

Dr. Ricardo Espinal: Teoría unicista de la enfermedad de Carrión

Dr. David Salinas Flores *

*“Siempre soñé con presentar a la Escuela de Caracas
el fruto de mis desvelos”* Ricardo Espinal. 1863

RESUMEN

La enfermedad de Carrión presenta clásicamente dos formas clínicas, la fiebre de La Oroya y la verruga peruana. La teoría unicista establece que ambas formas clínicas pertenecen a la misma enfermedad. Uno de los científicos que contribuyeron a dicha teoría fue el médico venezolano Ricardo Espinal. La primera evidencia de la teoría unicista se originó en la medicina tradicional peruana; sin embargo se presentó por primera vez en la comunidad científica en 1875, por Ricardo Espinal, con base en el seguimiento de pacientes atendidos durante una epidemia de fiebre de La Oroya que luego desarrollaban verruga peruana. En 1885, Daniel Alcides Carrión obtuvo evidencia clínica experimental a favor de esta teoría; sin embargo, científicos de la Universidad de Harvard (EE.UU.) y del Instituto Pasteur (Francia) la consideraron errónea. En 1926, Hideyo Noguchi logra realizar la demostración bacteriológica. La teoría unicista de la enfermedad de Carrión es considerada uno de los principales aportes de la medicina latinoamericana.

Palabras Clave: Enfermedad de Carrión. Ricardo Espinal. Venezuela. Daniel Carrión. José María Vargas

ABSTRACT

Carrión's disease classically presents two clinical forms, La Oroya fever and Peruvian wart. The Unicist Theory recognizes that both clinical forms represent the same disease. One of the leading scientists who contributed to this theory was the Venezuelan physician Ricardo Espinal. The first evidence of the Unicist Theory originated in traditional Peruvian medicine; however, it was presented for the first time in the scientific community in 1872 by Ricardo Espinal, based on the observation of patients during an epidemic of La Oroya fever which developed Peruvian wart. In 1885, Daniel Alcides Carrión provided experimental clinical evidence for this theory; however, scientists from Harvard University (USA) and the Pasteur Institute (France) did not accept it. In 1926, Hideyo Noguchi obtained bacteriological proof for this theory. The Unicist Theory is considered one of the main contributions of Latin American medicine.

Key words: Carrión's disease. Ricardo Espinal. Venezuela. Daniel A Carrión. José María Vargas

* Médico e investigador peruano. Cardiólogo del Hospital Alberto Sabogal Sologuren y del Hospital Arzobispo Loayza. Profesor Invitado de la Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. LIMA. Recibido Dic 10, 2014.

La bartonelosis por *Bartonella bacilliformis*, también conocida como enfermedad de Carrión, verruga peruana o fiebre de La Oroya, es una infección que se ha reportado sólo en Perú, Colombia y Ecuador; presenta típicamente dos fases clínicas, una fase temprana conocida como fiebre de La Oroya que se caracteriza por fiebre y anemia hemolítica grave y una fase tardía, en la que el paciente desarrolla erupciones dérmicas, conocida como verruga peruana.

El sentido común hace pensar, que por ser tan disímiles, la fiebre de La Oroya y la verruga peruana representarían dos enfermedades diferentes; sin embargo se ha demostrado científicamente que estas dos formas clínicas forman parte de una misma enfermedad, concepto que es denominado *Teoría Unicista de la enfermedad de Carrión*. La obtención de este conocimiento, representó un duro desafío para la ciencia peruana y mundial. Entre los principales científicos que contribuyeron a su desarrollo figura el médico venezolano Ricardo Espinal⁽¹⁾ (Fig. 1) que laboró en Perú a fines del siglo XIX. Su aporte es reconocido por los principales expertos en esta enfermedad⁽²⁾ e historiadores⁽³⁾. La presente revisión en base a documentación histórica y científica contemporánea analiza objetivamente el aporte científico de Ricardo Espinal en la concepción de la Teoría Unicista.

Ricardo Espinal: inicios de un científico

Ricardo Espinal Orellana, nació en Caracas el 8 de febrero de 1826. Su padre era dueño de una de las primeras imprentas de Venezuela. Se graduó de licenciado en medicina en la Universidad de Caracas el 31 de mayo de 1854,⁽¹⁾ y escribe una breve nota de los inicios de su formación médica en su tesis doctoral⁽⁴⁻⁸⁾.

*“A la memoria de mi ilustre maestro el Dr. José Vargas,
fundador de las ciencias médicas en Venezuela:
Permitidme señores que inicie mi tesis
inclinando mi frente ante el recuerdo del hombre
a quien debo mi educación médica....
Como todo joven médico venezolano debo a Vargas lo que sé”*

La vida de Espinal se parecería en el futuro, mucho a la de su maestro Vargas, el más importante ícono de la ciencia médica venezolana^(9,10), en cuyo honor se celebra el día del médico en Venezuela. Vargas marchó a Europa con el fin de ampliar sus estudios de medicina, y posteriormente se radicó en un país extranjero, Puerto Rico, donde desarrolló una importante labor profesional y científica, escribiendo numerosos trabajos. En 1825, decidió regresar y establecerse en Venezuela.⁽¹⁰⁾ En 1827 Simón Bolívar, lo designó rector de la Universidad Central de Venezuela, siendo electo presidente de la República en 1834; luego se dedicó exclusivamente a la docencia, entre cuyos discípulos figuró Ricardo Espinal.⁽⁴⁾

Ricardo Espinal, luego de graduarse de licenciado en Caracas, viajó a Francia, que entonces dominaba la ciencia mundial. Louis Pasteur y Claude Bernard enseñaban al mundo los pilares de la microbiología y la medicina experimental. En París realizó estudios de odontología y oftalmología, obstetricia y cirugía^(1,3), tuvo como condiscípulos al portugués Ornellas y al colombiano Grau, que años más tarde, viajarían también a Perú con él.

Espinal retornó a América, trabajando en la colonia española de Polambo, luego en Guayaquil y finalmente radicó en Perú en 1863, donde fue acogido por Santiago de la Puente y Don Timoteo Plaza. ⁽⁴⁾ Espinal se expresó de ellos así:

*“Vosotros fuisteis los primeros que me tendiste una mano amiga
al llegar al suelo hospitalario del Perú”.*

En relación a los motivos por los que viajó a Perú, ⁽⁴⁾ en la tesis doctoral escribe :

*“... ya que las desgracias de mi patria me alejan de sus playas
díguese la escuela de Heredia acoger benéfica éste óbolo de mi agradecimiento”.*

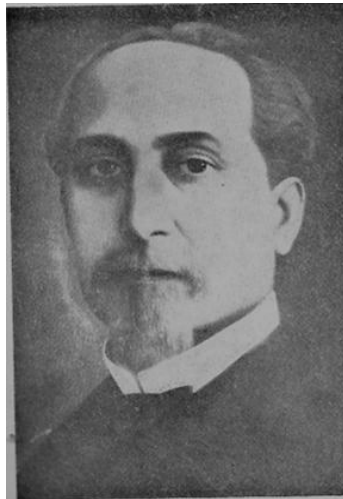


Fig. 1. El médico venezolano Ricardo Espinal postuló la Teoría Unicista de la enfermedad de Carrión y brindó evidencia clínica observacional que relaciona Fiebre de La Oroya y verruga peruana

Espinal se refiere a Cayetano Heredia, uno de los símbolos de la medicina peruana, quien reorganizó la Facultad de Medicina de la Universidad de San Marcos ⁽¹¹⁾ y que en su afán de mejorar la calidad docente, convocó a la Facultad a científicos extranjeros, como el italiano Antonio Raymondi. En relación a los problemas de su patria que lo alejan probablemente se refiera a la Guerra Federal, también conocida como *Guerra Larga*, enfrentamiento militar desarrollado entre 1859 y 1863 considerado el enfrentamiento bélico más largo y más costoso para Venezuela tras su independencia. En 1863, Espinal sostiene su tesis doctoral ante la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, cuyo título es “Las hemorragias conexas con la gestación y el parto”, tesis doctoral que fue publicada en partes en “La Gaceta Médica de Lima”. ⁽⁴⁻⁸⁾ Llegó a ser catedrático de obstetricia, en Perú y en 1866 participó como médico atendiendo a heridos del combate del 2 de mayo peleando junto con estudiantes y profesores de la Facultad de medicina San Fernando, contra España. ^(1,2)

En 1867 volvió a Venezuela, radicó en Cumaná, estudiando casos de lepra, junto con otro ícono de la ciencia médica venezolana, Beauphertuy. ⁽¹²⁾ La situación política era inestable por lo que Espinal retornó a Perú, laborando como cirujano y obstetra en la clínica francesa Maisón de Santé en Lima. La clínica, que acababa de ser fundada e inaugurada por la Sociedad Francesa de Beneficiencia, es considerada la primera y más antigua clínica privada del Perú; en ella Espinal haría su más importante investigación. (Fig 2)

El aporte de Espinal: Fiebre de La Oroya y la verruga peruana son una sola enfermedad

La bartonelosis por *B. bacilliformis* existió desde las cultura preincas, como se evidencia con los estudios de paleopatología donde se ha encontrado evidencia de presencia de *Bartonella bacilliformis* en humanos. ⁽¹³⁾ Los registros iconográficos de esta infección se observan posiblemente en los huacos. ⁽¹⁴⁾ En el virreinato, Cosme Bueno, catedrático de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y preceptor del sabio Hipólito Unanue, documenta el conocimiento de medicina tradicional que existía en Perú sobre la verruga peruana ⁽¹⁵⁾

*"Las quebradas son muy enfermizas, en que se notan dos males....
uno es de berrugas, que en no brotando a tiempo
suele ser enfermedad bien molesta y peligrosa"*

Cuando se califica a esta enfermedad de molesta y peligrosa, se interpreta que se refiere a la mortalidad de la fase inicial febril anemizante; ésta descripción representa probablemente la primera evidencia de la Teoría Unicista, sin embargo fue pasada desapercibida. Durante el período virreinal, escasos registros documentaron la enfermedad de Carrión, entre ellos figuran los del cirujano Gago de Vadillo, de Martín Delgar, y el sabio Hipólito Unanue ⁽¹⁶⁾, pero no hicieron mención a unicidad de a enfermedad; sin embargo, posteriormente viajeros peruanistas como Ruiz, Haenke, Tschudi y Raymondi, documentaron conocimiento sobre la teoría unicista ⁽¹⁷⁾, pero probablemente no fue considerado por la comunidad médica peruana, porque los viajeros no eran médicos.



Fig 2. Clínica francesa fundada en Perú, llamada "Maison de Santé" donde Ricardo Espinal atendió pacientes durante una epidemia de fiebre de La Oroya (Portada principal de ingreso)

Fuente: <http://www.maisondesante.org.pe/index.php/nuestra-historia>

En 1871, durante la construcción del **ferrocarril trasandino** Lima - La Oroya (Fig 3) se desarrolló una mortal epidemia de fiebre con anemia grave, que llamaron fiebre de La Oroya, aunque nunca se reportaron casos en la ciudad de La Oroya. La epidemia se produjo por la

presencia de hombres foráneos, que sumado a las obras de ingeniería, los dinamitazos de montañas, dispersaban el vector, alterando el equilibrio endémico, de las zonas llamadas verrucógenas. Los enfermos eran tan numerosos que los hospitales y cementerios estaban llenos; se estima que esta epidemia provocó la muerte, en sólo cuatro años, de 7,000 personas.^(18,19) En relación a la fase febril anemizante se escuchaban aforismos populares “*Convertía a los negros en blancos*”, “*Se quedaban sin sangre*”, por la mortalidad elevada “*Cada riel del tren. representaba un muerto por esta enfermedad.*”⁽²⁰⁾ La aparición de esta epidemia originó un gran debate científico en la comunidad médica dado que no se había observado antes una epidemia similar. En 1858, el médico peruano Tomás Salazar presentó el primer trabajo sobre la verruga peruana, llamándola “Verruga Andícola”, aunque no la asoció con las fiebres anemizantes, e incluso la consideró una enfermedad afebril.⁽²⁰⁾

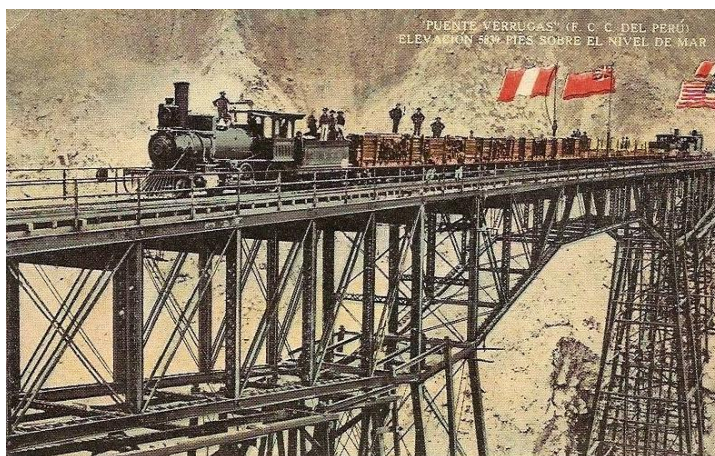


Fig. 3. Ferrocarril Callao-La Oroya, en Puente Verrugas. La construcción del ferrocarril trasandino originó migración de trabajadores extranjeros a zonas endémicas con verruga peruana, lo que contribuyó a la aparición de una epidemia de fiebre de la Oroya. Fuente: Delgado G. Daniel Alcides Carrión, Mártir de la medicina peruana, Héroe nacional. Asoc. de Historia de la Medicina Peruana. Lima. Fondo Editorial Univ Nacional Mayor de San Marcos. 2013.

La epidemia surgida durante la construcción del ferrocarril trasandino, afectó a tantas personas que muchos de ellos tuvieron que ser derivados a atenderse en clínicas médicas en Lima, entre ellos la clínica francesa Maisón de Santé, donde laboraba Ricardo Espinal, principalmente como cirujano y obstetra, por la mortal epidemia. Espinal redirigió su interés académico hacia esta infección, observó varios casos de fiebre de La Oroya y verruga peruana, dedujo patrones clínicos en común, y postuló la Teoría Unicista de esta enfermedad.^(21,22) (Fig. 4) Espinal sostuvo la teoría en la Sociedad de Medicina de Lima, apoyado en sus observaciones clínicas, principalmente en la de un paciente, un ingeniero norteamericano llamado Wilson, que tuvo fiebre con anemia grave, y que al regresar a Estados Unidos, desarrolló verrugas.^(1,2,3) En dos reuniones de la Sociedad de Medicina de Lima, se expresaba^(21,22):

“Que en la manera de considerar a la fiebre como una evolución tiene la prioridad el Dr. Espinal, a quien se le había oído desde mucho tiempo formular tal idea, y que al pensar de este modo se fundaba en las pacientes observaciones que había hecho en los enfermos encomendados a su dirección, a quienes no había perdido de vista hasta el desenlace de la verruga”.

Los médicos peruanos presentes en dicha sesión, como Tomás Salazar, Fuentes, Kiney, respaldan la Teoría Unicista; Kiney la apoyaba porque concordaba con los conocimientos de la medicina tradicional.^(21,22) Es necesario resaltar que Espinal no publicó ningún artículo científico que explique su conocimiento sobre la Teoría Unicista, sin embargo fueron los propios médicos contemporáneos de Espinal y sus alumnos^(1,23) quienes reconocieron que él propugnaba dicha teoría. Antonio Pérez Roca y Enrique Basadre, internos de Ricardo Espinal, en la Clínica Francesa, en su tesis defendieron la teoría unicista de su maestro.⁽²⁴⁾ Basadre afirma en su tesis:

“La fiebre se hace continua solamente en casos graves justamente cuando no se hace la erupción y reviste la forma de Fiebre de la Oroya”.

Por las múltiples muertes, la construcción del ferrocarril trasandino fue paralizada, y la epidemia empezó a desaparecer. Es importante resaltar que pese a ser extranjero Ricardo Espinal, fue acogido y reconocido, un ejemplo opuesto de la misma, fue su contemporáneo Luis Daniel Beauperthuy⁽¹²⁾, el médico y el naturalista francés que trabajó en Venezuela y propuso que un mosquito transmitía la fiebre amarilla, varios años antes que el sabio cubano Finlay. Beauperthuy buscó reconocimiento internacional pero su trabajo no fue oportunamente reconocido, trabajó sin una comunidad que acogiese positivamente sus trabajos⁽²⁵⁾, un caso totalmente opuesto a Espinal. La Teoría Unicista planteada por Espinal fue sólo una de muchas teorías sobre la fiebre de La Oroya; él obtuvo solo evidencia clínica observacional, pero aunque fue apoyada por muchos médicos, otros creían en otras teorías y la duda persistía.

El experimento de Daniel Alcides Carrion: evidencia clínica de la Teoría Unicista

Durante la epidemia suscitada por la construcción del ferrocarril trasandino, un estudiante de medicina peruano, Daniel Alcides Carrión, empezó a investigar pacientes con diagnóstico clínico de verruga peruana; sin embargo, los casos eran esporádicos, dado que la epidemia de fiebre de La Oroya había terminado al suspenderse la construcción del ferrocarril. Se originó un desinterés por esta infección, por otro lado había otras epidemias como la fiebre amarilla, y otras enfermedades que concitaron el interés de los médicos peruanos, como el ántrax.⁽²⁶⁾ Este desinterés por la verruga de los investigadores peruanos fue uno de los factores que sumado al hecho que científicos chilenos publicaban trabajos científicos en Europa sobre la verruga⁽²⁷⁾, en un contexto post derrota de la guerra con Chile, estimuló la decisión de Carrión de realizar su histórico experimento. El 27 de agosto de 1885, Carrión logró que se le practicara cuatro inoculaciones, dos en cada brazo. Dichas inoculaciones se hicieron con la sangre inmediatamente extraída por rasgadura de una verruga de un paciente hospitalizado en el Hospital 2 de Mayo.^(28,29) Después de la inoculación, Carrión continuó con sus actividades estudiantiles hasta que a los veintiún días, se inició la sintomatología con dolores articulares, calambres, fiebre y astenia; en los días siguientes, percibió una palidez marcada, y especialmente se asombró por la rapidez con que se desarrolló la anemia. La anemia hemolítica de la bartonelosis por *B. bacilliformis* es una de las más rápidas y graves de las anemias que afectan al hombre. Carrión observó que la anemia se desarrolló en tan sólo nueve días desde el inicio de los síntomas, y solicitó la ayuda de sus compañeros en el registro de su historia clínica. La anemia dominaba el cuadro clínico. La enfermedad avanzó y el 2 de octubre, Carrión expresó:

"Hasta hoy había creído que me encontraba tan solo en la invasión de la verruga, como consecuencia de mi inoculación... pero ahora me encuentro firmemente persuadido de que estoy atacado de la fiebre de que murió nuestro amigo Orihuela; he aquí la prueba palpable de que la fiebre de La Oroya y la verruga reconocen el mismo origen, como le oí decir al Dr. Alarco". ⁽²⁸⁾

Este es el aporte científico de Carrión, la evidencia clínica experimental de la Teoría Unicista. ⁽³⁰⁾ Carrión menciona al Dr. Alarco, y no a Ricardo Espinal, el médico que era reconocido por los peruanos como el que postuló primero la Teoría Unicista, debido a que probablemente no lo conoció, pese a que había sido alumno externo de Maisón de Santé donde Espinal ejercía. Éste laboró en Lima hasta 1880, fecha en que por motivos de salud regresó a Venezuela; murió a los 54 años, el 8 de febrero de 1880, en Maiquetía. Sus restos fueron trasladados a Caracas, y enterrados en el Cementerio General del Sur. ^(1,2) De no ser por su imprevista enfermedad, Espinal hubiera aportado con toda su experiencia clínica en fiebre de La Oroya, durante la hospitalización de Carrión en la Clínica Maisón de Santé.

Debido a la grave anemia documentada, a Carrión se le prescribió una transfusión sanguínea; fue trasladado a la Maisón de Santé, donde había laborado Espinal, para que se realizara ésta no se realizó, se postergó, posiblemente para experimentar con inyecciones endovenosas con el antiséptico ácido fénico. Probablemente la muerte de Carrión fue precipitada por una intoxicación por ácido fénico endovenoso, adicionada a una sepsis y anemia grave por probable bartonelosis por *B. bacilliformis*. ⁽³¹⁾ Es necesario resaltar que Carrión no creía en la Teoría Unicista; antes del experimento, para él la fiebre de La Oroya era una enfermedad diferente de la verruga, por lo que le costó bastante dificultad aceptar, que la fiebre y la anemia que estaba desarrollando era la mortal anemia de la fiebre de La Oroya. ⁽³²⁾ La evidencia clínica observacional de Ricardo Espinal, los hallazgos del experimento de Carrión, las observaciones de los médicos peruanos, y los conceptos folklóricos existentes, llevaron a fines del siglo XIX a una inicial consolidación de la Teoría Unicista.

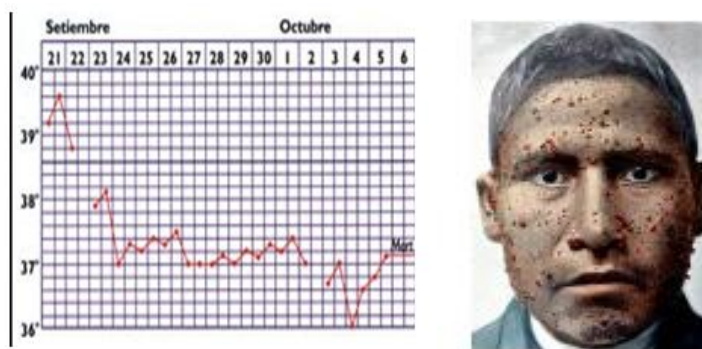


Fig. 4. Teoría Unicista de la enfermedad de Carrión. A la derecha, curva febril de Daniel Carrión, quien la padeció probablemente. A la izquierda, paciente con verruga peruana. Fuente: Odriozola E. La Maladie de Carrión ou La Verruga Peruvienne. Paris: 1898.

Ciencias norteamericana y francesa niegan la teoría

Ernesto Odriozola, condiscípulo de Carrión, en 1898 publicó en Francia, "La Maladie de Carrión"; el libro recurrió a conocimientos epidemiológicos y al diagnóstico clínico para respaldar la Teoría Unicista de Carrión. ⁽²³⁾ Por otro lado, la muerte de Carrión despertó una obsesión científica por descubrir el agente de la verruga peruana y la fiebre de La Oroya.

En 1905, el médico Alberto Barton, egresado también de la Facultad de Medicina San Fernando, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, descubrió el agente etiológico de la verruga peruana, denominado en su honor *Bartonella bacilliformis*.⁽³³⁾ En 1913, una comisión de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, presidida por Richard Strong, viajó a Perú, interesados por la verruga peruana.⁽³⁴⁾ La comisión concluyó que la verruga peruana y la fiebre de la Oroya eran dos enfermedades diferentes, la llamada Teoría Dualista, contradiciendo las conclusiones del experimento de Carrión y las observaciones clínicas de Espinal. Los hallazgos de esta comisión se basaron en una antiética experimentación realizada en un paciente psiquiátrico⁽³⁵⁾, a quien se le inoculó secreciones de verruga peruana y se logró reproducir en él la lesión, pero no desarrolló fiebre de La Oroya. Los norteamericanos tampoco encontraron bacterias en cortes histológicos de las verrugas. La comisión afirmó que eran enfermedades producidas por organismos diferentes, la fiebre de La Oroya por la *Bartonella bacilliformis*, y la verruga peruana, por un virus similar a la viruela. Dado el prestigio de la Universidad Harvard, las erróneas conclusiones de la comisión fueron difundidas y llegó a textos de medicina en todo el mundo. La publicación de la comisión de Harvard originó críticas de investigadores peruanos de esta enfermedad.^(36,37) En medio de esta nueva polémica por la ahora llamada enfermedad de Carrión, un científico japonés Hideyo Noguchi^(29,38-39) y colaboradores peruanos, cultivaron y realizaron pruebas serológicas cruzadas entre gérmenes de fiebre de La Oroya y verruga peruana, las que dieron por resultado que ambas enfermedades eran causadas por un único agente etiológico, la *Bartonella bacilliformis*. Una segunda expedición liderada por Richard Strong, ante las pruebas bacteriológicas de Noguchi, reconoció su error y aceptó la Teoría Unicista de la enfermedad de Carrión. La segunda expedición de Harvard concluyó⁽⁴⁰⁾

“El cultivo de bartonellas en ambas formas de enfermedad ... confirman la idea de que la verruga peruana y la fiebre grave de Carrión son producidas por un mismo microorganismo, es de esperar que nuestros estudios, sirvan para correlacionar y completar el importante trabajo hechos por los peruanos y otros investigadores de esta interesante enfermedad”.

Sin embargo, aún después de la demostración bacteriológica de la Teoría Unicista de Noguchi, científicos franceses del Instituto Pasteur⁽⁴¹⁾, interpretaron erróneamente los hallazgos de éste; asumiendo la existencia dos gérmenes en las microfotografías de Noguchi, intentaron revivir la Teoría Dualista, postulando gérmenes diferentes para la fiebre de La Oroya y la verruga peruana. El principal exponente de esta posición científica fue André Lwoff, jefe del laboratorio del Instituto Pasteur y miembro de la Sociedad Francesa de Patología Exótica. Lwoff, futuro Premio Nobel de Medicina (1965) por sus aportes en microbiología,⁽⁴²⁾ desconoció los hallazgos de Ricardo Espinal, de Daniel Alcides Carrión y de la Escuela Médica Peruana, persistiendo en la teoría que la fiebre de La Oroya y la verruga peruana son dos enfermedades diferentes. El principal defensor de la Teoría Unicista frente a los científicos franceses fue el médico peruano Ramón Ribeyro. La Academia Nacional de Medicina peruana en respuesta emitió una declaración conjunta defendiendo la Teoría Unicista;⁽⁴³⁾ los posteriores avances con microscopía electrónica y bioquímicos documentaron aún más la Teoría Unicista.⁽⁴³⁾

Transcendencia del aporte científico del Dr. Espinal

La evidencia clínica observacional de la Teoría Unicista obtenida por Espinal no fue sólo uno de los primeros pasos para relacionar a la verruga peruana y la fiebre de La Oroya, sino que implícitamente también reveló el hecho de que un mismo agente infeccioso puede producir dos cuadros nosológicos diferentes como sucede con el virus herpes que produce dos formas clínicas la varicela y el herpes zoster. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ La ciencia latinoamericana es considerada por algunos investigadores como ciencia perdida, ⁽⁴⁷⁾ quizás el casi olvidado aporte del venezolano Espinal sea un claro ejemplo, por ello es necesario que los médicos de países en vías de desarrollo, conozcan de modo objetivo, los avances científicos realizados en sus países, como el logrado en el desarrollo de la Teoría Unicista de la enfermedad de Carrión, y reconocer que pese a la escasa infraestructura y tecnología se puede lograr un avance científico de importancia mundial.

Referencias

1. Lastres J. El Dr. Ricardo Espinal. Rev Soc Venez Hist Med 1959; 2 (5-6):109-117.
2. Lastres J. Un esfuerzo poco conocido en la historia de la verruga: El Dr. Ricardo Espinal. An Fac Med. 1959; 42 (2): 206-212.
3. Batres J. Enciclopedia biográfica e histórica del Perú. Siglo XIX-XX. Tomo IV. 1ra Edición. Lima, Perú. Editorial Milla Batres. 241 pgs. 1994.
4. Espinal R. Hemorragias conexas con la gestación y el parto. Gaceta Médica. 1863; 7 (151):11.
5. Espinal R. Hemorragias conexas con la gestación y el parto. Gaceta Médica. 1863; 7 (152): 128-131.
6. Espinal R. Hemorragias conexas con la gestación y el parto. Gaceta Médica. 1863; 7 (153): 135-138.
7. Espinal R. Hemorragias conexas con la gestación y el parto. Gaceta Médica. 1863; 7 (154): 145-150.
8. Espinal R. Hemorragias conexas con la gestación y el parto. Gaceta Médica. 1863; 7 (155): 158-160.
9. Reverón R. José María Vargas (1786-1854): Reformer of anatomical studies in Venezuela. Clin Anat 2014; 27 (2):150-3
10. González M. Bicentenario de grados de José María Vargas. Rev Soc Venez Hist Med 2009; 58 (1-2): 90-99.
11. Zárate E. Inicios de la Escuela de Medicina de Lima. Cayetano Heredia el organizador. 1ra Ed. Asamblea Nacional de Rectores. Lima, 2004.
12. Godoy GA, Tarradath E. Short biography of Louis Daniel Beauperthuy (1807-71): pioneer of microbiology and medical science in Venezuela. J Med Biogr. 2010; 18 (1):38-40.
13. Allison M, Pezzia A, Gerszten E, Mendoza D. A case of Carrion's disease associated with human sacrifice from the Huari culture of southern Peru. Amer J Phys Anthropol 1974; 41: 295-300
14. García Cáceres U. Historiografía de la enfermedad de Carrión. Ideas e imágenes en la enfermedad de Carrión. Análisis Historiográfico de la Iconografía de la Bartonelosis Humana. Parte I. Folia Dermatol Peruana 1998; 9 (4): 47-54.
15. Bueno C. El Conocimiento de los tiempos. Lima. Imprenta Oficina de la calle Coca 1764.
16. Salinas D. La Ciencia de Unánue. Rev Med Chile 2013; 141(6): 942-943
17. Herrer A. Epidemiología de la verruga peruana. 1ra Edición. Lima Perú. Edit González Mundaburu 1990.
18. Stewart W. Capítulo IX. Construyendo el ferrocarril de La Oroya: Enfermedades, crímenes y otros problemas En: Stewart W. Henry Meiggs: Un Pizarro yanqui. 1ra Edic. Ediciones de la Universidad de Chile. 349 pgs. 174-190. 1954.

19. Schultz MA. History of Bartonellosis (Carrion's disease). *Am J Trop Med Hyg.* 1968; 17 (4): 503-15
20. Valdizán H, Bambarén C. Biblioteca Centenario de Medicina Peruana, dirigida por los Drs. Hermilio Valdizán y Carlos A Bambarén. Documentos peruanos referentes a la Enfermedad de Carrión. Editores San Martí y CIA. 347 pgs. 1921.
21. Sesión del 3 setiembre de la Sociedad médica. *Gaceta Médica.* 1875; 1(21):165-167.
22. Bustamante A. Sesión del 15 del corriente de la Sociedad de Medicina. *Gaceta Médica.* 1875; 1(23):181-183.
23. Odriozola E. La Maladie de Carrión ou La Verruga Peruvienne. Paris: Carré y Naud 1898.
24. Basadre E. Verrugas. (1873) Historia clínica del Quinto examen profesional. *La Crónica médica* 1885; 2 (22): 409-411.
25. Cueto M. Salud, cultura y sociedad en América Latina. Nuevas perspectivas históricas, Lima-Perú, Organización Panamericana de la Salud. Instituto Estudios Peruanos. 1996.
26. Salinas D. Antrax en Perú: La Investigación Pionera del Siglo XIX. *Rev Soc Per Med Int* 2001; 14 (1): 44 – 4
27. Salinas D. La Verruga Peruana: La investigación histopatológica realizada por Chile en el siglo XIX. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2014; 31(3): 609.
28. Medina C. Mestanza E, Arce J, Alcedán M, Miranda R y Montero M. La Verruga Peruana y Daniel A. Carrión. Lima, Perú. Imprenta del Estado 1ra. Ed. 1886.
29. Plaza F. Mártires y apóstoles de la medicina. *Rev Soc Venez Hist Med* 2005; 54 (1-2): 70-77.
30. Salinas D. El Experimento de Daniel Alcides Carrión: una historia real. *Diagnóst* 2013; 52: 39 – 48.
31. Salinas D. La Muerte de Daniel Alcides Carrión. *An Fac Med.* 2009; 70 (2):143-48
32. Salinas D. Daniel Alcides Carrión en las publicaciones médicas chilenas: Errores Históricos. *Rev Med Chile* 2014; 142 (5): 657-8.
33. Crónica Sociedad Unión Fernandina La Crónica Médica. 1905: 22 (404): 315-316.
34. Strong R, Tyzzer E, Brues CT, Sellards AW, Gasiaburu JC. Report of first expedition to South America. 1913. Cambridge. Harvard University Press. 1915.
35. Salinas D. La Bartonelosis por Bartonella bacilliformis: La antiética experimentación humana realizada en Perú. XIII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas. 2013. Lima-Perú Libro de Resúmenes: 39-40.
36. Arce J. Algunas consideraciones sobre la teoría dualista de la Enfermedad de Carrión. *La Crónica Médica.* 1916; 33 (641): 377-391.
37. Odriozola E. Unidad de la enfermedad de Carrión. *La Crónica Médica* 1914; 31 (611): 157-162.
38. Noguchi H, Battistini TS. The etiology of Fever Oroya. I. Cultivation of Bartonella bacilliformis. *J Exp Med* 1926; 43 (6): 851-864.
39. Noguchi H. The etiology of verruga peruana. *J Exp Med* 1927; 45(1): 175-189.
40. Strong RP, Pinkerton H, Weiman D, Hertig M. Investigación sobre la severa forma de anemia infecciosa de la enfermedad de Carrión y su estado eruptivo, verrugas, su método de transmisión. Nota preliminar del trabajo de la Expedición de la Universidad de Harvard en el Perú. *Actualidad Médica Peruana* 1937; 2 (11): 441-2.
41. Lwoff A. Existence d'une Bartonellose aiguë des souris non splénectomisées. Autonomie d'Eperythrozoon noguchii Lwoff et Vaucel (Réponse aux critiques de M.W Kikuth et remarques sur l'étiologie de la fièvre de Oroya). *Bull Soc Pathol. Exot* 1933; 26: 397-401.
42. Lwoff A. Interaction among Virus, Cell, and Organism. Nobel Lecture, Dec 11, 1963. Acceso dic 8, 2014 Disponible en http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1965/lwoff-lecture.htm
43. Mackehenie D. La verdad científica sobre la unidad de la Bartonellosis Carriónica o verruga peruana. *La Reforma Médica.* 1933; 19 (173): 388 - 391
44. García U. Estudios históricos recientes. *Rev Acad Peru Sal Publ.* 2010; 17(1): 24-41.
45. Schultz M. Daniel Alcides Carrion. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16 (6): 1025–1027.
46. Cueto M. Tropical medicine and bacteriology in Boston and Peru: Studies of Carrion's disease in the early twentieth century. *Medical History* 1996; 40 (3):344 – 364.
47. Gibbs W.W. Lost Science in the Third World. *Scientific American* 1995; 273(2): 92-99