

Enfermedades producidas por *Bartonella* spp.

José Ramón Blanco^a y Didier Raoult^b

^aÁrea de Gestión en Enfermedades Infecciosas. Complejo San Millán San Pedro de La Rioja. Hospital de La Rioja. Logroño. España.

^bUnité des Rickettsies. Université de la Méditerranée. Marseille. Francia.

Las bacterias del género *Bartonella* son responsables de un amplio grupo de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. Las manifestaciones clínicas varían en dependencia de la especie de *Bartonella* y de la situación inmunológica del paciente. En las infecciones por *Bartonella* spp. no existe un tratamiento universalizado, por lo que debe adaptarse a la situación clínica de cada paciente. Al ser responsables de cuadros clínicos potencialmente graves (endocarditis, bacteriemias prolongadas, angiomatosis bacilar, enfermedad de Carrión, etc.), la sospecha clínica, la rapidez con que se realice el diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento puede conducir a una evolución favorable.

Palabras clave: *Bartonella*. *Bartonella henselae*. *Bartonella quintana*. Enfermedad por arañazo de gato. Angiomatosis bacilar. Endocarditis.

Diseases produced by *Bartonella*

The genus *Bartonella* is cause of a broad number of emerging and re-emerging infectious diseases. Clinical manifestations depend on the implicated *Bartonella* sp. and the immunity of the host. Because there is not a universal therapy for this infection, treatment should be chosen individually. *Bartonella* sp. is responsible of potentially serious clinical pictures (endocarditis, chronic bacteremia, bacillary angiomatosis, Carrion's disease, etc.), so clinical suspicion, a quickly diagnosis and an early treatment provide a better resolution.

Key words: *Bartonella*. *Bartonella henselae*. *Bartonella quintana*. Cat scratch disease. Bacillary angiomatosis. Endocarditis.

Introducción

Las bartonellas son bacterias gramnegativas, aerobias, no móviles, que se comportan como intracelulares facultativas y de difícil cultivo. Si bien con anterioridad *Bartonella* se incluía en el orden de los Rickettsiales, los estudios taxonómicos basados en el gen *16S* de ARN ribosomal (ARNr) han incluido estas bacterias en el subgrupo α_2 de las proteobacterias, más próximas al género *Brucella* que al género *Rickettsia*¹.

Hasta 1993 sólo había sido implicada en patología humana una especie de *Bartonella*, *B. bacilliformis*, causante de la enfermedad de Carrión. En 1993, el análisis filogenético y la secuenciación del gen *16S* del ARNr hicieron recomendable una nueva clasificación incorporando al género *Bartonella* el género *Rochalimaea*. Además, en los últimos años, gracias a las modernas técnicas de biología molecular y de la mejora en las técnicas de cultivo, se han descrito nuevas especies de *Bartonella* y se ha podido implicar a alguna de ellas en patología humana (tabla 1).

Las principales especies de *Bartonella* implicadas en nuestro medio en enfermedades humanas son *B. henselae* y *B. quintana*. Ambas especies mantienen similitudes genéticas, pueden ser transmitidas por vectores, usan a los mamíferos como reservorios, infectan a los mismos tipos de células (endoteliales y eritrocitos) y producen cambios vasculoproliferativos en los pacientes inmunodeprimidos. Una de sus diferencias radica en el reservorio. Mientras que *B. quintana* usa sólo al hombre, *B. henselae* utiliza al gato².

En España estas infecciones son relativamente frecuentes, nuestro grupo de trabajo ha detectado la presencia de diferentes especies de *Bartonella* (*B. henselae* y *B. clarridgeiae*) en pulgas de gato, llegando a una proporción del 15%. Además, hemos diagnosticado numerosos pacientes con enfermedad por arañazo de gato, y algunos pacientes con angiomatosis bacilar, y endocarditis (datos pendientes de publicación).

En España estas infecciones son relativamente frecuentes, nuestro grupo de trabajo ha detectado la presencia de diferentes especies de *Bartonella* (*B. henselae* y *B. clarridgeiae*) en pulgas de gato, llegando a una proporción del 15%. Además, hemos diagnosticado numerosos pacientes con enfermedad por arañazo de gato, y algunos pacientes con angiomatosis bacilar, y endocarditis (datos pendientes de publicación).

Epidemiología

Con la excepción de *B. bacilliformis* que está circunscrita a ciertas regiones de la cordillera de los Andes, el resto de bartonellas están ampliamente distribuidas por la geografía terrestre. La distribución de *B. bacilliformis* guarda relación con la distribución de su vector, *Lutzomyia verrucarum*³. Otros potenciales vectores de bartonellas son las pulgas de los gatos (*Ctenocephalides felis*). En estas pulgas se ha aislado *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae* y *B. quintana*⁴. No obstante, y hasta la fecha, el único vector reconocido de *B. quintana* es el piojo corporal (*Pediculus humanus corporis*). En los últimos años también se ha descrito la presencia de *Bartonella* spp. en *Ixodes ricinus*⁵, si bien queda por conocer el papel epidemiológico que tienen las garrapatas en este tipo de infecciones.

Correspondencia: Dr. J.R. Blanco.
Área de Gestión en Enfermedades Infecciosas.
Complejo San Millán San Pedro de La Rioja. Logroño. España.
Avda. de Viana, 1. 26001 Logroño. España.
Correo electrónico: jrblanco@frs.seris.es

Recibido el 31-1-2005; aceptado el 4-2-2005.

TABLA 1. Características clínicas y epidemiológicas de las diferentes especies de *Bartonella* identificadas

| <i>Bartonella</i> spp. | Vector | Reservorio | Enfermedad |
|---|--|------------|--|
| <i>B. alsatica</i> | | Conejos | |
| <i>B. bacilliformis</i> | | Hombre | Enfermedad de Carrión, verruga peruana, bacteriemia |
| <i>B. birtlesii</i> | | Ratas | |
| <i>B. bovis</i> ("B. weissii") | | Vacas | |
| <i>B. capreoli</i> | | Rumiantes | |
| <i>B. clarridgeiae</i> | <i>Ctenocephalides felis</i> | Gatos | |
| <i>B. chomelii</i> | | Vaca | |
| <i>B. doshiae</i> | | | |
| <i>B. elizabethae</i> | | Ratas | Endocarditis |
| <i>B. grahamii</i> | <i>Ctenophthalmus nobilis</i> | Roedores | Retinitis |
| <i>B. henselae</i> | <i>Ctenocephalides felis</i> | Gato | Enfermedad por arañazo de gato, angiomas bacilar, peliosis hepática, bacteriemia, endocarditis, neurorretinitis, encefalopatía |
| <i>B. koehlerae</i> | <i>Ctenocephalides felis</i> | Gatos | Endocarditis |
| <i>B. quintana</i> | <i>Pediculus humanus</i> , <i>Ctenocephalides felis</i> | Hombre | Fiebre de las trincheras, linfadenopatía crónica, angiomas bacilar, bacteriemia, endocarditis, pericarditis |
| <i>B. peromysci</i> | | | |
| <i>B. phoceensis</i> | | Ratas | |
| <i>B. rattimassiliensis</i> | | Ratas | |
| <i>B. schoenbuchensis</i> | | Rumiantes | |
| <i>B. talpae</i> | | Topo | |
| <i>B. taylorii</i> | <i>Ctenophthalmus nobilis</i> | Roedores | |
| <i>B. tribocorum</i> | | Ratas | |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> | | Roedores | |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> | | Perros | Endocarditis |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> | | Roedores | Bacteriemia, endocarditis |
| <i>B. washoensis</i> | | Roedores | Miocarditis |

Respecto a los reservorios, el gato es el reservorio natural de *B. henselae* y *B. clarridgeiae*⁶, y los ratones campestres (p. ej., *Peromyscus leucopus*) de *B. vinsonii*, *B. grahamii*, *B. doshiae* y *B. taylorii*. Hasta la fecha, no existe otro reservorio conocido que el hombre, para *B. quintana* y *B. bacilliformis*⁷. En los mamíferos, cada especie de *Bartonella* está adaptada a su reservorio, pudiendo producir bacteriemias persistentes debido al tropismo de este grupo de bacterias por los hematíes. En estos pueden persistir de forma asintomática largos periodos de tiempo⁸. Esta localización se ha demostrado en hematíes de gatos (*B. henselae*)⁹, de alcohólicos y de vagabundos (*B. quintana*)¹⁰.

Fisiopatología

Si bien la fisiopatología de la infección por las diferentes especies de *Bartonella* es compleja¹¹, un rasgo común a todas ellas es su tropismo por los hematíes y por las células endoteliales. Los modelos de experimentación animal nos han permitido conocer que tras la inoculación de las bacterias en sangre, estas desaparecen rápidamente del torrente circulatorio, permaneciendo estéril durante al menos 72 h. Con posterioridad (del cuarto al quinto día tras la inoculación) estas bacterias reaparecen en sangre. Si bien no se conoce el primer nicho en el que se multiplican las bartonellas, existen evidencias que sugieren que esta multiplicación se realiza en las células endoteliales. Con posterioridad las bartonellas invaden los hematíes mediante la secreción de sustancias (deformina) que producen invaginaciones en la membrana del hematíe. Los hematíes infectados pueden tener una supervivencia normal (*B. quintana*) o reducida (*B. bacilliformis*), depen-

diendo del porcentaje de hematíes infectados. En pacientes con fiebre de las trincheras, *B. quintana* infecta al 0,005% de los hematíes; por el contrario, en pacientes con fiebre de Oroya (la forma aguda de la enfermedad de Carrión), *B. bacilliformis* infecta hasta el 80%. Una vez que las bartonellas salen al exterior de los hematíes, vuelven a infectar las células endoteliales, lo que perpetúa el ciclo infeccioso. En las células endoteliales las bartonellas invaden su endotelio vascular, produciendo factores mitogénicos que actúan de forma local y temporal. Además, las bartonellas producen vasoproliferación por dos vías. Por un lado, algunas especies como *B. henselae* y *B. quintana* producen sustancias antiapoptosis, que retrasan la muerte celular. Por otro, libera factores vasoproliferativos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Junto a todo lo anterior, la infección por *Bartonella* spp. produce diversas interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10, etc.), alguna de las cuales atenúan los efectos de la respuesta inflamatoria.

Por último, en algunas bartonellas como en el caso de *B. henselae*, la posibilidad de desarrollo de cuadros clínicos más o menos graves se ha relacionado con la existencia de diversos genotipos. Recientemente se ha comunicado la presencia en *B. henselae* variedad Houston-1 (genotipo I), de un sistema de secreción tipo IV (T4SS) similar al sistema de virulencia de *Agrobacterium tumefaciens*, que podría hacer de esta una variedad más patógena¹¹.

Manifestaciones clínicas

Una de las características de las infecciones por *Bartonella* spp. es que una misma especie de *Bartonella* puede causar un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato se considera la causa más frecuente de linfadenopatía crónica benigna en niños y jóvenes. En el 90% de los casos existe el antecedente de contacto con gatos o perros y en el 60% de los casos existen antecedentes de arañazo y/o mordisco por gatos o perros (fig. 1), con una mayor incidencia en los pacientes que poseen gatos menores de un año.

El cuadro clínico ha sido bien estudiado¹². Tras un período de incubación que varía de 5 a 20 días, en la puerta de entrada o zona de inoculación se observan por lo general pequeñas pápulas eritematosas o pústulas. En la evolución del proceso, del 85 al 100% de los pacientes presentan adenopatías, a veces dolorosas, cercanas a los puntos previos de inoculación (axila, cuello, ingle). En el 80% de los casos se localizan en la parte superior del cuerpo. La afectación oculoganglionar o síndrome de Parinaud (conjuntivitis y linfadenopatía preauricular) es una forma de enfermedad por arañazo de gato que representa hasta el 6% de los casos. El proceso suele ser benigno y en la mayoría de los casos las linfadenopatías se resuelven de modo espontáneo en el curso de varios meses, si bien en el 10% puede producirse una supuración y fistulización. Durante el curso clínico de la enfermedad se ha descrito, entre otras, la presencia de fiebre (31%), mal estado general (30%), anorexia (15%), cefalea (14%), exantema (6%) y artralgias (4%).

Angiomatosis bacilar

B. henselae y *B. quintana* son los agentes responsables de este cuadro clínico que se produce fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos, en especial infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con menos de 100/mm linfocitos CD4¹³, aunque también se ha descrito en inmunocompetentes. Se trata de un proceso proliferativo vascular que suele afectar a la piel, si bien puede afectar a otros órganos (médula ósea, bazo, hígado). Las lesiones cutáneas son inespecíficas, de milímetros a centímetros; únicas o múltiples (hasta 100); de localización cutánea o subcutánea. Pueden consistir en pápulas sobre bases eritematosas, úlceras, nódulos o placas hiperpigmentadas. Son friables, sangran con facilidad y no suelen ser pruriginosas. En su evolución pueden persistir o bien resolverse espontáneamente. Todas las mucosas (oral, anal, conjuntiva, gastrointestinal, etc.) pueden verse afectadas. También pueden afectarse los huesos largos, produciendo lesiones óseas líticas extremadamente dolorosas¹³.

En el ámbito epidemiológico, los pacientes con angiomatosis bacilar infectados por *B. henselae* son propietarios de gatos, han sido arañados o mordidos por éstos, o sus gatos tenían pulgas. En estos casos se afectan más los ganglios linfáticos y el hígado¹³. Los pacientes infectados por *B. quintana* corresponden a grupos sociales desfavorecidos y refieren el antecedente de haber sido picados por piojos. En este caso, y a diferencia del anterior, la aparición de casos se detecta en brotes.

El aspecto externo de las lesiones cutáneas de angiomatosis bacilar es muy difícil de diferenciar del sarcoma de Kaposi, con el que además puede coexistir. Por este motivo toda lesión de aspecto vascular o tumoración cutánea de origen incierto se debe biopsiar para proceder a su examen histopatológico.



Figura 1. Edema locorregional y puntos de inoculación por mordedura de gato.

Peliosis hepática

Se trata de una lesión parenquimatosa hepática, caracterizada por una proliferación vascular con dilatación de los sinusoides hepáticos que llegan a formar lagos vasculares. También se ha descrito afectando al bazo. En lo que a la sintomatología se refiere, cursa con síntomas digestivos inespecíficos (náuseas, vómitos, dolor abdominal), fiebre y hepatosplenomegalia. Esta entidad por lo general afecta a pacientes inmunodeprimidos (VIH) y se suele asociar a lesiones cutáneas de angiomatosis bacilar. En los pacientes con peliosis hepática está contraindicada la realización de una biopsia hepática por el alto riesgo de sangrado.

Fiebre de las trincheras

También denominada fiebre de los 5 días (quintana), fiebre pretibial o fiebre de Wolhynie. Esta enfermedad fue ampliamente descrita durante la Primera Guerra Mundial, y corresponde a la forma aguda de la infección por *B. quintana*. Unos 15 a 25 días después de sufrir la picadura de piojos los pacientes comienzan con fiebre, cefalea e intensos dolores óseos, en especial en las tibias. En ocasiones el cuadro se acompaña de artralgias y mialgias. La fiebre evoluciona en brotes (cada 5 días), pero cada nuevo brote es menos grave que el anterior. En la actualidad estamos asistiendo a la reaparición de este cuadro clínico en nuestras ciudades, lo que se denomina *urban trench fever*. Las descripciones de este último cuadro se han producido en grupos sociales desfavorecidos como vagabundos y alcohólicos^{14,15}.

Bacteriemia persistente

La existencia de bacteriemias crónicas se ha demostrado en las infecciones por *B. bacilliformis*, *B. henselae* y *B. quintana*, siendo esta última la de más interés en nuestro medio. Al igual que la fiebre de las trincheras, afecta a los grupos más desfavorecidos. Estos pacientes pueden estar asintomáticos, incluso afebriles, si bien suelen presentar dolores óseos en las extremidades inferiores, sudoración profusa y lesiones por rascado junto con la presencia de piojos^{15,16}. Aunque los pacientes se encuentren asintomáticos deben recibir tratamiento por el elevado riesgo que presentan para el desarrollo de endocarditis. Además, esta posibilidad siempre debe ser excluida.

Endocarditis

La endocarditis por *Bartonella* spp. representa, al menos en Francia, el 3% de todas las endocarditis¹⁷ y es junto a *Coxiella burnetii* la causa más frecuente de endocarditis con cultivo negativo. Hasta la fecha se han implicado como causa de endocarditis en humanos cinco especies de *Bartonella* (*B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii* y *B. vinsonii* subsp. *arupensis*), siendo las principales especies implicadas *B. quintana* (80%) y *B. henselae* (20%)¹⁸. De las otras tres especies sólo se ha descrito un caso de cada una. Desde el punto de vista epidemiológico, y al igual que ha ocurrido con otras manifestaciones clínicas, la endocarditis por *B. quintana* afecta a los grupos más desfavorecidos y con picaduras de piojos¹⁸. Los pacientes con endocarditis por *B. henselae* refieren el antecedente de contactos con gatos o picaduras de sus pulgas.

Los pacientes con endocarditis por *B. quintana* no presentan valvulopatía previa¹⁷⁻¹⁹ a diferencia de lo que se observa en la provocada por *B. henselae*. Desde el punto de vista evolutivo y pronóstico, la mayoría de los pacientes precisa de recambio valvular y la mortalidad llega a ser de hasta el 10%¹⁸, probablemente por el retraso diagnóstico.

Es importante conocer que dado que se han demostrado reacciones serológicas cruzadas entre *Bartonella* spp. y *Chlamydia* spp., es posible que muchas de las endocarditis por *Chlamydia* spp. diagnosticadas hace años sean en realidad endocarditis por *Bartonella* spp.¹⁷.

Enfermedad de Carrión: fiebre de Oroya y verruga peruana

A pesar de tratarse de un cuadro infeccioso exótico, la accesibilidad de los viajes y la llegada de población inmigrante procedente de Sudamérica, en especial de la zona de los Andes de Perú, hace que esta infección deba ser una entidad que se debe tener en cuenta.

La fiebre de Oroya es la forma aguda de la enfermedad de Carrión, de la que es responsable *B. bacilliformis*. Como consecuencia de la invasión masiva de los eritrocitos por el agente causal se produce un cuadro de anemia hemolítica y septicemia. Los pacientes presentan fiebre elevada junto con escalofríos, sudoración profusa, cefaleas, artromialgias y disminución del nivel de conciencia. Con frecuencia se acompaña de sobreinfecciones, en especial por *Salmonella* spp. El cuadro clínico es grave y sin tratamiento puede ser mortal (40-85%)²⁰. La verruga peruana es la forma crónica de la enfermedad. Se caracteriza por la presencia de una o múltiples lesiones cutáneas de aspecto vascular, papulosas y pruriginosas, que sangran con facilidad y que se acompañan de dolor óseo²¹.

Otras manifestaciones

Las infecciones por *Bartonella* spp. pueden afectar a todos los órganos y sistemas. Se han descrito manifestaciones respiratorias y otorrinolaringológicas (nódulos pulmonares, masa en cuello), gastrointestinales (hepatoesplenomegalia, hepatitis granulomatosa, absceso hepático), cardíacas (derrame pericárdico, miocarditis)²², hematológicas (anemia hemolítica)²³, neurológicas (cefalea crónica, absceso cerebral, encefalitis, convulsiones, meningitis aséptica, mielitis)²⁴ y oftalmológicas (síndro-

me de Parinaud, neuropatía óptica, retinitis aguda, uveítis, endoftalmitis)²⁵. Por último, *Bartonella* spp. se reconoce como una causa de fiebre prolongada y de origen desconocido²⁶.

Diagnóstico

Desde el punto de vista analítico, y con excepción de los rasgos típicos de la enfermedad de base, no existen datos específicos de infección por *Bartonella* spp.

El examen histológico es a menudo útil, aunque no patognomónico. En los pacientes con sospecha de enfermedad por arañazo de gato, el estudio de los ganglios afectados muestra granulomas necrosantes, microabscesos e hiperplasia folicular. Estos granulomas suelen presentar un aspecto de empalizada histiocítico-epitelioide, algunas células gigantes multinucleadas, neutrófilos y restos nucleares centrales. La tinción de Warthin-Starry sólo demuestra la existencia de bacilos en aquellos ganglios que contienen granulomas que supuran (30% de los casos). Existen otras técnicas como las de inmunohistoquímica también capaces de detectar la presencia de *Bartonellas* spp. En los pacientes con angiomatosis bacilar y con verruga peruana, se puede apreciar una neoformación lobular de los capilares junto con la presencia de un infiltrado inflamatorio de predominio de neutrofílico y leucocitoclasia en el intersticio. En la tinción de Warthin-Starry y con el microscopio electrónico se visualiza material granular en el intersticio que evidencia "pelotones celulares" que se corresponderían con las *Bartonellas* spp. Como ya se ha comentado, clínica e histológicamente la lesión es difícil de diferenciar del sarcoma de Kaposi por lo que es obligado la biopsia de estas lesiones. En la peliosis hepática se observan dilataciones capilares y múltiples hemangiomas cavernosos.

El diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Bartonella* spp. se basa en técnicas como la detección de anticuerpos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el cultivo.

El diagnóstico serológico es el más utilizado. Las técnicas para detectar anticuerpos séricos son la inmunofluorescencia indirecta y las pruebas de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Dependiendo de la forma de obtención del antígeno (agar o cultivo celular) la respuesta serológica varía. Por otro lado, la presencia de variantes genotípicas (*B. henselae* Houston; *B. henselae* Marsella) puede explicar la existencia de discordancias serológicas. El punto de corte de diagnóstico para los pacientes con enfermedad por arañazo de gato es un título de IgG 1:64 y en aquellos con endocarditis 1:800. Por otro lado, entre *B. henselae* y *B. quintana* existen reacciones cruzadas, lo mismo que con otras especies de género *Chlamydia* y con *C. burnetii*²⁷. La serología frente a *Bartonella* spp. puede ser negativa en los pacientes infectados por el VIH.

En los pacientes con infección por *Bartonella* spp., la amplificación mediante PCR de los genes de la citrato-sintetasa (*gltA*) y de la fracción 16S del ARN ribosomal constituyen herramientas útiles para el diagnóstico de este grupo de enfermedades. Mediante esta técnica se pueden identificar *Bartonellas* spp. de diferentes muestras (sangre, adenopatía, etc.). Otros cebadores utilizados en las

técnicas de PCR son los del espacio intergénico del 16S-23S ARNr (*ITS*), los del gen α de la riboflavin-sintasa (*ribC*), los de las proteínas del choque térmico (*groEL*) o los del gen que codifica las proteínas que interviene en la división celular (*ftsZ*)²⁸. La PCR en tiempo real es más sensible y específica. Esta PCR es especialmente útil en los pacientes con endocarditis por *Bartonella* spp. en los que sólo se dispone de suero²⁹.

Por último, las bacterias del género *Bartonella* pueden ser cultivadas mediante siembra en agar o mediante cultivos celulares. El cultivo en placas convencionales no es fácil, y requiere de incubaciones prolongadas (hasta 6 semanas de incubación). El cultivo requiere de condiciones especiales como el empleo de un medio enriquecido en sangre (de conejo o de caballo), una atmósfera húmeda y enriquecida con CO₂ y una temperatura de 37 °C. El crecimiento de los subcultivos en placas de agar sangre es más rápido (3-5 días). La rentabilidad diagnóstica mejora si previamente al cultivo se someten los tubos de sangre a congelación (24 h a -85 °C) y posterior descongelación a temperatura ambiente con el fin de destruir los hematíes y facilitar la salida de las bartonellas al exterior. A diferencia de los métodos de cultivo convencional, los medios de cultivo que emplean líneas celulares (células endoteliales L929, HeLa) son más sensibles y en ellos el crecimiento es más rápido³⁰. Las muestras empleadas para el cultivo pueden ser sangre o tejidos (válvulas cardíacas).

El aislado en sangre de *Bartonellas* spp. también puede realizarse mediante hemocultivos con lisis-centrifugación, pero evitando aquellos sistemas que contengan EDTA, dado que éstos disminuyen la posibilidad de aislado de *Bartonella* spp. Uno de los medios más sensibles para el crecimiento de las bartonellas es el medio aerobio BACTEC. Durante su incubación, y con independencia

de que el sistema de hemocultivos no detecte el crecimiento de bacterias (las bartonellas producen escaso CO₂), en aquellos casos en los que se sospeche la infección por *Bartonella* spp. se deben realizar exámenes sistemáticos de los frascos mediante tinción con naranja-acridina.

Tratamiento

El tratamiento en los pacientes infectados por *Bartonella* spp. no es fácil ya que se debe adaptar a cada especie de *Bartonella* y a cada situación clínica³¹. En muchos casos (p. ej., enfermedad por arañazo de gato) el cuadro clínico se puede resolver sin problemas, mientras que en otros casos (endocarditis, peliosis hepática), la ausencia de un tratamiento acaba con la vida del paciente. Además, la concentración mínima inhibitoria de los fármacos se correlaciona mal con su eficacia *in vivo*. En las infecciones por *Bartonella* spp. la mayoría de los antibióticos tiene un efecto bacteriostático³¹, con excepción de los aminoglucósidos³². No obstante, debido a la escasa penetración de los aminoglucósidos en los hematíes las bartonellas se encuentran protegidas en el interior de los mismos^{33,34}. Por este motivo, la acción bactericida de los aminoglucósidos debe producirse en aquellas bartonellas que están fuera del hematíe³¹, de ahí la necesidad de asociar en ocasiones varios antimicrobianos. En la tabla 2 se muestran algunas de las recomendaciones terapéuticas³¹.

En los enfermos con enfermedad por arañazo de gato, dado que en la mayor parte de los casos se resuelve de modo espontáneo, no suele ser preciso el empleo de antimicrobianos, a no ser que surjan complicaciones. En estos pacientes, hasta la fecha, sólo se ha realizado un estudio

TABLA 2. Guías y recomendaciones terapéuticas (grado de evidencia AII)

| Enfermedad | Adultos | Niños |
|---|---|--|
| Enfermedad por arañazo de gato | No recomendado | No recomendado |
| Retinitis | Doxiciclina (100 mg/12 h v.o. 4-6 semanas) + rifampicina (300 mg/12 h v.o. 4-6 semanas) | ¿? |
| Fiebre de las trincheras o bacteriemia crónica por <i>B. quintana</i> | Doxiciclina (200 mg/día v.o. 4 semanas) + gentamicina (3 mg/kg i.v. 2 semanas) | ¿? |
| Angiomatosis bacilar | Eritromicina (500 mg/6 h v.o. 3 meses)* o Doxiciclina (100 mg/12 h v.o. 3 meses)* | Eritromicina (40 mg/kg/día v.o. dividido en 4 dosis 3 meses; máximo 2 g/día) |
| Peliosis hepática | Eritromicina (500 mg/6 h v.o. 4 meses) o Doxiciclina (100 mg/12 h v.o. 4 meses) | Eritromicina (40 mg/kg/día v.o. dividido en 4 dosis 4 meses; máximo 2 g/día) |
| Endocarditis Sospecha (hemocultivo negativo) Confirmada | Gentamicina (3 mg/kg i.v. 14 días) + ceftriaxona (2 g i.m./i.v. 6 semanas)** Doxiciclina (100 mg/día v.o. 6 semanas) + gentamicina (3 mg/kg i.v. 14 días) o rifampicina (300 mg/12 h 14 días) | ¿? |
| Enfermedad de Carrión Fiebre de Oroya | Cloranfenicol (500 mg v.o./i.v. 14 días) ± betalactámico | Cloranfenicol (50-75 mg/kg/día v.o./i.v. dividido en 4 dosis 14 días) ± betalactámico |
| Verruga peruana | Rifampicina (10 mg/kg v.o. 14 días) o Estreptomicina (15-20 mg/kg/día i.m. 10 días) | Rifampicina (10 mg/kg v.o. 14 días; máximo 600 mg/día) |

*En los pacientes muy inmunodeprimidos o en las formas más graves se puede asociar rifampicina (300 mg/12 h).

**Se puede asociar doxiciclina (100 mg/12 h 6 semanas); grado de evidencia BII.

prospectivo (placebo frente a azitromicina)³⁵. En este estudio no se demostró ningún beneficio en el empleo de antibiótico, salvo la mayor rapidez con la que disminuía el tamaño de la adenopatía en aquellos pacientes tratados con azitromicina. Por este motivo los pacientes inmunocompetentes no precisan recibir tratamiento de modo sistemático, a no ser que aparezcan complicaciones que hagan preciso su uso. En este caso será precisa la asociación de doxiciclina y rifampicina durante un período mínimo de 4 semanas³¹.

El tratamiento de la fiebre de las trincheras y de la bacteriemia crónica se realiza con éxito con la asociación de doxiciclina y gentamicina³¹. En los pacientes con angiomatosis bacilar y peliosis hepática, el tratamiento de elección es la eritromicina, pudiendo emplearse la doxiciclina en aquellos pacientes que no toleren la eritromicina³¹. El éxito terapéutico depende de la duración del tratamiento (tabla 2) que debe prolongarse en ocasiones durante meses, dado que tratamientos más cortos se relacionan con un mayor riesgo de recidivas, en especial en inmunodeprimidos.

En una reciente revisión sobre la evolución de los pacientes con endocarditis por *Bartonella* spp.¹⁹, la administración de un aminoglucósido durante al menos 14 días se asociaba a un mejor pronóstico. En aquellos pacientes con endocarditis con cultivos negativos y en los que se sospeche la infección por *Bartonella* spp., una opción terapéutica útil sería la administración de un aminoglucósido (gentamicina) junto a ceftriaxona, asociando o no doxiciclina¹⁹. Si se confirmara la sospecha, el tratamiento se basaría en la combinación de un aminoglucósido y doxiciclina. En el caso de insuficiencia renal, la sustitución del aminoglucósido por la rifampicina puede ser una alternativa útil³¹.

Por último, en los pacientes con fiebre de Oroya, el tratamiento de elección es el cloranfenicol, asociado a otros antibióticos, en especial betalactámicos dado el riesgo de sobreinfecciones²¹ o quinolonas. Para el tratamiento de la verruga peruana se emplea la rifampicina o la estreptomina. También el ciprofloxacino y la azitromicina han mostrado ser efectivos³¹.

Prevención

La prevención de la infección por *B. henselae* se basa en evitar los arañazos y mordeduras de gatos pequeños (especialmente los menores de un año) y en la prevención de la parasitación por pulgas (desparasitación). Los pacientes inmunodeprimidos, en especial los pacientes infectados por el VIH, deberían evitar el contacto con gatos y perros, y en el caso de que no fuera posible, cortar las uñas de los gatos y vigilar la presencia de pulgas. Para prevenir la infección por *B. quintana* bastaría con utilizar normas básicas de higiene (lavado y cambio de ropa interior), lo que rompería el ciclo del piojo del cuerpo.

En resumen, las infecciones por *Bartonella* spp. representan un amplio espectro de infecciones emergentes y reemergentes cuya sintomatología puede llegar a ser mortal. El tratamiento de la infección por *Bartonella* spp. no está estandarizado y debe adaptarse a la situación clínica e inmunológica de los pacientes.

Bibliografía

- Birtles RJ, Raoult D. Comparison of partial citrate synthase gene (*gltA*) sequences for phylogenetic analysis of *Bartonella* species. *Int J Syst Bacteriol.* 1996;46:891-7.
- Alsmark CM, Frank AC, Karlberg EO, Legault BA, Ardell DH, Canback B, et al. The louse-borne human pathogen *Bartonella quintana* is a genomic derivative of the zoonotic agent *Bartonella henselae*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:9716-21.
- Amano Y, Rumbea J, Knobloch J, Olson J, Kron M. Bartonellosis in Ecuador: serosurvey and current status of cutaneous verrucous disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:174-9.
- Rolain JM, Franc M, Davoust B, Raoult D. Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipientis* in cat fleas, France. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:338-42.
- Sanogo YO, Zeaiter Z, Caruso G, Merola F, Shpynov S, Brouqui P, et al. *Bartonella henselae* in *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:329-32.
- Rolain JM, Locatelli C, Chabanne L, Davoust B, Raoult D. Prevalence of *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* in domestic cats from France and detection of the organisms in erythrocytes by immunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:423-5.
- Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:273-92.
- Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D. Natural history of *Bartonella* infections (an exception to Koch's postulate). *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:8-18.
- Rolain JM, La Scola B, Liang Z, Davoust B, Raoult D. Immunofluorescent detection of intraerythrocytic *Bartonella henselae* in naturally infected cats. *J Clin Microbiol.* 2001;39:2978-80.
- Rolain JM, Foucault C, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Lancet.* 2002;360:226-8.
- Dehio C. Molecular and cellular basis of *Bartonella* pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2004;58:365-90.
- Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child.* 1985;139:1124-33.
- Koehler JE, Sánchez MA, Garrido CS, Whitfield MJ, Chen FM, Berger TG, et al. Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med.* 1997;337:1876-83.
- Stein A, Raoult D. Return of trench fever. *Lancet.* 1995;345:450-1.
- Brouqui P, La Scola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med.* 1999;340:184-9.
- Foucault C, Barrau K, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* bacteremia among homeless people. *Clin Infect Dis.* 2002;35:684-9.
- Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, et al. Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med.* 1996;125:646-52.
- Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, Bruneel F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:245-51.
- Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, et al. Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis. *Arch Intern Med.* 2003;163:226-30.
- Ihler GM. *Bartonella bacilliformis*: dangerous pathogen slowly emerging from deep background. *FEMS Microbiol Lett.* 1996;144:1-11.
- Maguina C, García PJ, Gotuzzo E, Cordero L, Spach DH. Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis.* 2001;33:772-9.
- Levy PY, Fournier PE, Carta M, Raoult D. Pericardial effusion in a homeless man due to *Bartonella quintana*. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5291-3.
- Van Audenhove A, Verhoef G, Peetermans WE, Boogaerts M, Vandenberghe P. Autoimmune haemolytic anaemia triggered by *Bartonella henselae* infection: a case report. *Br J Haematol.* 2001;115:924-5.
- Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, Madhusudhan KT. Fatal meningitis and encephalitis due to *Bartonella henselae* bacteria. *J Forensic Sci.* 2002;47:640-4.
- Drancourt M, Bodaghi B, Lepidi H, Le Hoang P, Raoult D. Intraocular detection of *Bartonella henselae* in a patient with HLA-B27 uveitis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1822-5.
- Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, Murano I, Takahashi H, Uchida M. *Bartonella henselae* infection as a cause of fever of unknown origin. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1990-1.
- Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reaction between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol.* 1997;35:2283-7.
- Zeaiter Z, Liang Z, Raoult D. Genetic classification and differentiation of *Bartonella* species based on comparison of partial *ftsZ* gene sequences. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3641-7.

29. Zeaiter Z, Fournier PE, Greub G, Raoult D. Diagnosis of *Bartonella* endocarditis by a real-time nested PCR assay using serum. *J Clin Microbiol.* 2003;41:919-25.
30. La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol.* 1999;37:1899-905.
31. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1921-33.
32. Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on *Bartonella* and *Brucella* spp.: clinical implications. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:811-4.
33. Rolain JM, Maurin M, Mallet MN, Parzy D, Raoult D. Culture and antibiotic susceptibility of *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:614-9.
34. Schulein R, Seubert A, Gille C, Lanz C, Hansmann Y, Piemont Y, et al. Invasion and persistent intracellular colonization of erythrocytes. A unique parasitic strategy of the emerging pathogen *Bartonella*. *J Exp Med.* 2001;193:1077-86.
35. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:447-52.

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un periodo de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

RELACIÓN DE SERIES ACREDITADAS:

"Puesta al día en Métodos Microbiológicos para el Diagnóstico Clínico"

Disponibile en: <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

17 enero / 31 marzo 2005

ANEXO 1. Infecciones producidas por *Bartonella* spp.

- 1. En relación con *Bartonella*, es cierto que:**
 - a) Son bacterias grampositivas.
 - b) Son bacterias intracelulares facultativas.
 - c) Pertenecen al subgrupo α_1 de las proteobacterias.
 - d) El gato doméstico es el reservorio de *B. quintana*.
 - e) Son un grupo de enfermedades infecciosas bien conocidas que no plantean dificultades diagnósticas ni terapéuticas.

 - 2. El vector de la infección por *Bartonella henselae* es:**
 - a) El gato doméstico.
 - b) El piojo humano.
 - c) El hombre.
 - d) Las garrapatas duras (*Ixodes* spp.).
 - e) Ninguna de las anteriores.

 - 3. En relación con las manifestaciones clínicas de las infecciones por *Bartonella* spp., es cierto que:**
 - a) Pueden causar un amplio espectro de manifestaciones clínicas.
 - b) La respuesta a la infección variará en dependencia de la situación inmunológica del huésped.
 - c) *B. henselae* es la principal causa de linfadenopatía benigna juvenil.
 - d) La marginalidad, las condiciones de pobreza y el hacinamiento están favoreciendo la aparición de casos de infección por *B. quintana*.
 - e) Todas las anteriores son ciertas.

 - 4. Qué entidad debe ser tenida en cuenta en un paciente infectado por el VIH, muy inmunodeprimido y con lesiones óseas dolorosas y osteolíticas:**
 - a) Osteomielitis por *Pseudomonas aeruginosa*.
 - b) Osteomielitis por *Haemophilus influenzae*.
 - c) Osteomielitis por *Bartonella quintana*.
 - d) Osteomielitis tuberculosa.
 - e) Osteomielitis por *Candida* sp.

 - 5. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?**
 - a) En los pacientes con enfermedad por arañazo de gato la serología carece de utilidad.
 - b) En los pacientes con angiomatosis bacilar el diagnóstico es serológico.
 - c) En los pacientes con enfermedad por arañazo de gato y sin antecedentes de interés, siempre se deben administrar antibióticos.
 - d) En los pacientes con angiomatosis bacilar o peliosis hepática, la duración del tratamiento condiciona el riesgo de recidivas.
 - e) En los pacientes con sospecha de peliosis hepática, la biopsia es imprescindible.

 - 6. ¿Qué procedimiento aumenta el rendimiento diagnóstico para el cultivo de *Bartonella*?**
 - a) La congelación y posterior descongelación de las muestras de sangre previa al cultivo de las placas.
 - b) Los hemocultivos con EDTA.
 - c) Mantener los cultivos largos períodos de incubación, ya que su contaminación es infrecuente.
 - d) Tinción de Gram de las lesiones de inoculación.
 - e) Incubar las placas de cultivo a 28 °C en un medio carente de CO₂.

 - 7. ¿Cuál de las siguientes especies de *Bartonella* no ha sido, hasta la fecha, implicada como causa de endocarditis humana?**
 - a) *B. henselae*.
 - b) *B. quintana*.
 - c) *B. vinsonii*.
 - d) *B. elizabethae*.
 - e) *B. doshiae*.

 - 8. Ante un paciente alcohólico, con fiebre elevada y hemocultivos negativos, que presenta un título serológico de 1/2.500 frente a *Chlamydia* sp., la actitud a seguir es:**
 - a) Iniciar de inmediato el tratamiento con azitromicina.
 - b) Establecer el diagnóstico firme de infección por *Chlamydia* sp.
 - c) Esa titulación serológica descarta una reacción cruzada con otras bacterias.
 - d) Se debe excluir que no se trate en realidad de una infección por *Bartonella* spp.
 - e) Dados sus antecedentes, lo más probable es que se trate de una broncoaspiración y los hallazgos serológicos se deban a un falso positivo.

 - 9. El tratamiento de elección de la endocarditis por *Bartonella* spp. es:**
 - a) Ampicilina 2 g/4 h (i.v.) más gentamicina 3 mg/kg/día i.v. durante 4 semanas.
 - b) Ampicilina 2 g/4 h i.v. más gentamicina 3 mg/kg/día i.v. durante 6 semanas.
 - c) Vancomicina 1 g/12 h i.v. más gentamicina 3 mg/kg/día i.v. durante 6 semanas.
 - d) Doxiciclina 100 mg/día v.o. durante 6 semanas más gentamicina 3 mg/kg i.v. durante 14 días.
 - e) Ceftriaxona 2 g/día i.v. más gentamicina 1 mg/kg/8 h i.v. durante 6 semanas.

 - 10. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento más adecuado para el tratamiento de la verruga peruana?**
 - a) Cloranfenicol.
 - b) Betalactámicos.
 - c) La asociación de betalactámicos y cloranfenicol.
 - d) Doxiciclina.
 - e) Estreptomina.
-