**Enfermedad de Carrión: una enfermedad estancada en el tiempo**

Carrion's disease: a disease stuck in time

Raysa M. Benito-Vargas1a

1 Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Peru.

a Estudiante de medicina humana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1959-2934>

Email: 163579@unsaac.edu.pe

Mayu Gabriel Mirano-Ortiz-de-Orue1a

1 Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Peru.

a Estudiante de medicina humana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3104-0921>

Email: mayu.mirano@gmail.com

Abraham De-Los-Rios-Pinto1a

1 Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Peru.

a Estudiante de medicina humana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6546-6870>

Email: 174482@unsaac.edu.pe

Katy Saihua-Palomino1a

1 Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Peru.

a Estudiante de medicina humana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4731-1618>

Email: 160751@unsaac.edu.pe

Ivan Huamani-Linares1a

1 Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. Cusco, Peru.

a Estudiante de medicina humana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-9224>

Email: 151164@unsaac.edu.pe

**CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

Todos los autores realizaron el análisis y elaboración del artículo de revisión, asimismo, todos los autores participaron en la revisión y aprobación del manuscrito final.

**FINANCIAMIENTO**

El presente estudio fue autofinanciado.

**CONFLICTO DE INTERÉS**

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés, no haber recibido pago alguno de ninguna institución, tampoco ningún plan de patente, ni otras relaciones o actividades que puedan afectar la objetividad del manuscrito.

**AUTOR CORRESPONSAL**

Nombre y Apellidos: Ivan Huamani-Linares

Dirección: Av. Larapa Machupiccol. Larapa grande. Lote D 7-2.

Email: 151164@unsaac.edu.pe

**Enfermedad de Carrión: una enfermedad estancada en el tiempo**

**RESUMEN**

La bartonelosis conocida como la enfermedad de Carrión, Verruga peruana o fiebre de la Oroya, describe las consecuencias patológicas de la infección humana por Bartonella bacilliformis. Además, se han informado tasas de letalidad del 2,4% (2019), siendo la mayoría de los casos registrados en Perú, documentados en los departamentos de Amazonas, Cajamarca, Áncash, Ayacucho y La Libertad, con mayor incidencia en niños y adolescentes. En la primera fase de la infección, el patógeno causa una fiebre hemolítica ("fiebre de la Oroya") con tasas de letalidad de aproximadamente ~90% en pacientes no tratados, seguida de una fase crónica que resulta en lesiones cutáneas angiogénicas (“verruga peruana”). Siendo la forma de transmisión mediante los mosquitos hembra del género lutzomia verrucarum y el único reservorio conocido de esta antigua enfermedad, los seres humanos. Los métodos de diagnósticos están reservados a técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa), hemocultivo e inmunoanálisis; siendo en orden de importancia el uso los métodos de secuenciación de bases e inmunoensayos. En la presente revisión, proporcionamos el conocimiento actual sobre B. bacilliformis y sus factores de patogenicidad, vectores, modelos de infección establecidos, potenciales aspectos inmunológicos de la enfermedad, métodos de diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Bartonelosis, Enfermedad de Carrion, Fiebre de La Oroya, Verruga

Peruana(Fuente: DeCS)

**SUMMARY**

Bartonellosis known as Carrión's disease, Peruvian wart or Oroya fever, describes the pathological consequences of human infection by Bartonella bacilliformis. In addition, case fatality rates of 2.4% (2019) have been reported, with the majority of cases registered in Peru, documented in the departments of Amazonas, Cajamarca, Áncash, Ayacucho and La Libertad, with a higher incidence in children and adolescents. . In the first phase of infection, the pathogen causes a hemolytic fever ("Oroya fever") with case fatality rates of ~90% in untreated patients, followed by a chronic phase resulting in angiogenic skin lesions ("wart"). Peruvian”). Being the form of transmission through female mosquitoes of the genus Lutzomia verrucarum and the only known reservoir of this ancient disease, humans. Diagnostic methods are reserved for the PCR technique (polymerase chain reaction), blood culture and immunoanalysis; being in order of importance the use of base sequencing and immunoassay methods. In this review, we provide current knowledge on B. bacilliformis and its pathogenicity factors, vectors, established infection models, potential immunological aspects of the disease, diagnostic methods, and treatment.

**Keywords:** Bartonella Infection, Carrion Disease, Oroya Fever, Verruga Peruana (Source: MESH)

**EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones por Bartonella bacilliformis se presentan como brotes endémicos en las regiones montañosas (600 a 3200 msnm) de Perú, Colombia y Ecuador (zonas costeras de Guayas y Manabí), también algunos casos esporádicos en Chile, Guatemala y Bolivia [1,2]. La fiebre de la Oroya presenta una conducta estacional ante la presencia del fenómeno de El Niño, influenciada por cambios climáticos, después de los periodos de lluvia, trae consigo un incremento de los vectores y acortamiento del periodo larvario de los insectos, provocando así un incremento de los casos [3]. En 1993 se reportaron los primeros casos de bartonelosis en la selva alta (Amazonas, Cajamarca, Huánuco) y entre los años 1997-1998, se reportaron por primera vez, brotes epidémicos en el valle del rio Urubamba (Cusco) [4].

En Perú, desde el 2004, los casos y muertes provocados por la bartonelosis disminuyeron en un 60%. Sin embargo, en el periodo 2014-2019, la fiebre de la Oroya se presentó con una mayor tasa de incidencia en los años 2016 y 2017 [5].

Según la SE-36 2019 informa que, los departamentos de Amazonas, Cajamarca, Áncash, Ayacucho y La Libertad poseen incidencias acumuladas anuales elevadas de bartonelosis, sobre todo en niños (5 casos/millón de niños) y adolescentes (3 casos/millón de adolescentes). Así mismo, se observó un incremento en la tasa de incidencia (1 caso/millón de habitantes) y un descenso de la tasa de letalidad de 0,1% (2,4%), con respecto al año 2018 [5].

Según Pachas P cusco se encontraba entre los 5 departamentos con mayor número de casos de bartonelosis, sin embargo, según SE-36 2019, Cusco ocupa el séptimo lugar (7,3%), con 6 casos confirmados [6].

**ETIOPATOGENIA**

**Bartonella bacilliformis**

Es un cocobacilo pleomórfico gram -, no fermentador, aeróbico de dimensiones 0.2- 0.5 µm por 1- 2 µm, posee de 2 a 16 flagelos que le confieren alta movilidad. Poseen un crecimiento lento en medios que contienen sangre. La temperatura optima de crecimiento es de 28 -30 °C, y aunque el organismo es aeróbico, condiciones microaerofílicas proporcionan mejores resultados. Las colonias son típicamente pequeñas, redondas y lenticulares, variando desde traslucidas a opacas. Ocasionalmente, pueden adoptar otras formas, como la morfología t1 (colonias de borde regular, halo pequeño y una burbuja central) [7]. Su genoma consiste en una molécula de DNA monocatenaria que varía de 1.39 Mbp (strain Peru-18; GenBank accession no KK097689 a KK097708) a 1.44 Mbp (strain ATCC 35685D-5; GenBank accesión no. NZ\_CP014012.1) [8,9].

**PATOGENIA Y FACTORES DE VIRULENCIA**

**Adhesina (BbadA)**

Como toda adhesina trimérica autotransportadora (TAA) mediaría la autoagregación, adherencia a las células hospederas y proteínas de matriz [10]

**Flagelina:**

B. Bacilliformis expresa típicamente 2-16 flagelos unipolares, lo cuales les dan movilidad. Sin embargo no es conocido si los flagelos están directamente involucrados con la adhesión eritrocitaria o si el aumento de su motilidad incrementa la posibilidad de penetrarlos [7,11]

A diferencia de otros flagelados, su flagelina no es reconocida por TLR 5 debido a un cambio de aminoácidos en su dominio D1 N terminal lo que evita la activación inflamatoria de la célula hospedera regulada por NF-kB [12]

**GroEL,**

Proteína presente en la mayoría de procariotas. Se ubican en las membranas externas e internas, así como también se ha reportado su capacidad de ser secretadas. Estarían involucradas en establecer el fenotipo angiogénico de células endoteliales in vitro. No obstante, no se sabe con certeza si cumple un factor mitogénico por sí o sí interactuaría con otras proteínas angiogénicos [13].

**Proteínas de unión a la hemina (Hbp)**

Aunque no existan datos sobre su función. Experimentos sugieren que esta proteína reacciona con el suero del paciente por lo que sería una proteína de relevancia inmunológica [14].

**Proteínas A y B asociadas a invasión (IalA , IalB)**

La función exacta de la IalA no es clara, por otra parte la IalB es una proteína de membrana cuya deficiencia se relacionan a una menor invasión eritrocitaria de la B. Bacilliformis [15].

**MODELO DE INFECCIÓN ERITROCITARIO**

Proceso pasivo debido a la incapacidad endocítica de eritrocitos maduros. Hasta ahora se sabe que la capacidad de infección eritrocitaria depende de motilidad o presencia de flagelos, además de enzimas que puedan afectar las proteínas de membrana celular como la deformina [16].

**MODELO DE INFECCIÓN ENDOTELIAL**

Es posible que no exista un tropismo en si por las células endoteliales, sino que las afectan por ser su forma de diseminación. El ingreso de B. bacilliformis es un proceso activo, que requiere la activación de GTPasas de la familia Rho que regulan la organización del citoesqueleto y conducen a la formación de podos celulares [17].

Por otra parte, su capacidad angiogénica se atribuye a algún componente sensible a calor de 12 a 14 KDa, de función mitogénica; junto a la inducción de la liberación del activador de plasminógeno tisular (TPA) / angiopoyetina 2 de las células endoteliales por B. Bacilliformis. De igual manera, se ha notificado la participación de la epidermis adyacente mediante la liberación de factor de crecimiento vascular endotelial (VE GF) [18,19].

**RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A LA INFECCIÓN**

Se sabe que tras la infección de Bacilliformis ,se produce una inmunidad humoral que dura toda la vida lo que confiere protección parcial inmunológica [20]. En el afán de identificar marcadores séricos para detectar la enfermedad se sugirió utilizar IgM como marcador de infección reciente e IgG como marcador de exposición pasada e inmunidad [20].Se demostró que durante la fase aguda de fiebre de la oroya (niveles altos de IgM), podíamos encontrar bajos niveles de eotaxina, Il-6 y factor de crecimiento endotelial vascular( VEGF) y niveles altos de IL-10, lo cual reflejaría un estado de inmunosupresión que acompañaría toda la enfermedad [20].

Se piensa que B. bacilliformis induce una inmunosupresión de larga duración tras la fiebre de la oroya y la fase crónica de la enfermedad, siendo esta última en la cual factores angiogénicos como la eotaxina y VEGF comienzan a subir [20].

**TRANSMISCIÓN**

Se han descrito y propuesto diferentes formas de transmisión. No obstante, la más común y relevante es a través de vectores [7].

Lutzomyia verrucarum (vector) principalmente, las hembras fecundadas son hematófagas y se desplazan a centros poblados para picar al hombre, se multiplican abundantemente en periodo de lluvias y su reservorio es el ser humano [16].

**FORMAS CLÍNICAS**

La enfermedad de Carrión se manifiesta como dos síndromes distintos, el primer síndrome es la fiebre de la oroya y el segundo síndrome es la verruga peruana.

**Fiebre de la Oroya**

Tanto en áreas endémicas como no endémicas se presenta en mayor porcentaje en niños [21], se presenta después de la picadura del flebótomo infectado y aparece una bacteriemia aguda a los 60 días [22]. Una vez infectado ingresa al sistema circulatorio e infecta los eritrocitos, por lo que se reduce el hematocrito y produce una anemia hemolítica aguda, ya que el bazo elimina los eritrocitos infectados [23], por lo que se caracteriza por una anemia intraeritocítica.

Dentro de las primeras 4 semanas se presenta una variedad de síntomas como palidez, fiebre, anorexia, malestar general, soplo cardiaco, mialgia, ictericia y hepatomegalia [22], con un estado inmunocomprometido que facilita infecciones secundarias como Miocarditis por Toxoplasma gondii o bacteriemia con Staphylococcus aureus o Salmonella entérica [24].

En cuanto a las tasas de letalidad se ha reportado hasta el 88% en pacientes no tratados, mientras que se reportó un 10% en pacientes que reciben tratamiento oportuno [25].

**Verruga peruana**

Este segundo síndrome involucra hemangiomas nodulares en la piel, las cuales son denominadas verrugas peruanas [26], este compromiso tisular es por la invasión bacteriana en el endotelio y genera inclusiones de “Rocha Lima” que son vacuolas llenas de bacterias [26], de todas las bacterias solo la familia de Bartonella es capaz de causas enfermedades angiogénicas [27].

Estas verrugas están presentes durante semanas a meses y se encuentran en la cabeza y extremidades [25], pueden ser lesiones miliares, mular y subdérmicos, las lesiones miliares suelen ser las más comunes y normalmente son indoloras, mientras que las lesiones mulares pueden ser dolorosas [22].

**DIAGNÓSTICO**

**Estructura, morfología celular y colonia**

Las bacterias gramnegativas son intrínsecamente resistentes a muchos antibióticos debido a la barrera de permeabilidad que proporciona su envoltura celular única. Esta envoltura consta de una membrana externa (ME) y una membrana interna (MI), las cuales están separadas por un espacio periplásmico. La ME es una bicapa lipídica asimétrica sofisticada en la que los fosfolípidos se reparten exclusivamente en la hoja interna, mientras que la fracción de lípido A del lipopolisacárido (LPS) forma la hoja externa. La capa de LPS de la ME es un componente importante que proporciona una capa protectora contra compuestos nocivos en el entorno extracelular. La MI es una bicapa de fosfolípidos tradicional [28].

Por otro lado, el contenido de proteínas celulares y subcelulares de las especies de Bartonella ha sido analizado por varios grupos a lo largo de los años. La purificación de la membrana externa de Bartonella bacilliformis por centrifugación de gradiente de paso de sacarosa y el análisis por electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida (SDS-PAGE) sugieren que 14 proteínas, que van desde 11.2 a 75.3 kDa, se encuentran en la membrana externa del patógeno. Mientras que casi todas las proteínas radioyodadas extrínsecamente podían ser inmunoprecipitadas con suero hiperinmune antibartonella de conejo, las proteínas de 31,5, 42 y 45 kDa eran inmunoprecipitantes prominentes [29].

**Pruebas bioquímicas**

Las bartonellas son bacterias aerobias (microaerófilas) no fermentativas con una fisiología relativamente normal. Por lo tanto, las pruebas bioquímicas convencionales (oxidasa, Voges-Proskauer, catalasa, producción de indol, reducción de nitrato, actividad de ureasa, hidrólisis de hipurato, succinato, fosfatasa alcalina, tetrationato reductasa, pirazinamidasa, tributirina, o-nitrofenil-bD-galactósido, hidrólisis de esculina y arginina dihidrolasa) no son particularmente útiles en la identificación presuntiva de especies [30].

**Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

Los métodos utilizados para analizar cultivos de muestras, incluida la extracción de ADN, la amplificación por PCR dirigida a la región espaciadora intergénica (ITS) Bartonella 16S-23S y los procedimientos de secuenciación [31]. Se han descrito estrategias basadas en PCR más útiles para la identificación de géneros y especies para serina proteasa (htrA), gltA, proteína divisómica (ftsZ), riboflavina sintasa (ribC), NADH deshidrogenasa gamma subunidad (nuoG), proteína de unión a hemo A/Pap31 (hbpA/pap31), tmRNA (ssrA), subunidad beta de ARN polimerasa (rpoB) y el 16S–23S rRNA ITS [32].

**Análisis de ácidos grasos celulares (CFA)**

Los análisis de los perfiles de ácidos grasos de las tres cepas de Rochalimaea fueron similares, siendo el ácido octadecenoico (C18:1) el más abundante, seguido de los ácidos octadecanoico (C18:0), hexadecanoico (C16:0) y ácido no ananoico (C9) [33].

**Pruebas inmunológicas**

En un estudio se encontró que La sensibilidad y la especificidad del ELISA IgG fueron 70,4% y 90% respectivamente. Asimismo, la sensibilidad y especificidad de ELISA IgM fueron 85,2% y 90% respectivamente [34]. Está claro que las pruebas inmunológicas son herramientas diagnósticas útiles para la detección de B. bacilliformis, especialmente cuando se ayudan con otras técnicas como la PCR. Sin embargo, los inmunodiagnósticos para esta enfermedad están relativamente poco desarrollados.

**TRATAMIENTO**

El tratamiento de la enfermedad de Carrión difiere de acuerdo a la fase en la que se encuentre; sin embargo, la práctica clínica actual para el tratamiento de la bartonelosis se basa esencialmente en la opinión de expertos y datos de susceptibilidad antimicrobiana [35].

**Tratamiento de la Fiebre de Oroya**

Los primeros tratamientos se basaban en el uso de la medina tradicional, que incluía extractos de hierbas como la “uña de gato” o el “agua de mote con vino o chancaca”, así también, se hicieron otros procedimientos como basados en el uso de glicerina oral o endovenosa, tripaflavina, aceite de chaulmogra o ácido para -aminobenzoico, entre otras [36]. A partir del año 2003 y conforme con las recomendaciones y guías del Ministerio de Salud del Perú del año 2011, la ciprofloxacina es el fármaco de elección para adultos en la fase aguda de la enfermedad de Carrión, mientras que en casos graves se debe agregar ceftriaxona al tratamiento [37]. Los fármacos más usados frecuentemente como la ciprofloxacina, la rifampicina y la eritromicina se han utilizado con bastante éxito en el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, se han informado fracasos y recaídas; de acuerdo con un estudio realizado in vitro e in vivo de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos en Bartonella spp., la doxiciclina en asociación con gentamicina podría ser el régimen preferido para el tratamiento de las etapas aguda y eruptiva de la enfermedad, así como en otras enfermedades cuyo agente etiológico sea la Bartonella [38].

Actualmente se están desarrollando proteínas relevantes a través de un análisis a escala genómica multidimensional para desarrollar nuevos fármacos contra el agente causal de la enfermedad de Carrión [35].

**Tratamiento de la verruga peruana**

El uso de rifampicina y clornafenicol con éxito se ha demostrado en varios estudios. En un estudio realizado en la ciudad de Caraz (Ancash, Perú), se vio que hubo una eficacia en la curación clínica de 93.1% con rifampicina en fase eruptiva de la Enfermedad de Carrión, sin embrago; hubo una marcada tendencia a incrementar el número de días [39]. Como alternativa, el uso de cloranfenicol ha tenido una buena respuesta en estas fases. Recientemente, después de reportes exitosos en el tratamiento con la azitromicina, el Ministerio de Salud del Perú propuso el uso de este antimicrobiano para la fase eruptiva de la enfermedad [37].

Por último, se diseñó una proteína multiepitopica M1 como candidata a vacuna contra la enfermedad de Carrión, los epítopos preservados no son toxico y no son homólogos a proteínas humanas y de superficie y los ratones inmunizados presentaron niveles de anticuerpos IgG capaces de reducir in vitro la tasa de invasión de B. bacilliformis en los glóbulos rojos humanos; no obstante, se necesitan más estudios para caracterizar el uso de este antígeno como vacuna [40].

**CONCLUSIONES**

La investigación en salud y los nuevos desarrollos técnicos y científicos permiten el desarrollo de métodos más eficaces para prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades infecciosas; sin embargo, la enfermedad de Carrión aún permanece varada en el tiempo ya que es una enfermedad particular de áreas rurales y países en vías de desarrollo excluidas de áreas de altos ingresos; como consecuencia es olvidada por la gran mayoría de los investigadores y fuentes de financiación. Empero, a pesar de tener un bajo grado de afectación en comparación con otras enfermedades infecciosas, la mortalidad es alta y el manejo de la enfermedad con antibióticos es relativamente sencilla. Realmente, un estudio en relación a esta enfermedad implica un gran impacto en el avance del conocimiento y la mejoría en el manejo acerca de esta enfermedad, más aún en las comunidades que viven día a día con este padecimiento.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sanchez Clemente N, Ugarte-Gil CA, Solórzano N, Maguiña C, Pachas P, Blazes D, et al. Bartonella bacilliformis: A Systematic Review of the Literature to Guide the Research Agenda for Elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6: e1819. doi:10.1371/journal.pntd.0001819

2. Lydy SL, Lascano MS, Garcia-Perez JE, Williams-Newkirk AJ, Grijalva MJ. Seroprevalence and risk factors for infection with Bartonella bacilliformis in Loja province, Ecuador. Emerg Microbes Infect. 2018;7: 115. doi:10.1038/s41426-018-0110-5

3. Huarcaya Castilla E, Chinga Alayo E, Chavez Paz JM, Chauca Carhuajulca J, Llanos Cuentas A, Maguiña Vargas C, et al. Influencia del fenómeno de El Niño en la epidemiología de la bartonelosis humana en los departamentos de Ancash y Cusco entre 1996 y 1999. Revista Medica Herediana. 2004;15: 4–10.

4. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis. New and old. Infect Dis Clin North Am. 2000;14: 1–22, vii. doi:10.1016/s0891-5520(05)70215-4

5. Vargas QK. Situación epidemiológica de la enfermedad de Carrión en el Perú, SE 36-2019. Boletín Epidemiológico del Perú. 2019; 28 (36): 904-906. Disponible: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/36.pdf.

6. Pachas P. Epidemiologia de la bartonelosis en el Peru. Modulos Tecnicos, Oficina General de Epidemiologia. Insituto Nacional de Salud. Lima, Peru. Disponible: https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/1100/EPIDEMIOLOG%C3%8DA%20DE%20LA%20BARTONELOSIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

7. Gomes C, Ruiz J. Carrion’s Disease: the Sound of Silence. Clin Microbiol Rev. 2018;31: e00056-17. doi:10.1128/CMR.00056-17

8. Gomes C, Martínez-Puchol S, Ruiz-Roldán L, Pons MJ, del Valle Mendoza J, Ruiz J. Development and characterisation of highly antibiotic resistant Bartonella bacilliformis mutants. Sci Rep. 2016;6: 33584. doi:10.1038/srep33584

9. Bartonella bacilliformis: colonial types and erythrocyte adherence | Infection and Immunity. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.31.1.480-486.1981

10. Trimeric autotransporter adhesins: variable structure, common function - ScienceDirect. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X06000977

11. Benson LA, Kar S, McLaughlin G, Ihler GM. Entry of Bartonella bacilliformis into erythrocytes. Infection and Immunity. 1986 [cited 21 Jan 2022]. doi:10.1128/iai.54.2.347-353.1986

12. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria | PNAS. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://www.pnas.org/content/102/26/9247/

13. Minnick MF, Smitherman LS, Samuels DS. Mitogenic Effect of Bartonella bacilliformis on Human Vascular Endothelial Cells and Involvement of GroEL. Infection and Immunity. 2003 [cited 21 Jan 2022]. doi:10.1128/IAI.71.12.6933-6942.2003

14. Taye A, Chen H, Duncan K, Zhang Z, Hendrix L, Gonzalez J, et al. Production of Recombinant Protein Pap31 and Its Application for the Diagnosis of Bartonella bacilliformis Infection. NAVAL MEDICAL RESEARCH CENTER SILVER SPRING MD; 2005 Jan. Available: https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA469080

15. Coleman SA, Minnick MF. Establishing a Direct Role for the Bartonella bacilliformis Invasion-Associated Locus B (IalB) Protein in Human Erythrocyte Parasitism. Infect Immun. 2001;69: 4373–4381. doi:10.1128/IAI.69.7.4373-4381.2001

16. Hill EM, Raji A, Valenzuela MS, Garcia F, Hoover R. Adhesion to and invasion of cultured human cells by Bartonella bacilliformis. Infection and Immunity. 1992 [cited 21 Jan 2022]. doi:10.1128/iai.60.10.4051-4058.1992

17. Activation of Rac, Cdc42 and other downstream signalling molecules by Bartonella bacilliformis during entry into human endothelial cells - Verma - 2002 - Cellular Microbiology - Wiley Online Library. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1462-5822.2002.00217.x

18. Interactions between Live Bartonella bacilliformis and Endothelial Cells | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://academic.oup.com/jid/article-abstract/165/6/1138/1149366

19. Cerimele F, Brown LF, Bravo F, Ihler GM, Kouadio P, Arbiser JL. Infectious Angiogenesis: Bartonella bacilliformis Infection Results in Endothelial Production of Angiopoetin-2 and Epidermal Production of Vascular Endothelial Growth Factor. The American Journal of Pathology. 2003;163: 1321–1327. doi:10.1016/S0002-9440(10)63491-8

20. Immunosuppressive and angiogenic cytokine profile associated with Bartonella bacilliformis infection in post-outbreak and endemic areas of Carrion’s disease in Peru. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005684

21. Huarcaya E, Maguiña C, Torres R, Rupay J, Fuentes L. Bartonelosis (Carrion’s Disease) in the pediatric population of Peru: an overview and update. Braz J Infect Dis. 2004;8: 331–339. doi:10.1590/s1413-86702004000500001

22. Maguiña C, Guerra H, Ventosilla P. Bartonellosis. Clin Dermatol. 2009;27: 271–280. doi:10.1016/j.clindermatol.2008.10.006

23. Reynafarje C, Ramos J. The hemolytic anemia of human bartonellosis. Blood. 1961;17: 562–578.

24. Maguina C, Garcia PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrión’s disease) in the modern era. Clin Infect Dis. 2001;33: 772–779. doi:10.1086/322614

25. Gomes C, Pons MJ, Del Valle Mendoza J, Ruiz J. Carrion’s disease: an eradicable illness? Infect Dis Poverty. 2016;5: 105. doi:10.1186/s40249-016-0197-7

26. Arias-Stella J, Lieberman PH, Erlandson RA, Arias-Stella J. Histology, immunohistochemistry, and ultrastructure of the verruga in Carrion’s disease. Am J Surg Pathol. 1986;10: 595–610. doi:10.1097/00000478-198609000-00002

27. Kaiser PO, Riess T, O’Rourke F, Linke D, Kempf VAJ. Bartonella spp.: throwing light on uncommon human infections. Int J Med Microbiol. 2011;301: 7–15. doi:10.1016/j.ijmm.2010.06.004

28. Ruiz N, Kahne D, Silhavy TJ. Advances in understanding bacterial outer-membrane biogenesis. Nat Rev Microbiol. 2006;4: 57–66. doi:10.1038/nrmicro1322

29. Knobloch J, Bialek R, Müller G, Asmus P. Common Surface Epitope of Bartonella Bacilliformis and Chlamydia Psittaci. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1988;39: 427–433. doi:10.4269/ajtmh.1988.39.427

30. Minnick MF. Identification of outer membrane proteins of Bartonella bacilliformis. Infect Immun. 1994;62: 2644–2648.

31. Al-Harbi MS, El-Deeb BA, Mostafa N, Amer SAM. Extracellular Biosynthesis of AgNPs by the Bacterium Proteus mirabilis and Its Toxic Effect on Some Aspects of Animal Physiology. Advances in Nanoparticles. 2014;3: 83–91. doi:10.4236/anp.2014.33012

32. Oroya Fever and Verruga Peruana: Bartonelloses Unique to South America. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102455/

33. Westfall HN, Edman DC, Weiss E. Analysis of fatty acids of the genus Rochalimaea by electron capture gas chromatography: detection of nonanoic acid. J Clin Microbiol. 1984;19: 305–310. doi:10.1128/jcm.19.3.305-310.1984

34. Padilla R C, Gallegos V K, Marcelo Ñ A, Chenet C S, Baldeviano V C. Expresión y sororreactividad de la lipoproteína recombinante de 43-kda de Bartonella bacilliformis. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2006;23: 182–187.

35. Prutsky G, Domecq JP, Mori L, Bebko S, Matzumura M, Sabouni A, et al. Treatment outcomes of human bartonellosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2013;17: e811-819. doi:10.1016/j.ijid.2013.02.016

36. Zegarra Araujo N. [Present treatment of Carrion’s disease]. An Fac Med Lima. 1957;40: 32–35.

37. Norma técnica de salud para la atención de la Bartonelosis o enfermedad de Carrión en el Perú. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280811-norma-tecnica-de-salud-para-la-atencion-de-la-bartonelosis-o-enfermedad-de-carrion-en-el-peru

38. Molecular mechanisms of resistance to antibiotics in Bartonella bacilliformis | Journal of Antimicrobial Chemotherapy | Oxford Academic. [cited 21 Jan 2022]. Available: https://academic.oup.com/jac/article/59/6/1065/714939

39. Arroyo A. Esquemas de tratamiento para la enfermedad de Carrión no complicada en la ciudad de Caraz, Perú. An Fac Med (Perú). 2008; 7–11.

40. Rojas CPP, Pari PNL, Solis LS, Mogollón CO, Angulo LI, Calderon HB, et al. Diseño y evaluación de una proteína multiepitópica como candidata para vacuna contra la enfermedad de Carrión. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2019;36: 414–22. doi:10.17843/rpmesp.2019.363.4430