

Neurobartonellosis: 17 casos observados en Huaraz

DOUGLAS LÓPEZ-DE-GUIMARAES¹, JANETH VERA-GUZMÁN², JULIO MENACHO-LÓPEZ³, FRANCISCO ÁVILA-POLO⁴, CARLOS LOARTE-LÓPEZ⁵

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar la presentación clínica, evolución, complicaciones y pronóstico del compromiso neurológico asociado a la Enfermedad de Carrión en fase aguda hemática. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo en base a 17 casos de bartonellosis aguda que hicieron compromiso neurológico detectable y se presentaron consecutivamente al Hospital "VRG" de Huaraz, entre 1998 y el 2003. Todos se confirmaron mediante el frotis de sangre periférica positivo para Bartonella. **Resultados:** El 76,5% varones, todos procedían de área endémica, 76,5% nativos, 88,2% agricultores y estudiantes, y 29,4% tuvo antecedentes patológicos. Signos neurológicos: 76,5% hizo convulsiones; 70,5% desorientación; 47,1% coma y signos meníngeos; 41,2% somnolencia y excitación psicomotriz; 23,5% anisocoria y el 17,6% hemiparesia, ataxia, Babinski, fondo de ojo anormal y movimientos involuntarios. Se estudió el LCR en 13 casos, la mediana para los leucocitos fue 9/mm³; glucosa, 69 mg/dL; proteínas, 31 mg/dL; hematies, 9/mm³. La mediana y rango para la edad fue 22 años (2-60); tiempo de enfermedad, 15 días (7-30); presión arterial (PA) sistólica, 100 mmHg (70-130), PA diastólica, 70 mmHg (30-80); frecuencia cardíaca, 104/min (82-160); frecuencia respiratoria, 26/min (21-52); temperatura, 38° C (36-40); hemoglobina, 7,4 g/dL (4,4-9,9); índice parasitario, 78% (3-100); leucocitos, 13 200/mm³ (2 400-26 200); Glasgow al ingreso, 12 (4-15); Glasgow en la evolución, 9 (3-13); tiempo de hospitalización, 10 días (1-42). Se asoció a letalidad: anisocoria, signo de Babinski y convulsiones persistentes. Todos hicieron compromiso multiorgánico y reactantes de fase aguda positivos; se halló mayor letalidad en relación a falla renal aguda, compromiso hepático, edema pulmonar no cardiogénico, síndrome edematoso y derrame pericárdico. La letalidad fue 41,2% (7/17). **Conclusión:** En nuestro medio, el compromiso neurológico en la enfermedad de Carrión es un marcador de gravedad, se observó en un contexto de respuesta inflamatoria sistémica y compromiso multiorgánico, siendo la letalidad elevada.

Palabras clave: Neurobartonellosis; Bartonellosis.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las bartonelas se consideran agentes infecciosos emergentes. Se han identificado más de 20 especies de bartonelas, ocho de las cuales son patógenas para el ser humano^(1,2). En el Perú, actualmente la enfermedad de Carrión, producida por la *Bartonella bacilliformis*, es un problema de salud pública^(3,4) y su impacto económico, muy alto⁽⁵⁾. Durante la última década, la distribución geográfica de este proceso infeccioso se ha extendido a nuevas áreas de transmisión y ha sido reportado no sólo en las clásicas regiones interandinas sino también en Costa, Sierra y Selva⁽⁶⁾. A nivel nacional son catorce los departamentos que notifican casos de enfermedad de Carrión, y en

Ancash corresponde el 60 a 70% del total^(5,7). Asimismo, el incremento en la incidencia de la enfermedad, el hallazgo del vector intradomiciliario, la expansión de las manifestaciones clínicas asociado con nuevas complicaciones y las formas graves mortales validan la inclusión de la enfermedad de Carrión como un proceso infeccioso reemergente en el Perú.⁽⁸⁾

La enfermedad de Carrión tiene tres formas clínicas de presentación: la forma hemática aguda, la crónica verrucosa y la bacteriemia crónica asintomática⁽⁹⁾. La forma hemática aguda, bartonellosis aguda o enfermedad de Carrión en fase aguda (fiebre de La Oroya), es la única que produce mortalidad y se caracteriza porque luego de un período de incubación de 7 a 210 días se presenta con fiebre, anemia severa, cefalea, dolor musculoesquelético, ictericia, astenia, hepatoesplenomegalia y cambios en el estado mental relacionado a un estado de inmunosupresión transitoria. Los pacientes se encuentran bacteriémicos y el parasitismo puede alcanzar al 100% de eritrocitos. Con el tratamiento antibiótico, la mayoría evoluciona hasta la curación: se resuelve la sintomatología, mejora el estado clínico y desaparece la bacteria del frotis de sangre periférica (forma no complicada).

1. Internista, Departamento de Medicina del Hospital "Victor Ramos Guardia" (HVRG), Huaraz. Profesor Asociado en la Universidad Nacional de Ancash "Santiago Antunez de Mayolo" (UNASAM).

2. Enfermera Jefe del Departamento de Emergencia del HVRG de Huaraz.

3. Hematólogo Clínico. Profesor Asociado de la UNASAM

4. Internista Departamento de Medicina del HVRG, Huaraz.

5. Internista, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del HVRG, Huaraz.

Correspondencia:

Douglas López de Guimaraes: Apartado Postal: 75, Huaraz. Teléfono: 72-3048



Algunos pacientes evolucionan en forma tórpida, incluso con bartonela negativo en el frotis de sangre periférica, con aparición de nuevos síntomas y signos clínicos que comprometen a diversos órganos y sistemas corporales (forma complicada). En unos se observa la presencia de nuevos procesos infecciosos sobreagregados y/o reactivación de infecciones latentes (complicación infecciosa). Otros casos evolucionan a un proceso patológico caracterizado por un estado inflamatorio persistente en el cual no se aíslan gérmenes por los medios ordinarios de cultivo, los reactantes de fase aguda persisten positivos, se afectan diversos órganos de la economía y el proceso puede conducir al compromiso multisistémico (complicación no infecciosa)⁽¹⁰⁻¹²⁾. En la bartonelosis aguda las complicaciones se presentan entre 49,6% y 67,6%, y del 32,8% al 35,3% son de tipo infeccioso y del 16,8% al 32,4%, no infecciosas; la letalidad hospitalaria varía entre 8,8% y 9,2%^(13,14). Un estudio reciente reportó que el estado mental alterado, anasarca y petequias se asociaron significativamente con mortalidad en el análisis univariado, pero la asociación se observó sólo con anasarca y petequias en el análisis multivariado⁽¹³⁾. Entonces, la bartonelosis aguda es una infección bacteriémica que cumple con la concepción fisiopatológica actual de la sepsis, definida como un proceso inflamatorio no controlado asociado a inmunosupresión⁽¹⁵⁾.

El compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad de Carrión (neurobartonelosis) es un parámetro clínico de gravedad (forma grave complicada), se observa del 11% al 27% en individuos que hacen la fase hemática aguda⁽¹⁰⁾ y la letalidad es elevada, puede alcanzar el 60% en los que hacen coma⁽¹⁶⁾. Generalmente se le ha reportado en forma de casos clínicos aislados. De las nueve historias clínicas recolectadas por Daniel A. Carrión, en la número VI titulada “Verruga probable en las meníngeas”, se narra el caso de un niño de 11 años natural de Ayacucho que ingresó al Hospital 2 de Mayo el 9 de abril de 1885 por presentar palidez, cefalea, fiebre, vómitos, respiración difícil, estado comatoso, relajación muscular, pupilas ligeramente dilatadas, hiperestesia de abdomen y esplenomegalia; asociado a epistaxis y lesiones verrucosas. Al tercer día se observó con mayor claridad los síntomas meningíticos y falleció a los ocho días del ingreso⁽¹⁷⁾. Carrión planteó que la erupción verrucosa en las meninges dio lugar a la inflamación de la serosa cerebral ocasionando la muerte del niño, lamentando que no pudiera hacerse la necropsia que pudo aclarar el problema.^(17,18) Esta hipótesis fue comprobada en la autopsia de un verrucoso, en 1889, por Quiroga y Mena quienes por primera vez hablan de trastornos de la sensibilidad, de la motilidad y del sensorio que ocurre en el curso de la enfermedad de Carrión⁽¹⁹⁾.

La *Bartonella bacilliformis* puede atacar cualquier parte del neuroeje, de sus meninges y del sistema nervioso periférico⁽²⁰⁾. En la literatura antigua se ha descrito la presencia de verrugas en el cerebro, meninges y plexos coroideos, síntomas meningoencefálicos, encefalopatía, meningitis, síndrome coreico, pa-

resia, cuadriparesia transitoria, paraplejía espástica, hemiplejía, encefalitis extrapiramidal, ataques epilépticos, amaurosis, mielitis, hemorragia cerebral, ataxia cerebelosa, afasia, compromiso de pares craneales, parkinsonismo, hipertermia; asociado a una sintomatología clínica muy variada y polimorfa.^(17,19-21)

Piérola, en 1903, llamó ‘vesania verrucosa’ a los episodios psicóticos asociados a la enfermedad de Carrión⁽¹⁰⁾. Según Monge y Mackehenie⁽²⁰⁾, en ocasiones la bacteria ejerce una acción preponderante sobre el sistema nervioso originando sintomatología neurológica, otras veces las lesiones del aparato hematopoyético preceden a las nerviosas y finalmente, hay casos en que la neuropatía es el episodio final de la enfermedad de Carrión.

Lastres menciona que el cuadro clínico de la neurobartonelosis es variado, presentándose síntomas aislados y síndromes definidos⁽¹⁹⁾. Entre los síntomas señala el tremor, trastornos del tono muscular, sensitivos, sensoriales, reflejos y psíquicos. Entre los síndromes cerebrales destaca las formas hipertensiva, convulsiva, piramidal, extrapiramidal, meníngea, psíquica, encefálica, mixtas, asintomáticas y lesiones de algunos pares craneales, además localizaciones medulares y periféricas. Indica que las formas cerebrales más frecuentes son la meningoencefálica y la convulsiva, pero enfatiza que cualquier zona del cerebro puede estar afectada, produciendo los cuadros clínicos más variados. En la anatomía patológica se observa lesiones en los endotelios, trombosis oclusiva, tromboangieítis obliterante y presencia de nódulos glióticos. Con respecto a la patogenia, Lastres menciona que las lesiones degenerativo exudativas de los capilares cerebrales, su extensión y situación son los responsables de los variados cuadros clínico neurológicos, teniendo un rol asociado a la anoxia. El tratamiento antibiótico permite controlar la infección bartonelósica y mejora el cuadro neurológico, cuando las lesiones no son muy extensas y en órganos vitales⁽¹⁹⁾.

Delgado⁽²²⁾, relata que Trelles JO, entre 1955 y 1973, describe signos de meningitis, convulsiones, parálisis de nervios craneales VI y VII, hemiplejía, paraplejía, encefalitis, estupor y coma. Abalán RY en 1984, señala el compromiso meningoencefálico, síndrome piramidal Babinski positivo, convulsiones y coma⁽²²⁾. Espinoza en 1987 hizo un estudio sobre bartonelosis aguda en niños y halló que 23%^(9, 39) presentaron compromiso neurológico; los que fallecieron hicieron edema cerebral y hernia de las amígdalas cerebelosas, demostrado por necropsia⁽²³⁾. Acosta, en 1988, estudió pacientes con enfermedad de Carrión en fase anémica procedente de cuatro hospitales de Lima, encontró que en el 18% de casos^(20, 113) se identificó algún grado de compromiso neurológico, el cual mostró evidencia de daño encefálico difuso en todos, siendo la presentación meningoencefálica la más frecuente⁽¹⁶⁾. Asimismo, halló que la presencia del síndrome convulsivo, patrón respiratorio anormal y ataxia, fueron signos de mal pronóstico durante la evolución. La letalidad fue 30%^(6, 20), pero alcanzó el 60% en los que hicieron coma; hubo situaciones precipitantes (compromiso de otros sistemas corporales) en el



50% de los decesos. También observó que el tratamiento antibiótico no impidió el desarrollo de neurobartonelosis y la supervivencia tuvo relación, entre otros factores, con la administración de esteroides para el tratamiento del edema cerebral⁽¹⁶⁾. En la necropsia de los fallecidos se halló edema cerebral, congestión aguda, hernia transtentorial y de las amígdalas cerebelosas. Al microscopio se comprobó infiltrado celular inflamatorio perivascular, nódulos glióticos en la meninge, parénquima, plexos coroideos, neuronas con signos de degeneración edematosa e isquemia⁽²²⁾.

Maguiña en 1996 reportó 68 pacientes con bartonelosis aguda, hallando que el 26,5% hizo compromiso neurológico detectable⁽²⁴⁾. Los signos neurológicos más importantes fueron somnolencia, fondo de ojo anormal, Babinski bilateral, síndrome convulsivo, coma y signos meníngeos. Delirio, síndrome cerebeloso, coma y convulsiones tuvieron mayores porcentajes de muerte. La letalidad general de la serie fue 8.8% y los factores clínicos asociados en forma estadísticamente significativa a letalidad fueron: delirio, coma, anasarca y dificultad respiratoria⁽²⁴⁾.

A pesar de su relativa frecuencia y alta mortalidad, los estudios sobre neurobartonelosis son escasos en el Perú y, para nuestro conocimiento, no existen en Ancash. Trabajar más de quince años en el hospital de referencia del Callejón de Huaylas (zona endémica) ha permitido observar muchos casos graves de bartonelosis aguda y nos ha llamado la atención el severo compromiso del sistema nervioso central en el 22% de pacientes atendidos⁽¹⁴⁾, hecho que motivó un breve resumen inicial sobre este importante problema de salud regional⁽²⁵⁾. El objetivo de este trabajo es caracterizar el compromiso neurológico asociado a la enfermedad de Carrión, con el propósito de estudiar algunos aspectos epidemiológicos y clínicos relevantes, y determinar su evolución, complicaciones y letalidad en el medio andino. El reporte puede contribuir al reconocimiento temprano y manejo adecuado de esta letal complicación de la enfermedad de Carrión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo en base a 17 casos de bartonelosis aguda que hicieron compromiso neurológico establecido y que se presentaron consecutivamente al Hospital 'Víctor Ramos Guardia' de Huaraz entre 1998 y el 2003. Todos los casos se confirmaron mediante el frotis de sangre periférica positivo para *Bartonella*. Representan el 18,9% del total de casos registrados^(17,90) con frotis positivo y que son seguidos desde hace seis años.

Se definió neurobartonelosis (disfunción cerebral o encefalopatía bartonelósica), como un estado mental alterado con anomalías conductuales o cognitivas, asociados o no con signos neurológicos focales y/o convulsiones, en un paciente con diagnóstico definido de bartonelosis aguda⁽²⁶⁾. El compromiso de conciencia se evaluó de acuerdo a la escala de Glasgow.

Se consideró complicación tanto a las derivadas por la misma enfermedad, como las producidas por infecciones agregadas. En

el primer grupo se consideró al evento que forma parte de la historia natural de la enfermedad y, por tanto, tuvo la misma etiología; en el segundo, a la enfermedad de otra etiología⁽¹¹⁾.

En una ficha diseñada por los autores, se recogió toda la información relevante sobre datos demográficos, epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y terapéutico para cada caso estudiado. Para el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva.

Se presenta el resumen epicrítico de cuatro casos, con el objetivo de mostrar el variado comportamiento clínico y la severidad del compromiso neurológico en la enfermedad de Carrión.

Caso 1

Varón de 24 años, natural y procedente de Huaraz, conviviente, trabaja como jardinero en Caraz. Refiere hace 15 días cefalea y disminución de la agudeza visual; hace un día la cefalea se hace más intensa, luego hace convulsiones tónico clónicas generalizadas y coma por lo que su esposa lo trae a Emergencia el 4 de febrero de 1999, ingresando en camilla. No antecedentes de enfermedades aguda y/o crónicas. Al examen: presión arterial, 130/80 mmHg; frecuencia cardíaca, 110 por minuto; frecuencia respiratoria, 26 por minuto; temperatura, 38,8°C; en coma, Glasgow, 8; pálido, febril, convulsionado, rigidez corporal, pupilas isocóricas y reactivas; Babinski positivo bilateral; no signos meníngeos; abdomen espástico; pulmones y cardiovascular normales. Ingresa como estatus convulsivo de etiología a determinar.

El 4/2/99: Hemoglobina, 8,7 g/dL; hematocrito, 25%; leucocitos, 17 900/mm³; glucosa, 124 mg/dL; creatinina, 1,8 mg/dL; examen de orina, análisis de gases arteriales, electrolitos, radiografía del tórax y cráneo dentro de los límites normales. Punción lumbar: líquido cefalorraquídeo cristal de roca a goteo rápido; leucocitos, 68/mm³ a predominio de mononucleares; glucosa, 74 mg/dL; proteínas, 41 mg/dL; hematíes, 69/mm³; no hay crenocitos. Gram: no se observó gérmenes.

El 5/2/99. Hemoglobina, 7,1 g/dL; hematocrito, 23%; frotis, bartonela positivo, 65%, cocobacilar; velocidad de sedimentación globular, 70 mm/h (Westergreen); aglutinaciones negativas.

El paciente despierta luego de 48 horas, desorientado, confuso, con alucinaciones nocturnas, rigidez generalizada y excitación psicomotriz. Refiere visión borrosa al despertarse por la mañana y diplopía; fondo de ojo: normal. Fue intubado y pasó a la UTI, se administró dos unidades de sangre, manitol, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, ceftriaxona, cloranfenicol y penicilina.

Se recuperó sin secuelas, el 23-02-99 fue *Bartonella* negativo en el frotis, luego de 18 días de tratamiento antibiótico. Dos días después salió de alta, asintomático y sin secuelas.

Caso 2

Varón de 12 años, natural y procedente de Yungay, estudiante, transferido del Hospital de Yungay. El padre refiere que desde hace 7 días el niño presenta cefalea leve que luego se hace más



intensa y constante, un día después nota alza térmica, vómitos y dolor abdominal inespecífico, por lo que acude al hospital, donde es hospitalizado durante cinco días. Se administra cloranfenicol y penicilina intravenoso, pero desde hace dos días se muestra agitado, luego convulsiona y pierde el conocimiento; por lo que es transferido a Huaraz el 2/12/2000. Tiene 10 hermanos referidos como sanos.

Al examen: presión arterial, 110/80 mmHg; frecuencia cardiaca, 120 por minuto; frecuencia respiratoria, 36 por minuto; temperatura, 38,5°C; peso, 36 kg. Varón adolescente en coma, febril, pálido; Glasgow, 8; pupilas anisocóricas; edema palpebral bilateral, con petequias en cara y tórax. Tendencia a la desviación conjugada de la mirada a la derecha; esbozo de Babinski izquierdo; no signos meníngeos. Pulmones y cardiovascular normales.

El 2/12/00: Hemoglobina, 9,3 g/dL; hematocrito, 30%; leucocitos, 20 900 por mm³; velocidad sedimentación globular, 55 mm/h (Westergreen); plaquetas, 220 000 por mm³. Frotis, bartonella positivo, 80% cocobacilar. Glucosa, 148 mg/dL; urea, 95 mg/dL; creatinina, 2,10 mg/dL. Punción lumbar: cristal de roca a goteo rápido; leucocitos, 4 por mm³; glucosa, 55 mg/dL; proteínas, 14 mg/dL; hematíes, 2 por mm³. Gram: no se observó gérmenes.

El paciente es intubado y pasa a la UCI, hace status convulsivo refractario, petequias en todo el cuerpo, anasarca, falla renal aguda, hipotensión severa y en coma. Se administró sangre (2 unidades), manitol, dexametasona, diazepam, fenitoína, fenobarbital, lidocaína, cloranfenicol, penicilina, ceftriaxona, monitoreo hemodinámico, soporte inotrópico y ventilación mecánica. Falleció cinco días después, con Bartonella positivo en el frotis de sangre periférica a pesar del tratamiento antibiótico triple.

Caso 3

Varón de 18 años, natural y procedente de Yungay, agricultor, transferido del Hospital de Yungay. Ingresó por Emergencia el 6/7/2001 porque hace 7 días refiere malestar general, cansancio, debilidad, alza térmica, palidez progresiva, sudoración nocturna y cefalea. Dos días antes del ingreso aumenta la palidez, fiebre, mareos a la deambulación y vómitos.

Al examen: presión arterial, 100/60 mmHg; frecuencia cardiaca, 104 por minuto; frecuencia respiratoria, 28 por minuto; temperatura, 36,7°C; peso, 51 kg. Lúcido, pálido, hipoactivo, facies inexpresiva, leve ictericia de escleras, adenopatía axilar e inguinal. Pulmones y cardiovascular no contributorios. Abdomen, hepatoesplenomegalia. Glasgow, 15.

El 6/7/01: Hemoglobina, 6,8 g/dL; hematocrito, 24%; leucocitos, 9 800 por mm³; plaquetas, 220 000 por mm³; PCR, positivo. Frotis: bartonella positivo, 80% bacilar. El 10/7/01. VIH (Elisa), serología para toxoplasma y Western blot para neurocisticercosis: negativos. El 12/7/01: TAC de cerebro normal. En la evolución, hace status convulsivo; Glasgow, 7, del 6 al 10/7/01.

Se controla las convulsiones con tiopental sódico, hace anasarca con derrame pericárdico, mejora el Glasgow hasta 12-13, pero

se observa equimosis y petequias, hace hematemesis y melena, con TP y TPT muy prolongados (no se mide fibrinógeno en el hospital), anemia aguda, el frotis aún continúa positivo para bartonella (4%, cocoide); fallece catorce días después. En este caso observamos que el paciente mejora del cuadro neurológico, pero fallece por compromiso de otros sistemas corporales.

Caso 4

Varón de 14 años, natural y procedente de Yungay, estudiante, transferido del Hospital de Caraz. Hace 35 días, su padre de 38 años estuvo hospitalizado en Huaraz por neurobartonelosis, anasarca y derrame pericárdico, salió de alta recuperado. Desde hace 20 días presenta malestar general, decaimiento, alza térmica. Hace 8 días se agrega cefalea, dolores osteomusculares y dolor abdominal. Hace 5 días se le diagnostica bartonelosis aguda en Yungay, se transfiere a Caraz, donde le transfunden una unidad de sangre y administran ciprofloxacino y cloranfenicol; al recibir ceftriaxona presenta convulsiones y pápulas evanescentes en tórax; es transferido a Huaraz el 8-8-2003. Al examen: presión arterial, 90/70 mmHg; frecuencia cardiaca, 82 por minuto; frecuencia respiratoria, 24 por minuto; temperatura, 38°C; peso, 41 kg. Varón adolescente, postictal, pálido, febril, tendencia al sueño, pupilas isocóricas y fotorreactivas, no rigidez de nuca ni signos meníngeos. Glasgow, 13-14. No edemas, ictericia ni adenopatías.

Datos auxiliares: Hemoglobina, 8,9 g/dL; leucocitos, 26 000 por mm³; plaquetas, 136 000 por mm³; PCR positiva. Frotis: bartonella positivo, 100% bacilar. Radiografía de tórax, glucosa, urea y creatinina normales.

Se hospitaliza en el servicio de Medicina; dos días después hace status convulsivo, hipertermia (42° C) y queda en coma, con Glasgow: 7. Pasa a la UCI donde presenta anasarca, derrame pericárdico que requirió pericardiocentesis evacuadora (315 mL), disfonía, edema de glotis, tuberculosis pulmonar y cuadriplejía. Recibió tratamiento con ceftriaxona, cloranfenicol, ciprofloxacino, corticoides, manitol, fenobarbital, fenitoína, anestesia general con tiopental sódico por tres días, traqueostomía, pericardiocentesis y terapia de medicina física y rehabilitación. Además se administró cuatro unidades de sangre, 16 unidades de plasma y tratamiento específico. A los 25 días del tratamiento antibiótico el frotis fue negativo para bartonella; el paciente se recuperó sin secuelas y salió de alta el 20/9/03.

RESULTADOS

El 76,5% (13) fue de sexo masculino y era nativo de áreas verrucosas. Todos los casos procedían del área endémica, especialmente del Callejón de Huaylas y el 88,2% era agricultor y estudiante. Se observó neurobartonelosis durante todo el año, siendo más frecuente en el primer trimestre (enero, febrero y marzo). Durante los primeros seis meses del año se observó el 65% de casos. Se halló antecedente patológico en el 29,4% de casos: tres pacientes con alcoholismo crónico y dos casos con un familiar directo (her-

**Tabla 1.** Datos epidemiológicos relevantes

Datos epidemiológicos relevantes	N	%
• Procedente de área endémica	17	100,0
- Yungay	8	47,1
- Caraz	5	29,4
- Carhuaz	3	17,6
- Huánuco (Huacaybamba)	1	5,9
• Nativos de área endémica:	13	76,5
• Ocupación		
- Agricultor	10	58,8
- Estudiante	5	29,4
- Jardinero	1	5,9
- Preescolar	1	5,9
• Época del año		
- Primer trimestre	6	35,3
- Segundo trimestre	5	29,4
- Tercer trimestre	2	11,8
- Cuarto trimestre	4	23,5

mano y padre) que habían desarrollado bartonelosis aguda sintomática en las semanas previas. Tabla 1.

Los pacientes fueron jóvenes (edad media, 22 años), con tiempo de enfermedad corto (15 días); presión arterial normal, algo taquicárdicos (frecuencia cardíaca media, 104/min), polipneicos (frecuencia respiratoria media, 26/min) y con fiebre moderada (temperatura media, 38°C). Tenían anemia severa (hemoglobina media, 7,4 g/dL); índice parasitario elevado (media, 78%) generalmente con formas cocoides o cocobacilares; leve leucocitosis (media, 13 200 por mm³); con compromiso de conciencia moderada durante el ingreso (Glasgow media, 12), pero que se agravó en la evolución (media, 9). Tabla 2.

La Tabla 3 revela la multiplicidad de síntomas y signos clínicos generales que se observaron. Los reactantes de fase aguda, cuando se midieron, fueron positivos en todos los casos.

Tabla 2. Datos clínicos relevantes

Datos clínicos relevantes	Mediana	Rango
• Edad (años)	22	(2-60)
• Tiempo de enfermedad (días)	15	(7-30)
• Presión arterial sistólica (mmHg)	100	(70-130)
• Presión arterial diastólica (mmHg)	70	(30-80)
• Frecuencia cardíaca (min)	104	(82-160)
• Frecuencia respiratoria (min)	26	(21-52)
• Temperatura corporal (°C)	38,0	(36-40)
• Dosaje de hemoglobina (g/dL)	7,4	(4,4-9,9)
• Índice parasitario (%)	78	(3-100)
• Recuento de leucocitos (/mm ³)	13 200	(2 400-26 200)
• Glasgow al ingreso	12	(4-15)
• Glasgow en la evolución.	9	(3-13)
• Tiempo de hospitalización (días)	10	(1-42)

Tabla 3. Síntomas y signos clínicos

	N	%
Síntomas		
• Palidez	17	100,0
• Sensación de alza térmica	17	100,0
• Trastorno del SNC	17	100,0
• Cefalea	15	88,2
• Náuseas / vómitos	10	58,8
• Dolor abdominal	9	52,9
• Dolores osteomusculares	8	47,1
• Hiporexia	7	41,2
• Astenia	5	29,4
• Sensación de disnea	5	29,4
• Diarrea aguda	1	5,9
• Epistaxis	1	5,9
• Hipo	1	5,9
• Disminución de la agudeza visual	1	5,9
Signos		
• Anemia	17	100,0
• Fiebre	15	88,2
• Síndrome edematoso	12	70,6
• Derrame pericárdico	10	58,8
• Hepatomegalia	10	58,8
• Ictericia	9	52,9
• Síndrome ascítico	8	47,1
• Esplenomegalia	7	41,2
• Edema pulmonar no cardiogénico	6	35,3
• Linfadenopatía	3	17,6
• Edema de retina	3	17,6
• Petequias	2	11,8
• Proteína C reactiva positiva	11/11	100,0
• VSG. elevada (> 30 mm/h)	9/9	100,0
• Hipoalbuminemia (≤ 3/dl)	9/11	81,8

La Tabla 4 presenta los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR). En el 76,5% de casos en que se hizo punción lumbar se encontró ligero aumento de los leucocitos a predominio mononuclear, con glucosa y proteínas dentro de límites normales, pero con presencia de hematías. La tinción Gram y el cultivo fue negativo en todos los casos; no se hizo cultivo para bartonella.

En la Tabla 5 se expresan los diferentes signos neurológicos observados y su relación con el pronóstico, en cuanto a la letalidad durante la evolución. La presencia de anisocoria, signo de Babinski y convulsiones persistentes; se asociaron porcentualmente a mayor letalidad.

Tabla 5. Estudio del líquido cefalorraquídeo, en 13 casos.

Parámetros estudiados	Mediana	Rango
• Leucocitos (xmm ³)	9	(2 - 1026)
• Glucosa (mg./dl.)	69	(55 - 131)
• Proteínas (mg./dl.)	31	(8 - 96)
• Hematías (xmm ³)	9	(0 - 2304)

**Tabla 6.** Signos neurológicos y letalidad

Signos neurológicos	Ingreso	Evolucion	Fallecidos	%
• Desorientación	8	4	2	16,7
• Convulsiones	7	6	5	38,5
• Coma	5	3	2	25,0
• Signos meníngeos	5	3	2	25,0
• Somnolencia	3	4	2	28,6
• Excitación psicomotriz	2	5	2	28,6
• Anisocoria	1	3	3	75,0
• Hemiparesia	—	3	1	33,3
• Ataxia	2	1	1	33,3
• Signo de Babinski	2	1	2	66,7
• Fondo de ojo anormal	1	2	1	33,3
• Movimientos involuntarios	1	2	—	—
• Cuadriplejía postUCI	—	1	—	—

+ Algunos pacientes tuvieron más de una manifestación neurológica.

En la Tabla 6 se presenta la patología concomitante y el pronóstico en relación a la neurobartonelosis. Todos hicieron compromiso orgánico múltiple y se observó alta letalidad en relación a la presencia de falla renal aguda (100%), compromiso hepático (75%), edema pulmonar no cardiogénico (50%), síndrome edematoso (41,7%) y derrame pericárdico (40%).

En la Tabla 7 se observa si existen diferencias entre algunas variables clínicas, entre los casos vivos y fallecidos por neurobartonelosis. En general, se halló que los individuos que fallecieron eran de mayor edad, tenían menos tiempo de enfermedad, recuento de leucocitos más elevado, Glasgow al ingreso más bajo y la hospitalización fue muy breve. En los 10 casos que sobrevivieron, la mediana para la negativización del frotis para bartonella fue 14,5 días (5-25); mientras que en los 7 fallecidos, el frotis de sangre periférica fue aún positivo para bartonella al momento del deceso. La letalidad de la serie fue 41,2% (7/17).

Tabla 7. Patología concomitante y pronóstico en 17 casos

Patología concomitante	N	%	Fallecidos	%
• Síndrome edematoso	12	70,6	5	1,7
• Derrame pericárdico	10	58,8	4	40,0
• Edema pulmonar no cardiogénico	6	35,3	3	50,0
• Compromiso hepático	4	23,5	3	75,0
• Falla renal aguda	3	17,6	3	100,0
• Proceso infeccioso agregado	3	17,6	0	—
• Tuberculosis pulmonar	1			
• Brucelosis aguda	1			
• Giardiasis:	1			
• Coagulopatía de consumo	1	1		
• Arritmia cardíaca	1	—		
• Hipokaliemia	1	—		
• Hemorragia digestiva alta	1	—		

Tabla 8. Datos clínicos, según la mediana entre vivos y fallecidos

	vivos (N= 10)	fallecidos (N= 7)
• Sexo masculino	70%	85,7%
• Nativo de área endémica	80%	71,4%
• Edad (años)	22	25
• Tiempo de enfermedad (días)	17,5	15
• P.A. Sistólica (mmHg)	90	110
• P.A. Diastólica (mmHg)	65	70
• Frecuencia cardíaca (x min.)	103,5	104
• Frecuencia respiratoria (x min.)	26	28
• Temperatura corporal (°C).	38.4	38
• Hemoglobina (g/dl)	7,6	7.0
• Índice Parasitario (%)	72,5	78.0
• Recuento de Leucocitos (x mm ³)	11 450	20 900
• Glasgow al ingreso	13	11
• Glasgow en la evolución	9	9
• Frotis negativo al alta	100%	0%
• Tiempo de hospitalización (días)	15	2

DISCUSIÓN

Estudios recientes de base poblacional reportan que la infección por *B. bacilliformis* tiene un amplio espectro de enfermedad clínica y, en la comunidad, generalmente está asociada a síntomas leves con escasa o nula mortalidad^(27,28). Sin embargo, no ocurre así en el hospital donde se reciben casos graves y complicados, referidos de todas las áreas verrucosas de la sierra de Ancash. En el Hospital 'VRG' de Huaraz, el compromiso neurológico en la enfermedad de Carrión se observó en el 20% de los casos y asociado a injuria de otros órganos y sistemas corporales, en un contexto de respuesta inflamatoria sistémica y la letalidad es elevada, 41,2%. El individuo puede iniciar la enfermedad con compromiso encefálico (Caso 1), pero es más frecuente que el síndrome neurológico se instale durante la evolución del proceso infeccioso (Casos 2, 3 y 4). Incluso, cuando se observa buena evolución clínica y bacteriológica del paciente hospitalizado.

En forma similar a la enfermedad de Carrión, neurobartonelosis se presenta durante todo el año, es más frecuente en el primer trimestre (época de lluvias), en el sexo masculino, también afecta a nativos y es importante el hallazgo en dos casos con familiar directo con enfermedad reciente (Tabla 1). Este dato concuerda con estudios poblacionales realizados en Caraz (Ancash), en los que la densidad de casos en el núcleo familiar fue una variable asociada con el riesgo de infección bartonelósica⁽²⁸⁾. De ahí la importancia de la vigilancia comunitaria centrada en los contactos familiares de los casos diagnosticados (hogares de los casos incidentes) y del tratamiento precoz de los pacientes sintomáticos, que pueden disminuir al reservorio humano de la infección⁽²⁸⁾.

El tiempo de enfermedad en la fase aguda puede ser prolongada, pero en la neurobartonelosis es más corto, 15 días. Los individuos fueron jóvenes (mediana: 22 años), en general se observa-



ron al inicio estables; se presentaron con fiebre moderada, anemia severa, índice parasitario elevado y leve leucocitosis asociados a compromiso de conciencia moderado al ingreso, que se agravó durante la hospitalización (Tabla 2). La presentación clínica fue muy polimorfa con múltiples síntomas y signos caracterizados por anemia, fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, síndrome edematoso, hepatomegalia, ictericia, dolor abdominal y dolor osteomuscular (Tablas 3 y 4). En la neurobartonelosis se expresan todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Carrión⁽²²⁾. Se ha reportado que en la zona endémica de Caraz, las artralgias y la hiporexia son síntomas importantes de bartonelosis, tanto en la forma hemática como en la eruptiva⁽²⁹⁾.

Llama la atención la presencia del síndrome edematoso en el 71% de casos, derrame pericárdico en el 59%, reactantes de fase aguda positivo en el 100% e hipoalbuminemia en el 82% (Tabla 4). La interacción de bartonella con las células del endotelio vascular lleva al reordenamiento del citoesqueleto e invasión bacteriana; nueva regulación de las moléculas de adhesión que incrementa la migración y adhesión de leucocitos (fenotipo inflamatorio); estimulación de la señalización angiogénica con proliferación endotelial y formación de tumores vasoproliferativos (verruca peruana)⁽³⁰⁾. La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por *B. bacilliformis* producirá inflamación de serosas, anasarca y exudado, debido al paso transendotelial de la albúmina plasmática al espacio intersticial, a nivel de la microvasculatura⁽³¹⁾.

La punción lumbar se realizó en el 76,5% de casos. El LCR salió a goteo rápido (no se midió); la glucorraquia y proteinorraquia tuvieron la mediana dentro de valores normales; los leucocitos ligeramente aumentados (predominio de mononucleares), y presencia de hematíes (Tabla 5). El gram del LCR mostró ausencia de gérmenes en todos los casos y, por motivos logísticos, no se cultivó la bartonella. Los signos neurológicos se evaluaron al ingreso y durante la evolución en hospitalización para cada caso estudiado. Se observó que el 76,5% hizo convulsiones; 70,5%, desorientación; 47,1%, coma y signos meníngeos; 41,2%, somnolencia y excitación psicomotriz; 23,5%, anisocoria; 17,6%, hemiparesia, ataxia, Babinski, fondo de ojo anormal y movimientos involuntarios (Tabla 6). La anisocoria, signo de Babinski y síndrome convulsivo persistente se asociaron a letalidad alta.

La injuria cerebral en la neurobartonelosis probablemente es multifactorial. La *B. bacilliformis* puede causar daño cerebral directo (se le ha aislado del LCR) o indirecto (activación de mediadores proinflamatorios). El proceso cerebral hipóxico debido a la anemia aguda severa, estado que debe revertirse mediante la transfusión sanguínea. Generalmente los pacientes desarrollan compromiso metabólico severo que incluye función orgánica alterada, sepsis, disturbios hidroelectrolíticos y ácido-base, glucemias anormales, hipoxemia, fiebre e inflamación persistente. Maguiña⁽²⁴⁾ relata el caso de un varón de 20 años nativo de Ancash que ingresó lúcido y en la evolución desarrolló ataxia, convulsiones y coma; falleciendo sin recuperar la conciencia. La TAC

reveló edema cerebral y colapso ventricular; se aisló *B. bacilliformis* del LCR y la autopsia mostró cerebritis con edema cerebral severo^(13,24). En la necropsia se observó el cerebro con edema y congestión complicado con hernia transtentorial y de las amígdalas cerebelosas. El estudio histológico reveló reacción inflamatoria perivasculosa, presencia de nódulos glióticos en meninges, parénquima subependimario y plexos coroideos; degeneración, edema e isquemia de las células nerviosas⁽²⁴⁾. Los pacientes con neurobartonelosis fallecen por edema cerebral severo, hernia transtentorial y de las amígdalas cerebelosas^(16,19,20,24). Por ello, el manejo inicial con sustancias hiperosmolares (manitol) y corticoides (dexametasona) está dirigido a disminuir la presión intracraneal y el edema cerebral.

Por otro lado, se halló patología concomitante en el 100% de casos y comprometía a otros sistemas orgánicos corporales. Los procesos patológicos más frecuentes fueron el síndrome edematoso, derrame pericárdico, edema pulmonar no cardiogénico, compromiso hepático, proceso infeccioso sobregregado y falla renal aguda (Tabla 7). Todos, a excepción de las infecciones, asociados a elevada letalidad. Entonces, los individuos con neurobartonelosis no sólo fallecen por las complicaciones inherentes al severo compromiso neurológico, sino también por las complicaciones de otros órganos y sistemas afectados concomitantemente y/o procesos infecciosos sobregregados. La presencia de reactantes de fase aguda y compromiso mutisistémico indican que el proceso infeccioso inicial ha evolucionado a una enfermedad muy grave, en la que se ha perdido la homeostasis entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ingresando el paciente a un estado de inflamación masiva persistente^(12,31).

En la comparación por la mediana entre casos vivos y fallecidos (Tabla 8), los muertos tuvieron mayor edad, menor tiempo de enfermedad, mayor índice parasitario, elevado recuento de leucocitos, menor Glasgow al ingreso y menos tiempo de hospitalización. Los pacientes que sobrevivieron tuvieron frotis negativo para bartonella al alta; pero que permaneció positivo durante la hospitalización por un período de 15 días (5 a 25), a pesar de la administración de dos y tres antibióticos (¿resistencia?). Todos los casos letales aún tenían el frotis de sangre positivo para bartonella, al momento de su deceso. La impresión clínica es que mientras más grave y complicado se encuentra el paciente, mayor tiempo permanecerá la bacteria en la sangre y requerirá mayor duración del tratamiento antibiótico para lograr negativizar la bacteriemia; hasta 25 días en un caso (Caso 4).

En general, el tratamiento consistió en transfusión sanguínea (dos unidades en la mayoría), administración de oxígeno, dos o tres antibióticos (penicilina, cloranfenicol, ceftriaxona y/o ciprofloxacino), manejo del edema cerebral con manitol y dexametasona a altas dosis, y cuando se necesitó; transfusión de plasma (hasta 16 unidades en un caso), monitoreo hemodinámico, soporte inotrópico y ventilación mecánica en la UCI del hospital. El síndrome convulsivo se trató con diazepam, midazolam, fenitoína,



fenobarbital a dosis plenas; en los casos refractarios, se usó anestesia general con tiopental sódico. Es muy importante la evaluación médica y de enfermería continua, dado que las complicaciones y patología concomitante aparecen durante la evolución del paciente hospitalizado. Los principales criterios para el alta fueron la mejoría del cuadro clínico con gran disminución o resolución de los síntomas y signos de ingreso, así como el frotis negativo para bartonella en dos oportunidades. A pesar de la gravedad y del compromiso multisistémico, si el individuo se recupera, lo hace generalmente sin secuelas neurológicas ni de otros sistemas corporales. Por ello, los casos de neurobartonellosis deben recibir el apoyo necesario y cuanto se requiera para el tratamiento completo, dado que es un proceso infeccioso agudo y severo, pero potencialmente recuperable íntegramente.

El diagnóstico inicial precoz, el tratamiento temprano y la evaluación médica continua durante todo el proceso de enfermedad, en especial las primeras 72 horas del ingreso, son críticos en casos de neurobartonellosis y enfermedad grave complicada. Es necesario el monitoreo clínico de las funciones vitales, diuresis, peso, saturación de oxígeno por oximetría de pulso y valoración del estado de conciencia mediante la escala de Glasgow. La evolución médica debe ser constante, tres o cuatro veces al día, con el objeto de detectar y reconocer las complicaciones asociadas; estos pacientes deben ser notificados al equipo médico de guardia diurna y nocturna. Asimismo, asegurar los exámenes auxiliares necesarios para identificar la injuria multiorgánica, el tratamiento completo tanto de antibióticos, sangre y hemoderivados, así como de toda la medicación necesaria que se requiera para hacer frente a este formidable proceso infeccioso complicado.

Las investigaciones clínicas deben continuar caracterizando mejor las complicaciones infecciosas y no infecciosas de la bartonellosis aguda grave, en especial neurobartonellosis y compromiso multisistémico. Debe ensayarse terapias novedosas basadas en estudios genéticos de la bacteria, que incluya vacunas⁽³²⁾; determinar los patrones bacterianos de sensibilidad y resistencia antibiótica, según las áreas verrucosas⁽³³⁾; evaluar el uso de corticoides en el choque séptico y falla orgánica múltiple. En el contexto de la nueva inmunología⁽³⁴⁾, retomar el estudio del patrón de respuesta inmunológica del huésped humano, hiper vs hipoactivación y el estadio preciso de la respuesta inflamatoria⁽³⁵⁻³⁷⁾. Buscar nuevos marcadores bioquímicos que puedan predecir las complicaciones agudas graves, y el riesgo de morir, tal como la evaluación de citoquinas pro y antiinflamatorias⁽³⁸⁾. Se debe continuar estudiando el impacto de los cambios climáticos sobre la epidemiología de la bartonellosis⁽³⁹⁾; también a nivel comunitario se necesitan métodos diagnósticos rápidos, sensibles y específicos que permitan la detección precoz no sólo del caso agudo sintomático, sino también del reservorio humano asintomático⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Un texto de microbiología decía "si es cierto que la realidad supera la ficción, esto puede aplicarse en la enfermedad de Carrion⁽⁴³⁾". Esto es verdad, en las áreas endémicas del Calle-

jón de Huaylas y los Conchucos en Ancash con la bartonellosis aguda grave complicada asociada a neurobartonellosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Neves-Ferreira PE, et al. What do we (not) know about the human bartonellosis? *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 1-6.
2. Maguiña C. Las viejas y nuevas Bartonellas: una enfermedad emergente mundial. *Acta Med Peruana* 2001; 18: 122-132.
3. Maguiña C. Bartonellosis o Enfermedad de Carrion. Nuevos aspectos de una vieja enfermedad. Lima, AFA Editores Importadores, 1998.
4. Pachas-Chávez PE. Enfermedad de Carrion (bartonellosis) en el Perú. Lima, Oficina General de Epidemiología, 2001.
5. Ministerio de Salud. Impacto económico de la enfermedad de Carrion en Ancash. Serie Análisis de Situación de Salud y Tendencias N° 1. Lima, Oficina General de Epidemiología, 2001.
6. Maguiña C, Gotuzzo E. Bartonellosis: new and old. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14: 1-22.
7. Maguiña C, y col. Estudios de nuevas zonas endémicas de bartonellosis humana o enfermedad de Carrion en el Perú. *Acta Med Peruana* 2001; 18: 22-27.
8. Gotuzzo EH. Enfermedades emergentes y reemergentes en el Perú (editorial). *Rev Med Hered* 2002; 13: 37-39.
9. Laughlin LW. Bartonellosis. En Strickland GT, ed. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 8th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 394-398.
10. Ricketts W. Clinical manifestations of Carrion's disease. *Arch Intern Med* 1949; 84: 751-781.
11. Orrego-Puelles J, León-Morán A. Enfermedad de Carrion en Ancash: morbimortalidad, tratamiento y complicaciones, 1979-1983. Tesis Bachiller en Medicina. La Libertad, UNT, 1984.
12. López de Guimaraes D, y col. Enfermedad de Carrion grave complicada: compromiso multisistémico. Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, 1999: 27.
13. Maguiña C, et al. Bartonellosis in the modern era. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 772-779.
14. López de Guimaraes D, y col. Enfermedad de Carrion en Huaraz: 131 casos en fase aguda. Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, agosto de 1999: 115.
15. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150.
16. Acosta-Salazar R. El compromiso neurológico en la enfermedad de Carrion. Estudio de 20 casos en fase anémica. Tesis Bachiller en Medicina. Lima, UPCH, 1988.
17. Medina C, y col. La Verruga Peruana y Daniel A. Carrion. Lima, Imprenta del Estado, 1886: 29-30.
18. Deza-Bringas L, Daniel A. Carrion. Colección Forjadores del Perú. Vol 8. Lima, Editorial Brasa, 1994: 72-73.
19. Lastres JB. Encefalopatías de la verruga peruana. *Anales Facult Med* 1956; 39: 73-104.
20. Monge C, Mackehenie D. Formas neurológicas de la verruga. *Rev Med Per* 1932; 4: 523-550.
21. Odriozola E. La enfermedad de Carrion o verruga peruana. Traducido del francés (Paris, 1898). Lima, Rev San Pol 1944.
22. Delgado-Quiroz A. Enfermedad de Carrion (400-2000 dC). En Salaverry García O, ed. *Historia de la Medicina Peruana Siglo XX*. Tomo II. Lima, Fondo Editorial UNMSM, 2000: 947-1016.
23. Espinoza-Carrillo RD. Bartonellosis aguda en niños. Estudio retrospectivo en el Instituto Nacional de Salud del Niño, 1976-1985. Tesis Bachiller en Medicina. Lima, UPCH, 1987.
24. Maguiña C, Acosta R, Gotuzzo E, y col. Compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad de Carrion. *Rev Neuropsiq* 1996; 59: 3-25.
25. López de Guimaraes D, y col. Neurobartonellosis: 15 casos observados en Huaraz. XII Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima, 31 de octubre al 3 de noviembre del 2002: 53.
26. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-473.
27. Kosek M, Lavarello M, Gilman RH, et al. Natural history of infection with *Bartonella bacilliformis* in a nonendemic population. *J Infect Dis* 2000; 182: 865-872.
28. Chamberlin J, et al. Epidemiology of endemic *Bartonella bacilliformis*: A prospective cohort study in a Peruvian mountain valley community. *J Infect Dis* 2002; 186: 983-990.
29. Tarazona A, y col. Artralgia e hiporexia como síntomas relevantes en la enfermedad de Carrion. VIII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, agosto 2003: 23.
30. Dehio C. Bartonella interactions with endothelial cells and erythrocytes. *Trends Microbiol* 2001; 9: 279-285.
31. Losa-García JE, y col. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Jano* 1998; 15: 47-49.
32. Birtless RJ, et al. Identification of *Bartonella bacilliformis* genotypes and their relevance to epidemiological investigations of human bartonellosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3606-3612.
33. Sobraques M, et al. In vitro susceptibilities of four *Bartonella bacilliformis* strains to 30 antibiotic compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2090-2092.
34. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49 (I) and 108-117 (II).
35. Patrucco R. Estudio de los parámetros inmunológicos en pacientes portadores de la enfermedad de Carrion (bartonellosis humana). *Diagnóstico* 1983; 12: 138-144.
36. Cuadra M, Cuadra L. Enfermedad de Carrion: inoculaciones de seres humanos con *Bartonella bacilliformis*. Una revisión. *Anales Facult Med* 2000; 61: 289-294.
37. Aldrich J, Gross R, Alder M, et al. The effect of acute severe illness on CD4⁺ lymphocyte counts in nonimmunocompromised patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 715-716.
38. Opal SM, DePalo VA. Antiinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.
39. Huaracaya E, y col. Influencia de factores climáticos en la bartonellosis. Ancash y Cusco, 1996-1999. VIII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima, agosto 2003: 18.
40. Henríquez C, Infantes B, Merello J, y col. Identificación de *B. bacilliformis* por métodos moleculares. *Rev Med Hered* 2002; 13: 58-63.
41. Huaracaya E, Infante B, Maguiña C, y col. Identificación de *Bartonella* sp mediante reacción en cadena de la polimerasa y métodos microbiológicos. *Diagnóstico* 2003; 42: 151-153.
42. Maguiña C, y col. Historia natural de la fase eruptiva de la verruga peruana y la importancia de la prueba de western blot, reporte preliminar. *Fol Dermatol Per* 2002; 13: 36-42.
43. Frothingham TE. Bartonella. En Joklik W, Willet H, Amos D, eds. *Microbiología de Zinsser*. 18ª edición en español. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1986: 893-897.