

# **MANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA**

## **VOLUMEN I**

### **Bacterias de Importancia Clínica**

#### **Editores**

##### **HORACIO A. LOPARDO**

Consultor Honorario del Servicio de Microbiología del Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Profesor Consulto de Microbiología Clínica. Facultad de Ciencias Exactas.  
Universidad Nacional de La Plata

Miembro de la Comisión Directiva de SADEBAC,  
Asociación Argentina de Microbiología

##### **SILVIA C. PREDARI**

Ex-Jefa del Departamento de Microbiología del Instituto de Investigaciones  
Médicas Alfredo Lanari. Universidad de Buenos Aires

Asesora de la Revista Argentina de Microbiología, publicación científica oficial de la  
Asociación Argentina de Microbiología

Miembro de la Subcomisión de Bacterias Anaerobias, SADEBAC, Asociación  
Argentina de Microbiología

##### **CARLOS VAY**

Profesor Asociado de Microbiología Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Jefe Laboratorio de Bacteriología Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital  
de Clínicas "Gral. José de San Martín"

Director Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica. Facultad de Farmacia  
y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

## INDICE GENERAL

### **Parte I. Temas generales de Microbiología Clínica**

Parte Ia. Taxonomía bacteriana

Parte Ib. Métodos generales de identificación bacteriana

### **Partell. Microorganismos aerobios y anaerobios facultativos**

Parte IIa. Cocos gram positivos

Parte IIa.1. Cocos gram positivos, catalasa positivos

Capítulo IIa.1.1. *Staphylococcus* spp.

Capítulo IIa.1.2. Otros géneros

Apéndice I. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIa.2. Cocos gram positivos, catalasa negativos

Capítulo IIa.2.1. Estreptococos  $\beta$ -hemolíticos

Capítulo IIa.2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Capítulo IIa.2.3 Estreptococos del grupo viridans

Capítulo IIa.2.4. *Enterococcus*, *Vagococcus*, *Lactococcus*

Capítulo IIa.2.5. *Abiotrophia*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Aerococcus* y bacterias relacionadas

Apéndice II. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIb. Bacilos gram positivos

Parte IIb.1. Esporulados

Parte IIb.2. No esporulados

Capítulo IIb.2.1 *Corynebacterium* spp. y bacterias relacionadas

Capítulo IIb.2.2. *Listeria*

Capítulo IIb.2.3. *Nocardia*

Capítulo IIb.2.4. Bacilos gram positivos, catalasanegativos

Capítulo IIb.2.5. Micobacterias

Apéndice III. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIc. Bacilos gram negativos

Parte IIc.1. Enterobacterias

Capítulo IIc.1.1. Diagnóstico y caracterización de *Escherichia coli* diarreigénico

Capítulo IIc.1.2. *Shigella* spp.

Capítulo IIc.1.3. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pantoea*, *Cronobacter*, *Raoultella* y *Serratia*.

Capítulo IIc.1.4. *Salmonella*, *Edwardsiella* y *Citrobacter*

Capítulo IIc.1.5. *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*

Capítulo IIc.1.6. *Yersinia* y otras enterobacterias.

Apéndice IV. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo IIc.2. Bacilos gram negativos no fermentadores

Capítulo IIc.2.1. *Pseudomonas*

Capítulo Ilc.2.2. *Acinetobacter*  
Capítulo Ilc.2.3. *Burkholderia*  
Capítulo Ilc.2.4. *Flavobacterium*, *Chryseobacterium* y *Elizabethkingia*  
Capítulo Ilc.2.5. *Stenotrophomonas*  
Apéndice V. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo Ilc.3. Bacilos gram negativos oxidasa positivos y fermentadores de lactosa  
Capítulo Ilc.3.1. *Vibrio*  
Capítulo Ilc.3.2 *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Chromobacterium*  
Capítulo Ilc.3.3 *Pasteurella*  
Apéndice VI. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Capítulo Ilc.4. Bacilos gram negativos exigentes  
Capítulo Ilc.4.1. *Haemophilus*  
Capítulo Ilc.4.2. Bacilos gram-negativos del grupo ACEK  
Capítulo Ilc.4.3. *Bordetella*  
Capítulo Ilc.4.4. *Brucella*  
Capítulo Ilc.4.5. *Helicobacter*  
Capítulo Ilc.4.6. *Campylobacter*  
Apéndice VII. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IId. Cocos gram negativos  
Capítulo IId.1. *Neisseria meningitidis*  
Capítulo IId.2. *Neisseria gonorrhoeae*  
Capítulo IId.3. Otras neiserias y *Moraxella catarrhalis*  
Apéndice VIII. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

Parte IIf. Bacterias atípicas I  
Capítulo IIf.1. *Chlamydia*  
Capítulo IIf.2. *Legionella*  
Capítulo IIf.3. Micoplasmas  
Apéndice IX. Métodos de identificación: fundamento y método.

Parte II.f. Bacterias atípicas II  
Capítulo II.f.1. *Bartonella*  
Capítulo II.f.2. *Rickettsia* y *Ehrlichia*  
Capítulo II.f.3. *Coxiella*  
Capítulo II.f.4. *Tropherima whipplei*  
Apéndice IX a. Métodos de identificación

Parte IIg. Espiroquetas  
Capítulo IIg.1. *Treponema*  
Capítulo IIg.2. *Borrelia*  
Capítulo IIg.3. *Leptospira*  
Apéndice IXb

**Parte III Microorganismos anaerobios**

Parte IIIa. Métodos de cultivo e identificación de microorganismos anaerobios

Parte IIIb. Cocos gram positivos anaerobios

Parte IIIc. Bacilos gram positivos anaerobios esporulados

Parte III d. Bacilos gram positivos anaerobios no esporulados

Parte III d. Bacilos gram negativos anaerobios

Parte III e. Cocos gram positivos y gram negativos anaerobios

Apéndice X. Pruebas bioquímicas manuales: fundamento y método.

**Parte II**  
**BACTERIAS ATÍPICAS II**

**Editor responsable**

**HORACIO A. LOPARDO**

## **Capítulo If.1**

### ***Bartonella***

**SARA CELIA KAUFMAN**

Ex-Jefa de la Sección Microbiología Clínica del Hospital Juan A. Fernández de la Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina

Miembro de la Subcomisión de Evaluación para la Certificación y Recertificación en la Especialidad de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología y del Grupo STREP de SADEBAC

Miembro de la Comisión Directiva de Bioquímicos del Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal (COFYBCF) y a cargo del Programa de Educación Continua del COFYBCF

Correspondencia. E-mail: [sarackaufman@gmail.com](mailto:sarackaufman@gmail.com)

**RITA INÉS ARMITANO**

Bioquímica, Servicio Bacteriología Especial, Departamento de Bacteriología. INEI- ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

Bioquímica de Planta, Laboratorio Central, Sector Bacteriología. Hospital General de Agudos Parmenio Piñero

Se sugiere citar este capítulo de la siguiente manera: Kaufman SC, Armitano RI. *Bartonella*. En: Lopardo HA, Predari SC, Vay C (editores). Parte If. Bacterias Atípicas II, Capítulo If.1. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología. Buenos Aires, Argentina. AAM, 2019.

## Índice

Capítulo	Título	Pág
Índice general		2
IIf	<b>Bacterias atípicas II</b>	4
Índice		5
IIf.1	<b><i>Bartonella</i></b>	7
	<b>Introducción</b>	8
	<b>Taxonomía y descripción del género</b>	9
	<b>Epidemiología y transmisión</b>	12
	<b>Impacto clínico</b>	15
	Fiebre de Oroya y verruga peruana (enfermedad de Carrión)	15
	Fiebre de las trincheras	18
	Angiomatosis bacilar	19
	Enfermedad por arañazo de gato	20
	<i>Bartonella</i> spp. asociadas a endocarditis, miocarditis, lesiones oculares y síndromes meníngeos	22
	<b>Factores de virulencia</b>	23
	<b>Diagnóstico</b>	25
	Examen directo	25
	Aislamiento y cultivo	27
	Métodos serológicos	33
	Detección de ácidos nucleicos	35
	<b>Sensibilidad a los antibióticos y tratamiento</b>	36
	<b>Ciclo de infección</b>	37
	<b>Bibliografía</b>	38

## Introducción

El género *Bartonella* y algunas especies que formaban parte de los antiguos géneros *Rochalimaea* y *Grahamella*, incluyen a bacilos y/o cocobacilos gram negativos, facultativos intracelulares, pequeños, pleomórficos de 0,2 a 0,6 µm. Son agentes etiológicos de enfermedades emergentes u oportunistas, distribuidas en todo el mundo y pueden ocasionar infecciones intravasculares graves en el hombre y en los animales. Las manifestaciones de las enfermedades son diversas, dependen de la especie de *Bartonella* infectante y del estado inmunológico del paciente. En individuos inmunocomprometidos, pueden presentarse como enfermedades graves, progresivas y diseminadas, especialmente en pacientes infectados con HIV<sup>21</sup>.

Las diferentes especies de *Bartonella* presentan una gran diversidad de reservorios y de vectores de transmisión. El factor que determina la distribución geográfica de las diferentes especies es el tipo de vector que precisan. Así, *Bartonella bacilliformis* se encuentra exclusivamente en algunos países de América del Sur y de América Central (Perú, Colombia, Bolivia, Chile y Guatemala), otras como *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae* son totalmente cosmopolitas. En el caso de *B. henselae* el reservorio fundamental es el gato doméstico y las pulgas son los vectores de transmisión; para *B. quintana* los vectores de transmisión son los piojos y su único reservorio es el hombre; el resto de las especies de *Bartonella* presentan diversos vectores y reservorios<sup>4</sup>.



## Taxonomía y descripción del género

Dentro de la clase *Alphaproteobacteria*, del orden *Rhizobiales* y de la familia *Bartonellaceae* se encuentra incluido el único género remanente, *Bartonella*. Hasta julio de 2019 existían 35 especies y tres subespecies validadas de *Bartonella* (Tabla 1) (<http://www.bacterio.net/bartonella.html>). El género *Bartonella* fue descrito por primera vez por el Dr. Alberto Barton Thompson, científico peruano nacido en la Argentina en 1909, quien descubrió el agente etiológico de la enfermedad de Carrión (verruga peruana y fiebre de Oroya).

Algunas especies de *Bartonella* como, *Bartonella clarridgeiae*, *B. quintana*, *Bartonella elizabethae*, *B. henselae*, *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*, y *Bartonella rochalimae*, ocasionan un amplio espectro de manifestaciones clínicas infecciosas que incluyen poliartritis, endocarditis y miocarditis, vasculitis cutánea, peliosis hepática y enfermedad inflamatoria granulomatosa.

**Tabla 1.** Especies y subespecies validadas del género *Bartonella*

Patógenos humanos		
Frecuentes	Poco frecuentes	No reconocidos
<i>B. bacilliformis</i>	<i>B. alsatica</i>	<i>B. acomydis</i>
<i>B. henselae</i>	<i>B. ancashensis</i>	<i>B. apis</i>
<i>B. quintana</i>	<i>B. clarridgeiae</i>	<i>B. birtlesii</i>
	<i>B. elizabethae</i>	<i>B. bovis</i>
	<i>B. grahamii</i>	<i>B. callosciuri</i>
	<i>B. koehlerae</i>	<i>B. capreoli</i>
	<i>B. rochalimae</i>	<i>B. chomelii</i>
	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i>	<i>B. coopersplainsensis</i>
	<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i>	<i>B. doshaiae</i>
		<i>B. florencae</i>
		<i>B. fuyuanensis</i>
		<i>B. heixiaziensis</i>
		<i>B. jaculi</i>
		<i>B. japonica</i>
		<i>B. pachyuromidis</i>
		<i>B. peromysci</i>
		<i>B. queenslandensis</i>
		<i>B. rattaaustraliani</i>
		<i>B. schoenbuchensis</i>
		<i>B. senegalensis</i>
		<i>B. silvatica</i>
		<i>B. talpae</i>
		<i>B. taylorii</i>
		<i>B. tricoborum</i>

*Bartonella* spp. son bacterias muy exigentes y difíciles de cultivar a partir de muestras clínicas. Algunos miembros de este género, como *B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*, *Bartonella capreoli* y *Bartonella schoenbuchensis*, son móviles ya que poseen un flagelo unipolar. La identificación requiere la utilización de técnicas de biología molecular para confirmar género y especie.

Las especies *B. bacilliformis*, *B. henselae* y *B. quintana* son los patógenos humanos más frecuentes.

*B. bacilliformis* es el agente etiológico de la enfermedad de Carrión, la cual puede ocasionar una bacteriemia aguda, también llamada fiebre de Oroya, o una forma vasoproliferativa crónica llamada verruga peruana, caracterizada por la aparición de nódulos cutáneos. *B. quintana* produce la llamada “fiebre de las trincheras” y es también responsable de la “angiomatosis bacilar”, caracterizada por lesiones vasculares proliferativas, especialmente en pacientes inmunocomprometidos con sida. *B. quintana* está asociada, además, con endocarditis infecciosa y bacteriemia en personas en situación de calle. Este microorganismo es transmitido por la picadura de los piojos. La angiomatosis bacilar también puede ser ocasionada por *B. henselae*, históricamente asociada a la enfermedad por arañazo de gato, una infección frecuente y autolimitada en individuos inmunocompetentes. Recientes hallazgos sugieren que esta bacteria puede ocasionar bacteriemia persistente, acompañada de fatiga, artritis y anormalidades neurológicas y neurocognitivas. Además, *B. henselae* ha sido asociada con endocarditis infecciosa en perros y en humanos. También se la aisló en un caso de prostatitis y diarrea en un perro<sup>2</sup>.

*B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, *Bartonella koehlerae* y *Bartonella alsatica* también fueron aisladas de endocarditis en pacientes inmunocompetentes. *Bartonella grahamii* ha sido asociada con neurorretinitis y oclusión bilateral de la arteria retiniana. *B. vinsonii* subsp. *arupensis* fue también aislada de hemocultivos de un paciente con fiebre y síntomas neurológicos. *B. clarridgeiae* es sospechosa de ser un agente menor en la enfermedad por arañazo de gato, basada solo en evidencias serológicas. Otras especies nuevas de *Bartonella* como *Bartonella ancashensis* y *B. rochalimae* también han sido implicadas en patología humana<sup>18,19,21</sup>.

## **Epidemiología y transmisión**

Las especies de *Bartonella* han infectado a los seres humanos durante miles de años, como fue demostrado al encontrar ADN de *B. quintana* en un diente de 4000 años de antigüedad.

Las características epidemiológicas de las bartonelosis en los seres humanos están resumidas en la Tabla 2.

Las especies de *Bartonella* son transmitidas mediante insectos vectores, por picaduras de pulgas o moscas y también por arañazos o mordeduras de animales. Algunas especies tienen limitaciones geográficas como *B. bacilliformis*, encontrada únicamente en zonas montañosas de Sudamérica debido a la limitada distribución de su vector, la mosca de arena *Lutzomyia verrucarum*. Otras como *B. quintana*,

*B. henselae*, *B. elizabethae* y *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, están mundialmente distribuidas.

**Tabla 2.** Características de las bartonelosis en los seres humanos

<b>Especies</b>	<b>Reservorio humano u hospedador accidental</b>	<b>Reservorio animal</b>	<b>Infecciones que producen</b>	<b>Distribución</b>
<i>B. bacilliformis</i>	Humano	No	Bartonelosis (enfermedad de Carrión: fiebre de Oroya y verruga peruana)	Cordillera de los Andes
<i>B. quintana</i>	Humano	No	Fiebre de las trincheras, angiomatosis bacilar y endocarditis	Mundial
<i>B. clarridgeiae</i>	Accidental	Gatos domésticos	Enfermedad por arañazo de gato	Mundial
<i>B. elizabethae</i>	Accidental	Ratas	Endocarditis	Mundial
<i>B. grahamii</i>	Accidental	Ratones	Endocarditis y neurorretinitis	Mundial
<i>B. henselae</i>	Accidental	Gatos domésticos	Enfermedad por arañazo de gato, angiomatosis bacilar, peliosis bacteriana, endocarditis, bacteriemia y fiebre, neurorretinitis	Mundial
<i>B. koehlerae</i>	Accidental	Gatos	Miocarditis	Mundial
<i>B. vinsonii</i>	Accidental	Ratones, perros	Miocarditis	Mundial
<i>B. rochalimae</i>	Accidental	Desconocido	Síntomas similares a la fiebre tifoidea y a la malaria	Mundial

Las infecciones por *B. quintana* están relacionadas con la falta de higiene y se dan especialmente en personas en situación de calle. El insecto vector de esta especie es *Pediculus humanus*, cuyas excretas inoculan la bacteria a través de lastimaduras en la piel. Los gatos constituyen el principal reservorio de *B. henselae*, *B. clarridgeiae* y *B. koehlerae*. La enfermedad por arañazo de gato, causada por *B. henselae*, se transmite entre los felinos a través de la picadura de la pulga *Ctenocephalides felis*. Sin embargo, la transmisión a través de la picadura de pulgas no ha sido confirmada en humanos. En este último caso la infección resulta de la inoculación de heces de pulgas infectadas con el microorganismo. Las garrapatas podrían ser también un vector de algunas infecciones humanas por *B. henselae*<sup>6</sup>. Los gatos callejeros y los cachorros son más propensos a ser bacteriémicos. La prevalencia de infecciones por *B. henselae* es usualmente alta en climas húmedos y cálidos donde son abundantes las pulgas de gato.

En diferentes países se ha documentado el nivel de infección en gatos. En Estados Unidos la infección de felinos fluctúa entre 15% y 44%, en Singapur es de 47,5% y en Francia de 36,9%. Estudios realizados en Chile evidenciaron una tasa de infección de 85,6%<sup>1</sup>. En la Argentina, la seroprevalencia en gatos alcanza valores de 11,9%<sup>5</sup>. Respecto de la prevalencia de infección en humanos en Grecia y Canadá, en pacientes pediátricos, se ha informado una seropositividad de 15% y 18,5%, respectivamente. Un estudio realizado en adultos en Turquía evidenció una seroprevalencia de 3,3%. En Colombia la prevalencia en población adulta fue de 30% mientras que en Chile fue del 13,3% en niños y del 10,3% en adultos con riesgo ocupacional. Hasta la actualidad, en la Argentina no se han realizado estudios que determinen seroprevalencia en humanos<sup>1</sup>.

## **Impacto clínico**

### **Fiebre de Oroya y verruga peruana (enfermedad de Carrión)**

La infección por *B. bacilliformis* causa la enfermedad de Carrión y es transmitida a los humanos por la mosca de la arena *L. verrucarum*. En la primera fase de la infección, el patógeno produce una fiebre hemolítica (Fiebre de Oroya) con tasas de letalidad cercanas a 90% en pacientes no tratados, seguida de una fase crónica que produce lesiones cutáneas angiogénicas (verruga peruana). Estas manifestaciones se corresponden con el tipo de células invadidas por la bacteria (eritrocitos y células endoteliales, respectivamente). Estos síndromes suelen ocurrir de manera secuencial pero también se han comunicado casos con desarrollo de manera independiente. La enfermedad se restringe a los Andes de América del Sur, esto incluye a Perú, Ecuador y Colombia y es endémica en los valles andinos a una altitud de 600-2300 m sobre el nivel del mar. También ha sido descrita en la zona costera de Guayas y Manabí en Ecuador. Los seres humanos son el único reservorio conocido para esta vieja enfermedad y por lo tanto no hay modelo de infección animal disponible<sup>10</sup>.

Los síntomas clínicos son variables y algunos pacientes pueden ser asintomáticos. La forma crónica ha sido reconocida desde los tiempos precolombinos en las poblaciones que habitan la Cordillera de los Andes. Sin embargo, el vínculo entre la forma aguda y la forma crónica fue confirmado en 1885 cuando un estudiante

de medicina, Daniel Carrión, murió de fiebre de Oroya tras inocularse con material de una verruga. La forma aguda de la enfermedad es más prevalente en poblaciones no nativas en zona endémica y se manifiesta como una anemia progresiva, grave y febril, con hemólisis intravascular asociada con eritrocitos infectados por *B. bacilliformis*. La segunda etapa ocurre luego de semanas o meses de la infección aguda y se caracteriza por nódulos cutáneos, lesiones angioproliferativas conocidas como verruga peruana. Estas lesiones pueden persistir durante varios meses, aunque el pronóstico para la recuperación completa es favorable. Un nuevo patógeno emergente, *Bartonella ancashensis* ex "*Candidatus Bartonella ancashi*", es actualmente considerado un agente etiológico adicional de la verruga peruana en la región de Ancash, Perú<sup>18,19</sup>.

#### Fase aguda (enfermedad de Carrión o fiebre de Oroya)

Esta forma clínica es más frecuente en niños que en adultos. Los hallazgos más comunes son: fiebre -comúnmente no sostenida y menor de 39 °C, palidez, malestar general, hepatomegalia, ictericia, linfadenopatía y esplenomegalia. Esta fase se caracteriza por anemia hemolítica grave e inmunosupresión. La tasa de mortalidad de pacientes que no reciben tratamiento es de más de 40% y puede llegar a 90% si se asocia a infecciones secundarias por *Toxoplasma gondii*, *Staphylococcus aureus* o *Salmonella enterica*.



### Fase crónica (verruca peruana)

Se caracteriza por una fase eruptiva, en la cual los pacientes desarrollan una reacción cutánea producida por una proliferación de células endoteliales y se la conoce como "verruca peruana". Según el tamaño y las características de las lesiones se describen tres tipos: miliares (1-4 mm), nodulares (subdérmicas) y mulares (> 5 mm). Las lesiones miliares son las más frecuentes. Los síntomas más comunes son sangrado de las verrugas, fiebre, malestar, artralgias, anorexia, mialgias, palidez, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Pueden ocurrir lesiones en las mucosas. Recientemente, a partir de una muestra de sangre de un paciente con verruca peruana proveniente de la región de Ancash en Perú, se obtuvo un aislado que fue identificado como "*Candidatus Bartonella ancashi*". Mediante *multilocus sequence typing* (MLST) y *multispacer sequence typing* (MST) se realizó la comparación entre este aislado y un segundo obtenido del mismo paciente, 60 días posteriores a la toma de muestra inicial. Los aislados fueron filogenéticamente distintos de *B. bacilliformis* y divergentes de las otras especies conocidas de *Bartonella*, hechos que confirmaron que se trataba de una nueva especie<sup>18</sup>. Posteriormente, el mismo grupo de trabajo obtuvo un tercer aislado de otro paciente. Los tres aislados correspondieron a la misma especie que fue propuesta y finalmente aceptada como *B. ancashensis*<sup>19</sup>.

Para el diagnóstico durante la fase aguda se usa el frotis de sangre periférica con tinción de Giemsa, el hemocultivo con incubación prolongada, el cultivo en agar Columbia con sangre, el *immunoblot*, la IFI y la PCR.

Para la fase crónica el diagnóstico es fundamentalmente clínico y epidemiológico, pero se usan cultivos, tinción de Warthin-Starry de la biopsia de las verrugas, PCR e *immunoblot*.

Los antibióticos de elección para la fase aguda son las fluoroquinolonas o el cloranfenicol para los adultos y el cloranfenicol más  $\beta$ -lactámicos para los niños. En la fase crónica, la rifampicina o los macrólidos son las drogas de elección para ambos grupos etarios.

### **Fiebre de las trincheras**

Es una enfermedad transmitida por el piojo humano. Esta enfermedad fue descrita extensamente durante la Primera y la Segunda Guerra Mundial. En la actualidad, la enfermedad se informa en indigentes y vagabundos. Se han descrito brotes en Estados Unidos y en Francia.

La enfermedad se ha manifestado clásicamente como una fiebre de cinco días de duración, recidivante y rara vez continua. El período de incubación es de alrededor de 2 semanas. El inicio de síntomas es brusco con fiebre alta, cefaleas, dolor al movimiento ocular, mialgias en piernas y espalda e hiperestésias en la cara anterior de las piernas. La fiebre inicial es seguida en pocos días por un pico febril de corta duración o recidivante con períodos asintomáticos entre picos. El síntoma más comúnmente descrito es el dolor en miembros inferiores.

El agente etiológico es *B. quintana* y el vector es el piojo humano *Pediculus humanus corporis*. *B. quintana* es adquirida por la contaminación de una herida en la piel con las heces del piojo humano.

Se han descrito casos de endocarditis infecciosa por *B. quintana*. El primer aislamiento de esta bacteria en la Argentina, precisamente se dio en un caso de endocarditis en un paciente en situación de calle<sup>11</sup>. *B. quintana*, puede ocasionar fiebre recurrente, dolor de cabeza y hepatoesplenomegalia en pacientes con sida. Los antibióticos de elección son las tetraciclinas. El cloranfenicol es un medicamento alternativo recomendado en circunstancias en que el uso de los derivados de la tetraciclina esté contraindicado.

### **Angiomatosis bacilar**

*B. quintana* y *B. henselae* son las dos especies involucradas en la etiología de la angiomatosis bacilar, también llamada angiomatosis epitelióide. Es una enfermedad vasoproliferativa de la piel caracterizada por formar pápulas violáceas o lesiones nodulares en piel, que parecen hemangiomas. Cuando están involucrados otros órganos internos se denomina peliosis hepática, peliosis esplénica o angiomatosis bacilar sistémica. Los síntomas de la angiomatosis bacilar diseminada son fiebre, pérdida de peso, malestar general y lesiones subcutáneas.

## Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es ocasionada fundamentalmente por *B. henselae*, aunque, *B. clarridgeiae* ha ocasionado unos pocos casos basados en evidencias serológicas. *Afipia felis* también puede ser uno de los agentes etiológicos de esta enfermedad.

Los signos y síntomas aparecen luego de una a tres semanas del arañazo o mordedura. En el 50% de los casos aparecen pequeñas lesiones que se parecen a la picadura de un insecto; pueden ser pápulas o vesículas y en algunas ocasiones se ulceran. Estas lesiones resuelven en unos pocos días o semanas. Pese a lo que sugiere su nombre, la mayoría de los pacientes con EAG no presenta huellas visibles en la piel, al menos en el momento del examen médico. En un registro de 48 pacientes pediátricos con sospecha clínica y epidemiológica de EAG y serología positiva para IgG e inmunoglobulina IgM, en solo 6 casos (12,5%) los médicos documentaron lesiones cutáneas. El hallazgo desafía las descripciones tradicionales de la enfermedad o la importancia diagnóstica de este signo y obliga a plantear los diagnósticos diferenciales adecuados que permitan arribar con mayor precisión al diagnóstico final cuando el antecedente epidemiológico no es claro y el contacto con gatos no es evidente debido a la ausencia de lesiones<sup>1</sup>.

Aproximadamente a las tres semanas aparece una linfadenopatía unilateral que persiste algunas semanas o meses. Los nódulos son dolorosos y pueden supurar; en la mayoría de los casos hay síntomas de infección sistémica con fiebre, escalofríos, malestar general y anorexia. En general la enfermedad es benigna y la

linfadenopatía resuelve espontáneamente. En el 5 a 10 % de los casos se produce linfadenopatía periauricular y palpebral, conjuntivitis y también pueden ocurrir meningitis, encefalitis, lesiones osteolíticas y púrpura trombocitopénica.

La presentación clínica de la neurorretinitis incluye alteración de la agudeza visual, discromatopsia, defectos pupilares aferentes relativos y anomalías del campo visual, en particular escotomas cecocentral y central. Las características que sugieren una neurorretinitis recurrente incluyen una recuperación visual más deficiente y anomalías en el campo visual que representan daño a partes más grandes del nervio óptico. En pacientes con neurorretinitis por arañazo de gato, la recuperación visual suele ser favorable, independientemente del tratamiento con medicamentos. Sin embargo, algunos autores prefieren el tratamiento con antibióticos en una etapa temprana del curso de la enfermedad para limitar la progresión y garantizar la erradicación del organismo. Otro tipo de infecciones por *B. henselae* se comunicaron en pacientes inmunocompetentes, como bacteriemia asociada a síndrome de fatiga crónica, pérdida de memoria y artralgias.

*B. henselae* es también causa de fiebre prolongada en niños, manifestaciones reumáticas, miositis, nódulos cutáneos y artritis. La terapia inmunosupresora es un factor de riesgo para el desarrollo de estas formas atípicas de la enfermedad. La utilización de medicamentos biológicos en sujetos con enfermedades reumáticas, frecuentemente en contacto con animales domésticos, aumenta la preocupación sobre la aparición de enfermedades oportunistas, especialmente con presentaciones atípicas. Se describe el caso de una mujer de 52 años con antecedentes de artritis reumatoidea en tratamiento con metotrexato, leflunomida y meprednisona. A los 45 años le habían diagnosticado una “glomerulopatía

esclerosante difusa y amiloidosis”, por lo cual inició tratamiento con etanercept y logró una mejoría clínica. Treinta días previos a la consulta, comenzó con síndrome febril y diarrea autolimitada. Ella negaba contacto con animales. Su examen físico mostraba adenopatías inguinales dolorosas bilaterales. Una biopsia ganglionar inguinal mostró un cuadro histológico de “linfadenitis granulomatosa” que sugería el diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato. La serología informó IgM positiva 1/32 (VC: 1/16) e IgG positiva 1/160 (VC: 1/10) para *Bartonella* spp. Se inició tratamiento con minociclina, con lo cual remitieron los síntomas y las adenopatías. Al término del tratamiento, se documentó negativización de la IgM e incremento de los títulos de IgG a 1/320. Se reinició el tratamiento con etanercept para el control de la AR, sin eventualidades<sup>20</sup>.

### ***Bartonella* spp. asociadas a endocarditis, miocarditis, lesiones oculares y síndromes neurológicos**

Algunas especies zoonóticas de *Bartonella* han sido asociadas a endocarditis o miocarditis con hemocultivos negativos: *B. henselae*, *B. koehlerae*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subsp. *arupensis*, y otras especies de *Bartonella*. Algunos roedores pueden transmitir especies de *Bartonella* relacionadas con casos de neurorretinitis (*B. elizabethae* y *B. grahamii*) o fiebre, bacteriemia y síntomas neurológicos (*B. vinsonii* subsp. *arupensis*).

*B. quintana* y *B. henselae*, en pacientes infectados con HIV, pueden ocasionar bacteriemias caracterizadas por un desarrollo insidioso, con malestar general,

dolores, fatiga, pérdida de peso, fiebre progresiva y recurrente; también puede ocurrir hepatomegalia.

La endocarditis por *B. quintana* está asociada a pacientes alcohólicos o en situación de calle, mientras que la endocarditis por *B. henselae* se asocia con la exposición a los gatos. En un estudio retrospectivo de 101 casos de endocarditis por *Bartonella*, la presentación habitual fue de curso subagudo y un 17% de los pacientes estaba afebril. La embolia se presentó en un 43% de los pacientes estudiados. El 57% de los mismos tenía enfermedad valvular previa.

## **Factores de virulencia**

La fisiopatología de la infección por las diferentes especies de *Bartonella* es compleja; un rasgo común a todas ellas es su tropismo por los hematíes y por las células endoteliales. Existen evidencias que sugieren que la multiplicación se realiza en las células endoteliales. Con posterioridad las bacterias invaden los hematíes mediante la secreción de sustancias (deformina) que produce invaginaciones en la membrana del glóbulo rojo. Los hematíes infectados pueden tener una supervivencia normal (*B. quintana*) o reducida (*B. bacilliformis*), hecho que depende 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 bacterias salen al exterior de

los hematíes, vuelven a infectar a las células endoteliales, lo que perpetúa el ciclo infeccioso. *Bartonella* invade el endotelio vascular y allí produce factores mitogénicos que actúan de forma local y temporal. Además, *Bartonella* spp. 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, liberan factores vasoproliferativos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Junto a todo lo anterior, la infección por *Bartonella* spp. induce a la producción de diversas interleuquinas (IL-6, IL-8, IL-10, etc.), alguna de las cuales atenúan los efectos de la respuesta inflamatoria. *B. bacilliformis* tiene un flagelo polar que le confiere movilidad lo que ayuda a la adhesión a los eritrocitos. Las fimbrias también tienen un rol importante. Luego de entrar a los eritrocitos *B. bacilliformis* empieza a replicarse. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*, que estimula la proliferación de las células endoteliales e induce la producción de angiopoyetina 2. *B. henselae* también produce efectos similares mediados por la enzima *Bartonella* adhesina A (BadA). La expresión de esta enzima varía entre las diferentes especies; es necesaria para unir las células endoteliales y fibronectina. La capacidad de *B. henselae* y *B. quintana* para inducir angiogénesis también parece depender de la expresión de una proteína translocadora BepA necesaria para inhibir la apoptosis celular.



## Diagnóstico

### Examen directo

Las técnicas de observación directa proporcionan un resultado presuntivo o compatible de infección por *Bartonella* spp. Estas deben acompañarse de otros métodos diagnósticos (serología, cultivo, PCR), para el diagnóstico definitivo de la infección.

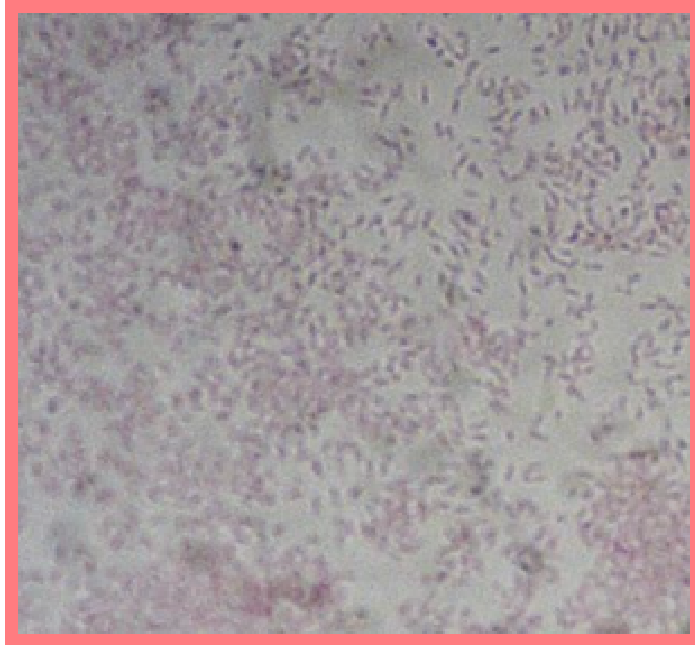
Las muestras que se utilizan para el diagnóstico directo son biopsias de ganglios, piel, válvulas y en algunos casos puede utilizarse la sangre. Si bien las especies del género *Bartonella* son bacterias gram negativas, resulta muy difícil visualizarlas dentro de los eritrocitos en el examen directo mediante la coloración de Gram o con la coloración de Giemsa, con excepción de *B. bacilliformis* (Fig. 1). En este último caso se observan formas muy pleomórficas, bacilos, cocos o formas redondeadas solas o en grupos y asociadas a eritrocitos (Fig. 2). Los más típicos son los bacilos y miden 0,25 a 0,5 hasta 1 a 3  $\mu\text{m}$ ; los cocos pueden tener hasta 0,75  $\mu\text{m}$ .

La tinción de impregnación argéntica de Warthin-Starry es la más utilizada. En ella se pueden observar masas de bacterias pleomórficas teñidas de oscuro casi negras. Otras tinciones útiles son hematoxilina/eosina y naranja de acridina.

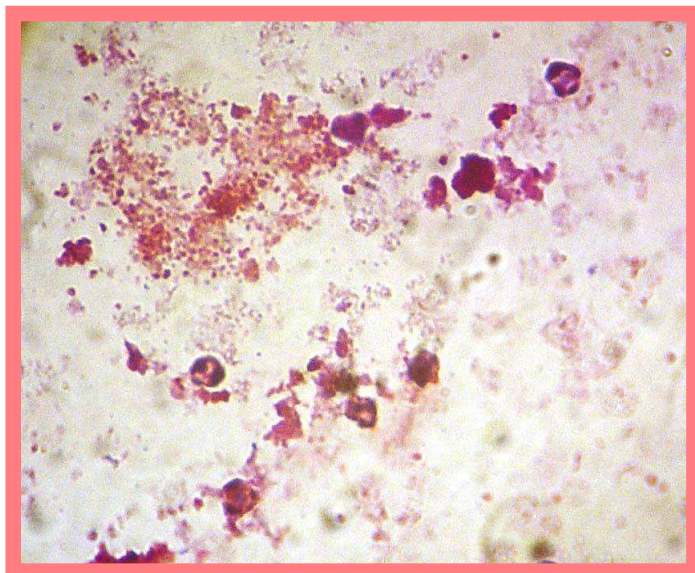
En el examen histológico puede observarse la proliferación vascular lobular de pequeños vasos con grandes células endoteliales (epiteloides) que protruyen dentro de los capilares recientemente formados y pueden obstruir su luz y

presentar atípicas nucleares. Estas células, a su vez están rodeadas por un infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, algunos linfocitos y algunas zonas focales de necrosis, así como grumos de material granular que son cúmulos de bacilos de *B. henselae* que se disponen, habitualmente, próximos a la luz de los vasos.

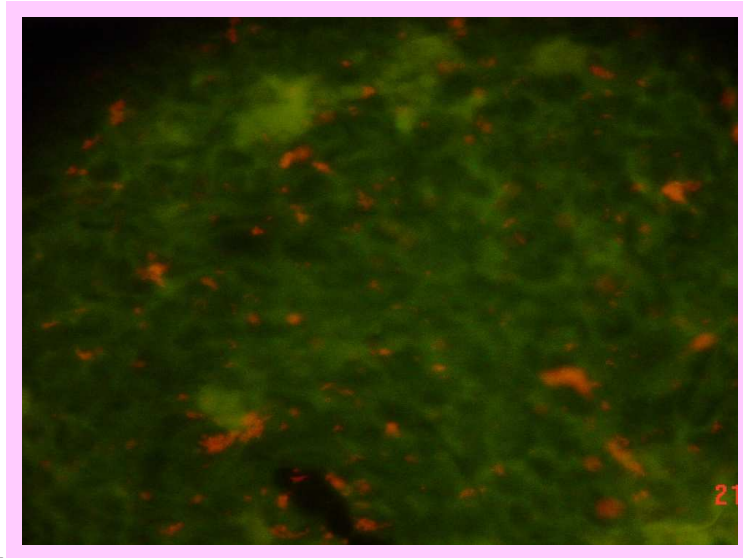
Si el microorganismo se aísla de un cultivo positivo de sangre, se puede emplear la tinción de naranja de de acridina previa concentración y lisis de la muestra de sangre. Si la muestra es positiva se observará la presencia de bacilos pequeños y pleomórficos de color naranja (visualización con microscopio de fluorescencia) (Fig. 3). *B. henselae* o *B. quintana* son difíciles de observar mediante las tinciones de Gram o Giemsa a partir de hemocultivos positivos, pero sí son observables con naranja de acridina o técnicas de inmunofluorescencia directa.



**Figura 1.** Coloración de Gram de una colonia de *Bartonella* sp.



**Figura 2.** Coloración de Gram directamente de un frasco de hemocultivo positivo para *Bartonella* sp.



**Figura 3.** Coloración con naranja de acridina de *Bartonella* sp. crecida en un frasco de hemocultivo.

### **Aislamiento y cultivo**

El aislamiento de *Bartonella* spp. en muestras humanas es complejo y requiere de procesos especiales que no se realizan en los laboratorios de microbiología de manera rutinaria. Por sus requerimientos nutricionales son considerados microorganismos exigentes, y debido a esto siempre hay que tener en cuenta que un hemocultivo o cultivo de biopsia negativo después de un largo periodo de incubación no excluye en absoluto la sospecha de infección por *Bartonella*. La detección de bacteriemia es muy difícil y suele ser subdiagnosticada<sup>16</sup>.

Las muestras más utilizadas para el cultivo microbiológico son las biopsias (ganglios linfáticos, válvulas cardíacas, piel) y sangre (pacientes inmunodeprimidos o con sospecha de endocarditis). Las biopsias deberán ser maceradas en un mortero de manera estéril para poder minimizar el riesgo de contaminación bacteriana. El medio más utilizado para el crecimiento de *Bartonella* spp. es el agar sangre con un 5% de sangre de carnero o agar chocolate, aunque existen trabajos que presentan mejores rendimientos de crecimiento si se utiliza sangre fresca de conejo. Las especies de *Bartonella* son bacterias muy exigentes y su aislamiento primario es dificultoso. Las colonias recién pueden observarse a las 3 - 4 semanas de incubación en agar sangre. La temperatura adecuada para el óptimo desarrollo varía según las distintas especies de *Bartonella* spp. entre 25 y 30 °C para *B. bacilliformis*, y entre 35 y 37 °C para *B. henselae*, *B. koehlerae*, y *B. elizabethae*. En los cultivos primarios algunas especies como *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. vinsonii* y *B. elizabethae*, forman colonias blancas, rugosas y secas que se adhieren al medio y son muy difíciles de subcultivar. La incubación debe realizarse con humedad de 40% y en atmósfera enriquecida en CO<sub>2</sub>. El tiempo de división de estas bacterias es de aproximadamente 24 h. Las placas deben ser selladas después de 24 h de incubación con película de plástico para preservar el contenido de humedad de los medios y por lo general se pueden incubar hasta 30 días sin deterioro notable. Las colonias del aislamiento primario se observan en forma de pátina (Fig. 4). Los subcultivos desarrollan más rápidamente, entre 3 y 5 días, ya que este microorganismo se adapta paulatinamente a los medios *in vitro*. En los subcultivos subsiguientes las colonias muestran un aspecto muy heterogéneo y son

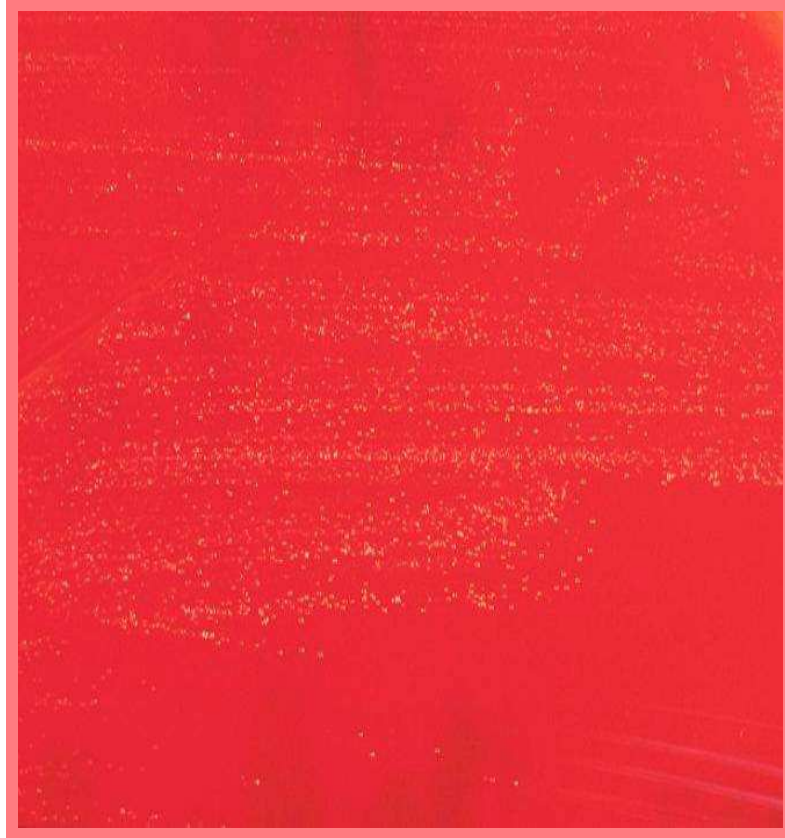
pequeñas, puntiformes. Algunas especies como *B. quintana* presentan colonias translúcidas y ligeramente mucosas (Fig. 5).

También pueden utilizarse medios líquidos suplementados con hemina e incluso se puede realizar cultivo celular mediante la técnica de *shell vial*. Las muestras de sangre heparinizada o tejido se diluyen en medio líquido, MEM o RMPI con suero fetal bovino, se someten a un proceso de centrifugación sobre capas de líneas celulares y se incuban durante un período de 15-30 días. Estos cultivos se revelan mediante la tinción de Giménez. El sobrenadante se guarda para poder inocular posteriores cultivos celulares en el caso que se observe la presencia de bartonelas o para poder realizar una PCR.

La detección de *Bartonella* spp. en sangre mediante métodos automatizados es difícil, posiblemente debido a la baja o inexistente producción de CO<sub>2</sub>; no obstante se han obtenido algunos aislados de *B. henselae* de pacientes inmunodeprimidos. En estos casos se recomienda, tras 21 días de incubación de los frascos de hemocultivos, una siembra en un medio sólido. Considerando la extensión del tiempo de incubación de las placas requerido por *Bartonella* spp. para su desarrollo, deben tomarse todas las medidas de bioseguridad para los cultivos positivos, ya que podrían desarrollar otros patógenos de crecimiento lento, como *Mycobacterium tuberculosis*.

Cuando el hemocultivo es informado negativo por el incubador automático, se debe proceder a la concentración de la muestra y a su siembra en una placa de agar sangre durante un periodo no inferior a 2 meses. Si la muestra de sangre no se ha procesado en una botella de hemocultivo, se puede realizar el cultivo en medio sólido, siempre procediendo a una lisis previa de los hematíes<sup>7,22</sup>.

En el hospital Juan A. Fernández de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre el 1/1/1999 hasta el 31/7/2006 se aislaron 4 pacientes con *Bartonella* spp. de hemocultivos; 3 de ellos eran HIV positivos y presentaban síndrome febril prolongado y el restante fue un caso de endocarditis en un paciente indigente<sup>13, 14</sup>. Todas estas bacterias desarrollaron en botellas de Bactec Aerobic Plus (Becton, Dickinson and Company, NJ, EE.UU.) en el sistema automatizado Bactec 9240. El tiempo de incubación hasta la detección por el sistema fluctuó entre 290 y 350 h para los aislamientos iniciales. En los subcultivos posteriores en otros frascos Bactec Aerobic Plus, el tiempo de incubación se redujo a 200 - 250 h. En esta experiencia, los aislamientos de hemocultivos, en frascos con resina (Bactec Aerobic Plus-BD) se positivizaron en el equipo automatizado, entre los 13 y 15 días de incubación. Los subcultivos sucesivos de frascos positivos, disminuyeron el tiempo de positivización<sup>12</sup>.



**Figura 4.** Colonias de *Bartonella* sp. crecidas en agar base Columbia con 5% de sangre ovina a partir de un primocultivo.

Se considera positivo el cultivo para *Bartonella* spp. cuando se observan en el medio colonias pequeñas, de color blanco-amarillento y aspecto rugoso, siempre muy adheridas al medio, incrustadas en la superficie y difíciles de arrastrar con un ansa de siembra. Los bacilos tienen un tamaño pequeño que oscila entre los 0,3-2,0  $\mu\text{m}$ . El primer subcultivo puede presentar dificultades en su crecimiento, pero después de múltiples resiembras o subcultivos crecen con facilidad (3-10 días). Las colonias de *B. henselae* y *B. quintana* de un primer aislamiento presentan una



morfología muy heterogénea, formas irregulares, redondeadas y rugosas, después las colonias de los subcultivos tienen un aspecto más brillante y mucho menos adheridas al medio<sup>13</sup>.



**Figura 5.** Colonias de *Bartonella quintana* en agar base Columbia con 5% de sangre ovina, luego de varios subcultivos

La identificación incluye la observación de las características culturales y una batería de pruebas bioquímicas, para las cuales la bacteria resulta inerte. Identificar las diferentes especies del género *Bartonella* en el laboratorio resulta muy difícil, ya que fenotípicamente y genotípicamente son muy similares. La tinción de Gram confirmará que se trata de bacilos gram negativos. Todas las especies son oxidasa, ureasa y nitrato reductasa negativas y todas las bartonelas, excepto *B. bacilliformis*, son catalasa negativas. *Bartonella* spp. son

microorganismos bioquímicamente inertes, no utilizan azúcares (fructosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, ni sacarosa) que se encuentran en la mayoría de las pruebas bioquímicas de identificación comercializadas. Además, las bases de datos de los métodos miniaturizados o automatizados son a menudo incompletas y no tienen la suficiente información sobre este género. Los resultados de identificación de especies de *Bartonella* obtenidos con estos sistemas no son concluyentes, confiables, ni aceptables<sup>4</sup>.

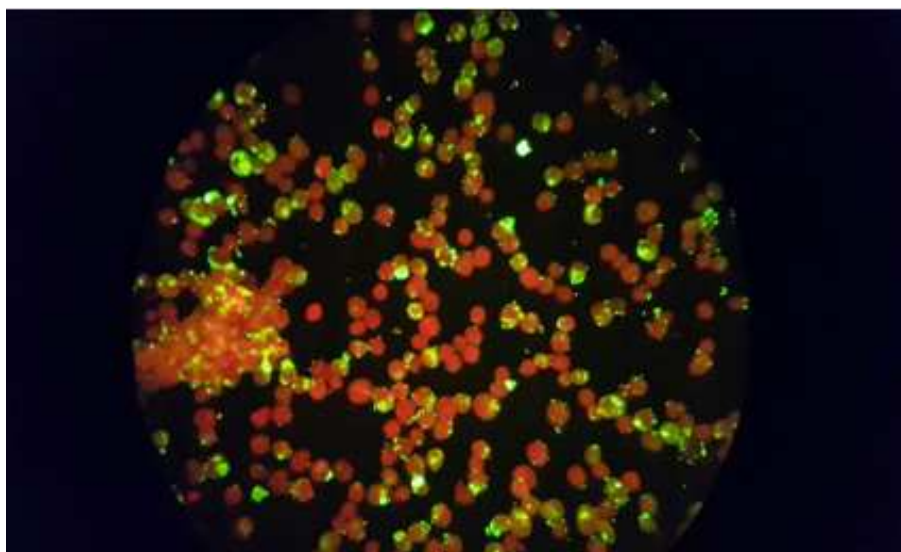
### **Métodos serológicos**

Los métodos serológicos son de importancia fundamental en el diagnóstico de las infecciones por *Bartonella* en virtud de las dificultades que existen para su aislamiento en los medios de cultivo. Los métodos más utilizados son la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA). Se han utilizado diferentes técnicas serológicas: la inmunoperoxidasa, el ELISA y la IFI. El método de ELISA es simple y hasta puede automatizarse; pero, carece de sensibilidad (17-35%)<sup>3</sup>. La prueba de inmunofluorescencia es la más utilizada por su buena sensibilidad (84–95%) y especificidad (94-98%) y se considera la técnica de referencia. Está comercializada y en la actualidad se dispone de IFI para la detección de *B. henselae* y *B. quintana*. Se pueden detectar inmunoglobulinas IgG (utilizadas para el diagnóstico de la infección y para estudios de seroprevalencia) e IgM (anticuerpos específicos de la infección aguda). Se consideran positivos los títulos >1/64. Si existe sospecha de endocarditis y el cultivo de sangre es negativo,

se deben tener en cuenta microorganismos poco habituales como *Coxiella burnetii*. En el caso de *Bartonella* spp. títulos de IgG  $\geq 800$  por IFI son altamente predictivos de endocarditis<sup>8</sup>. Las principales dificultades de este método son el tiempo que consume y el requerimiento de equipo adecuado y personal entrenado. Es de destacar que su rendimiento depende de la calidad de los reactivos y que presenta reactividad cruzada con otras especies de *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* y algunas rickettsias<sup>15, 17, 21</sup>.

Durante el periodo 02/2014 - 02/2017 en el Servicio Bacteriología Especial, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo a partir de muestras de suero de 92 pacientes pediátricos con sospecha de EAG. Los pacientes estudiados fueron categorizados en 4 grupos serológicos. La determinación de IgG e IgM específicas para *B. henselae* se realizó mediante el equipo comercial IFI (Focus Diagnostics) (Fig. 6). Se consideró infección reciente la detección de títulos de IgM  $\geq 1:20$  y de IgG  $\geq 1:256$ . El 31,5% (n=29) de los pacientes mostraron valores de IgG e IgM superiores a los puntos de corte establecidos por el fabricante (grupo 1). En 10/92 pacientes se evidenciaron títulos  $\geq 1:20$  para IgM pero no se detectó IgG (grupo 2). En todos esos casos el tiempo de evolución informado fue menor a un mes. Cuando la determinación de IgG se realiza muy precozmente durante el curso de la enfermedad, un resultado negativo que se acompaña de alta sospecha clínica y epidemiológica debe motivar la repetición del examen en una segunda muestra recogida con un intervalo de 15-21 días (fase convaleciente), para observar un incremento de los títulos de anticuerpos o una seroconversión. Los casos incluidos en el grupo 3 (9/92 pacientes) mostraron anticuerpos IgG, pero no IgM y el 100% correspondió a

cuadros clínicos con un tiempo de evolución mayor de 30 días. La producción y detección de IgM suele negativizarse a los 3 meses de iniciados los síntomas, lo cual debe ser considerado al estudiar a pacientes con tiempos de evolución prolongados. Un total de 44 pacientes, que correspondieron al 48% de los individuos estudiados, no evidenciaron anticuerpos IgG ni IgM (grupo 4)<sup>1</sup>.



**Figura 6.** Suero con presencia de anticuerpos IgG anti-*Bartonella henselae* mediante IFI en dilución 1/512 (Servicio Bacteriología Especial, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”).

### **Detección de ácidos nucleicos**

Las técnicas moleculares son útiles para la identificación de cepas aisladas, pero su papel es mucho más relevante cuando se trata de realizar el diagnóstico directo de la enfermedad en muestras biológicas. Se pueden aplicar a biopsias o tejidos sólidos y también se puede realizar la amplificación de ADN en sangre extraída

con EDTA. Sin embargo, estos métodos tienen baja sensibilidad debido a que la cantidad de bacterias en las muestras biológicas es escasa. En todos los casos se requiere un proceso previo de extracción de ADN.

Para la determinación del género *Bartonella* una de las secuencias más útiles es BhCS.781p y BhCS.1137n, que corresponden a un fragmento del gen de la citrato sintasa (*gltA*) de *Bartonella* spp. Para la diferenciación de las especies existe aún más variedad de secuencias y da buen resultado utilizar los cebadores complementarios de la región intergénica del 16S-23S ARNr. Una vez realizada la PCR, si es positiva para el género *Bartonella*, se puede deducir la especie mediante su visualización en el gel de agarosa y confirmar el resultado mediante secuenciación<sup>4</sup>.

## **Sensibilidad a los antibióticos y tratamiento**

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* para *Bartonella* spp. no han sido todavía normatizadas por el CLSI ni por el EUCAST. No obstante, se han realizado por microdilución en medio líquido, por dilución en agar y por Etest; estos dos últimos parecen ser los más adecuados por el uso de medio sólido (agar sangre o agar chocolate). La microdilución fue realizada en caldos suplementados con sangre. Sin embargo, las pruebas de sensibilidad *in vitro* no se correlacionan con la actividad de los respectivos antibióticos *in vivo*. Es así que todas las especies de *Bartonella* presentan una buena sensibilidad a penicilina y a trimetoprima-

sulfametoxazol *in vitro*, pero su empleo en infecciones humanas ha generado fallas terapéuticas en numerosos casos.

*In vitro* se han observado también valores de CIM relativamente bajos para aminoglucósidos (1-8 µg/ml), cefalosporinas de tercera generación (0,06-0,25 µg/ml), macrólidos (0,003-0,25 µg/ml), aminopenicilinas (0,03-0,12 µg/ml), ciprofloxacina (0,25-2 µg/ml), doxiciclina (0,03-0,25 µg/ml) y rifampicina (0,003-0,25 µg/ml), pero no para cefalosporinas de primera generación (4-16 µg/ml) , pefloxacina (1-8 µg/ml), clindamicina (2-64 µg/ml), colistina (4-16 µg/ml), fosfomicina (8-64 µg/ml) y vancomicina (2 – 16 µg/ml). Solo los aminoglucósidos mostraron actividad bactericida *in vitro*<sup>9</sup>; pero, el tratamiento antibiótico de la enfermedad por arañazo de gato no ha resultado efectivo. En cambio, la combinación doxiciclina + gentamicina fue eficaz en el tratamiento de otras infecciones por *Bartonella* en individuos inmunocompetentes, diferentes de endocarditis. Para el tratamiento de las endocarditis se prefiere el uso de doxiciclina (100 mg VO, dos veces al día) + rifampicina (300 mg/día VO). Este tratamiento debe prolongarse hasta 6 semanas. Los aminoglucósidos no deberían usarse para evitar el daño renal.

El antibiótico de elección para la angiomatosis bacilar es la eritromicina administrada durante tres a cuatro meses.

## Ciclo de infección

El modelo de ciclo de infección actualmente aceptado sostiene que los vectores de transmisión son los artrópodos hematófagos y que los reservorios son los mamíferos. Inmediatamente después de la infección en el ser humano, las bacterias colonizan su nicho principal, las células endoteliales. Cada cinco días, se libera una parte de la población de *Bartonella* de las células endoteliales en el torrente sanguíneo, donde infectan a los eritrocitos. Las bacterias invaden y se replican dentro de una membrana fagosomal en el interior de los eritrocitos, hasta que alcanzan una densidad de población crítica. En este punto, *Bartonella* espera a que los artrópodos hematófagos succionen estos eritrocitos.

## Bibliografía

1. Armitano R, Lisa A, Martínez C, Cipolla L, Iachini R, Prieto M. *Bartonella henselae*: Serological evidence in pediatric patients with clinical suspicion of cat scratch disease. Rev Argent Microbiol. 2018;50:365-8.
2. Balakrishnan N, Pritchard J, Ericson M, Grindem C, Phillips K, Jennings S, Mathews K, Tran H, Birkenheuer AJ, Breitschwerdt EB. Prostatitis, steatitis, and diarrhea in a dog following presumptive flea-borne transmission of *Bartonella henselae*. J Clin Microbiol. 2014; 52: 3447–52.
3. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JF, Vos MC, Sabbe LJ, Ossewaarde JM, Verbakel H, Hooft HJ, Schouls LM. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay. J Clin Microbiol. 1997; 35: 1931–7.

4. Blanco JR, Jado I, Marín M, Sanfeliu I, Portillo A, Anda P, Pons I, Oteo JA. Diagnóstico microbiológico de patógenos bacterianos emergentes: *Anaplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, and *Tropheryma whippelii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:573-80.
5. Cicuttin GL, Brambati DF, De Gennaro MF, Carmona F, Isturiz ML, Pujol LE, Belerenian GC, Gil H. *Bartonella* spp. in cats from Buenos Aires, Argentina. *Vet Microbiol*. 2014;168:225-8.
6. Dehghani M, Kazemi Shariat Panahi H, Holmes EC, Hudson BJ, Schloeffel R, Guillemin GJ. Human tick-borne diseases in Australia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9:3. doi: 10.3389/fcimb.2019.00003. eCollection 2019.
7. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, Fournier PE, Raoult D. *Bartonella*, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol*. 2015;53:824-9.
8. Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D. Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of *Bartonella* endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:795-801.
9. Gandhi TN, Slater LN, Welch DF, Koehler JE. *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª edición. Barcelona, España, Editorial Elsevier, 2016, p. 2795-810.
10. Garcia-Quintanilla M, Dichter AA, Guerra H, Kempf VAJ. Carrion's disease: more than a neglected disease. *Parasit Vectors*. 2019;12:141.
11. Garré L, Guaraglia W, Cuatz D, Kaufman S, Gil H, De Rosa A. Endocarditis infecciosa producida por *Bartonella quintana*. *Medicina (B. Aires)*. 2008; 68:144-6.
12. Kaufman S, Cogut S, Tutzer S, Minardi S. Diagnosis of *Bartonella* spp. bacteremia by Bactec 9240 System: the alarm sound and the bacterial growth in blood agar. American Society for Microbiology, 106 th General Meeting, Orlando, Florida, 2006.
13. Kaufman S, Tutzer S, Cogut S, Minardi S, Vay C, Cahn P. Bacteriemia por *Bartonella* spp. Análisis de 4 casos. IV Congreso de SADEBAC, Buenos Aires, 2006.
14. Kaufman S. Infecciones por *Bartonella* spp. *Actualizaciones en SIDA*, 1995; 3: 120-1.
15. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2270-4.



16. Maggi RG, Kempf BAJ, Chomel BB, Breischwerdt EB. *Bartonella*. En: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, editors. Manual of Clinical Microbiology, 10th edition. Washington DC, ASM Press, 2011, p. 786-98.
17. Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. J Clin Microbiol. 1997;35:2283-7.
18. Mullins KE, Hang J, Jiang J, Leguia M, Kasper MR, Maguiña C, Jarman RG, Blazes DL, Richards AL. Molecular typing of "*Candidatus Bartonella ancashi*", a new human pathogen causing verruga peruana. J Clin Microbiol. 2013;51:3865-8.
19. Mullins KE, Hang J, Jiang J, Leguia M, Kasper MR, Ventosilla P, Maguiña C, Jarman RG, Blazes DL, Richards AL. Description of *Bartonella ancashensis* sp. nov., isolated from the blood of two patients with verruga peruana. Int J Syst Evol Microbiol. 2015; 65:3339-43.
20. Orden AO, Nardi NN, Vilaseca AB, Colombini AC, Barrios NG, Vijnovich Barón A. Cat scratch disease during etanercept therapy in a rheumatoid arthritis patient. Reumatol Clin. 2018;14:303-6.
21. Scorpio DG, Dumler JS. *Bartonella*. En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Landry ML, Tenover FC, Archer G, Richters SS, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology, 11th edition. Washington DC, ASM Press, 2015, p. 873-86.
22. Tattévin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. Med Mal Infect. 2015;45:1-8.

Lopardo, Horacio Ángel

Manual de microbiología clínica de la Asociación Argentina de Microbiología :  
Bacterias de importancia clínica / Horacio Ángel Lopardo ; Silvia Predari ; Carlos  
Vay ; compilado por Horacio Ángel Lopardo. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires : Asociación Argentina de Microbiología, 2021.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga  
ISBN 978-987-46701-8-2

1. Microbiología. I. Predari, Silvia. II. Vay, Carlos. III. Título.  
CDD 616.9041

