de las ciencias médicas entre países de Europa y América. En los Estados Unidos de Norte América se iniciaba la reorganización de la enseñanza médica la que, hasta entonces, tenía serias deficiencias. Aún seguía discutiéndose si la fiebre de la Oroya y la verruga peruana eran enfermedades distintas o respondían al mismo agente etiológico descubierto por Barton. El año de 1913 llega al Perú un grupo de médicos de la Universidad de Harvard presidida por

Richard Strong para estudiar la enfermedad de Carrión, quienes, luego de sus observaciones, concluyen que la fiebre de la Oroya sí es producida por la *B. bacilliformis* pero que la verruga peruana era otra enfermedad producida por clamidozoarios. Ese mismo año, Mayer y sus colaboradores confirman la naturaleza angioblástica del verrucoma propuesto por Herculles y describen la presencia de estructuras que las catalogan como clamidozoarios ⁽¹³⁾. En 1922, Mackehenie y Battistini dan a conocer sus investigaciones sobre estructuras microscópicas encontradas en los verrucomas y sugieren que se trata de la *B. bacilliformis* con características similares a las rickettsias ⁽¹⁴⁾.

En 1926, Mackehenie y Weiss sostienen que el verrucoma se origina por proliferación de histiocitos los que, por diferenciación, se transforman en células endoteliales ⁽¹⁵⁾. Hideyo Noguchi, investigador japonés del Instituto Rockefeller de los Estados Unidos de Norte América, llega al Perú en 1925 con el propósito de trabajar en leptospirosis, se interesa por la enfermedad de Carrión y con la colaboración de Telémaco Battistini, microbiólogo, profesor de San Fernando, logra cultivar, por primera vez, la bacteria de la enfermedad de Carrión. Inoculó colonias del germen a una especie de primate, el que luego desarrolló un proceso febril anemizante, con lo que quedó confirmado que la fiebre de la Oroya y la verruga peruana responden al mismo agente etiológico y, por lo tanto, son fases de la misma enfermedad ⁽¹⁶⁾.

El médico microbiólogo Luis Aldana, el año de 1929, estudiaba cultivos de *B. bacilliformes* y dijo haber comprobado que la bacteria solo está adherida al hematíe, con lo cual planteó la teoría paraglobular del complejo hematíe-bartonella ⁽¹⁷⁾, en contraposición a la localización endoglobular, bautizada como cuerpos endoglobulares planteada por Barton. Esta Teoría hacía difícil concebir el mecanismo de la anemia tan severa presente en la primera fase de la enfermedad, la que dio lugar a discusiones apasionadas en las aulas universitarias y en las sociedades médicas.

En 1926, el profesor Pedro Weiss, catedrático de Anatomía Patología de la Facultad de Medicina de San Fernando, da a conocer los resultados de sus investigaciones sobre la patogenia de la enfermedad de Carrión, lo que constituye un gran avance basado en conceptos de respuesta inmunitaria muy adelantados para su época. Weiss conceptúa a la fase anemizante de la enfermedad como una forma de inmunodeficiencia temporal y, a la fase de la erupción verrucosa, como una manifestación de recuperación de la capacidad inmunitaria ⁽¹⁸⁾.

En 1953, Peter y Wigand, del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, investigando réplicas de

hematíes parasitados por la *B. bacilliformes*, confirma la teoría paraglobular de Aldana ⁽¹⁹⁾. Sin duda, las réplicas de la superficie de los hematíes parasitados mostraban a los gérmenes sorprendidos en el momento de su ingreso al hematíe, o en su temprana ubicación bajo la membrana del hematíe.

En 1956, César Reynafarje y José Ramos, empleando un isótopo radiactivo del hierro, demuestran que la anemia de la enfermedad de Carrión es del tipo hemolítico debido a un acortamiento de la vida media de los hematíes parasitados por la *B. bacilliformis*, lo que determina su secuestración por células histiocitos del bazo, de los ganglios linfáticos y el hígado ⁽²⁰⁾.

En 1957, Pérez-Alva y Giuntini describen la morfología de la *B. bacilliformis* mediante el uso del microscopio electrónico, demostrando la presencia de flagelos unipolares, que son estructuras consideradas como facilitadoras del ingreso del parásito al hematíe ⁽²¹⁾.

En 1969, instalado el Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Medicina de San Fernando, Manuel Cuadra y Juan Takano, realizaron secciones de 1/40 de micra de hematíes parasitados por *B. bacilliformis* y confirmaron que esta bacteria es endoglobular, como lo había señalado Barton ⁽²²⁾. Posteriormente, Takano continuó con los estudios ultraestructurales de la enfermedad de Carrión correspondiente a la fase anemizante y a la fase eruptiva, llegando a demostrar el mecanismo de penetración de la *B. bacilliformis* al glóbulo rojo y el comportamiento de esta bacteria dentro del estroma globular, hechos que han inquietado a investigadores nacionales y extranjeros, quienes utilizaron diversas técnicas y procedimientos de avanzada para comprender la capacidad invasiva del germen al hematíe así como su presencia en el verrucoma ⁽²³⁾.

En 1986, Benson *et al.*, en un estudio *in vitro*, para lo cual utilizó *B. bacilliformis* marcados con fluorocromos para su observación bajo el microscopio de fluorescencia y microscopios electrónicos de transmisión y barrido, confirman los hallazgos de Takano relacionados al mecanismo de penetración de la *B. bacilliformis* al hematíe ⁽²⁴⁾. En 1992, Mernaugh y Ihler encuentran la proteína sintetizada por la *B. bacilliformis* que deforma la membrana del hematíe durante el proceso de penetración ⁽²⁵⁾. En 1993, Scherer *et al.* demuestran la importancia de la estructura flagelar de la *B. bacilliformis* para su penetración en el hematíe ⁽²⁶⁾. En 1995, Mitchel y Minnik descubren los genes de la *B. bacilliformis* responsables de su capacidad de penetración al hematíe ⁽²⁷⁾.

El autor del presente artículo realizó por primera vez el estudio ultraestructural del verrucoma, confirmándose

las observaciones de Mackhenie y Weiss quienes, utilizando el microscopio de luz, sostenían que el verrucoma estaba constituido por proliferación de histiocitos, los que daban lugar a la formación de células endoteliales. Nuestras observaciones completaron la información al demostrar la habilidad de estas células para capturar a la *B. bacilliformis* englobándolas en un magma amorfo de material de mediana densidad electrónica delimitada por membranas, hallazgos confirmados posteriormente por Arias-Stella ⁽²⁸⁾ y Recavarren ⁽²⁹⁾.

García FU *et al.* en 1992, usando cultivos de células demuestran la interacción entre las células endoteliales y la *B. bacilliformis*, condicionando la capacidad antigénica del germen, fenómeno que fue observado en nuestra investigación al demostrar la transformación de células histioides en células endoteliales. García también se refiere a la presencia de *B. bacilliformes* circunscritos por membranas en el citoplasma de las células de cultivo, hecho que Arias-Stella ya lo había identificado con los llamados Cuerpos de Rocha-Lima descritos bajo el microscopio de luz en las primeras décadas del siglo XX ⁽³⁰⁾.

En 1987, Arias-Stella *et al.* publican casos de verrugas de la enfermedad de Carrión cuyo aspecto histológico puede sugerir una neoplasia maligna de naturaleza epitelial y/o mesenquimal, especialmente vascular, lo que ocasiona la formulación de diagnósticos equivocados ⁽³¹⁾. En 1992, Arrese-Estrada, *et al.*, utilizando el citómetro de flujo, diferencian en el verrucoma formas atípicas, pseudosarcomatosas como se observa en el angiosarcoma ⁽³²⁾. Este descubrimiento explica la imagen pseudosarcomatosa que puede exhibir microscópicamente el verrucoma, confundiendo, en ocasiones, con el angiosarcoma. En

los últimos años se está trabajando en el desarrollo de métodos de diagnóstico serológico de la enfermedad de Carrión, particularmente en el método ELISA, como el recientemente publicado utilizando la proteína recombinante Pap 31 ⁽³³⁾.

La investigación de la enfermedad de Carrión, en relación al conocimiento básico del agente etiológico, así como la respuesta del huésped a la infección, han llevado a investigaciones colaterales para conocer aspectos relacionados con la angiogénesis, fenómeno que, entre otras respuestas del organismo a agentes dañinos, acompaña al desarrollo de las neoplasias en general y que, en particular, constituye un hecho trascendente en la génesis del llamado sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Esta revisión compila solo investigaciones relacionadas con algunos aspectos concernientes a la *B. bacilliformis*, a la respuesta del huésped y a los mecanismos del comportamiento bifásico de la enfermedad: la fase hemática y la fase histioides de la enfermedad de Carrión. Hay un cúmulo de investigación clínica respecto a síndromes y manifestaciones atípicas de la enfermedad así como estudios epidemiológicos, con demarcación de las áreas endémicas en los valles interandinos del país y estudios sobre el vector que transmite la enfermedad, los que enriquecen la bibliografía respecto al conocimiento de la enfermedad de Carrión.

El mejor homenaje y reconocimiento que podemos ofrecer a nuestro mártir y héroe de la Medicina peruana es el gran despliegue de trabajo en laboratorios, clínicas y en el campo inspirado por su sacrificio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Verruga Peruana y Daniel A. Carrión. En: Colección de obras médicas peruanas. 3ra ed. Lima: Ed Cuerpo médico del Instituto Sanitas; 1957. p. 24-31.
2. Weiss P. Introducción a la paleopatología americana. En: Correa P, Arias-Stella J, Carbonel L. Texto de patología. México: Ed.Pr.Med; 1974. p. 3-35.
3. Allison MJ, Pezzia A, Gerszten E, Mendoza D. A case of Carrión's disease associated with human sacrifice from Huari culture from southern Peru. *Am J Phys Anthropol.* 1974 Sep;41(2):295-300.
4. Estete M. Relación del viaje de Hernando Pizarro. En: Valdizán H. Apuntes para la historia de la verruga peruana. *An Fac Med.* 1925,10(Supl. 1),34-44.
5. Gago de Vadillo P. Luz de la verdadera cirugía y discurso de censura de ambas vías y, la elección de la primera intención curativa y unión de las heridas. 3ra ed. Pamplona: Juan Micol; 1692.
6. Vélez A. De las verrugas. Tesis de Bachiller. Lima, Perú: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1861.
7. Rudolph Ludwig Karl Virchow (1821-1905). En: Crumbhar EB (ed). *Pathology.* New York: Hafner Publishing Company; 1962. p. 96-106.
8. Odriozola E. La Maladie de Carrion en la Verruga Peruvianne. Paris: Ed Carre et c. naud; 1898.
9. Tamayo MC. Histología patológica de la verruga nodular. Tesis de Bachiller. Lima, Perú: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1899.
10. Herculles O. La Anatomía patológica de la verruga. Actas del V Congreso Médico Latinoamericano y VI Panamericano. Lima, Perú, 1914.
11. Escomel E. Anatomie Pathologique du Verrucoma de Carrion. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris).* 1902;3:961-84.

12. Barton A. Descripción de los elementos endoglobulares hallados en los enfermos de fiebre verrucosa. *Cron Med.* 1909;26:7.
13. Mayer M, Rocha-Lima H, Werner H. Untersuchungen uber Verruga Peruana. *Munch Med Weehenschr.* 1913;60:739-44.
14. Mackehenie D, Battistini T. Contribución al estudio de la verruga peruana. *Arch Assoc Peruana Progreso Ciencia.* 1922;2(1):14-8.
15. Mackehenie D, Weiss P. Contribución al estudio de la verruga peruana. *Gac Med Per.* 1926;4(18):51-9.
16. Noguchi H, Battistini TS. Etiology of Oroya Fever: I. Cultivation of *Bartonella Bacilliformes*. *J Exp Med.* 1928;43(6):851-64.
17. Aldana L. Bacteriología de la Enfermedad de Carrión. *Cron Med.* 1929;46:235.
18. Weiss P. Hacia una concepción de la Verruga Peruana. *Ann Fac Med.* 1926;9:279.
19. Peters D, Wigand R. Bartonellaceae. *Bac Rev.* 1953;19:150.
20. Reynafarge C, Ramos J. The hemolytic anemia of human bartonellosis. *Blood.* 1961;17:568-78.
21. Perez-Alva S, Giuntini J. La maladie de Carrión. Etude morphologique de "Bartonella bacilliformes" au microscope electronique. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1957 Mar-Apr;50(2):188-94.
22. Cuadra M, Takano J. The Relationship of *Bartonella bacilliformes* to the red blood cell as revealed by electron microscopy. *Blood.* 1969 May;33(5):708-16.
23. Takano J. Enfermedad de Carrión (Bartonellosis Humana). Estudio morfológico de la fase hemática y del período eruptivo con el microscopio electrónico. Tesis Doctoral. Lima, Perú: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1970.
24. Benson LA, Kar S, Mc Laughlin G, Ihler GM. Entry of *Bartonella bacilliformis* into erythrocytes. *Infect Immun.* 1986 Nov;54(2):347-53.
25. Mernaugh G, Ihler GM. Deformation factor: an extracellular protein synthesized by *bartonella bacilliformes* that deforms erythrocyte membranes. *Infect Immun.* 1992 Mar;60(3):937-43.
26. Scherer DC, De Buron Connors I, Minnick MF. Characterization of *Bartonella bacilliformes* flagella and effect of anti-flagellin antibodies on invasion of human erythrocytes. *Infect Immun.* 1993 Dec;61(12):4962-71.
27. Mitchell SJ, Minnick M. Characterization of a two gene locus from *Bartonella bacilliformis* associated with the ability to invade human erythrocytes. *Infect Immun.* 1995 Apr;63(4):1552-62.
28. Arias-Stella J, Lieberman PH, Erlandson RA, Arias-Stella J Jr. Histology, immunohistochemistry, and ultrastructure of the verruga in Carrion's disease. *Am J Surg Pathol.* 1986 Sep;10(9):595-610.
29. Recavarren S, Lumbreas H. Pathogenesis of the verruga of Carrión disease. Ultrastructural studies. *Am J Pathol.* 1972 Mar;66(3):461-70.
30. Garcia FU, Wojta J, Hoover RL. Interactions live *Bartonella bacilliformis* and endothelial cells. *J Infect Dis.* 1992 Jun;165(6):1138-41.
31. Arias-Stella J, Lieberman PH, García-Cáceres U, Erlandson RA, Kruger H, Arias-Stella J Jr. Verruga peruana mimicking malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 1987 Aug;9(4):279-91.
32. Arrese-Estrada J, Maguiña-Vargas C, Piérad GE. Nuclear planimetry DNA flow cytometry of verruga peruana. *Anal Quant Cytol Histol.* 1992 Aug;14(4):354-8.
33. Angkaskrainai N, Atkins EH, Romero S, Grieco J, Chun Chao, CH, Mei Ching W. An evaluation study of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using recombinant protein Pap 31 for detection of antibody against *Bartonella bacilliformis* infected among the Peruvian population. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Apr;90(4):690-6. doi: 10.4269/ajtmh.13-0131.

Correspondencia: Juan Takano Morón
 Dirección: José Osorio 149, Urb. Vista Alegre, Santiago de Surco, Lima, Perú.
 Teléfono: 998-444-377
 Correo electrónico: takanojuan@yahoo.com



Investigar para proteger la salud

REVISTA PERUANA DE MEDICINA
 EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA
 CUMPLIENDO SUS METAS Y
 PROYECTÁNDOSE AL FUTURO

Visite los contenidos de la revista en:
www.ins.gob.pe/rpmesp