

Toxoplasmosis en Bartonellosis humana.

MAGUIÑA Ciro *, GOTUZZO Eduardo *, ALVAREZ Humberto *, CARCELEN Amador **, IRRIVAREN Juan **, SOTO Julio (3), COK Jaime (2)

SUMMARY

Objective: To study opportunistic complications produced by toxoplasmosis in patients with the acute hematic stage of Bartonellosis. **Material and Methods:** Prospective study performed in 68 patients with the febrile anemic stage of human Bartonellosis, seen at the Hospital Nacional Cayetano Heredia. Criteria for the diagnosis were clinical picture with fever of obscure origin, lymphadenomegaly, etc, significant IgM anti-Toxoplasma titers (ELISA, IFI), high IgG titers (>1/1024 or 4-fold increase over the basal tier) and presence of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in biopsies. **Results:** Infectious complications were seen in 25 (37.5%) patients; 5 of them were due to reactivated toxoplasmosis. The systemic clinical picture was characterized by fever in 5/5, hepatic lesion in 3/5, respiratory insufficiency in 3/5, myocardial lesion in 2/5. Diagnoses were supported by significant titer increases (4 to 250-fold) in 4/5 patients; 3/5 had high IgM titers (Elisa and IFI) and in 2/5 *T. gondii* was found in lung and myocardial biopsies. Three patients were treated with pyrimethamine plus clindamycin or cotrimoxazole; two recovered completely and one died with myocarditis due to *T. gondii*. The two other patients received no specific antitoxoplasma treatment, and their disease was self-limited. **Conclusion:** The present communication establishes toxoplasmosis as an important opportunistic infection of patients in the anemic stage of human bartonellosis. (*Rev Med Hered* 1998; 9:14-20).

KEY WORDS : Bartonellosis, Toxoplasmosis reactivation.

RESUMEN:

Objetivo: Estudiar la complicación oportunista producida por la toxoplasmosis en pacientes con Bartonellosis en la fase aguda hemática. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo realizado en 68 pacientes de la fase febril anémica de la Bartonellosis humana atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Como criterios de la complicación infecciosa por toxoplasmosis se usó el cuadro clínico (fiebre de origen desconocido, linfadenomegalia, etc.) presencia de títulos Ig M positivos (Elisa, IFI) y títulos de Ig G altos (>1/1024 o un incremento más de 4 veces del valor basal) y la presencia en biopsias de taquizoitos de *Toxoplasma gondii*. **Resultados:** De 68 pacientes con Bartonellosis en 25 (36.7%) presentaron algunas complicaciones infecciosas, de ellos 5/25 (20%) fueron debidas a toxoplasmosis reactivada. El cuadro clínico sistémico de la toxoplasmosis se caracterizó por presencia de fiebre en 5/5, lesión hepática en 3/5, insuficiencia respiratoria en 3/5 y lesión miocárdica en 2/5, 3 pacientes fueron tratados a base de pirimetamina más clindamicina o cotrimoxazol habiendo recuperación completa en 2 de ellos y uno fallecido con miocarditis por *Toxoplasma gondii*, 2 pacientes no recibieron tratamiento específico y la enfermedad se autolimitó sola; 4/5 tuvieron incrementos significativos de títulos (IFI) > 4 veces del valor basal (rango: 4- 250 veces); 3/5 tuvieron título + IgM (Elisa, IFI) y en 2/5 se detectó mediante biopsia la presencia del *Toxoplasma gondii* en el tejido pulmonar y miocárdico. **Conclusión:** Destacamos en forma importante la complicación oportunista de toxoplasmosis reactivada en pacientes con bartonellosis durante la fase aguda hemática. (*Rev Med Hered* 1998; 9:14-20).

PALABRAS CLAVE: Bartonellosis, reactivación por toxoplasmosis.

* Universidad Peruana Cayetano Heredia: Instituto Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt".
Departamento de Enfermedades Transmisibles y Dermatológicas, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

** Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

*** Departamento de Patología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

**** Universidad Laval, Montreal, Canadá.

INTRODUCCION:

La bartonelosis humana enfermedad infecciosa no contagiosa, se ha descrito en Perú, Ecuador y Colombia (1,2,3), es causada por la *Bartonella bacilliformis*, cocobacilo gramnegativo, pleomórfico, que se colorea con Giemsa, Wright, etc; Taxonómicamente fue considerada hasta 1992 dentro del orden rickettsiae (4,5,6). Estudios últimos de biología molecular (estudio secuencial de la fracción 16sRNA ribosomal, PCR, etc.) lo han excluido de las rickettsias y desde 1993 el género bartonella (5,7,8,9,10,11,12,13) ha incluido a las 4 nuevas bartonellas (ex-Rochalimae): henselae, quintana, elizabethae y vinsonii.

Actualmente se han reportado en otras nuevas especies que han sumado un total de 11 especies de bartonella, 5 de las cuales son patógenas para el ser humano y dado ello, son actualmente considerados como uno de los patógenos emergentes a nivel mundial (5).

La *Bartonella bacilliformis* produce en el humano diversos síndromes clínicos destacando dos : la fase febril aguda anemizante (fiebre de la Oroya) y la fase eruptiva o crónica conocida como verruga peruana.

Las complicaciones infecciosas en la enfermedad de Carrión o bartonelosis han sido descritas en forma variable. Antiguamente se señaló a las infecciones entéricas, bronconeumonía, TBC, malaria, como las más importantes. A partir de los trabajos de Colichón y Cuadra en la década de 1950, se atribuyó sólo a la salmonella el rol prioritario y a las otras infecciones como fortuitas u ocasionales. Durante varias décadas al evaluar bartonelosis complicada, se administraba tratamiento con cloramfenicol. En las últimas tres décadas cuando ya se usa rutinariamente en la bartonelosis el cloramfenicol, las complicaciones por salmonellas se reportan en forma escasa.

El *Toxoplasma gondii* es un protozooario obligado intracelular que causa infección en los seres humanos y numerosos animales (más de 200 mamíferos y pájaros). La toxoplasmosis tiene una alta prevalencia en gran parte del mundo (14,15), la infección es usualmente asintomática, subclínica o causa solamente síntomas moderados no específicos, en especial en zonas con climas tropicales y subtropicales, por ejemplo en Honduras 64%, en Haití 68%; en cambio en regiones de clima frígido se reporta en forma escasa o nula, por ejemplo 11% en Irlanda y 0% en los esquimales (16).

En el Perú, la infección por toxoplasma es importante, la prevalencia global se ha estimado en un 38% (14,17). La selva y costa peruana son los lugares donde se ha reportado la mayor prevalencia, así los trabajos de diversos autores para la selva han variado entre 47% a 84%, entre 42% a 44% para la costa y para la sierra de un 0 a 44% (18,19,20,21).

Pinkerton y Weinman (22) en 1940 presentan el primer caso mundial de un adulto con toxoplasmosis humana. Se trató de un paciente peruano de 22 años internado en el Hospital 2 de Mayo de Lima en fase aguda de bartonelosis que falleció; en la necropsia se identificó *Toxoplasma gondii* en las células cardíacas, células de Kupffer y células mesenquimales de los septos alveolares.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la complicación infecciosa de la toxoplasmosis observado durante la fase febril anemizante aguda de la bartonelosis.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio prospectivo realizado desde 1969 a 1992 incluyó 145 pacientes atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia que tuvieron diagnóstico de bartonelosis o enfermedad de Carrión, 68 fueron de fase aguda anemizante y 77 de fase eruptiva o verruga peruana.

Para la presente investigación, los criterios de inclusión de los 68 pacientes en fase aguda anemizante fueron:

1. Cuadro clínico (presencia de alguno de los signos) : fiebre, anemia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, ictericia, mialgia) con hallazgo de *Bartonella bacilliformis* en frotis de sangre periférica y cultivo positivo (mielocultivo, hemocultivo) realizado en alguno de los medios: Agar de fases, Ruiz Castañeda, Seneckjie).
2. Pacientes con complicaciones infecciosas (bacteriana, parasitaria, micótica, etc) la que se detectaba a través de estudios serológicos, cultivos específicos o biopsia.

Para toxoplasmosis se aceptó como criterio diagnóstico:

- 2.1. El cuadro clínico (Fiebre de origen desconocido, linfadenomegalia), presencia de títulos con IgM positivos (Elisa, IFI) y títulos de IgG altos (IFI > 1/1024 o en incremento más de 4 veces del valor basal)
- 2.2. En caso de biopsia realizada a nivel pulmonar y miocárdica debería mostrar *Toxoplasma gondii*.
- 2.3. La respuesta terapéutica al tratamiento antitoxoplasma.

A los pacientes diagnosticados de toxoplasmosis se les instauró la terapia específica y se le hizo el seguimiento serológico (IFI); posteriormente todos los pacientes vivos fueron controlados ambulatoriamente en el consultorio externo por un tiempo variable, con control clínico y serológico.

RESULTADOS

Un 36.7% (25/68) de los pacientes en fase aguda presentaron complicaciones infecciosas. De todas las infecciones oportunistas, la toxoplasmosis reactivada fue en 20% (5/25). De los cinco casos sólo un paciente falleció por una miocarditis, los otros cuatro pacientes sobrevivieron (tabla N°1).

De los cinco pacientes merece describirse el segundo paciente, de 29 años de edad, con un tiempo de enfermedad de 17 días caracterizado por: malestar, fiebre, dolor cervical, ictericia, palidez moderada, disnea, subcrepitantes basales, hepatomegalia. Fue diagnosticado de bartonelosis mediante fortis de sangre periférica. El hematocrito fue 12%, bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina aumentadas. Recibió tratamiento con cloramfenicol (CAF); al sexto día se le añade ampicilina, al no haber mejoría clínica persistiendo febril, se incrementa la polipnea y el compromiso del estado general. Recibió transfusión de 4 UI de sangre. La radiografía de pulmones reveló un infiltrado intersticial difuso bilateral ("pulmón blanco") con cardiomegalia, con el que le cataloga portador de síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), practicándosele biopsia transbronquial en el que se encontró quistes de *Toxoplasma gondii*. Seis hemocultivos, el mielocultivo y la búsqueda de BK fueron negativos. El paciente presentó incremento notable de la Ig G antitoxoplasma (IFI) de 1/256 a 1/64,000 y de la IgM +(IFI) de 1/16 a 1/64 (Tabla N°2); por ello fue tratado con pirimetamina y cotrimoxazol y evolucionó con una rápida caída de la fiebre al cuarto día y una evolución favorable.

El cuarto paciente fallecido, ingresó con un cuadro de proceso infeccioso general de 15 días de evolución, caracterizado por fiebre, dolores articulares en codos y rodillas, tos, palidez marcada, ictericia, polipnea, crepitantes base derecha, se le diagnóstica bartonelosis aguda mediante frotis sanguíneo y hemocultivo positivo. Sus exámenes iniciales fueron: hematocrito 21%, bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina aumentadas. Se le inicia tratamiento con CAF, al tercer día y 4to día recibió transfusión sanguínea (50 y 100 cc de paquete globular respectivamente), en la evolución hay deterioro del estado general, polipnea (> 50 por minuto), cianosis marcada, aumento de la ictericia, excitación psicomotriz, desarrolla cuadro severo de distress respiratorio del adulto y falla múltiple orgánica. La radiografía torácica mostró un patrón intersticial difuso en ambos campos pulmonares y el ecocardiograma, derrame pericárdico. La prueba de ELISA para VIH fue negativo y para toxoplasma > 50.u.con Ig M positivo. A pesar del tratamiento antibiótico y pirimetamina la evolución fue mala falleciendo el paciente. La necropsia miocárdica practicada reveló la presencia de *Toxoplasma gondii* (taquizoitos), en las fibras miocárdicas.

DISCUSION

Las complicaciones infecciosas en la enfermedad de Carrión o bartonelosis han sido descritas en grado variable. Antiguamente se señaló a las infecciones entéricas, bronconeumonía, tbc, malaria como las más importantes (1,23,24). A partir de los trabajos de Colichón y Cuadra en la década de 1950, se aclararon muchas de las infecciones secundarias; pero el análisis atribuyó sólo a las salmonellas el rol prioritario (23) y a las otras infecciones (TBC, disentería, paludismo, bronconeumonía) como fortuitas (ocasionales); así por ejemplo Cuadra sostenía: *... "Pensamos que las complicaciones salmonelósicas son las únicas a tomarse en la práctica, siendo las de etiología distante excepcionales o sin importancia práctica..."*. Es por ello que durante varias décadas, muchos médicos al evaluar a los enfermos con bartonelosis complicadas, sólo pensaban en las complicaciones salmonelósicas y daban tratamiento con cloranfenicol, preconizado por los mismos autores. En los 68 pacientes en fase aguda anemizante tuvimos oportunidad de estudiar 5 pacientes que desarrollaron una aparente reactivación de toxoplasmosis.

En el adulto normal inmunocompetente, la manifestación clínica de la toxoplasmosis más frecuente es la forma linfática, principalmente a nivel de la región cervical posterior, suele ser única

En el huésped inmunosuprimido, en especial con algún defecto a nivel de la inmunidad celular, la enfermedad por toxoplasmosis es usualmente una reactivación y tiende a la diseminación de la enfermedad al pulmón, miocardio y sistema nervioso central, produciendo cuadros graves y causando una alta letalidad (26,27,28,29)

Desde 1970 varios autores han reportado un incremento de toxoplasmosis diseminada en pacientes inmunosuprimidos, o con enfermedades severas (SIDA, enfermedad de Hodgkin, leucemia, transplantados de órganos especialmente cardíacos). En estos pacientes los síntomas más frecuentes han sido de fiebre de origen desconocido, desorientación, miocarditis, neumonía intersticial y fiebre que no responde a antibióticos (27,28,29,30,31,32). En el huésped inmunosuprimido en numerosas ocasiones la toxoplasmosis es de origen exógeno, y rara vez por las transfusiones de leucocitos o de sangre. Se ha comprobado que el parásito sobrevive en sangre a 4°C incluso hasta 50 días (22).

o múltiple, la mayoría de veces se resuelve sola en algunos meses (15,25).

Antes de la aparición del SIDA, el principal foco de atención médica de la toxoplasmosis, era el riesgo de toxoplasmosis congénita en los recién nacidos de madres gestantes que desarrollan la primoinfección por *T. gondii*.

Gleason en 1974 reportó cinco pacientes: dos con neoplasia, uno con lupus eritematoso diseminado, uno con trasplante renal y otro con anemia hemolítica autoinmune, todos fallecieron. A la necropsia encontraron, en la mayoría de ellos toxoplasmosis diseminada que comprometió el cerebro, pulmón y corazón. En el miocardio se detectó focos de necrosis e inflamación de grado severo, a nivel pulmonar neumonía intersticial con presencia de membranas hialinas y engrosamiento de septos alveolares, hallazgos similares a los encontrados en un paciente fallecido de miocarditis por *Toxoplasma gondii*. Oksendendler (31) describió 13 pacientes con SIDA afectados con neumonía por *Toxoplasma gondii* cuya radiografía torácica mostró la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales e hipoxemia severa, ellos fueron diagnosticados a través del lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar a cielo abierto y estudios posmortem. En dos de nuestros pacientes tuvimos un cuadro clínico similar.

Tabla N°1. Bartonellosis aguda complicada. Cuadro clínico al ingreso.

Caso	Edad/Sexo	Cuadro clínico	Hto	Tratamiento	Evolución
1	23a/F	Fiebre de origen desconocido (FOD)	20%	Cloranfenicol Penicilina Transfusión de sangre 3 UI*	Buena
2	29a/M	FOD, distress respiratorio adulto (DRA)	12%	Cefalexina Transfusión de sangre 4 UI*	Buena
3	24a/M	Proceso infeccioso general (PIG) Linfadenomegalia	18%	Ampicilina Transfusión de sangre 2UI*	Buena
4	28a/M	PIG, Falla multiorgánica	21%	Ceftriaxona Cloranfenicol Transfusión de sangre 2 UI*	Falleció
5	26a/M	PIG, DRA	14%	Cloranfenicol Transfusión de sangre 1 UI*	Buena

* Con sangre total o paquete globular.

Con la aparición del SIDA, la atención de la toxoplasmosis se deriva al estudio de la reactivación, especialmente a la complicación del sistema nervioso central. En ésta, la infección por toxoplasma en el paciente con infección por el VIH presenta tres patrones: a) encefalopatía difusa con o sin convulsiones, b) Meningoencefalitis, c) Lesiones de masa (abscesos únicos o múltiples) (29,33,34). El cuadro clínico más frecuente es de déficit focal; dentro de la signología destacan la afasia, hemiparesia, hemiplejía completa, cefalea, fiebre, convulsiones y cambios del estado mental. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso con localización en el sistema nervioso central.

La toxoplasmosis representa la causa más común de lesión parenquimal cerebral en pacientes infectados con VIH. Este problema se observa usualmente en individuos con CD4 debajo de $100/\text{mm}^3$ (34,35). El tratamiento a base de pirimetamina más sulfonamidas y/o clindamicina más ácido fólico, en pacientes con VIH (+), por cuatro a seis semanas produce una importante mejoría y remisión en un 80% de pacientes, pero la recrudescencia de la infección se ha observado en cerca del 30 al 50% de pacientes tratados, lo que obliga al uso prolongado de medicación antitoxoplasma (28,33,34,36).

Tabla N°2. Clínica y laboratorio de reactivación de toxoplasmosis en pacientes con bartonelosis (Fase aguda anemizante).

Caso	Anticuerpos IFI Ig G(+)	antitoxoplasma Ig M(+)	Cuadro clínico de reactivación toxoplasmosis
1	1/256	NR	Bx hepática: Hepatitis focal
	1/1024		Rx Torax: Neumonitis focal
	1/4096		90% parasitismo BB en glóbulos rojos.
	1/16		
2	1/256	1/16	Bx Pulmón: Toxoplasma gondii
	1/1024	1/32	Rx Torax: Lesiones intersticiales y exudativa en ambos campos pulmonares. Cardiomegalia. Hipoxia severa. 15% parasitismo BB en G. rojos.
	1/4096	1/64	
	1/64000	1/64	
3	1/64	NR	Rx Tórax: Neumonitis, cardiomegalia, taquicoitosis).
	1/2048		15% parasitismo BB en G. rojos.
	1/4096		
4	NR	Elisa IgM + > 40 ue	Bx: Miocarditis. Toxoplasma gondii (taquicoitosis). Rx Tórax: Cardiomegalia, pulmón blanco. Bx pulmón: neumonía intersticial. Hipoxia severa. 45% parasitismo BB en G. rojos.
	1/256	Elisa IgM +	Rx Tórax: Cardiomegalia, derrame pleural.
5	1/1024	1/64 (IFI)	Ecocardi: Derrame pericárdico severo.
	1/512	1/32	Hipoxia moderada. CPK aumentado.
	1/64	1/16	50% parasitismo BB en G. rojos.

NR: No realizado, BB: Bartonella bacilliformis.

El diagnóstico de toxoplasmosis en huéspedes inmunosuprimidos no es fácil, requiere un alto índice de sospecha. En pacientes con SIDA más toxoplasmosis, las pruebas serológicas son orientadoras, la tomografía axial Para el diagnóstico de enfermedad activa, se ha señalado un incremento entre 4 a 8 veces de los títulos serológicos anteriores, o títulos incrementados en presencia de cuadro clínico sugerente, o demostración de anticuerpos antitoxoplasma IgM (15,16,24). Otros autores indican que

computarizada (TAC) y resonancia magnética, son pruebas útiles de alta sospecha (lesiones focales) y la biopsia del cerebro da el diagnóstico definitivo (3,28,29,31,33,35,37). títulos Ig G $>1/1000$ son considerados títulos de infección activa (16,24).

En 1980 el paciente con toxoplasmosis pulmonar fue el primer paciente diagnosticado en vida de toxoplasmosis reactivada más bartonelosis aguda. Este paciente con fiebre de origen desconocido, tuvo título para toxoplasmosis IFI (Ig G) > de 1/64,000 (el más alto de todos los estudiados), la respuesta al tratamiento antitoxoplasma fue espectacular, con caída de la fiebre y mejora del compromiso pulmonar severo que presentó desde el inicio (38).

Últimamente el diagnóstico de toxoplasmosis en pacientes con SIDA ha mejorado, sea a través de las mejores técnicas de aislamiento del parásito de la sangre de pacientes o a través de técnicas como el PCR por ejemplo (37).

Sólo uno de nuestros pacientes falleció; él presentó un cuadro severo de dificultad respiratoria del adulto, asociado a miocarditis; al respecto, la miocarditis por *Toxoplasma gondii*, ha sido descrita como seria y fatal (27,32). Los otros cuatro pacientes afectados por toxoplasmosis sobrevivieron, dos de ellos cumplieron tratamiento antitoxoplasma con una buena evolución. Dos de los pacientes fueron diagnosticados en forma retrospectiva analizando los sueros guardados en la seroteca, éstos no recibieron tratamiento antitoxoplasma, uno de ellos presentó la complicación detectada en la fase de cura de la bartonelosis, siendo el cuadro de fiebre y linfadenomegalia, el cual se describe más en pacientes inmunocompetentes, tal vez esta haya sido la razón para la buena evolución. El otro paciente se complicó con un cuadro fiebre de origen desconocido, el cual no fue tan severo, y se autolimitó, los análisis mostraron una enfermedad sistémica con neumonitis leve y hepatitis.

Rara vez la transfusión de sangre o de leucocitos es la fuente de adquisición de toxoplasmosis. Debido a la anemia severa por bartonelosis, los 5 pacientes recibieron transfusiones de sangre o paquete globular en los primeros días de internamiento, pero 4 de ellos ya tenían títulos Ig G (+) de anticuerpos antitoxoplasma antes de la transfusión, por ello creemos que la transfusión de sangre no ha sido la causa de transmisión en los pacientes estudiados y sí creemos que la reactivación de la toxoplasmosis es la principal forma de presentación dado la alta prevalencia en el Perú de la infección por *Toxoplasma gondii*. Weiss, en 1932, comunicó por primera vez que los pacientes en fase hemática de la bartonelosis presentaban una depresión temporal de la inmunidad, a la que denominó fase de "anergia" (39). Desde 1980, Patrucco ha estudiado los pacientes con bartonelosis en sus distintas fases. Los estudios de inmunidad celular revelan en la fase anémica temprana una discreta linfopenia total en valores absolutos y relativos del linfocito CD4, semanas más tarde se observa un incremento del porcentaje y del número absoluto de linfocitos totales, así como una tendencia a la elevación de los linfocitos T (40). Esta depresión transitoria de la inmunidad celular durante la fase aguda de la bartonelosis, explica la presencia de algunas infecciones oportunistas como son la reactivación de toxoplasmosis, histoplasmosis, neumocystosis, salmonellosis, etc. La moderada letalidad en esta serie puede haberse debido a que el diagnóstico y terapia fue realizado en forma oportuna en tres de los pacientes y también por que la inmunidad celular se recuperó pasado el episodio agudo de la bartonelosis.

En conclusión, la bartonelosis o enfermedad de Carrión, en su fase aguda anemizante tiende a complicarse en forma importante por diversos gérmenes. En este estudio destacamos por primera vez a la reactivación de la toxoplasmosis ocurrido en un 20% de los pacientes, la mayoría de los cuales tuvieron una buena evolución, el tratamiento instalado en 2/3 fue de alguna utilidad en el control de la enfermedad, falleciendo un solo paciente debido a una miocarditis severa por toxoplasmosis. Postulamos que esta complicación debe ser considerada y tenida en cuenta al presentarse las superinfecciones en la bartonelosis humana.

Correspondencia:

Dr. Ciro Maguiña Vargas.

Profesor Principal. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Apartado 5045, Lima 100.

email : cirom@upch.edu.pe.

BIBLIOGRAFIA

1. Arrese Estrada J, Maguiña C, Pierard G. La Verruga Peruana: pasado, presente y futuro. *Piel* 1992, 7 (7):350-353.
2. García-Cáceres U, García FV. Bartonellosis an immunodepressive disease and the life of Daniel Alcides Carrión. *Am J Clin Pathol* 1991; 95(supl 1):58-66.
3. LLanos Cuentas, Maguiña C, E. Warrel D.A. Bartonellosis Internal Medicine Oxford University Press 1996 vol 1:73-776.
4. Maguiña C. Gotuzzo E. La Enfermedad de Carrión. *Rev Enf Inf Microb Clin. España* 1988; 6:432-435.
5. Maguiña Ciro, Libro: Bartonellosis o Enfermedad de Carrión: Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Editores Importadores S.A. Febrero 1998.
6. Maguiña C, Gotuzzo E. Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión. Libro Pediatría Meneghelloo. Chile, quinta edición 1997; 1 :696 - 697.
7. Brenner, DJ et al. Proposal to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella Henselae* comb nov. *Bartonella vinsonii* comb. nov. and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order rickettsiales. *Int J. Sys Bacteriol*; 1993; 43:777-786.
8. Hensel, D. M. Slater L.N. The Genus *Bartonella*. *Clinical Microbiology Newsletter* 1995; 177(2): 9-16.
9. Koehler, J.E., A. Glaser, and J.W. Tappero. *Rochalimaea henselae* infection: a New zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA* 1994; 271:531-535.

10. Relmman DA, Loutit Js, Schimdt TM, Falkow S, Tompkins LS. The agent of bacillary angiomatosis-an approach to the identification of uncultures pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323:1573-80.
11. Schwartzman WA. Infectious due a to rochalimaea. The expanding clinic spectrum *Clin. Infect Dis* 1992; 30:1722-1727.
12. Slater NL, Welch DF. Rochalimaea species (Recently renamed Bartonella) In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:1741-1747.
13. Slater LN. et al. A newly recognized fastidious Gram-negative patoggen as a cause of fever and bacteremia. *N Engl J Med* 1990; 323:1587-1593.
14. Alvarez H. Toxoplasmosis: aspectos clínicos, inmunológicos y terapéuticos. Libro Colegio Médico Perú, Enfermedades Infecciosas y Tropicales 1984 :153 -160.
15. Krick J, Remington J. Current concept in parasitology toxoplasmosis in the adult. *NEJM* 1978; 298 (10):550 -553.
16. Frenkel J. Toxoplasmosis. *Clin Ped Nort* 1985; 4:953-968.
17. Lumbreras H. Contribución al conocimiento de la toxoplasmosis en sus diferentes aspectos. *Rev Vie Med.* 1971; 22(1): 1 -11.
18. Bravo F. Prevalencia de Toxoplasmosis en la localidad de Pichanaki (Tesis de Bachiller). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1982.
19. Cantella R, Colichón A, López J, Ku A, et al Toxoplasmosis in Perú studied by indirect fluorescent antibody tecniqe. *Trop and Geogr Med* 1974; 26:204-209.
20. Chang J, Balvin G, Zavaleta A, Gracia R. Encuesta seroepidemiológica de Toxoplasmosis humana en 4 comunidades de la Selva Central del Perú. *IV Jorn Cien Est UPCH* 1986; 294.
21. Naquira F, Cornejo A, Naquira C. Estudio serológico de la Toxoplasmosis en el Perú. *Rev Peruana Med Trop* 1972; 1(1) :28 -32.
22. Pinkerton H and Weinman D. Toxoplasma infection in man. *Arch Path* 1940; 30:374-392.
23. Cuadra M. Salmonellosis complication in human bartonellosis. *Texas Report on Biology and Medicine* 1956; 14:97.
24. Fulton J. Evaluation of Immunofluorescent and direct agglutination methods for detection of specific toxoplasma antibodies. *Br Med J* 1964; 2 :1173-1175.
25. Mc Cabe RE, Brooks RG, Dorefaman RF, Remington JS. Clinical sp-ectrum in 107 of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infec Dis*, 1987; 9:754-774.
26. Derouin F; Sarfati CV; Beauvais B; Iliou Mc; Dehen L; Lariviere M. Laboratory diagnosis of pulmonary toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Microbiol*; 1989; 27(7):1661-1663.
27. Grange F; Kinney EL; Monseur JJ; Tybojad M; Derouin F; Khuong MA; Janier M. Successful therapy for *Toxoplasma gondii* myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Heart J*, 1990; 120(2):443-4.
28. Ruskin J, Remington J. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Intern Med* 1976; 84:193-199.
29. Snider WD et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14:403.
30. Gleason TH, Halin W. Disseminated toxoplasmosis in the compromised Host. *Arch Inter Med* 1987; 134:1059-1962.
31. Oksenhendler E; Cadrane J, Sarfati C, Katlama C, Datry A, Marche C, Wolf M; Roux P, Derouin F; Clauvel. *Toxoplasma gondii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1990; 88(5): 18-21.
32. Westlake PT, Winter TS. Fatal toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1965; 273:438.
33. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect dis* 1988; 157(1):1-5.
34. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15:211.
35. Luft BJ, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993; 29:995.
36. Remington JS. Role of Clindamicycin in the treatment of toxoplasmosis and pneumocystosis in patients with AIDS. *Eur Jour Clin Micro Inf Dis* 1991; 10:177-214.
37. Tirard V, Niel G, Rosenheim M; Katlama C, Ciceron L, Ogunkolade W; Danis M, Gentilini M. Diagnosis of toxoplasmosis in patients with AIDS by aislation of the parasite from the blood. *N Engl J Med* 1991; 324(9):634.
38. Irrivarén J, Carcelén A, Gotuzzo E. Toxoplasmosis en Bartonellosis XIV Congreso de TBC y Tórax. Arequipa, 1981, 189.
39. Weiss P. Sobre inmunidad en la Verruga Peruana. *Revista Med Per* 1941; XIII(148):109-115.
40. Patrucco R. Estudio de los parámetros inmunológicos en pacientes portadores de la enfermedad de Carrión. *Diagnóstico* 1983; 12 (4):138-144.