

Laura Pérez-Martínez,
José R. Blanco,
José A. Oteo

Tratamiento de las infecciones por *Bartonella* spp.

Área de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR). C/ Piqueras 98-7ª N.E. 26006- Logroño (La Rioja). España.

RESUMEN

Las infecciones por *Bartonella* spp. incluyen un amplio espectro de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. En este tipo de infecciones no existe una pauta de tratamiento universalizado, por ello, se debe ajustar a cada situación clínica. El objetivo de esta revisión es actualizar los aspectos terapéuticos de las diferentes manifestaciones clínicas provocadas por las bartonellas.

Palabras clave: *Bartonella* spp., Endocarditis, Enfermedad por arañazo de gato, Angiomatosis bacilar, Peliosis hepática, Bacteriemia crónica.

Treatment of human infections caused by *Bartonella* spp.

ABSTRACT

Infections by *Bartonella* spp. include a wide spectrum of emerging and re-emerging infectious diseases. There is not a universal therapy for this infection, therefore treatment should be chosen individually. The aim of this review is to update the therapeutics aspects of this kind of infections.

Keywords: *Bartonella* spp., Endocarditis, Cat scratch disease, Bacillar angiomatosis, liver peliosis, chronic bacteriemia.

INTRODUCCIÓN

Bartonella spp. son bacterias gramnegativas aerobias, no móviles, que se comportan como intracelulares facultativos y de difícil cultivo. 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*. Si bien con anterioridad *Bartonella* se incluía en el orden de los Rickettsiales, los estudios taxonómicos basados en el citado gen 16S de ARN ribosomal (ARNr) han incluido estas bacterias en el subgrupo $\alpha 2$ de las proteobacterias, más próximas al género *Brucella* que al género *Rickettsia*¹⁻². En los últimos años se han descrito nuevas especies de *Bartonella* y se ha podido implicar a alguna de ellas en patología humana.

Bartonella spp. son causantes de una serie de enfermedades de origen zoonótico que afectan a los humanos y se pueden considerar emergentes y re-emergentes^{1,3,4}. Hasta 1993 *Bartonella bacilliformis* era la única especie de *Bartonella* implicada en patología humana. Desde entonces y hasta la fecha, son 13 las especies que afectan al hombre⁵⁻¹¹ (tabla 1) y más de 20 las descritas. No se debe olvidar que *Bartonella quintana* ha provocado miles de bajas a lo largo de la historia (fiebre de las trincheras); que en la actualidad es causa de bacteriemia en pacientes desnutridos y alcohólicos; y que es una de las principales causas de endocarditis con cultivo negativo (ECN). También puede provocar angiomatosis bacilar (AB) y peliosis hepática (PH). Por otro lado, *Bartonella henselae* es el agente etiológico de una de las causas más frecuentes de linfadenopatía de curso subagudo y crónico en niños y jóvenes en su forma de enfermedad por arañazo de gato (EAG) y es también causa de ECN, AB y PH, entre otras. Otras especies de *Bartonella* se han implicado en numerosos cuadros clínicos y en la tabla 1 se detallan estas afecciones, el mecanismo de transmisión y el reservorio con una pequeña reseña clínica.

En España, *B. henselae*, *Bartonella clarridgeiae* y *Bartonella rochalimae* son las únicas especies patógenas descritas en artrópodos vectores¹², si bien, hasta la fecha, solo tenemos evidencias de infecciones humanas por *B. henselae* y *B. quintana*¹³⁻¹⁹.

Una de las características de las infecciones por *Bartonella* spp. consiste en que una misma especie puede producir diferentes manifestaciones clínicas^{1,2}, siendo el abordaje diagnóstico y terapéutico diferente en función de la afección que provoquen.

El objetivo de la presente revisión es actualizar los aspectos terapéuticos de las diferentes manifestaciones clínicas

Correspondencia:
José A. Oteo
Área de Enfermedades Infecciosas
Hospital San Pedro-CIBIR
C/ Piqueras, 98-7ª N. E.
26006 - Logroño (La Rioja), Spain
Teléfono: 00 34 941298993

Fax: 00 34 941298667
Correo electrónico:
jaoteo@riojasalud.es

Tabla 1

Especies de *Bartonella* implicadas en patología humana.

Especies	Reservorio	Vector	Clínica
<i>B. bacilliformis</i>	Hombre	<i>Lutzomyia verrucarum</i>	Enfermedad de Carrión, verruga peruana, fiebre de Oroya
<i>B. quintana</i>	Hombre	<i>Pediculus humanus</i>	Fiebre de las trincheras, AB, EAG, bacteriemia, ECN
<i>B. henselae</i>	Gatos	Gato, perro, <i>Ctenocephalides felis</i>	EAG, AB, PH, bacteriemia, ECN, neuroretinitis, miocarditis...
<i>B. elizabethae</i>	Ratas	<i>Xenopsylla cheopis</i>	ECN, retinitis
<i>B. grahamii</i>	Roedores	<i>Ctenophthalmus nobilis</i>	ECN, neuroretinitis
<i>B. washoensis</i>	Ardillas	¿Pulga? ¿ <i>Ixodes pacificus</i> ?	Fiebre, Miocarditis
<i>B. vinsonii subespecie berkhoffii</i>	Coyotes, perros	¿Garra? ¿Pulga?	Endocarditis
<i>B. clarridgeiae</i>	Gatos	<i>Ctenocephalides felis</i>	EAG
<i>B. alsatica</i>	Conejos	¿Pulga?	Endocarditis, Linfadenitis
<i>B. vinsonii subespecie arupensis</i>	Roedores	¿?	Bacteriemia
<i>B. koehlerae</i>	Gatos	<i>Ctenocephalides felis</i>	ECN
<i>B. rochalimae</i>	¿?	¿ <i>Pulex irritans</i> ?	Bacteriemia, esplenomegalia
<i>B. tamiae</i>	¿Rata?	¿Rata?	Bacteriemia
<i>Candidatus B. melophagi</i>	¿Oveja?	¿?	Bacteriemia

AB = Angiomatosis bacilar; EAG = Enfermedad por arañazo de gato; ECN = Endocarditis con cultivo negativo; PH = Peliosis hepática.

provocadas por *Bartonella* spp., teniendo en cuenta que son escasos los ensayos clínicos y los niveles de evidencia. El tratamiento y la duración del mismo no está estandarizado y salvo algunas recomendaciones oficiales^{1,4,6}, los datos se basan en opiniones de expertos y sensibilidades *in vitro*. En todo caso siempre debe adaptarse a cada especie y a la situación clínica e inmunológica del paciente²⁰. En la tabla 2 se presentan las pautas que consideramos más adecuadas a las diferentes situaciones clínicas. Dado que el diagnóstico definitivo de las infecciones provocadas por estas bacterias puede ser muy difícil², en los casos en los que la confirmación microbiológica no sea alcanzable, la sospecha clínica y los antecedentes epidemiológicos son fundamentales, y una vez excluidas otras posibles causas, está indicado el tratamiento.

A la hora de determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los diferentes antibióticos frente a las especies de *Bartonella*, la técnica de E-test se ha mostrado como una herramienta útil^{20-22,23,24}. Al igual que sucede con otras bacterias de crecimiento intracelular, el género *Bartonella* *in vitro*, es sensible a muchos de los antibióticos que utilizamos habitualmente (penicilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, carbapenémicos, rifampicina y fluorquinolonas)^{22,25}. La mayoría de los antibióticos tienen un efecto bacteriostático²⁰. La única excepción son los aminoglucósidos, que tienen una actividad bactericida²⁶. *In vitro*, la resistencia a la gentamicina se obtiene tras largos periodos de incubación (9 pases de placa en unas 18 semanas) y surge a nivel del gen 16rARN (A1408G)²⁵. Desde el punto de vista clínico esta observación es de gran importancia dado que la endocarditis se trata con gentamicina asociada a otros antimicrobianos durante las 2 primeras semanas de tratamiento, por lo que sería poco probable la aparición de resistencias en este tiempo.

En el caso de las fluoroquinolonas, aunque se han descrito

éxitos terapéuticos, también se han comunicado fracasos²⁰. Dentro de este grupo, ciprofloxacino se muestra más eficaz que ofloxacino (la CMI para ofloxacino es 10 veces mayor)²². De forma global la resistencia a este grupo de antimicrobianos se debe a la aparición de mutaciones puntuales en la "región que determina la resistencia a las quinolonas" (QRDR) a nivel de la girasa (*gyrA*) o de la topoisomerasa IV (*parC*) o bien a un mecanismo de flujo. En el caso de la resistencia a *Bartonella* spp existe una mutación en la posición 83 del QRDR de la ADN girasa²¹. Curiosamente esa misma mutación es una de las que primero aparece en las cepas de *E. coli* con resistencias a las fluoroquinolonas (Ser-83)²⁷ y en otras bacterias intracelulares como *Tropheryma whippellii* o *Brucella* spp.²⁸. Sin embargo, no todas las mutaciones que afectan a la ADN girasa confieren el mismo nivel de resistencia, siendo las mutaciones en los codones Ser-83 y Asp-87 las más frecuentes y las que confieren mayores resistencias. Por este motivo algunos autores recomiendan no emplear las fluoroquinolonas para el tratamiento de las infecciones producidas por *Bartonella* spp.²².

Por último, y en lo que a la rifampicina se refiere, con la excepción de *B. bacilliformis*, este género desarrolla una rápida resistencia frente a la misma si se usa en monoterapia. Cuando aparece se debe a una mutación en la región del gen de *rpoB*, a nivel de la posición 531^{29,30}. Por este motivo, para el tratamiento del resto de las infecciones por *Bartonella* se recomienda emplear la rifampicina en combinación con otros antimicrobianos²⁹.

TRATAMIENTO DE LOS CUADROS CLÍNICOS

Enfermedad de Carrión

A pesar de que es una afección confinada a ciertas áreas de la región andina, los movimientos poblacionales (turismo,

Tabla 2 **Guías y recomendaciones terapéuticas^{20,44,49}.**

Enfermedad	Adultos	Niños
Enfermedad de Carrión Fiebre de Oroya	Ciprofloxacino 500 mg/12 h vo 10 días	Ciprofloxacino 250 mg/12 h vo 10 días
	o	o
	Cloranfenicol 500 mg/24 h vo/iv 14 días ^a ± β-lactámico	Cloranfenicol 50-75 mg/kg/24 h vo/iv dividido en 4 dosis 14 días ± β-lactámico
Verruga peruana	Rifampicina 10 mg/kg/24 h vo 14-21 días	Rifampicina 10 mg/kg/24 h vo 14 días (máximo 600 mg/24 h)
	Estreptomicina 15-20 mg/kg/24 h im 10 días	Estreptomicina 15-20 mg/kg/24 h im 10 días
	Azitromicina, eritromicina o ciprofloxacino 7-14 días	Azitromicina, eritromicina o ciprofloxacino 7-14 días
EAG	Azitromicina 500 mg/24 h 5 días. Doxiciclina + rifampicina mínimo 4 semanas	-
Angiomatosis bacilar	Eritromicina 500 mg/6 h vo 3 meses Doxiciclina 100 mg/12 h vo 3 meses ^b	Eritromicina 40 mg/kg/24 h vo dividido en 4 dosis 3 meses (máximo 2g/24 h).
Peliosis hepática	Eritromicina 500 mg/6 h vo 4 meses Doxiciclina 100 mg/12 h vo 4 meses	Eritromicina 40 mg/kg/24 h vo dividido en 4 dosis 4 meses (máximo 2g/d)
Fiebre de las trincheras o bacteriemia crónica por <i>B. quintana</i>	Doxiciclina 200 mg/24 h vo 4 semanas +	-
	Gentamicina 3 mg/kg/24 h iv 2 semanas	
Endocarditis Sospecha (hemocultivo negativo)	Gentamicina 3 mg/kg/24 h iv 14 días +	-
	Ceftriaxona 2 g/24 h im/iv 6 semanas ^c	
	Doxiciclina 100 mg/24 h vo 6 semanas +	
Confirmada	Gentamicina 3 mg/kg/24 h iv 14 días o	-
	Rifampicina 300 mg/12 h 14 días	
	Doxiciclina 100 mg/12 h vo 4-6 semanas +	-
Retinitis	Rifampicina 300 mg/12 h vo 4-6 semanas	

EAG: enfermedad por arañazo de gato

^a En embarazadas^b En los pacientes muy inmunodeprimidos o en las formas más graves, se puede asociar rifampicina (300 mg/12h).^c Se puede asociar doxiciclina (100 mg/12h x 6 semanas); grado de evidencia BII.

inmigración, etc.) hacen que no sea una afección excesivamente rara. Tras la descripción de cepas resistentes al cloranfenicol, el Ministerio de Salud de Perú ha realizado unas nuevas recomendaciones. Así, la fase aguda sin complicaciones (Fiebre de Oroya) debe ser tratada tanto en adultos como en niños con ciprofloxacino según se detalla en la tabla 2. En caso de complicación, el tratamiento debe ser ciprofloxacino con ceftriaxona o ceftazidima durante 10 días. En las mujeres gestantes el tratamiento sigue siendo el cloranfenicol más un β-lactámico. En este caso recomiendan penicilina G 50.000 a 100.000 UI/kg/día cada 4-6 h durante 14 días. En el caso de complicaciones graves (SNC, distrés respiratorio, coagulopatía o pericarditis) se recomienda utilizar esteroides a pesar de no existir evidencias sobre su uso. Para la verruga peruana, que es la fase crónica de la enfermedad, el tratamiento de elección es rifampicina en monoterapia³¹.

Enfermedad por arañazo de gato

Es la causa más frecuente de linfadenopatía de evolución subaguda en niños y jóvenes. En este grupo de enfermos, 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 sistémicas, fistulización, etc. Hasta la fecha, sólo se ha realizado un ensayo clínico en el que se compararon 500 mg de azitromicina durante 5 días frente a placebo³². 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. En el caso de complicaciones o de necesidad clínica también se pueden utilizar en base a la sensibilidad *in vitro* la doxiciclina, telitromicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol o rifampicina en asociación²¹. Según opinión de los expertos, en casos complicados, la

asociación de doxiciclina y rifampicina durante un período mínimo de 4 semanas puede ser una pauta efectiva²⁰. En el caso de que la evolución sea muy tórpida se pueden utilizar esteroides como terapia coadyuvante³³. En los pacientes con adenopatías muy dolorosas y a tensión se debe proceder al drenaje percutáneo, evitando siempre la incisión de las lesiones no supurativas ya que podemos provocar una fístula de evolución crónica³⁴.

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

La AB es un proceso proliferativo vascular que suele afectar a la piel, aunque también puede hacerlo a otros órganos (médula ósea, bazo, hígado). Aparece fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos por el VIH, y no es infrecuente en nuestro medio³⁵. Las lesiones cutáneas son inespecíficas, de milímetros a centímetros; únicas o múltiples (hasta 100); de localización cutánea o subcutánea³⁶. 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 espontáneamente³⁷. El aspecto externo de las lesiones cutáneas de AB 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 histopatológico³⁶.

La PH se caracteriza 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 hepatoesplenomegalia. Al igual que la AB en general afecta a pacientes muy inmunodeprimidos por el VIH y se suele asociar a lesiones cutáneas de AB³⁷.

La eritromicina es uno de los antimicrobianos de elección para el tratamiento de los pacientes con AB o PH^{36,38}. Sin embargo, en aquellos pacientes, en especial inmunodeprimidos, en los que su duración ha sido inferior a 15 días existe un mayor riesgo de recidivas, por lo que el tratamiento debe prolongarse en ocasiones durante tres o cuatro meses³⁹. En aquellos pacientes en los que aparece una resistencia a este antimicrobiano se ha observado la presencia de mutaciones en el dominio V del gen ARNr 23S y la zona correspondiente a la proteína ribosomal L4³⁹. Todo ello puede condicionar la aparición de resistencias cruzadas con otros macrólidos (claritromicina y azitromicina) y telitromicina³⁹. En los pacientes intolerantes o con fallo terapéutico se puede utilizar la doxiciclina (tabla 2). En nuestra experiencia esta última ha sido bien tolerada durante largos periodos de tiempo (4 meses) y ha sido muy efectiva en el tratamiento de la AB.

Bacteriemia persistente y fiebre urbana de las trincheras

La existencia de bacteriemias crónicas, sin endocarditis asociada, 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 corporales (*Pediculus corporis*)⁴⁰. Aunque, habitualmente estos pacientes pueden estar oligosintomáticos y no se conoce bien su evolución deben recibir tratamiento por el elevado riesgo que presentan para el desarrollo de endocarditis. Además, esta posibilidad siempre debe ser excluida. El tratamiento de elección es similar al de la antigua fiebre de las trincheras y consiste en la asociación de doxiciclina y gentamicina durante un mínimo dos semanas²⁰, si bien en ocasiones debe prolongarse durante meses en inmunodeprimidos.

Endocarditis

Las ECN suponen entre el 2,5% y el 31% de todas las endocarditis^{41,42}. Entre sus posibles causas destacan la antibioterapia previa a la extracción de los hemocultivos, la presencia de bacterias de crecimiento lento y la dificultad de algunas bacterias para crecer en los medios de cultivo convencionales. Unas de estas bacterias son las *Bartonella* spp.

En la actualidad las endocarditis por *Bartonella* spp. representan del 1% al 17% de todos los casos de endocarditis⁴³⁻⁴⁷, siendo *B. quintana* la especie más frecuentemente implicada⁴⁵⁻⁴⁸. Hasta la fecha, las especies de *Bartonella* implicadas en endocarditis humana son: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* subs. *berkhoffii*, *B. vinsonii* subs. *arupensis* y *B. koehlerae*^{1,43}, de las que *B. quintana* (80%) es la principal implicada seguida de *B. henselae*. La revisión de la literatura nacional y la aportación de nuestros casos¹⁸ demuestra que la única especie de *Bartonella* demostrada en endocarditis en nuestro medio es *B. henselae*¹⁹. Estos hallazgos contrastan con otros estudios internacionales en los que la endocarditis por *B. quintana* es la más frecuente. En la serie más amplia publicada sobre endocarditis por *Bartonella* spp.⁴⁴, la media de edad fue de 50 años y el 85% fueron hombres, similar a nuestra serie¹⁸.

Aunque no se conoce con certeza cuál es el tratamiento de elección de este tipo de endocarditis, el empleo de un aminoglucósido (gentamicina) junto a ceftriaxona durante un mínimo de 2 semanas se asocia a un mejor pronóstico^{44,49}. Este tratamiento debe asociarse a doxiciclina durante un mínimo de 6 semanas (tabla 2). En el caso de que exista una contraindicación para el empleo de los aminoglucósidos, se puede emplear rifampicina²⁰. En la experiencia española los pacientes han sido tratados generalmente con un régimen que incluye un aminoglucósido y doxiciclina con buena respuesta¹⁸.

Miscelánea

Por último, 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 (absceso hepático, hepatoesplenomegalia y hepatitis granulomatosa), cardíacas (derrame pericárdico y miocarditis)⁵⁰, hematológicas (anemia hemolítica)⁵¹, neurológicas (cefalea crónica, absceso

cerebral, encefalitis, convulsiones, meningitis aséptica y mielitis)⁵² y oftalmológicas (síndrome de Parinaud, neuropatía óptica, retinitis aguda, uveítis y endoftalmitis)⁵³. En estos últimos casos la recomendación es la utilización de doxiciclina junto a rifampicina (tabla 2). Por último, *Bartonella* spp. se reconoce como una causa de fiebre prolongada y de origen desconocido⁵⁴, en los que una opción terapéutica útil sería la administración de un aminoglucósido (gentamicina) junto a ceftriaxona, asociando o no doxiciclina^{20,44}. En el caso de insuficiencia renal, la sustitución del aminoglucósido por la rifampicina puede ser una alternativa útil²⁰. Recientemente se ha publicado el caso de un paciente con fiebre, anemia y esplenomegalia en el que se ha cultivado e implicado por primera vez *B. rochalimae* en patología humana. El paciente fue tratado con éxito con levofloxacino durante 5 días¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Raoult D, Blanco JR. Diseases produced by Bartonella. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 313-9.
2. Blanco JR, Jado I, Marin M, Sanfeliu I, Portillo A, Anda P et al. Microbiological diagnosis of emerging bacterial pathogens: Anaplasma, Bartonella, Rickettsia, and Tropheryma whipplei. 2008; 26:573-80.
3. Comer JA, Diaz T, Vlahov D, Monterroso E, Childs JE. Evidence of rodent-associated Bartonella and Rickettsia infections among intravenous drug users from Central and East Harlem, New York City. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:855-60.
4. Brouqui P, Raoult D. Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078:223-35.
5. Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, Breitschwerdt EB. Bartonella spp. in pets and effect on human health. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:389-94.
6. Breitschwerdt EB, Maggi RG, Duncan AW, Nicholson WL, Hegarty BC, Woods CW. Bartonella species in blood of immunocompetent persons with animal and arthropod contact. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:938-41.
7. Fenollar F, Sire S, Raoult D. Bartonella vinsonii subsp. arupensis as an agent of blood culture-negative endocarditis in a human. *J Clin Microbiol* 2005; 43:945-7.
8. Kosoy M, Murray M, Gilmore RD Jr, Bai Y, Gage KL. Bartonella strains from ground squirrels are identical to Bartonella washensis isolated from a human patient. *J Clin Microbiol* 2003; 41:645-50.
9. Raoult D, Roblot F, Rolain JM, Besnier JM, Loulergue J, Bastides F et al. First isolation of Bartonella alsatica from a valve of a patient with endocarditis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 278-9.
10. Eremeeva ME, Gerns HL, Lydy SL, Goo JS, Ryan ET, Mathew SS et al. Bacteremia, fever, and splenomegaly caused by a newly recognized Bartonella species. *N Engl J Med* 2007; 356:2381-7.
11. Kosoy M, Morway C, Sheff KW, Bai Y, Colborn J, Chalcraft L et al. Bartonella tamiae sp. nov., a newly recognized pathogen isolated from three human patients from Thailand. *J Clin Microbiol* 2008; 46:772-5.
12. Blanco JR, Pérez-Martínez L, Vallejo M, Santibáñez S, Portillo A, Oteo JA. Prevalence of Rickettsia felis-like and Bartonella spp. in Ctenocephalides felis and Ctenocephalides canis from La Rioja (Northern Spain). *Ann NY Acad Sci* 2006; 1078:270-4.
13. Colomina J, Tomas JM, Villar J, Navarrete J. Non henselae Bartonella neuroretinitis. *Med Clin* 2003; 120:519.
14. Blanco Ramos JR, Oteo Revuelta JA, Martínez de Artola V, Ramalle Gómara E, García Pineda A, Ibarra Cucalón V. Seroepidemiología de la infección por Bartonella henselae en un colectivo de riesgo. *Rev Clin Esp* 1998; 198:805-9.
15. Blanco JR, Oteo JA, Martínez V, Ramalle E, García A, Ibarra V et al. Seroepidemiología de la infección por Bartonella henselae en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:434-8.
16. Bosch X. Hypercalcemia due to endogenous overproduction of active vitamin D in identical twins with cat-scratch disease. *JAMA* 1998; 279:532-4.
17. Simó J, Riquelme D, Anda P. Enfermedad por arañazo de gato. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:291-2.
18. Oteo JA, Castilla A, Arosey A, Blanco JR, Ibarra V, Morano LE. Endocarditis por Bartonella spp. Aportación de tres nuevos casos y revisión de la literatura nacional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:297-301.
19. Martín L, Vidal L, Campins A, Salvá F, Riera M, Carrillo A, Sáez de Ibarra JI. Bartonella como causa de endocarditis negativas. Descripción de 5 casos. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:694-7.
20. 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.
21. Maurin M, Gasquet S, Ducoo C, Raoult D. Minimal Inhibitory Concentrations of 28 antibiotic compounds for 14 Bartonella (formerly Rochalimaea) isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2387-91.
22. Angelakis E, Biswas S, Taylor C, Raoult D, Rolain JM. Heterogeneity of susceptibility to fluoroquinolones in Bartonella isolates from Australia reveals a natural mutation in gyrA. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:1252-5.
23. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. Molecular mechanisms of resistance to antibiotics in Bartonella bacilliformis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:1065-70.
24. Pendle S, Ginn A, Iredell J. Antimicrobial susceptibility of Bartonella henselae using Etest methodology. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:761-3.
25. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. Molecular mechanism of gentamicin resistance in Bartonella henselae. En: 5th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France. May 2008. Abstract 257.
26. Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on Bartonella and Brucella spp.: clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:811-4.
27. Heisig P, Tschorny R. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutants of Escherichia coli selected in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1284-91.
28. Masselot F, Boulos A, Maurin M, Rolain JM, Raoult D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility, the Tropheryma whipplei paradigm. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1658-64.

29. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. Molecular mechanisms of resistance to antibiotics in *Bartonella bacilliformis*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:1065-70.
30. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. Molecular characterization of resistance to rifampin in *Bartonella quintana*. En: 5th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Marseille, France. May 2008. Abstract 258.
31. MINSA. Normas técnicas para el diagnóstico y atención curativa de la bartonelosis o enfermedad de Carrión en el Perú. Ministerio de Salud (MINSA), Lima 2003.
32. 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.
33. Lerdluedeeporn P, Krogstad P, Roberts RL, Stiehm ER. Oral corticosteroids in cat-scratch disease. *Clin Pediatric* 2003; 42:71-3.
34. Carithers HA. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139:1124-33.
35. Oteo JA, Rosel L, Blanco JR, Sancho J. Bacillary angiomatosis. A report of a new case. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 517-8.
36. Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect. Dis* 1993; 17:612-24.
37. 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.
38. Rolain JM, Maurin M, Bryskier A, Raoult D. In vitro activities of telithromycin (HMR 3647) against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowasekii*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Bartonella bacilliformis*, and *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44:1391-3.
39. Biswas S, Raoult D, Rolain JM. Molecular Characterization of Resistance to Macrolides in *Bartonella henselae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50:3192-3.
40. Brouqui P, La Scola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med* 1999; 340:184-9.
41. Berbari EF, Cockerill FR, Steckelberg JM. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:532-42.
42. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vasallo J, Moreno MM, García-Fernández MA. Infective endocarditis. A prospective study at the end of the twentieth century. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:298-307.
43. 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.
44. 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.
45. Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:216-24.
46. Werner M, Fournier PE, Andersson R, Hovevik H, Raoult D. *Bartonella* and *Coxiella* antibodies in 334 prospective studied episodes of infective endocarditis in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:724-7.
47. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003; 89:258-62.
48. Drancourt M, Mainardi JL, Brouqui P, Vandenesch F, Carta A, Lehnert F et al. *Bartonella* (*Rochalimaea*) *quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995; 332:419-23.
49. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2009; 30:2369-413.
50. 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.
51. 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.
52. Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, Madhusudhan KT. Fatal meningitis and encephalitis due to *Bartonella henselae* bacteria. *J Forensic Sci* 2002; 47:640-4.
53. 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.
54. 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.